ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. ХИМИЯ, НАУКИ О МАТЕРИАЛАХ, 2024, том 518, с. 32–40

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

УДК 541.64, 66-963

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НАПОЛНИТЕЛЕЙ НА СМАЧИВАЕМОСТЬ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ПОЛИСИЛОКСАНОВЫХ ПЛЕНОК МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

© 2024 г. А. С. Баикин[1,*], Е. О. Насакина[1], Г. А. Давыдова[2], М. А. Сударчикова[1], А. А. Мельникова[1], К. В. Сергиенко[1], С. В. Конушкин[1], М. А. Каплан[1], М. А. Севостьянов[1, 3], член-корреспондент РАН А. Г. Колмаков[1]

Поступила 22.04.2024 г.
После доработки 03.06.2024 г.
Принято к публикации 17.06.2024 г.

Предложен способ синтеза двух новых видов пленок на основе полисилоксана: с введенным хитозаном и с введенным гидрокарбонатом натрия с последующим его удалением. Установлено, что полученные пленки обладают разветвленной внутренней структурой каналов, пригодной для дальнейшего наполнения биологически активными веществами. Исследование гидрофобности полученных пленок, в сравнении с пленками чистого полисилоксана, показало незначительное (не более 6%) снижение равновесного краевого угла смачивания, а также выравнивание его значений с внешней и внутренней сторон, по сравнению с пленками без модификации. Комплексное исследование *in vitro* показало перспективность использования пленок полисилоксана с введенным хитозаном, поскольку они не оказывают достоверного токсического действия на исследуемые клетки. Пленки чистого полисилоксана и полисилоксана, изготовленного с использованием гидрокарбоната натрия, проявили токсическое воздействие на изучаемые клетки и закисляли среду. Установлено, что все образцы обладают неадгезивностью для клеток.

Ключевые слова: силоксан, хитозан, гидрокарбонат натрия, цитотоксичность, смачиваемость, полимерные пленки

DOI: 10.31857/S2686953524050035, **EDN:** JGXIEA

ВВЕДЕНИЕ

Эволюция стентов, устройств для расширения сузившихся полых органов организма, имеет длительную историю. Еще в 1977 г. Андреасом Грюнцигом была проведена первая коронарно-баллонная ангиопластика, направленная на лечение основной причины смертности в мире – ишемической болезни сердца [1, 2]. Первые стенты изготавливались из чистого металла и имели целый ряд послеоперационных осложнений, например: высокая пролиферация клеток, неоинтимальная гиперплазия и рестеноз и т.д. [3, 4]. Процесс совершенствования стентов шел и до сих пор идет различными путями с одной целью – повышение биосовместимости и устранение послеоперационных осложнений. Стенты покрывались биологически активными веществами [5, 6], антителами [7], менялся материал изготовления стентов (нержавеющая сталь, титан, кобальт/хром, платина [8]) и способы его обработки [9, 10]. Разрабатывались различные наружные и внутренние полимерные покрытия стентов с возможностью и без доставки лекарственных препаратов. Стенты изготавливались целиком из биоразлагаемых полимеров [8, 11], например, из поли-L-молочной кислоты или поли-DL-молочной кислоты [12, 13]. Однако все разработки имеют свои плюсы и минусы, и исследования в этой области медицины до сих пор продолжаются, так как на кону стоят человеческие жизни.

Не последней проблемой при показаниях к имплантации стентов является наличие у пациентов онкологических заболеваний, при ко-

[1] *Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук, 119334 Москва, Россия*

[2] *Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, 142290 Пущино, Россия*

[3] *Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, 143050 Большие Вяземы, Московская обл., Россия*

**E-mail: baikinas@mail.ru*

торых происходит неконтролируемое деление клеток, что может вызывать деформацию стента или рестеноз [14].

В данной работе рассмотрено получение полимерных пленок на основе силоксана для дальнейшего создания предотвращающего рестеноз внешнего покрытия для металлических стентов с возможностью доставки биологически активных веществ за счет сети взаимосвязанных каналов, а также исследование смачиваемости и цитотоксичности полученных пленок.

Кремнийорганические силиконовые материалы активно применяются в различных сферах производства, медицине, косметологии [15]. Медицинский силикон должен проходить государственную сертификацию, а в России должен иметь свидетельство государственной регистрации Роспотребнадзора.

В первую очередь материалы, контактирующие или длительно присутствующие в организме пациента и выполняющие определенные функции, должны быть нетоксичными, неиммуногенными, нетромбогенными, неонкогенными, не вызывающими раздражения и т.п. И первое из требований – непричинение вреда здоровью. Принято считать, что цитотоксичность, определяемая как свойство химических веществ оказывать токсическое действие на клетки, затрагивает различные аспекты клеточной функции, такие как жизнеспособность, пролиферация, адгезия и морфология клетки [16]. Изучение данных характеристик при культивировании клеток *in vitro* позволяет проводить оценку токсикологических рисков использования тестируемого материала.

Материалы для покрытия стентов, в зависимости от зоны имплантации и назначения, подбираются гидрофильными, гидрофобными или амфифильными. Поверхностная энергия гидрофобного полимера могла бы не давать внутренней среде организма каким-либо образом деформировать внутренние сквозные каналы и нарушать общую целостность покрытия [17]. С учетом этого в данной работе стояла задача исследования влияния наполнителей, используемых при синтезе полисилоксановых пленок, на их смачиваемость.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и оборудование. Для синтеза образцов использовали следующие реактивы и материалы: каучук синтетический термостойкий низкомолекулярный СКТН-А (ООО “Пента-91”, Россия), катализатор К-18 (ООО “Пента-91”, Россия), хитозан высокомолекулярный высокой степени очистки (молекулярная масса 310–375 кДа, степень деацетилирования более 75%; Sigma-Aldrich, Исландия) и $NaHCO_3$ 99.9% (АО «Башкирская содовая компания», Россия).

Структуру полученных пленок определяли методом электронной микроскопии на сканирующем электронном микроскопе Hitachi TM4000 (Япония).

Краевой угол смачивания (**КУГ**) образцов водой измеряли при помощи установки Lonroy SDC-350 (Китай) при угле наклона стойки 0°. На образец наносили каплю воды объемом 6 мкл, снимок капли на образце делали спустя 1 мин. Для расчета краевого угла смачивания форма капли описывалась моделью эллипса по 5 точкам. Краевой угол исследовали с обеих сторон пленки. Погрешность измерения составляла 0.01°.

Синтез и подготовка образцов. В качестве контрольных образцов изготавливали пленки из чистого силоксана. В стеклянном стакане смешивали 6 мл СКТН-А и 0.3 мл катализатора К-18. Раствор перемешивали в течение 2 мин и разливали по чашкам Петри диаметром 80 мм. Снятие полученных пленок производили через сутки.

Пленки с использованием наполнителей двух видов готовили на основании ранее проведенных исследований [18].

Первым видом образцов были пленки с добавлением $NaHCO_3$. В стеклянном стакане смешивали 6 мл СКТН-А и 0.3 мл катализатора К-18 и разливали по чашкам Петри. В них добавляли 3.0 г $NaHCO_3$ и тщательно перемешивали. Снятие пленок производили через сутки. Полученные пленки помещали в раствор 4 г лимонной кислоты в 50 мл дистиллированной воды (концентрация лимонной кислоты в пересчете на моногидрат не менее 99.8%) на одни сутки для растворения/удаления $NaHCO_3$. В результате в структуре силоксановой пленки формировались каналы. После обработки раствором лимонной кислоты пленки помещали 2 раза на сутки в 50 мл дистиллированной воды для максимальной промывки от $NaHCO_3$ и кислоты.

Вторым видом были образцы пленок с добавлением хитозана. Хитозан является биосовместимым и биодеградируемым полимером, обладающим высокой биологической активностью. Хитозан может являться матрицей для введения лекарственных препаратов, тем самым замедляя их вымывание из полимерной пленки, что может требоваться для обеспечения пролонгированного выделения активного вещества [19, 20]. Хитозан предварительно измельчали в фарфоровой ступке в течение минуты. В стеклянном стакане смешивали 6 мл СКТН-А и 0.3 мл катализатора К-18 и разливали раствор по чашкам Петри. После этого добавляли 1.0 г измельченного хитозана и тщательно перемешивали. Снятие полученных пленок производили через сутки.

Исследования in vitro. Цитотоксичность полисилоксановых пленок исследовали с использованием экстрактов из образцов, погруженных в модифицированную среду Игла Дульбекко (**DMEM**), в соответствии с ISO 10993.5-2011 [21, 22]. Для получения экстрактов образцы выдерживали в среде ДМЕМ в течение 3 суток при температуре 37°C. Мышиные фибробласты NCTC clone L929 инкубировали в экстрактах в течение 24 ч. Испытания каждого образца проводились в трех повторностях. Отношение площади поверхности материала к объему DMEM составляло 3 $см^2$ $мл^{-1}$. Клетки высевали в концентрации 30 000 кл $см^{-2}$ в 96-луночный планшет. Через 24 ч после посева клеток культуральную среду заменяли экстрактами и культивировали при 37°C в течение 24 ч. Для оценки метаболической активности клеток проводили колориметрический МТТ-тест, основанный на восстановлении бесцветной соли тетразолия (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид, **MTT**) митохондриальными и цитоплазматическими дегидрогеназами живых метаболически активных клеток с образованием голубых кристаллов формазана, растворимого в диметилсульфоксиде. Количество восстановленного формазана определяли по оптической плотности растворов на фотометре BIO-RAD 680 (США) при длине волны 540 нм.

Постнатальные стволовые клетки пульпы зуба человека (**DPCS**) были выделены из рудимента третьего моляра, экстрагированного по ортодонтическим показаниям, как описано ранее [23]. Клетки выращивали в среде DMEM/F12 (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки FBS (HyClone, США) в увлажненном инкубаторе при 37°C и содержании в атмосфере 5% CO_2. Среду меняли через 24 ч в первичной клеточной культуре. Клетки выдерживали до образования плотных островков роста или образования монослоя клеток, а затем пассировали для роста. Для этого исследования использовались клетки четвертого пассажа.

Анализы жизнеспособности клеток в присутствии пленок проводили методом прямого контакта. Для этого в лунки 24-луночного планшета высевали клетки DPCS в концентрации 3×10^4 кл $см^{-2}$ в среде ДМЕМ/F12 (1 : 1) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (**FBS**) и 100 Ед $мл^{-1}$ пенициллин/стрептомицина и 2 ммоль L-глютамина и культивировали при 37°C в атмосфере с содержанием 5% CO_2. Через 24 ч стерилизованные спиртом пленки помещали в ячейки 24-луночного планшета и культивировали при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO_2, в течение 24 ч.

Оценку количества прикрепленных DPSC проводили через 1 сутки методом дифференцированного флуоресцентного окрашивания живых и мертвых клеток с применением флуоресцентных красителей. Микрофотосъемку проводили на инвертированном микроскопе Axiovert 200 (Zeiss, Германия). Флуоресцентный краситель SYTO 9 в режиме исследования $\lambda_{возб} = 450–490$ нм, $\lambda_{эмисс} = 515–565$ нм окрашивает в зеленый цвет ДНК и РНК живых и мертвых клеток. Интеркалирующий реагент иодид пропидия (**PI**) в режиме исследования $\lambda_{возб} = 546$ нм, $\lambda_{эмисс} = 575–640$ нм окрашивает в красный цвет ядра погибших клеток. Флуоресцентный краситель Hoechst 33342 в режиме исследования $\lambda_{возб} = 343$ нм, $\lambda_{эмисс} = 483$ нм окрашивает в синий цвет ДНК живых и мертвых клеток.

Подсчет количества жизнеспособных клеток проводили на фиксированной площади поверхности (микрофотографии) по числу клеток, окрашенных красителями Hoechst 33342 (все клетки) и PI (мертвые клетки).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура полученных пленок полисилоксана представлена на рис. 1. Толщина каждой из полученных пленок силоксана составляла порядка 900 мкм. Пленки чистого полисилоксана

(рис. 1а) не имели включений и полостей. Можно отметить гладкую, однородную структуру.

Использование гидрокарбоната натрия в процессе изготовления пленок и последующее его удаление приводит к формированию многочисленных пор, хаотично пронизывающих пленку по всей толщине (рис. 1б). Сода в пленке полисилоксана распределяется таким образом, что в результате вытравливания образуются поры, выходящие на поверхность. За счет этого возможно удаление из пленки остатков соды и кислоты при промывке.

При изготовлении полисилоксановых пленок с использованием хитозана, он целенаправленно не удалялся. Исследование среза образцов с хитозаном показало, что он оставался внутри пленки в виде агломератов сложной формы, слои которых пересекались между собой и выходили на поверхность пленки (рис. 1в). Это предполагает возможность использования хитозана в качестве матрицы для введения в него лекарственных препаратов, обеспечивая впоследствии их замедленное высвобождение.

Краевой угол смачивания измеряли с двух сторон пленок: с внешней стороны, контактирующей с воздухом в процессе изготовления, и внутренней, контактирующей с дном чашки Петри. Данные измерений КУГ представлены в табл. 1. Примеры определения КУГ пленок полисилоксана представлены на рис. 2. Согласно результатам измерений, внешняя сторона всех пленок остается гидрофобной: КУГ более 90°.

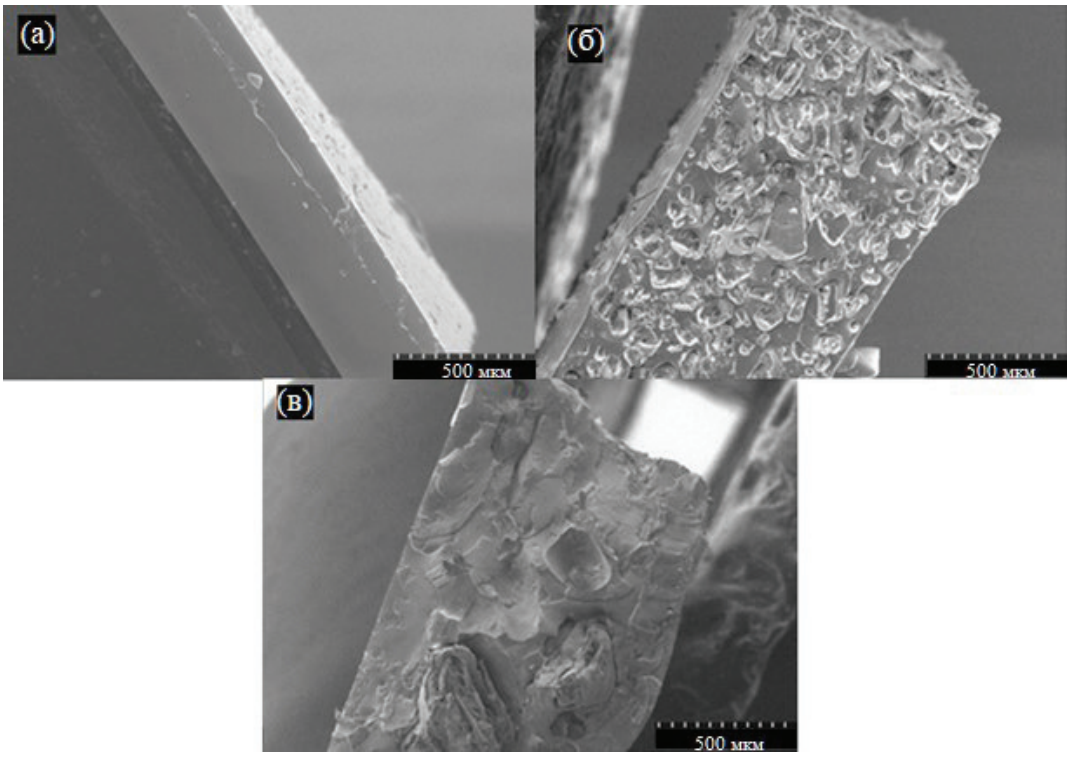

Рис. 1. Изображение СЭМ среза пленок полисилоксана: без использования наполнителей [24] (а), изготовленных с использованием гидрокарбоната натрия (б) [24], изготовленных с использованием хитозана (в).

Таблица 1. Значения краевого угла смачивания полученных пленок

Образец	θ (внешняя сторона), град.	θ (внутренняя сторона), град.
Пленки полисилоксана без наполнителей	101.85 ± 0.79	89.39 ± 0.73
Пленки полисилоксана, изготовленные с использованием гидрокарбоната натрия	100.31 ± 2.56	96.38 ± 6.95
Пленки полисилоксана, изготовленные с использованием хитозана	94.04 ± 3.11	94.65 ± 5.81

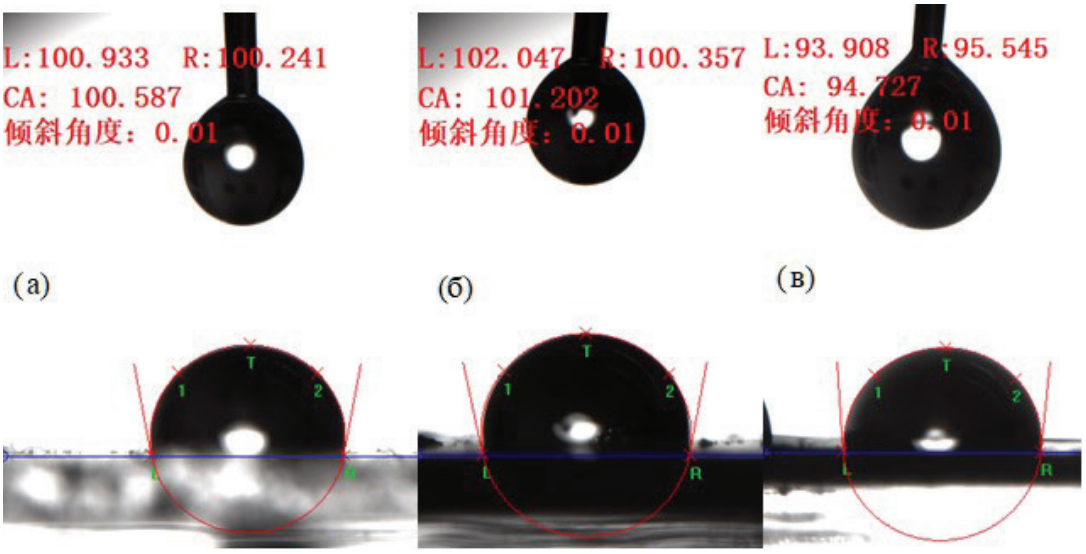

Рис. 2. Определение краевого угла смачивания пленок полисилоксана: без наполнителя (а), изготовленных с использованием гидрокарбоната натрия (б), изготовленных с использованием хитозана (в).

При этом в пленках полисилоксана без наполнителя он составил 101.85°, и использование гидрокарбоната натрия в процессе изготовления на это значение существенно не повлияло (100.31°). Введение хитозана снизило это значение примерно на 6% (до 94.04°), что может быть связано с влиянием выходящей на поверхность пленки части хитозана, который обладает гидрофильными свойствами.

Иная ситуация происходила с внутренней стороной пленок, обращенных при изготовлении к чашкам Петри. Наблюдалось значительное снижение КУГ примерно на 12% (до 89.39°), нехарактерное для полисилоксана. Скорее всего, это связано с формированием иной морфологии поверхности пленки при взаимодействии со стеклянным дном чашки Петри. Однако использование гидрокарбоната натрия при изготовлении полисилоксановых пленок вело к меньшему снижению КУГ – всего на 4%, а в случае модификации пленок хитозаном значение КУГ сохранялось. Это можно объяснить тем, что при формировании пленок распределение по объему и поверхностям хитозана или гидрокарбоната натрия было достаточно равномерным, что приводило к единообразию морфологии и строения внешней и внутренней сторон. Но также было отмечено, что при синтезе полисилоксановых пленок использование различных наполнителей ведет к существенному (в несколько раз) увеличению разброса значений КУГ, что можно связать с разницей строения и морфологии поверхностей отдельных участков пленок, на которых происходило измерение, а именно, количества и формы агломератов хитозана или пор после удаления гидрокарбоната натрия.

Результаты проведенного исследования показали, что вытяжки пленок полисилоксана без использования наполнителей и изготовленных с использованием гидрокарбоната натрия, оказывают токсическое воздействие на жизнеспособность клеток (рис. 3). При этом мы наблю-

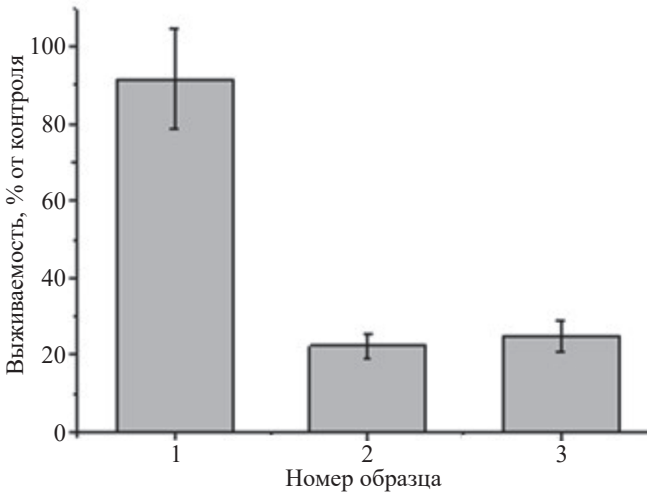

Рис. 3. Метаболическая активность клеток NCTC L929 по результатам МТТ-теста при инкубации в течение 24 ч с 3-суточными вытяжками из пленок полисилоксана: изготовленных с использованием хитозана (образец 1) без использования наполнителей (образец 2), изготовленных с использованием гидрокарбоната натрия (образец 3).

дали слабое закисление среды, что говорит об экстракции из силиконов низкомолекулярных компонентов. Аналогичные результаты ранее были описаны в работе [25], в которой высказано предположение, что за влияние силиконовых эластомеров на клетки могут отвечать разные механизмы. Такое воздействие на клеточные культуры можно объяснить активными и вымываемыми компонентами материалов. Также токсические эффекты могут быть связаны с влиянием катализатора, сшивающего агента, спирта или комбинацией этих элементов. Диффузия катализатора может частично способствовать цитотоксическому поведению материалов. Чтобы идентифицировать вымываемые компоненты и определить, какие из них ответственны за из-

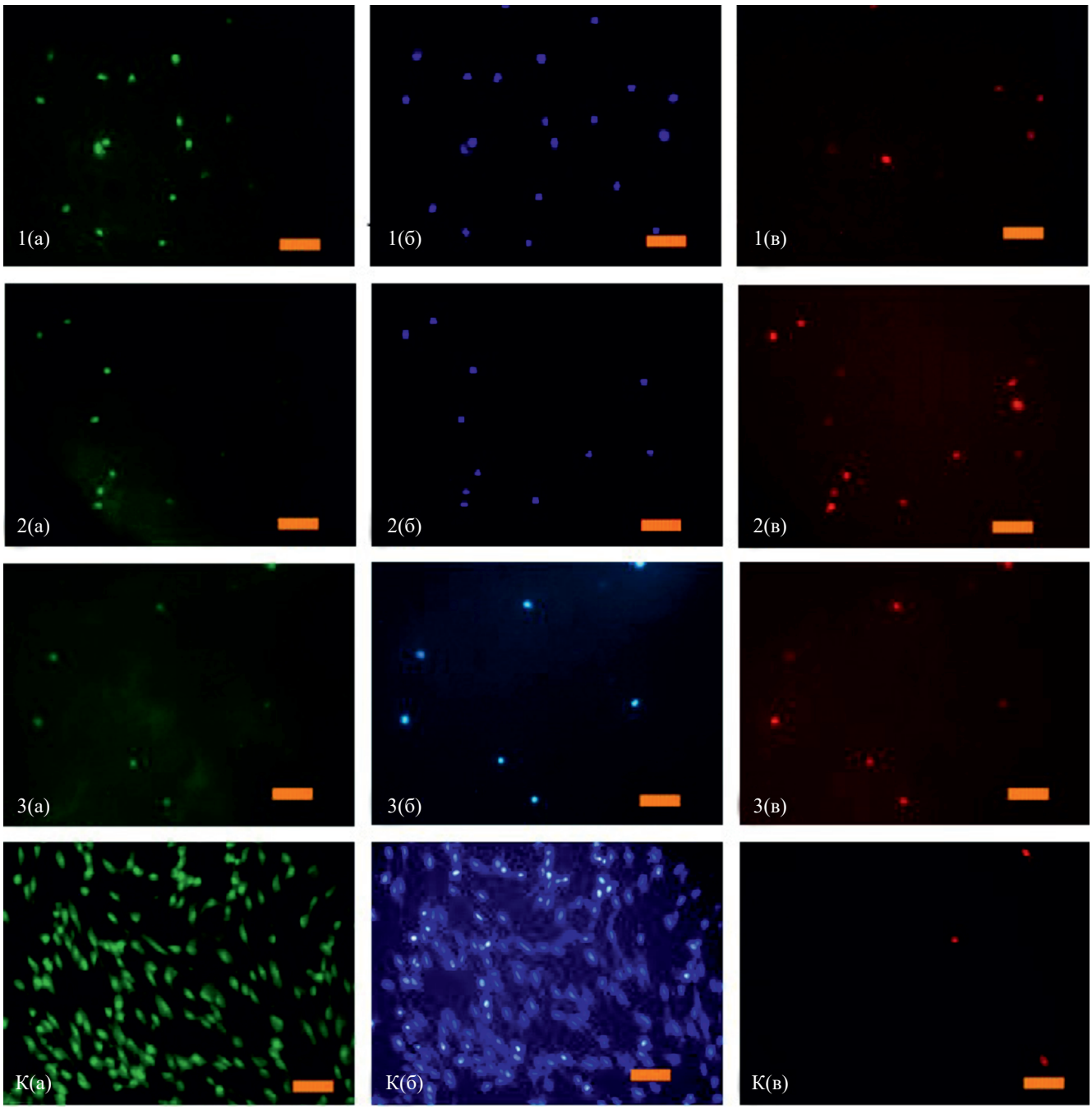

Рис. 4. Внешний вид мезенхимальных стволовых клеток (МСК) из пульпы зуба человека (клон Th44), при инкубации на материале через 24 ч после посева. Образцы пленок полисилоксана: изготовленных с использованием хитозана (образец 1), без использования наполнителей (образец 2), изготовленных с использованием гидрокарбоната натрия (образец 3). Образец К – Контроль. Окраска SYTO 9 (а), Hoechst 33342 (б) и PI (в). Линейка 100 мкм.

менения в культивируемых клетках, необходимы серьезные аналитические исследования.

Пленки полисилоксана, изготовленные с использованием хитозана, не оказали достоверного влияния на жизнеспособность клеток (рис. 3, образец 3). Закисление среды не наблюдалось, что скорее всего объясняется природой хитозана, являющегося основанием. А возможная химическая модификация поверхности частиц хитозана полисилоксаном влияет, в свою очередь, на их цитосовместимость [26]. После выдерживания в воде или в буферном растворе PBS (*Phosphate Buffered Saline*) в течение недели образцы пленок полисилоксана без использования наполнителей и изготовленных с использованием гидрокарбоната натрия оставались закисленными.

Изучение адгезивных характеристик материалов показало, что все образцы не адгезивны для клеток (рис. 4). Возможно, в случае пленок полисилоксана, изготовленных с использованием хитозана, это связано не только с токсичностью материала, но и с гидрофобностью поверхности, что было отмечено в результатах данной работы выше, а также в работе [25].

Оценка морфологии клеток под поверхностью исследуемых материалов и определение их жизнеспособности показало, что под пленками живые клетки практически отсутствовали. Пленки плотно прилегали ко дну лунки и, по-видимому, отсутствовала достаточная диффузия питательной среды к культуре клеток.

ВЫВОДЫ

В работе предложен способ синтеза двух новых видов пленок на основе силоксана: с введенным хитозаном, а также с введенным гидрокарбонатом натрия с последующим его удалением. Установлено, что полученные пленки обладают разветвленной внутренней структурой, пригодной для дальнейшего наполнения биологически активными веществами. Проведено исследование гидрофобности полученных пленок в сравнении с пленками чистого полисилоксана. Показано незначительное (не более 6%) снижение равновесного краевого угла смачивания у полученных пленок и выравнивание его значений с внешней и внутренней сторон, по сравнению с пленками без модификации. Комплексное исследование *in vitro* полученных пленок показало перспективность использования пленок полисилоксана с введенным хитозаном, не оказывающих достоверного токсического действия на исследуемые клетки. Пленки чистого полисилоксана и полисилоксана, изготовленного с использованием гидрокарбоната натрия, проявили токсическое воздействие на изучаемые клетки и закисляли среду. Все образцы показали неадгезивность для клеток, объясняемую гидрофобностью поверхности. Таким образом, пленки с введенным хитозаном могут быть перспективны для дальнейшей разработки материала покрытия стентов, предотвращающего рестеноз, с возможностью введения и последующего высвобождения биологически активных веществ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-79-10256, https:rscf.ru/project/21-79-10256/).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все эксперименты проводились в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическими принципами, содержащимися в текущей версии Хельсинкской декларации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization // https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (ссылка активна на 17.04.2024).
2. *Grüntzig A.* // Lancet. 1978. V. 1. № 8058. P. 263.
3. *Anqiang S., Wang Z., Fan Z., Tian X., Zhan F., Deng X., Liu X.* // Med. Eng. Phys. 2015 V. 37. P. 840–844. https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2015.05.016
4. *Sommer C., Gockner T., Stampfl U., Bellemann N., Sauer P., Ganten T., Weitz J., Kauczor H., Radeleff B.* // Eur. J. Radiol. 2012. V. 81. P. 2273–2280. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.06.037
5. *Doshi R., Shah J., Jauhar V., Decter D., Jauhar R., Meraj P.* // Heart Lung. 2018. V. 47. № 3. P. 231–236. https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.02.004
6. *Wawrzyńska M., Arkowski J., Włodarczak A., Kopaczyńska M., Biały D.* Development of drug-eluting stents (DES). In: Functionalised Cardiovascular Stents, Ch. 3. Wall J.G., Podbielska H., Wawrzyńska M. (Eds.). Woodhead Publishing, 2018. P. 45–56. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100496-8.00003-2
7. *Julio C., Palmaz M.D.* // J. Vasc. Interv. Radiol. 2002. V. 13. № 2. P. 272–274. https://doi.org/10.1016/S1051-0443(02)70172-3
8. *Kraak R., Grundeken M., Koch K., Winter R., Wykrzykowska J.* // Expert Rev. Med. Devices. 2014. V. 11. № 5. P. 467–480. https://doi.org/10.1586/17434440.2014.941812

9. *Dong J., Pacella M., Liu Y., Zhao L.* // Bioact. Mater. 2022. V. 10. P. 159–184. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.08.023
10. *Mirhosseini N., Lin L., Liu Z., Mamas M., Fraser D., Wang T.* // Heliyon. 2024. V. 10. № 5. e26425. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26425
11. *Toong D.W.Y., Ng J.C.K., Huang Y., Wong P.E.H., Leo H.L., Venkatraman S.S., Ang H.Y.* // Materialia. 2020. V. 12. 100727. https://doi.org/10.1016/j.mtla.2020.100727
12. *Rocher L., Cameron J., Barr J., Dillon B., Lennon A., Menary G.* // Eur. Polym. J. 2023. V. 195. 112205. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.112205
13. *Li F., Gu Y., Hua R., Ni Z., Zhao G.* // J. Drug Delivery Sci. Technol. 2018. V. 48. P. 88–95. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.08.026
14. *Liang J.J., Sio T.T., Slusser J.P.* // JACC: Cardiovascular Interventions. 2014. V. 7. № 12. P. 1412–1420. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.05.035
15. *Arzhakova O.V., Arzhakov M.S., Badamshina E.R., Bryuzgina E.B., Bryuzgin E.V., Bystrova A.V., Vaganov G.V., Vasilevskaya V.V., Vdovichenko A Yu., Gallyamov M.O., Gumerov R.A., Didenko A.L., Zefirov V.V., Karpov S.V., Komarov P.V., Kulichikhin V.G., Kurochkin S.A., Larin S.V., Malkin A.Ya., Milenin S.A., Muzafarov A.M., Molchanov V.S., Navrotskiy A.V., Novakov I.A., Panarin E.F., Panova I.G., Potemkin I.I., Svetlichny V.M., Sedush N.G., Serenko O.A., Uspenskii S.A., Philippova O.E., Khokhlov A.R., Chvalun S.N., Sheiko S.S., Shibaev A.V., Elmanovich I.V., Yudin V.E., Yakimansky A.V., Yaroslavov A.A.* // Russ. Chem. Rev. 2022. V. 91. № 12. RCR5062. https://doi.org/10.57634/RCR5062
16. *Ferruti P., Bianchi S., Ranucci E., Chiellini F., Piras A.* // Biomacromolecules. 2005. V. 6. № 4. P. 2229–2235. https://doi.org/10.1021/bm050210+
17. *Rezapour-Lactoee A., Yeganeh H., Nasser Ostad S., Gharibi R., Mazaheri Z., Ai J.* // Mater. Sci. Eng. 2016. V. 69. P. 804–814. https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.067
18. *Баикин А.С., Насакина Е.О., Мельникова А.А., Михайлова А.В., Каплан М.А., Сергиенко К.В., Конушкин С.В., Колмаков А.Г., Севостьянов М.А.* // Перспективные материалы. 2023. № 10. С. 17–25. https://doi.org/10.30791/1028-978X-2023-10-17-25
19. *Neslihan K., Aytekin A.Ö.* Chitosan nanogel for drug delivery and regenerative medicine. In: Polysaccharide Hydrogels for Drug Delivery and Regenerative Medicine, Ch. 14. Giri Tapan K., Ghosh B., Badwaik H. (Eds.). Elsevier, 2024. P. 215–232. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95351-1.00018-1
20. *Farnoush S.R., Sharifianjazi F., Esmaeilkhanian A., Salehi E.* // Carbohydr. Polym. 2021. V. 273. 118631. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118631
21. ГОСТ Р ИСО 10993.5-11 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*».
22. ГОСТ Р ИСО 10993.12-15 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы».
23. *Poltavtseva R.A., Pavlovich S.V., Klimantsev I.V., Tyutyunnik N.V., Grebennik T.K., Nikolaeva A.V., Sukhikh G.T., Nikonova Y.A., Selezneva I.I., Yaroslavtseva A.K., Stepanenko V.N., Esipov R.S.* // Bull. Exp. Biol. Med. 2014. V. 158. P. 164–169. https://doi.org/10.1007/s10517-014-2714-7
24. *Baikin A.S., Nasakina E.O., Melnikova A.A., Mikhailova A.V., Kaplan M.A., Sergienko K.V., Konushkin S.V., Kolmakov A.G., Sevostyanov M.A.* // Inorg. Mater: Appl. Res. 2024. V. 15. № 2. P. 352–357. https://doi.org/ 10.1134/S2075113324020060
25. *Polyzois G.L., Hensten-Pettersen A., Kullman* // J. Prosthet. Dent. 1994. V. 71. № 5. P. 505–510. https://doi.org/10.1016/0022-3913(94)90191-0
26. *Shirosaki Y., Tsukatani Y., Okamoto K., Hayakawa S., Osaka A.* // Pharmaceutics. 2022. V. 14. № 5. 1111. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051111

STUDY OF THE INFLUENCE OF FILLERS ON THE WETTIBILITY AND CYTOTOXICITY OF POLYSILOXANE FILMS FOR MEDICAL USE

A. S. Baikin[a,#], E. O. Nasakina[a], G. A. Davydova[b], M. A. Sudarchikovaa, A. A. Melnikova[a], K. V. Sergienko[a], S. V. Konushkin[a], M. A. Kaplan[a], M. A. Sevostyanov[a, c], Corresponding Member of the RAS A. G. Kolmakov[a]

[a] *A.A. Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Russian Academy of Sciences, 119334 Moscow, Russian Federation*

[b] *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow region, Russian Federation*

[c] *All-Russian Research Institute of Phytopathology, 143050 Bolshiye Vyazemy, Moscow Region, Russian Federation*

[#] *E-mail: baikinas@mail.ru*

A method for synthesis of two new types of polysiloxane-based films is proposed: with introduced chitosan and with introduced sodium bicarbonate with its subsequent removal. It was found that the obtained films have a branched internal structure of channels suitable for further filling with biologically active substances. The study of the hydrophobicity of the obtained films, in comparison with pure polysiloxane films, showed an insignificant (no more than 6%) decrease in the equilibrium wetting edge angle, as well as equalization of its values from the outer and inner sides, compared with films without modification. A comprehensive *in vitro* study demonstrated the promising use of polysiloxane films with introduced chitosan, since they do not have a reliable toxic effect on the studied cells. Films of pure polysiloxane and polysiloxane with the use of sodium hydrogen carbonate had a toxic effect on the investigated cells and acidified the medium. All samples were found to be non-adhesive to cells.

Keywords: siloxane, chitosan, sodium bicarbonate, cytotoxicity, wettability, polymer films