

**ПОСЛОЙНОЕ НАНЕСЕНИЕ ПОКРЫТИЙ
ИЗ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ
ХИТОЗАН-ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА НА ПОВЕРХНОСТЬ
ПОЛИЭФИРНЫХ ПЛЕНОК**

**А. В. Бирдибекова¹, Е. А. Старостина², А. С. Курьянова^{3,4}, Н. А.
Аксенова^{3,4}, П. С. Тимашев³, Т. А. Акопова¹, Т. С. Демина^{1,2,5,*}**

*¹Институт синтетических полимерных материалов имени Н. С.
Ениколопова РАН, ул. Профсоюзная, д. 70, 117393, Москва, Россия*

*²Московский авиационный институт (национальный исследовательский
университет), ул. Волоколамское шоссе, д. 4, 125993, Москва, Россия*

*³Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, 119991, Москва, Россия*

*⁴Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н.
Семёнова РАН, ул. Косыгина, д. 4, 119991, Москва, Россия*

*⁵Центр "Цифрового биодизайна и персонализированного
здравоохранения", Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8,
строение 2, 119991, Москва, Россия*

Поступила в редакцию 22.11.2023 г.

После доработки 15.12.2023 г.

Принята в печать 17.12.2023 г.

Модифицирование поверхности пленок из поликапролактона и его смесевой композиции с полилактидом проводили путем гидролиза поверхности в NaOH. После этого было проведено послойное нанесение покрытий на основе полиэлектролитных комплексов противоположно заряженных полисахаридов: хитозана и гиалуроновой кислоты. Эффект активации поверхности изучали с использованием измерений угла смачивания, анализа поверхности и гравиметрических данных. Исследование покрытий на основе полиэлектролитных комплексов с помощью методов гравиметрического анализа, гониометрических измерений, измерения микрометром, сканирующей электронной, оптической и флуоресцентной микроскопии и ИК-МНПВО спектроскопии подтвердила образование однородного покрытия толщиной около 30 мкм, не склонного к отслаиванию от подложки.

Ключевые слова: полиэлектролитный комплекс; хитозан; гиалуроновая кислота; поликапролактон; полилактид; пленки

ВВЕДЕНИЕ

Полимерные материалы на основе биоразлагаемых, биосовместимых полиэфиров, таких как поликапролактон (ПКЛ) или полилактид (ПЛА), нашли широкое применение в промышленности [1,2]. Однако использование материалов на основе ПЛА и ПКЛ в качестве матриц для регенерации тканей ограничено из-за их инертных и гидрофобных свойств поверхности, которые вызывают низкое взаимодействие клеток с материалом. Для улучшения свойств поверхности материалы на основе полиэфиров подвергаются модифицированию или на их поверхность наносят покрытия для обеспечения желаемых характеристик поверхности [3]. Одним из наиболее перспективных подходов к увеличению адгезии и роста клеток на поверхности сложных полиэфиров является нанесение покрытий на основе биомакромолекул [3]. Полисахариды, такие как хитозан [4,5], гиалуроновая кислота (ГК) [6,7], широко используются в области регенеративной медицины.

Нанесение полисахаридов может быть осуществлено различными методами, такими как например электронно-лучевым напылением, электрораспылением или методом «растворитель/осадитель» [5,8–10]. Однако, большинство подходов по нанесению покрытий требуют предварительной обработки поверхности материалов из сложных полиэфиров для увеличения адгезии покрытия к подложке. Среди методов основанных на модифицировании поверхности химическими реагентами, простым и эффективным методом является гидролиз полиэфиров в щелочи, который приводит к образованию карбоксильных групп [11]. Данные подходы популярны для нанесения тонких нанометровых покрытий, но более толстые мультислойные покрытия открывают широкие возможности для регулирования различных характеристик поверхности и могут служить в качестве депо лекарств [12,13]. Для нанесения покрытий часто используется метод послойного осаждения биомакромолекул, основанный на образовании полиэлектролитных комплексов (ПЭК) между противоположно заряженными полимерами. Основным принципом послойного осаждения ПЭК является адсорбция полиэлектролита на подложку, отмывка несвязанных фрагментов и адсорбция противоположно заряженного полиэлектролита [14]. В случае полисахаридов круг поликатионов преимущественно сужается до хитозана, тогда как выбор полианионов шире: альгинаты, ГК, пектин, каррагинаны и камеди (ксантан, геллан и др.). Химическая структура полисахаридов также может быть модифицирована путем введения новых ионных групп. Присутствуют работы направленные на нанесение мультислойных покрытий на основе комплексов из хитозана и гепарина [15], а также хитозана и (2-

карбоксиил)- β -циклодекстрина [16] на пленки из ПЛА. Есть работы, где на основе комплексов из хитозан и альгинат [17,18], полиэтиленимин и гепарин [19], поли(акриловая кислота) и кватернизованный хитозан [20] создаются покрытия на волокнистых матах из поли(молочно-гликолевой кислоты) и ПКЛ. Еще одной интересной комбинацией полисахаридов является хитозан и ГК, которые широко используются в виде гидрогелей [9,21,22], пленок [23,24], наноразмерных частиц [25] и нетканых матриц [8,26]. Однако формирование многослойных покрытий на основе хитозана и ГК описано только на пленках полиэтилентерефталата [27–29], коллагеновых матрицах [30]. Таким образом, формирование многослойных ПЭК на основе полисахаридов, содержащих ионогенные группы, в том числе ГК и хитозан, является перспективным, но еще не изученным подходом к модификации поверхности полиэфирных подложек. Мы предполагаем, что гидрофилизация поверхности полиэфирных пленок может способствовать нанесению и адгезии первого слоя полиэлектролита хитозана.

Целью данной работы является разработка и оптимизация многослойных покрытий на основе полиэлектролитных комплексов хитозана и ГК на подложках из сложных полиэфигов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы

Полилактид (ПЛА) с молекулярной массой (ММ) 100 кДа марки «Natureworks» (США); поликапролактона (ПКЛ) с ММ 67 кДа марки «Полиморфус» (Россия); натриевая соль гиалуроновой кислоты (ГК) с ММ 0.8-1.5 МДа марки VITAJOUY (Китай); хитозан со степенью деацетилирования 0.86 и ММ 350 кДа марки «Сонат» (Россия). Хлороформ, уксусная кислота и гидроксид натрия марки «Химмед» (Россия). Для предварительных экспериментов по оптимизации условий нанесения покрытий использовали предметные стекла марки Carl Roth (Германия).

Методы

Пленки из поликапролактона и его смеси с полилактидом получали методом полива 8 мас.% раствора ПКЛ или смеси ПКЛ/ПЛА (1/1 г/г) в хлороформе на стеклянную чашку Петри, сушили в беспылевом шкафу. Для последующей работы использовали сторону пленок, сформованную на границе стекло/раствор. Активацию поверхности

полимерных пленок проводили путем их выдерживания в 2.5М NaOH в течение 2 часов, далее плёнки промывали дистиллированной водой и сушили в беспылевом шкафу.

Гравиметрическое исследование потери массы после гидролиза поверхности полимерных подложек в NaOH проводили путем взвешивания пленок ПКЛ и ПКЛ/ПЛА в исходном состоянии и после щелочного гидролиза. Расчет процента потери массы проводился следующим образом:

$$E_{WL} = \left[\frac{(m_{in} - m_{NaOH})}{m_{in}} \right] * 100 \quad (1)$$

где m_{in} – исходная масса пленок из ПКЛ или из смеси ПКЛ/ПЛА (г); m_{NaOH} – масса пленок после выдержки в растворе NaOH (г); E_{WL} – процент потери массы после щелочного гидролиза (мас. %).

Морфологию поверхности подложек из ПКЛ и ПКЛ/ПЛА, а также покрытий из ПЭК исследовали с помощью сканирующего электронного микроскопа марки PhenomProX (Thermo Fisher Scientific, США) с ускоряющим напряжением 15кВ.

Свойства поверхности оценивали путем измерения краевых углов смачивания (θ) с помощью Easy Drop DSA100 (KRUSS, Германия) с использованием двух жидкостей (бидистиллированная вода (mQ) и глицерин). Значения работы адгезии (W_a), полной поверхностной энергии (γ), а также ее полярной (γ^p) и дисперсионной (γ^d) компонент рассчитывали по стандартным уравнениям [31]. Значения углов смачивания представлены как средние значения ($\pm 1^\circ$), полученные в результате трех повторов эксперимента.

Для подтверждения эффективной активации полимерных подложек перед нанесением покрытий из ПЭК, исследовали качество иммобилизации первого слоя хитозана - поликатиона. В качестве селективной флуоресцентной метки использовали FITC (Sigma-Aldrich, США). Мечение FITC осуществляли инкубированием пленок ПКЛ и ПКЛ/ПЛА, покрытых хитозаном, в 1 мл боратного буферного раствора (pH 8.3), содержащего 10 мкл 0.2 мас. % раствора FITC в диметилсульфоксиде при комнатной температуре в течение 24 ч в темный. После тщательной промывки дистиллированной водой образцы, окрашенные FITC, исследовали с помощью микроскопа Leica DFC7000T (Leica Microsystems, Германия).

Исследование химической структуры поверхности исходных подложек и покрытых слоем ПЭК проводили методом ИК-Фурье-спектроскопии многократного

нарушенного полного внутреннего отражения (МНПВО) на установке Spectrum Two («Perkin-Elmer», США), оснащенной высокопроизводительным детектором LiTaO₃, стандартной оптической системой с окнами из KBr для сбора данных в спектральном диапазоне 3800–350 см⁻¹ с разрешением 0.5 см⁻¹. При помощи специальной плоской металлической головки, входящей в состав держателя образцов, пленки прижимались к рабочей поверхности элемента МНПВО.

Параметры нанесения покрытий подбирались путем варьирования концентрации растворов полиэлектролитов, времени выдержки подложек в растворах, времени погружения подложек в дистиллированную воду для удаления слабосвязанных с подложкой фракций, времени сушки подложек в жидком азоте, и количество бислоев нанесенного покрытия. Были выбраны следующие параметры раствора: 0.5 мас. % раствор ГК в 0.15 М NaCl и 2 мас. % раствор хитозана в 2% CH₃COOH.

Исследование вязкости растворов полиэлектролитов проводили с помощью электромагнитного вискозиметра с вращающейся сферой марки Electro Magnetically Spinning Viscometer EMS-1000 компании Kyoto Electronics Manufacturing (Япония) с диапазоном измерения вязкости 0.1–100000 сПз и минимальным объемом выборки 300 мкл. Рабочий температурный диапазон 0-200°C. После погружения в пробирку с растворами хитозана и гиалуроновой кислоты алюминиевой сферы с диаметром 2 мм, пробирку помещали в вискозиметр, где скорость вращения алюминиевой сферы достигала 300 об/мин, измерения длилось в течение 1 мин при комнатной температуре.

Исследование pH растворов полиэлектролитов проводили на прецизионном pH-метре (иономере) марки Эксперт-001 анализатор жидкости фирмы Эконикс (Россия) при комнатной температуре с точностью измерения ± 0.005 pH.

Схема нанесения покрытия представлена на Рис. 1. Предварительно обработанные NaOH подложки погружали в раствор хитозана на 2 мин, затем в дистиллированную воду на 1 мин и выдерживали в жидком азоте 4 с. После этого полученную пленку подвергали аналогичной процедуре с использованием раствора ГК. Процедуры повторялись до получения необходимого количества слоев.

Толщину покрытия в зависимости от количества нанесенных слоев оценивали по формуле:

$$h = \frac{(m_{PEC} / \rho)}{S} \quad (2)$$

где h – толщина покрытия в зависимости от количества нанесенных слоев (мкм); $m_{\text{ПЭК}}$ – масса нанесенного ПЭК покрытия (г); ρ – плотность полимерной смеси (г/см³); S – площадь подложки (мм²).

Исследование толщины покрытия также проводилось с помощью стандартного микрометра в нескольких точках, двигаясь против часовой стрелки от центра к периферии. Измерения проводились сначала на исходных подложках ПКЛ и ПКЛ/ПЛА, а затем после нанесения покрытия ПЭК. На основе полученных измерений рассчитывали среднюю толщину покрытия и стандартное отклонение.

Равновесную степень набухания покрытия исследовали путем выдерживания пленки ПКЛ или ПКЛ/ПЛА с покрытием из ПЭК известной массы в 0.05 М фосфатно-солевом буфере (рН 7.4) до достижения равновесия. После удаления адсорбированной воды фильтровальной бумагой определяли массу набухших пленок. Вес пленок регистрировали каждый час до достижения стадии равновесия.

Равновесное набухание пленок рассчитывали следующим образом:

$$E_{sw} = \left[\frac{(W - W_{in})}{W_{in}} \right] * 100 \quad (3)$$

где E_{sw} – степень набухания ПЭК покрытия на подложке (мас. %); W – вес набухшего покрытия ПЭК (г); W_{in} – масса исходного покрытия ПЭК на подложке до начала эксперимента (г).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы на основе полиэфиров, такие как ПКЛ или ПКЛ/ПЛА, имеют гидрофобную поверхность, что затрудняет нанесение покрытий из водных растворов полисахаридов. Для повышения гидрофильности и создания функциональных групп, обеспечивающих адгезию покрытия к полиэфирным подложкам, их предварительно выдерживали в водном растворе щелочи для ускорения гидролиза сложноэфирных групп поверхностного слоя. Предварительные эксперименты по скорости гидролиза пленок ПЛА, ПКЛ и ПКЛ/ПЛА показали, что образец ПЛА гидролизуеться быстрее и теряет прочность. Гравиметрический анализ показал, что инкубация в 2.5 М NaOH в течение 2 ч приводила к потере массы пленок ПЛА – 5.1 ± 0.7 мас. %, пленок ПКЛ/ПЛА – 1.5 ± 0.4 мас. %, при этом потеря массы пленок ПКЛ оставалась в пределах ошибки эксперимента. Поэтому для дальнейших экспериментов были выбраны пленки ПКЛ и ПКЛ/ПЛА.

Исследование морфологии пленок методом СЭМ показало, что поверхность исходной пленки ПКЛ была однородной (Ошибка! Источник ссылки не найден.а), а

после воздействия щелочи на поверхности образуются трещины размером до 50 ± 10 мкм, что, вероятно, связано с селективным гидролизом аморфных доменов (Ошибка! Источник ссылки не найден.б). На поверхности исходной смесевой пленки ПКЛ/ПЛА можно наблюдать небольшие микропоры размером 2 ± 0.6 мкм (Ошибка! Источник ссылки не найден.в), а воздействие щелочной среды привело к увеличению их размера до ~ 5 мкм в диаметре (Ошибка! Источник ссылки не найден.г). Поскольку влияние обработки NaOH на пленку ПКЛ было менее значительным, можно предположить, что в пленке ПКЛ/ПЛА NaOH преимущественно реагирует с фазой ПЛА.

Расчет значений работы адгезии, полной поверхностной энергии и ее составляющих для исходных пленок ПКЛ и ПКЛ/ПЛА, обработанных в водном растворе NaOH, представлен в Табл. 1. Контактный угол смачиваемости исходного ПКЛ составил 79° , а последующая обработка в NaOH привела к уменьшению угла до 46° . Контактный угол смачиваемости исходной пленки ПКЛ/ПЛА составил 60° , тогда как последующее воздействие щелочной среды привело к уменьшению краевого угла до 41° . В обеих пленках уменьшение краевых углов связано с увеличением полярной составляющей поверхностной энергии. Следует отметить, что исследование поверхности пленки ПЛА показало аналогичное уменьшение краевых углов: 72° и 35° для исходной пленки и после обработки в NaOH, соответственно. Таким образом, по результатам исследования предварительной активации в щелочной среде методами гравиметрического анализа, СЭМ и гониометрических измерений можно наблюдать все характерные признаки гидролиза поверхности пленок.

Дополнительное исследование химической структуры поверхности с помощью ИК-МНПВО спектроскопии показало, что спектры предварительно активированных пленок в NaOH существенно отличаются от спектров исходных. Спектры исходной и обработанной в NaOH пленок показаны на Ошибка! Источник ссылки не найден. и Ошибка! Источник ссылки не найден.. В спектре исходной пленки ПКЛ имеется сильная полоса валентных колебаний связи C=O при 1720 см^{-1} , характерная для сложноэфирных групп. Эффект щелочной обработки пленки ПКЛ выражается в появлении на спектре слабой полосы карбонильных валентных колебаний карбоксильных групп в виде плеча около 1700 см^{-1} , что сопровождается увеличением интенсивности полос деформационных колебаний групп C-O-H при 1425 см^{-1} , валентных колебаний C-O при 1300 см^{-1} и деформационных колебаний OH-групп при 946 см^{-1} . Аналогичным образом был изучен химический состав поверхности исходной пленки ПКЛ/ПЛА и пленки ПКЛ/ПЛА, обработанной в NaOH. (Ошибка! Источник ссылки не найден.). Активация

поверхности пленок ПКЛ/ПЛА в NaOH приводит к тем же изменениям спектра, что и для пленок ПКЛ, но к более выраженным.

Образование полярных кислородсодержащих групп должно положительно влиять на иммобилизацию первого слоя хитозана. Исследование морфологии поверхности после иммобилизации первого слоя хитозана на предварительно активированную поверхность пленки проводили с помощью оптического микроскопа в световом и флуоресцентном режиме. Применение селективных по отношению к аминок группам хитозана флуоресцентных меток показало эмиссию при 520 нм (Ошибка! Источник ссылки не найден.). Распределение хитозана по поверхности пленки ПКЛ было неравномерным. Вероятно, это связано с активным гидролизом аморфных участков ПКЛ и образованием функциональных групп, что привело к иммобилизации хитозана в аморфных доменах между сферолитами ПКЛ. Предварительная активация поверхности в щелочной среде в случае смешанной пленки ПКЛ/ПЛА позволила равномерно иммобилизовать хитозан по всей площади подложки.

Затем многослойные покрытия ПЭК на активированные полимерные подложки наносились путем поочередного погружения в растворы хитозана и ГК. Выбор параметров растворов полиэлектролитов и условий осаждения осуществлялся в ходе предварительного эксперимента на стеклянных подложках. Однородность нанесенных покрытий оценивали с помощью оптической микроскопии. Ошибка! Источник ссылки не найден. представлены типичные микрофотографии ПЭК-покрытий на стеклах, полученных с использованием различных растворов полиэлектролита. Предварительный эксперимент по подбору параметров растворов полиэлектролитов показал, что наиболее равномерное покрытие достигается при использовании 0.5 мас. % ГК в 0.15 М NaCl и 2 мас. % хитозана в 2 % CH₃COOH, вязкость и pH которых приведены в **Табл. 2**.

После модельного эксперимента на стеклянных подложках начался основной этап эксперимента: нанесение ПЭК-покрытий на полимерные подложки с использованием выбранных концентраций растворов ГК и хитозана. Зависимость толщины покрытия от количества бислоев ПЭК, нанесенных на подложки ПКЛ и ПКЛ/ПЛА, показана на Ошибка! Источник ссылки не найден.. Гравиметрический анализ показал увеличение толщины покрытия при нанесении каждого бислоя (слой хитозана + слой ГК) на подложки ПКЛ и ПКЛ/ПЛА. Как видно из данных Ошибка! Источник ссылки не найден., после нанесения 60 бислоев ПЭК образовалось покрытие толщиной 35±6 и 31±9 мкм, соответственно. Дополнительные измерения толщины покрытия с помощью микрометра

показали образование покрытий на подложках ПКЛ и ПКЛ/ПЛА после нанесения 60 бислоев толщиной 27 ± 8 мкм и 30 ± 5 мкм, соответственно. Следует отметить, что нанесение покрытий ПЭК на неактивированные исходные полиэфирные пленки приводило к отслаиванию покрытия.

На формирование многослойных покрытий ПЭК влияет огромное количество факторов, и многие вопросы до сих пор до конца не исследованы [32]. Для слабых поликислот и полиоснований, к которым относятся ГК и хитозан, важными параметрами являются рН среды и стехиометрический состав. Важным вопросом, который до сих пор находится в стадии исследования, является расположение слоев в многослойных покрытиях. Несмотря на сложность прямых методов исследования, в настоящее время принято считать, что даже послойное нанесение не обеспечивает формирования «слоев». При формировании покрытий ПЭК наблюдается взаимопроникновение слоев наиболее заметно этот эффект проявляется во внешних слоях. Согласно расчетам толщины покрытия по гравиметрическим данным, рост толщины покрытия происходит равномерно, поскольку первые 15 бислоев, нанесенных на полиэфирные подложки, имеют линейную зависимость, однако основной выигрыш от всей толщины покрытия наблюдается до 15 бислоев, а разница между последними 60 бислоями и 15 бислоями составляет 8 мкм на пленке ПКЛ и 10 мкм на пленке ПКЛ/ПЛА, соответственно.

Исследование химического состава поверхности исходных пленок ПКЛ и ПКЛ/ПЛА методом ИК-МНПВО спектроскопии показало наличие всех характерных полос сложноэфирных групп. (Ошибка! Источник ссылки не найден. и Ошибка! Источник ссылки не найден.). В спектрах полиэфирных пленок, покрытых ПЭК, эти полосы исчезают и появляется сильная характеристическая полоса в области $1510 - 1650$ см^{-1} наряду с рядом других характеристических полос карбоксилат-ионов. Интенсивная полоса колебаний С–О–С гликозидных связей (около 1027 см^{-1}) в спектрах покрытых пленок указывает на наличие значительного слоя покрытия. Таким образом, данные ИК-спектроскопии подтверждают образование ионных сшивок в полиэлектролитных комплексах, что указывает на наличие покрытия ПЭК полисахаридов. По данным СЭМ морфология поверхности однородная, что указывает на формирование однородного покрытия, явных следов предварительной активации в щелочи, таких как трещины, не наблюдается (Ошибка! Источник ссылки не найден.).

Оценка свойств поверхности путем измерения углов смачивания (θ) показала, что нанесение покрытия ПЭК на предварительно активированные пленки ПКЛ и ПКЛ/ПЛА приводит к частичному восстановлению гидрофобности поверхности (Табл. 3). Таким

образом, значения краевого угла по отношению как к mQ , так и к глицерину для пленок с покрытием были значительно выше, чем после активации поверхности (ср. с данными в Табл. 1).

Следует отметить, что нередко медицинские изделия в процессе эксплуатации неизбежно сталкиваются с биологическими жидкостями и набухают. В нашем случае за процесс набухания отвечает покрытие ПЭК. Исследования набухания покрытий из ПЭК показали, что равновесное набухание достигается через 3 часа в натрий-фосфатном буфере (Ошибка! Источник ссылки не найден.). Такое поведение может быть связано с комплексообразованием хитозана и ГК, имеющей многочисленные центры связывания воды. Таким образом, послойное нанесение ГК и хитозана позволило сформировать однородное покрытие толщиной около 30 мкм, не склонное к отслаиванию от подложки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизированы параметры гидролиза пленок ПКЛ и ПКЛ/ПЛА, охарактеризована их поверхность. Для дальнейшего нанесения мультислоев доказана возможность иммобилизации раствора поликатиона хитозана на поверхности подложки методом флуоресцентной микроскопии. С помощью предварительного модельного эксперимента на стеклянных подложках были выбраны концентрации растворов полиэлектролитов и условия нанесения многослойных покрытий. Проведено послойное нанесение, подтвержденное измерением толщины покрытия с помощью гравиметрического анализа, где покрытие толщиной 35 ± 6 мкм на ПКЛ и 31 ± 9 мкм на ПКЛ/ПЛА формировалось на 60-м бислое. Дополнительное исследование покрытия микрометром показало корреляцию данных толщины с гравиметрическим анализом. Исследование покрытий на полиэфирных подложках методом ИК-МНПВО спектроскопии подтверждает наличие покрытий ПЭК толщиной в несколько десятков микрон, что хорошо согласуется с данными гравиметрического анализа и микрометрическими измерениями. Исследование методом СЭМ показало, что морфология поверхности покрытия ПЭК однородна, отсутствуют явные признаки предварительной активации пленки ПКЛ путем ускоренного гидролиза, что свидетельствует о равномерном нанесении покрытия ПЭК по всей площади подложки.

Вклад автора: Концептуализация, А.В.Б. и Т.С.Д; методика, А.В.Б. и Е.А.С.; исследование, А.В.Б., Е.А.С., Т.С.Д., А.С.К. и Н.А.А.; визуализация, А.В.Б.; подготовка оригинального черновика, А.В.Б.; редактирование, П.С.Т., Т.А.А. и Т.С.Д. Все авторы согласны с опубликованной версией рукописи.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FFSM-2022-0001).

Таблица 1 Контактные свойства поверхности исходных и обработанных NaOH пленок ПКЛ и ПКЛ/ПЛА

Образец	θ , град.		W_a , мДж/м ²		γ , мДж/м ²		
	Вода	Глицерин	Вода	Глицерин	γ	γ^p	γ^d
ПКЛ	79	75	87	80	26	16	10
ПКЛ _{NaOH}	46	46	123	107	53	41	12
ПКЛ/ПЛА	60	54	109	99	41	27	14
ПКЛ/ПЛА _{NaOH}	41	43	128	110	57	46	11

Таблица 2. Параметры нанесения покрытий из ПЭК на стеклянных подложках

Полимер	Параметры раствора		
	Концентрация, %	pH	Вязкость, мПа s
Хитозан	2	4	313±4
ГК	0.5	7.7	219±4

Таблица 3. Контактные свойства поверхности исходных и покрытых ПЭК пленок ПКЛ и ПКЛ/ПЛА

Образец	θ , град.		W_a , мДж/м ²		γ , мДж/м ²		
	Вода	Глицерин	Вода	Глицерин	γ	γ^p	γ^d
ПКЛ	79	75	87	80	26	16	10
ПКЛ _{NaOH} +ПЭК	64	56	105	98	39	21	17
ПКЛ/ПЛА	60	54	109	99	41	27	14
ПКЛ/ПЛА _{NaOH} +ПЭК	58	53	111	102	43	27	15

ПОДПИСИ К РИСУНКАМ

Рис. 1. Схема нанесения мультислойных ПЭК покрытий на предварительно активированные подложки ПКЛ/ПЛА.

Рис. 2. Сканирующая электронная микроскопия пленок ПКЛ (а, б) и ПКЛ/ПЛА (в, г) в исходном состоянии (а, в) и после инкубации в щелочном растворе (в, г).

Рис. 3. ИК-МНПВО спектры исходной пленки ПКЛ, пленки обработанной в NaOH и покрытой ПЭК.

Рис. 4. ИК-МНПВО спектры исходной пленки ПКЛ/ПЛА, пленки обработанной в NaOH и покрытой ПЭК.

Рис. 5. Световая (а, в) и флуоресцентная (б, г) микроскопия хитозановых покрытий на пленках ПКЛ (а, б) и пленках ПКЛ/ПЛА (в, г).

Рис. 6. Оптические микрофотографии многослойных (34 бислоя) покрытий на стеклянных подложках при концентрациях раствора: а – 0.5 % ГК и 1.5 % хитозана; (б) 0.5 % ГК и 2 % хитозана.

Рис. 7. Зависимость толщины покрытия от количества бислоев ПЭК, нанесенных на подложки ПКЛ (а) и ПКЛ/ПЛА (б).

Рис. 8. СЭМ микрофотография ПЭК покрытия на пленке ПКЛ.

Рис. 9. График равновесного набухания в фосфатно-солевом буфере покрытия из ПЭК.

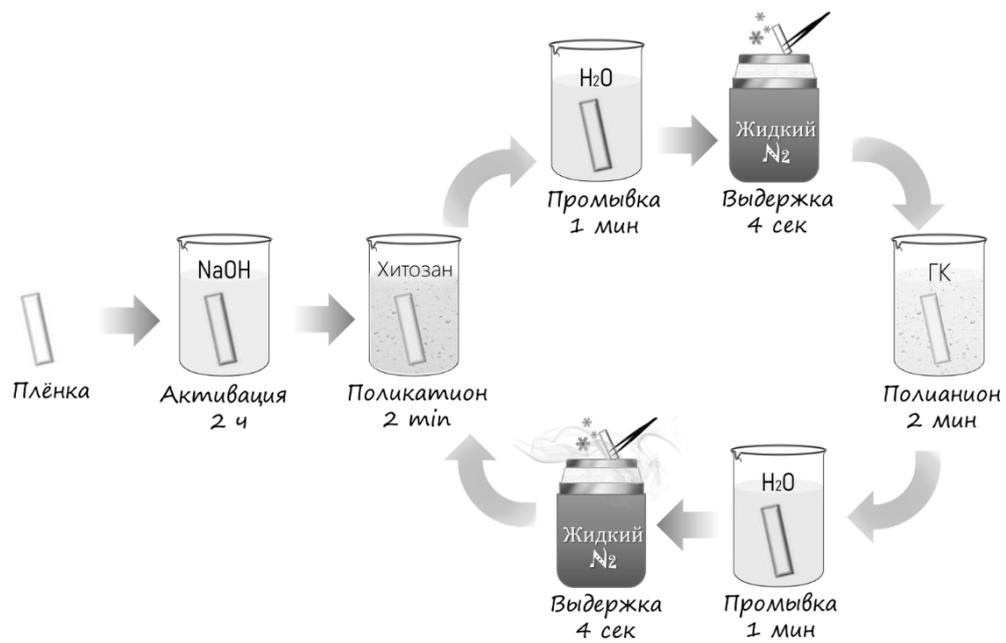
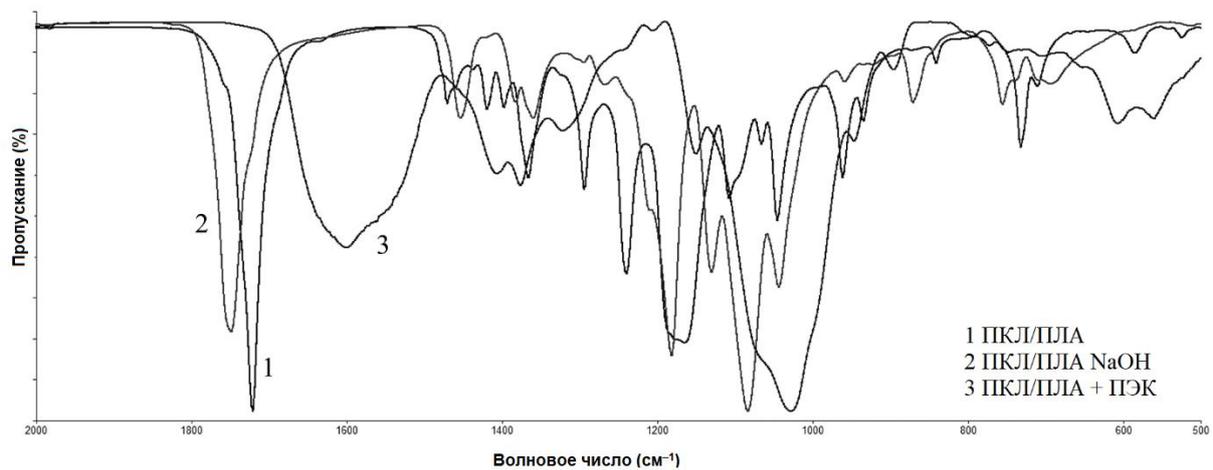


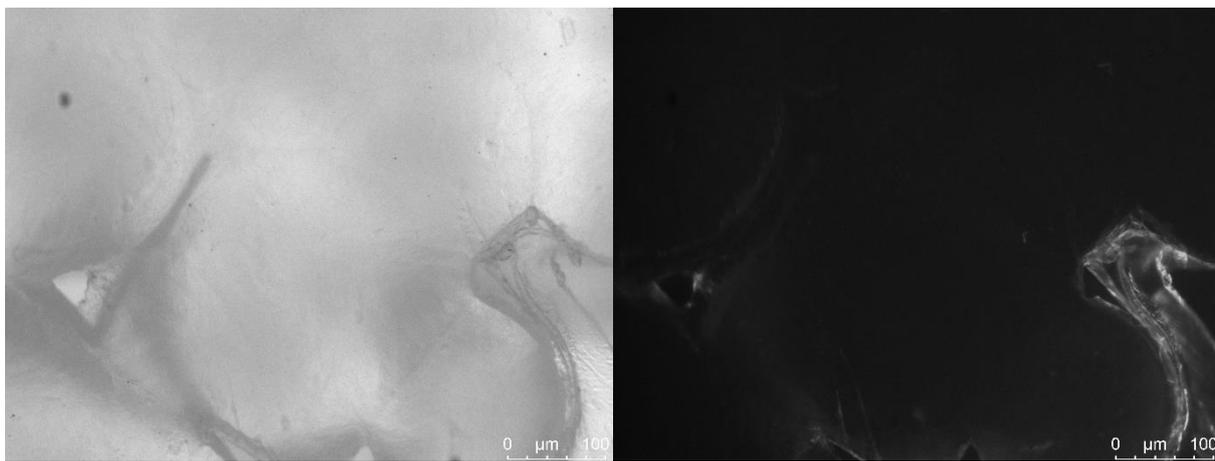
Рис. 1



Ошибка! Источник ссылки не найден.

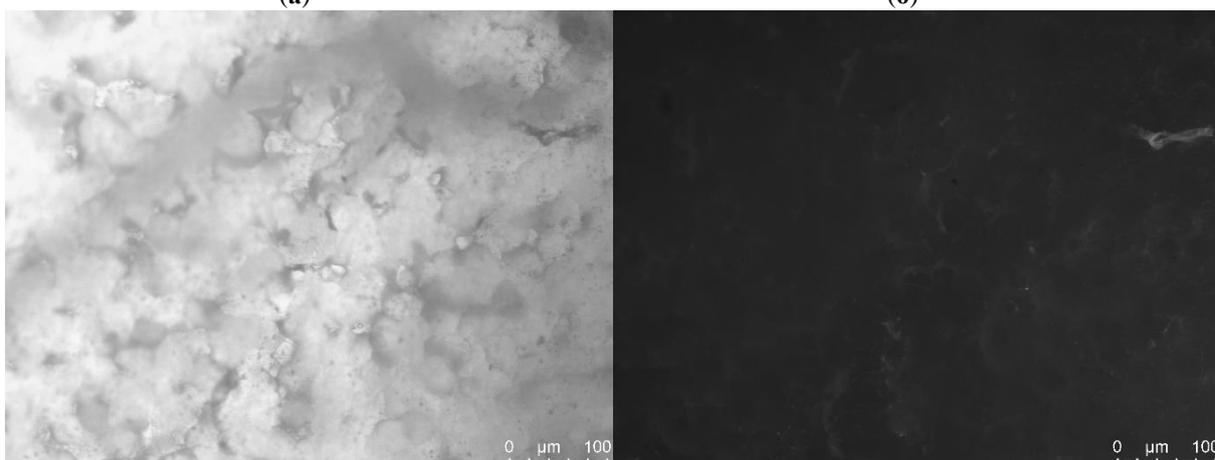


Ошибка! Источник ссылки не найден.



(a)

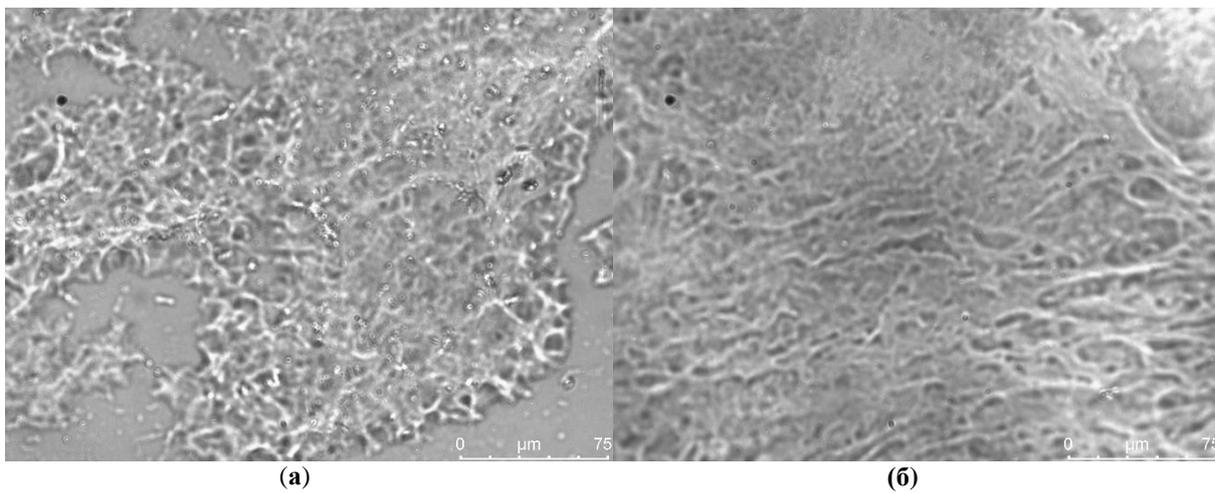
(b)



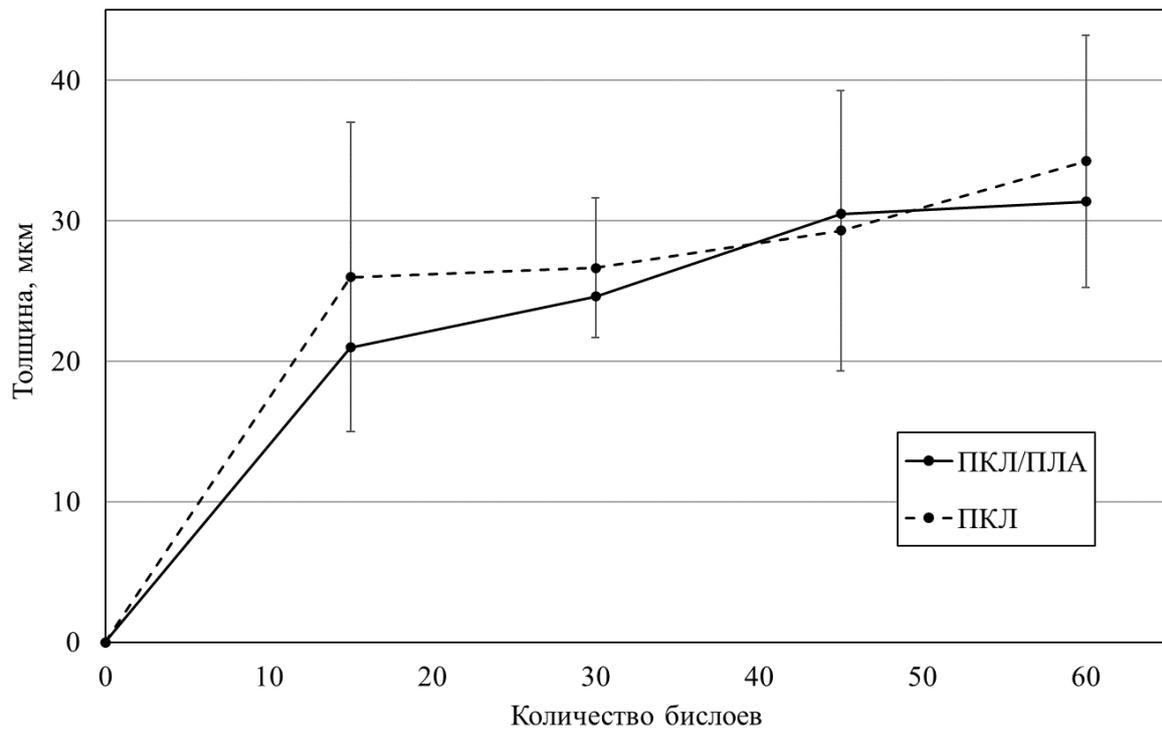
(v)

(r)

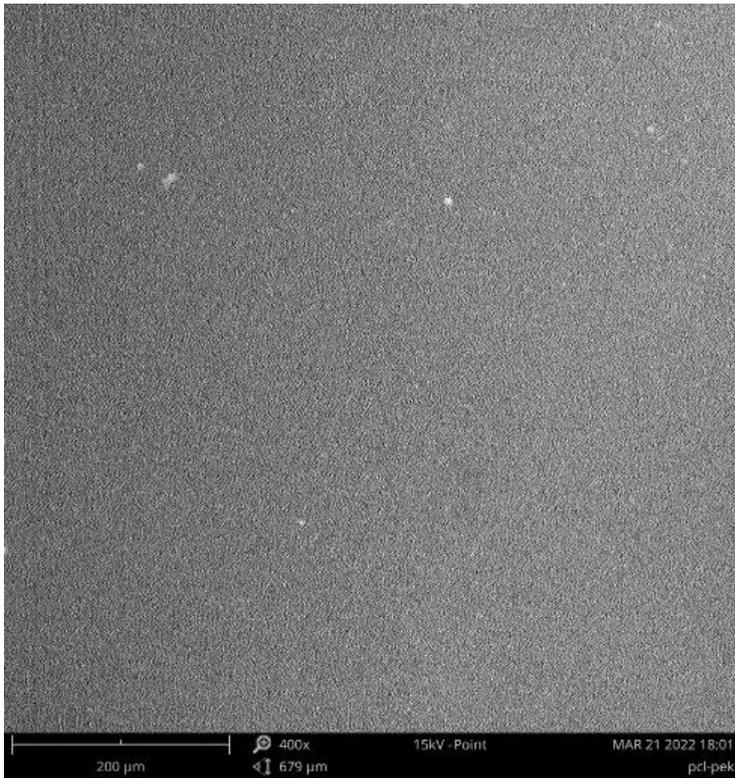
Ошибка! Источник ссылки не найден.



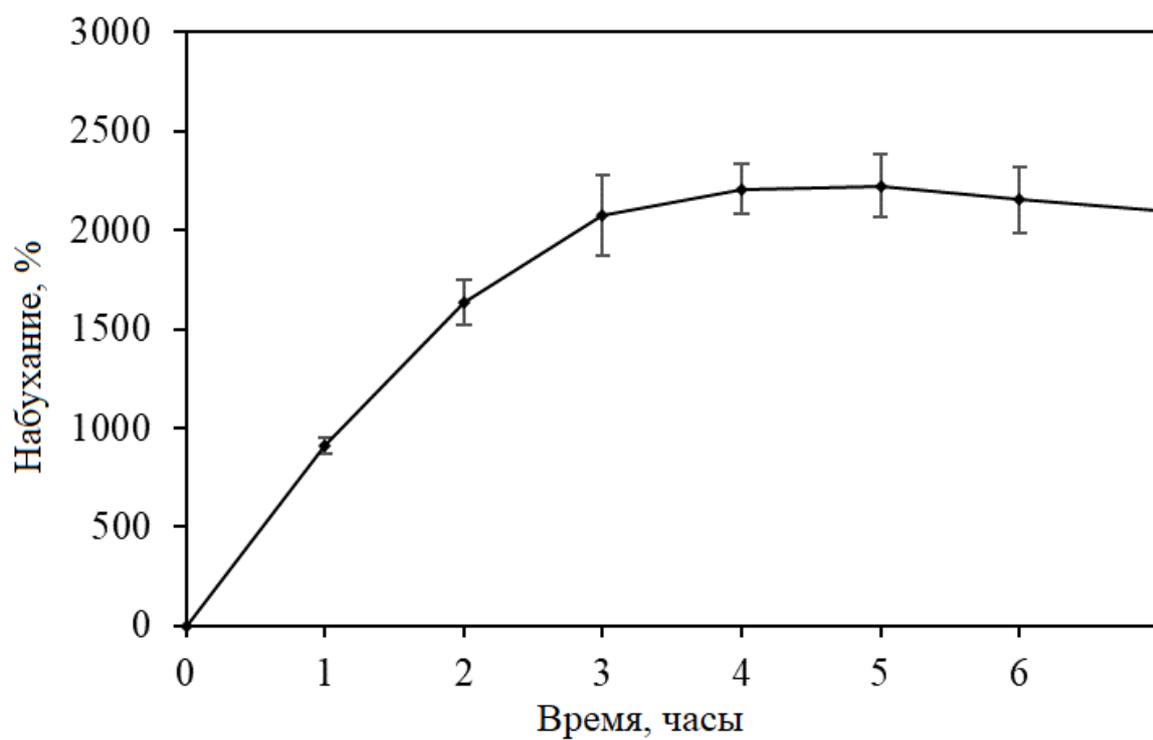
Ошибка! Источник ссылки не найден.



Ошибка! Источник ссылки не найден.



Ошибка! Источник ссылки не найден.



Ошибка! Источник ссылки не найден.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu S. et al. Current applications of poly(lactic acid) composites in tissue engineering and drug delivery // *Compos. Part B Eng.* Elsevier Ltd, 2020. Vol. 199, № June. P. 108238.
2. Woodruff M.A., Hutmacher D.W. The return of a forgotten polymer - Polycaprolactone in the 21st century // *Progress in Polymer Science (Oxford)*. 2010. Vol. 35, № 10. P. 1217–1256.
3. Bu Y. et al. Surface Modification of Aliphatic Polyester to Enhance Biocompatibility // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2019. Vol. 7, № May. P. 1–10.
4. Kou S. (Gabriel), Peters L., Mucalo M. Chitosan: A review of molecular structure, bioactivities and interactions with the human body and micro-organisms // *Carbohydr. Polym.* Elsevier Ltd, 2022. Vol. 282, № March 2021. P. 119132.
5. Demina T.S. et al. Coating of polylactide films by chitosan: Comparison of methods // *J. Appl. Polym. Sci.* 2020. Vol. 137, № 3. P. 48287.
6. Graça M.F.P. et al. Hyaluronic acid—Based wound dressings: A review // *Carbohydr. Polym.* 2020. Vol. 241, № February. P. 116364.
7. Collins M.N., Birkinshaw C. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering—A review // *Carbohydr. Polym.* 2013. Vol. 92, № 2. P. 1262–1279.
8. Garcia Garcia C.E. et al. Production of Chitosan/Hyaluronan Complex Nanofibers. Characterization and Physical Properties as a Function of the Composition // *Polymers (Basel)*. 2020. Vol. 12, № 9. P. 2004.
9. Drozdova M.G. et al. Macroporous Hyaluronic Acid/Chitosan Polyelectrolyte Complex-Based Hydrogels Loaded with Hydroxyapatite Nanoparticles: Preparation, Characterization and In Vitro Evaluation // *Polysaccharides*. 2022. Vol. 3, № 4. P. 745–760.
10. Goreninskii S.I. et al. “Solvent/non-solvent” treatment as a method for non-covalent immobilization of gelatin on the surface of poly(L-lactic acid) electrospun scaffolds // *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. Elsevier, 2019. Vol. 177, № January. P. 137–140.
11. Chen W. et al. Alkali treatment facilitates functional nano-hydroxyapatite coating of 3D printed polylactic acid scaffolds // *Mater. Sci. Eng. C*. Elsevier B.V., 2021. Vol. 120, № October 2020. P. 111686.
12. Hartmann H. et al. Hyaluronic acid / chitosan multilayer coatings on neuronal implants for localized delivery of siRNA nanoplexes // *J. Control. Release*. Elsevier B.V., 2013. Vol. 168, № 3. P. 289–297.

13. Zhang S., Xing M., Li B. Biomimetic Layer-by-Layer Self-Assembly of Nanofilms, Nanocoatings, and 3D Scaffolds for Tissue Engineering // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, № 6. P. 1641.
14. Yuan W. et al. Weak polyelectrolyte-based multilayers via layer-by-layer assembly: Approaches, properties, and applications // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2020. Vol. 282. P. 102200.
15. Zhu A. et al. Covalent immobilization of chitosan/heparin complex with a photosensitive hetero-bifunctional crosslinking reagent on PLA surface. // *Biomaterials.* 2002. Vol. 23, № 23. P. 4657–4665.
16. Andrade-Del Olmo J. et al. Antibacterial multilayer of chitosan and (2-carboxyethyl)- β -cyclodextrin onto polylactic acid (PLLA) // *Food Hydrocoll.* Elsevier Ltd, 2019. Vol. 88, № July 2018. P. 228–236.
17. Schoeller J. et al. pH-Responsive Chitosan/Alginate Polyelectrolyte Complexes on Electrospun PLGA Nanofibers for Controlled Drug Release // *Nanomaterials.* 2021. Vol. 11, № 7. P. 1850.
18. Hautmann A. et al. Free-standing multilayer films as growth factor reservoirs for future wound dressing applications // *Biomater. Adv.* 2022. Vol. 142, № July. P. 213166.
19. Wang Y. et al. Polycaprolactone vascular graft with epigallocatechin gallate embedded sandwiched layer-by-layer functionalization for enhanced antithrombogenicity and anti-inflammation. // *J. Control. Release.* Elsevier, 2020. Vol. 320, № August 2019. P. 226–238.
20. Kalinov K. et al. Modification of electrospun poly(ϵ -caprolactone) mats by formation of a polyelectrolyte complex between poly(acrylic acid) and quaternized chitosan for tuning of their antibacterial properties // *Eur. Polym. J.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 50, № 1. P. 18–29.
21. Maiz-Fernández S. et al. 3D printable self-healing hyaluronic acid/chitosan polycomplex hydrogels with drug release capability // *Int. J. Biol. Macromol.* Elsevier B.V., 2021. Vol. 188. P. 820–832.
22. Vasile C. et al. Chitosan/hyaluronic acid polyelectrolyte complex hydrogels in the management of burn wounds. // *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași.* 2013. Vol. 117, № 2. P. 565–571.
23. Kononova S. V. et al. Pervaporation membranes of a simplex type with polyelectrolyte layers of chitosan and sodium hyaluronate // *Carbohydr. Polym.* Elsevier Ltd, 2019. Vol. 209. P. 10–19.

24. Sun H. et al. Studies on the Drug Loading and Release Profiles of Degradable Chitosan-Based Multilayer Films for Anticancer Treatment // *Cancers (Basel)*. MDPI AG, 2020. Vol. 12, № 3. P. 593.
25. Boni F.I. et al. Computational and experimental approaches for chitosan-based nano PECs design: Insights on a deeper comprehension of nanostructure formation // *Carbohydr. Polym.* Elsevier Ltd, 2021. Vol. 254.
26. Ma G. et al. Hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte complexes nanofibers prepared by electrospinning // *Mater. Lett.* Elsevier B.V., 2012. Vol. 74. P. 78–80.
27. Del Hoyo-Gallego S. et al. Construction of antibacterial poly(ethylene terephthalate) films via layer by layer assembly of chitosan and hyaluronic acid // *Carbohydr. Polym.* Elsevier Ltd., 2016. Vol. 143. P. 35–43.
28. Pérez-Álvarez L. et al. Polysaccharide polyelectrolyte multilayer coating on poly(ethylene terephthalate) // *Polym. Int.* 2016. Vol. 65, № 8. P. 915–920.
29. Barroso N. et al. Self-healable hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte complex hydrogels and multilayers // *Eur. Polym. J.* Elsevier, 2019. Vol. 120, № April. P. 109268.
30. Chaschin I.S. et al. Chitosan/hyaluronic acid polyanion bilayer applied from carbon acid as an advanced coating with intelligent antimicrobial properties for improved biological prosthetic heart valves // *Int. J. Biol. Macromol.* Elsevier B.V., 2022. Vol. 222, № Pt B. P. 2761–2774.
31. Wu S. *Polymer interface and adhesion*. New York: M. Dekker, 1982. 630 p.
32. Schönhoff M. Layered polyelectrolyte complexes: physics of formation and molecular properties // *J. Phys. Condens. Matter*. 2003. Vol. 15, № 49. P. R1781–R1808.