

УДК 678.5.066:615.46

Е. А. Цветкова, И. Ю. Ухарцева, С. В. Зотов,
К. В. Овчинников, В. А. Гольдаде, Ж. В. Кадолич

МАТЕРИАЛ ДЛЯ ЭНДОПРОТЕЗА КРОВЕНОСНОГО СОСУДА НА ОСНОВЕ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ключевые слова: поливиниловый спирт, хитозан, криогель, электрет, эндопротез сосуда.

Обоснована возможность формирования материала на основе высокомолекулярных соединений природного и синтетического происхождения с использованием криомодифицирования и физических полей, предназначенного для изделий медицинского назначения. Представлены результаты разработки матрицы для эндопротеза кровеносного сосуда на основе наполненных криогелей поливинилового спирта.

Keywords: polyvinyl alcohol, chitozan, cryogel, electret, endoprosthesis of blood-vessel.

The possibility of material formation of medical application based on natural and synthetic compositions with using cryo-modification and modification in physical fields was justified. Results are presented on matrix development for vessel prosthesis based on filled polyvinyl alcohol cryogels.

Введение

Создание экологически чистых материалов с полезными свойствами является одной из ключевых проблем современной науки и техники. Особую проблему представляет разработка новых материалов медицинского назначения, предназначенных для контакта со средой живого организма и необходимых для реконструктивной медицины. Еще более востребованы специализированные биосовместимые материалы для сформировавшегося в последние годы нового направления – клеточной и тканевой инженерии, связанного с разработкой искусственных органов. Проблема использования новых материалов представляет большой интерес как для проработки фундаментальных вопросов взаимодействия материала с тканями организма, так и для практической медицины.

Исследования в области материалов медицинского назначения реализуются на стыке материаловедения, медицины, химии высокомолекулярных соединений, биотехнологии, биофизики, молекулярной и клеточной биологии, физики конденсированного состояния и включают в себя следующие задачи:

- разработку новых материалов, методов их модифицирования и переработки их в специализированные изделия медицинского назначения;
- оценку физико-химических и медико-биологических свойств биоматериалов и изделий из них;
- изучение механизма взаимодействия биоматериалов с кровью и тканями;
- экспериментально-клиническое исследование новых материалов и изделий.

Актуальным является поиск технологий для создания биоматериалов и органов, представляющих собой систему из материалов искусственного или биологического происхождения, либо включающие функционирующие клетки органов и тканей, либо стимулирующие регенерацию соответствующих клеток в зоне имплантации. Одним из направлений является разработка материала для эндопротезов кровеносных сосудов, к замене которых приводят

сердечно-сосудистые патологии (атеросклероз, варикозное расширение вен, вегето-сосудистая дистония и другие) при тяжелой степени заболевания. Эндопротезы используются для восстановительной хирургии сосудов и обеспечивают эффективное кровоснабжение органов и тканей. В медицинской практике применяют эндопротезы сосудов нескольких видов, отличающихся как по базовому материалу, так и по технологии их изготовления [1]:

1. Эндопротезы сосудов из синтетических материалов с применением текстильной и нетекстильной технологий, их получают ткачеством, плетением, вязанием, а также вытягиванием, экструзией, вспениванием и др.

2. Эндопротезы сосудов из материалов биологического происхождения. К ним относят ксеноэндопротез (ксенографт) – биологический эндопротез сосуда, изготовленный из тканей организма иного вида, чем у реципиента, и аллотрансплантат (гомографт) – изготовленный из собственных тканей пациента.

3. Композитный эндопротез сосуда, в конструкцию которого включены как синтетические, так и биологические материалы.

4. Модифицированный эндопротез сосуда – эндопротез, свойства которого изменены путем модифицирования базового материала (модифицирование может быть поверхностным и объемным).

5. Импрегнированный эндопротез сосуда – эндопротез, стенка которого импрегнирована составом биологической или небиологической природы с целью снижения проницаемости или придания других функциональных свойств.

6. Эндопротез сосуда с нанесенными клеточными элементами – эндопротез, на поверхность которого нанесены один или несколько слоев специально выращенных культур клеток.

Важными для создания материалов эндопротезов сосудов, функционирующих в условиях контакта с кровью, являются гемосовместимость (свойство материала не вызывать изменения функций крови, трансформации ее компонентов и образования тромба) и моделирование биофизических свойств и

структуры живых тканей. Такие материалы (изделия) не должны:

- провоцировать образование тромбов и тромбоэмболии;
- активировать свертывающую, фибринолитическую системы и систему комплемента (комплекс защитных белков крови, участвующих в иммунных реакциях и усиливающих их эффект);
- оказывать отрицательное действие на молекулярные, в первую очередь белковые, и форменные элементы крови;
- нарушать электролитический состав крови;
- сами или за счет выделяющихся веществ оказывать токсическое, аллергенное, канцерогенное и т.п. действие [2].

Цель исследования состоит в разработке матрицы для создания крупных кровеносных сосудов, имитирующей их строение и свойства, на основе высокомолекулярных соединений различной природы.

Объект, предмет исследования, материалы и методы

Кровеносный сосуд человека представляет собой полую трубку, состоящую из трех основных оболочек [3]. Внутренняя оболочка (эндотелий) препятствует тромбообразованию. Известно [4], что внутренняя оболочка несет отрицательный электрический заряд и имеет пористую поверхность с избирательной проницаемостью. Средняя оболочка представлена мышечной и соединительной тканями, которые позволяют противостоять высокому кровяному давлению, обволакивают сосуд и регулируют диаметр его просвета. Наружная оболочка (адвентития) обеспечивает связь сосуда с окружающими тканями.

Для создания системы, моделирующей кровеносный сосуд, используют безопасные материалы, не вызывающие каких-либо аллергических и иммунных реакций и обладающие большой прочностью и эластичностью, чтобы выдержать давление, создаваемое током крови. К ним относятся природные материалы такие, как коллаген, хитозан, гиалуроновая кислота и др., а также некоторые синтетические полимеры.

Среди синтетических полимеров ведущее место занимает поливиниловый спирт (ПВС). На основе ПВС создают материалы, используемые в качестве искусственного хряща, антисептических и перевязочных средств, для заживления ран и других полимерных систем, которые могут длительно находиться в организме [5, 6]. ПВС представляет собой эмульгирующий, адгезионный и пленкообразующий термопласт, адсорбирующий влагу [7]. Это – хороший гелеобразователь, что обусловлено наличием большого количества боковых гидроксильных (-OH) групп в составе цепи. Гидроксильные группы участвуют в образовании водородных связей с полярными молекулами растворителей, а также внутримолекулярных водородных связей между OH-группами соседних звеньев цепи полимера. В гидрогелях ПВС уже при небольшой (3–5 % масс.) концентрации полимера макромолекулы образуют стереохимически и термодинамически устойчивую пространственную сетку из структур кластерного типа, звенья

которой соединены физическими либо химическими связями [8].

Для преобразования структуры полимера часто применяют криообработку. Криообработка гелей ПВС инициирует развитие криолитических процессов, приводящих к образованию в системе «полимер–вода» активных криолизатов – свободных радикалов и ион-радикалов с сильно локализованными неспаренными электронами, которые взаимодействуют с макромолекулами и другими активными компонентами системы. Процесс криолиза сопровождается деструкцией и дополнительным структурированием полимера с образованием поперечных связей между макромолекулами [9, 10]. В результате формируются анизотропные криогели, надмолекулярная структура и механические свойства которых зависят от концентрации полимера, температуры и длительности криообработки, а также от условий и скорости оттаивания геля [11–13].

С целью обеспечения прочности и биосовместимости криогелевой матрицы на основе ПВС для эндопротезов сосудов использовали хитозан. По своей химической структуре хитозан относится к полисахаридам, мономером хитина является N-ацетил-1,4-β-D-глюкопиранозамин (рисунок 1). Молекула хитозана содержит большое количество свободных аминогрупп, что позволяет связывать ионы водорода и приобретать избыточный положительный заряд. Хитозан способен образовывать большое количество водородных связей [14]. Важно, что хитозан представляет собой природный электрет.

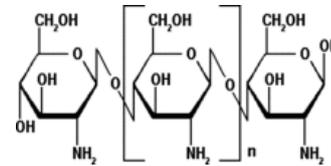


Рис. 1 – Химическая формула хитозана

Поскольку молекулы ПВС также содержат большое число гидроксильных групп и склонны к образованию водородных связей внутри- и межмолекулярного характера, то композиция ПВС–хитозан представляет собой сложную систему, содержащую большой конформационный набор молекул обоих компонентов и имеющую значительные возможности для реализации разнообразных взаимодействий [15].

Экспериментальные образцы матрицы для эндопротеза сосудов получали из композиций на основе водного раствора ПВС (10 % масс.), хитозана, глицерина, содержащих антикоагулянты. Образцы подвергали криообработке и модифицированию в физических полях. Криообработку образцов проводили при технологических режимах, представленных в работе [12]. Образцы представляли собой как пленочный материал, так и модели сосудов (рис. 2).

Электрическую поляризацию образцов толщиной от 0,5 до 10 мм проводили по стандартной методике получения термо- и короноэлектретов [16, 17]. Короноэлектреты получали по схеме, приведенной на рисунке 3.



Рис. 2 – Общий вид матрицы эндопротеза кровеносного сосуда

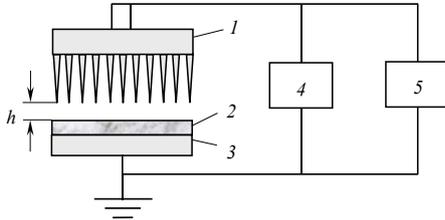


Рис. 3 – Блок-схема установки для получения короэлектриета: 1 – игольчатый электрод; 2 – полимерный образец; 3 – заземленный электрод; 4 – вольтметр; 5 – источник высокого напряжения

Полимерный образец помещали на заземленный электрод, а сверху располагали игольчатый электрод, соединенный с источником высокого напряжения. На игольчатый электрод подавали потенциал до 10 кВ, контролируя напряжение между электродами с помощью киловольтметра. Время зарядки образца $\tau = 10$ мин. Для прогнозирования стабильности и исследования механизма образования электретного заряда использовали метод электрето-термического анализа (ЭТА), схема установки для реализации которого показана на рисунке 4.

Метод позволяет изучать релаксацию поляризационного заряда в веществе, находящемся в различных фазовых состояниях.

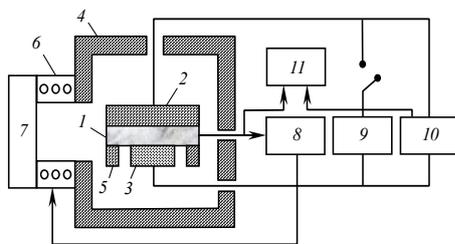


Рис. 4 – Блок-схема установки для проведения термостимулированной деполяризации: 1 – полимерный образец; 2 и 3 – измерительные электроды; 4 – измерительная камера; 5 – охранный электрод; 6 – нагреватель; 7 – система охлаждения; 8 – регулятор температуры; 9 – вольтметр; 10 – усилитель; 11 – устройство вывода результатов

Результаты и их обсуждение

В процессе экспериментальных исследований были получены спектры термостимулированных токов (ТСТ) – зависимость тока от температуры в условиях постоянного нагревания. Спектры ТСТ композиционных систем, представленных в настоящей работе, получены впервые (рис. 5).

Пики ТСТ, имеющиеся на спектрах, являются свидетельством протекания в исследованных объектах процессов электрической деполяризации. Это означает, что их структура изначально предполагает наличие электрической поляризации. Спектры ТСТ интерпретируются с позиций представлений о том, что надмолекулярная структура систем «ПВС–вода» содержит электрически активные элементы – связанные диполи.

Спектр ТСТ пленки ПВС (а) содержит 3 основные группы токовых пиков – в температурных диапазонах 70–80⁰С (низкотемпературный), 90–100⁰С (среднетемпературный) и выше 110–120⁰С (высокотемпературный).

Поскольку ПВС – частично кристаллизующийся полимер со значительным количеством полярных ОН-групп и межмолекулярных водородных связей между ними, что в совокупности образует надмолекулярные ассоциативные структуры, (системы со связанными диполями), то возникновение низкотемпературной группы пиков объясняется перестройкой надмолекулярной структуры полимера вблизи температуры его стеклования (80–85⁰С), что обуславливает высвобождение и взаимное перераспределение диполей – т.е. движение электрических зарядов, фиксируемое как ТСТ.

Возникновение среднетемпературной группы пиков объясняется тем, что в пленке ПВС, сформированной на основе водного геля полимера, содержится большое количество связанной воды в виде молекул Н₂О, соединенных водородными связями с ОН-группами макромолекул ПВС, ввиду чего также возникает специфическая система связанных диполей. Вблизи температуры кипения воды происходит разрыв водородных связей, в связи с чем система вновь претерпевает перераспределение диполей и изменение зарядового состояния, что вновь фиксируется как ТСТ.

Появление высокотемпературной группы пиков может быть связано с необратимым разрушением меж- и внутримолекулярных водородных связей в структуре ПВС, которое полностью происходит до температуры 150⁰С.

Спектр ТСТ криогеля ПВС (б) может быть интерпретирован следующим образом. При криогелизации полимерная матрица связывает меньшее количество воды, но в более прочные и термостабильные образования. Интенсивность ТСТ падает на порядок (с 10⁻⁹ до 10⁻¹⁰ А), однако повышается прочность возникающих водородных связей и, соответственно, растет термостабильность водосодержащих структур со связанными диполями. Поэтому низкотемпературный пик, отвечающий за перераспределение диполей при перестройке структуры полимера, сдвигается в область более высоких температур (выше 90⁰С) и перекрывается со среднетемпературным пиком, отвечающим за высвобождение воды при ее кипении. С другой стороны, отсутствие высокотемпературного пика может быть объяснено противоположным явлением – смещением деполяризационных эффектов, соответствующих разрушению меж- и внутримолекулярных водородных связей в ПВС, в область меньших температур (ниже

110 °С) и перекрытию соответствующего пика со среднетемпературным пиком. Можно предположить, что криогелизация оказывает значительное воздействие на меж- и внутримолекулярное состояние ПВС, способствуя сближению по прочности, и, следовательно, повышению упорядоченности структур со связанными диполями, возникающих посредством меж- и внутримолекулярных водородных связей с участием молекул воды. Спектр ТСТ хитозана (ε) – аминоксодержащего полисахарида – содержит 4 основные группы токовых пиков, интерпретация

которых выходит за рамки настоящей работы. Тем не менее, наличие высокоинтенсивных (10^{-9} А) токовых пиков однозначно позволяет отнести хитозан к классу природных электретов. Электретное состояние хитозана обуславливается, по-видимому, координационной природой его надмолекулярной структуры и возможностью реализации нескольких конформационных вариаций макромолекул, причем каждая из этих вариаций характеризуется особым взаимным расположением связанных диполей и других полярных функциональных групп.

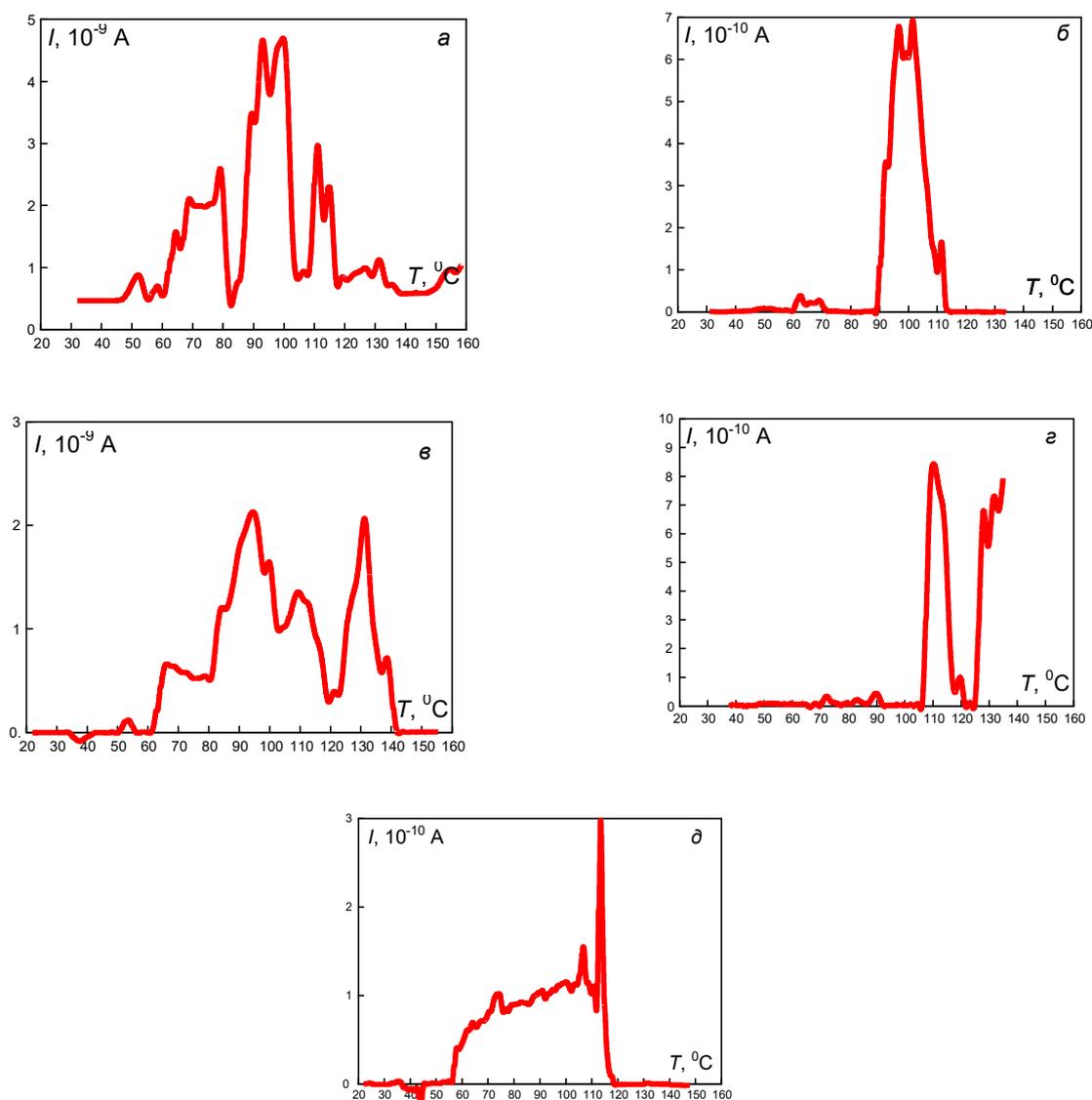


Рис. 5 – Спектры термостимулированных токов: а – гель ПВС (10%); б – криогель ПВС (10%); в – хитозан; г – гель ПВС (10 %), содержащий хитозан (0,5 %); д – криогель ПВС (10 %), содержащий хитозан (0,5 %)

Спектр ТСТ геля, содержащего ПВС и хитозан (г), имеет один наиболее интенсивный пик с максимумом при 110 °С, который может быть соотнесен с согласованным термораспадом ассоциативных структур, содержащих связанные диполи. Отсутствие выраженных пиков в низкотемпературной области может быть обусловлено ролью хитозана, полярные фрагменты которого вносят вклад в процесс аморфизации при температуре стеклования, а соответствующие деполяризационные эффекты прибли-

жаются по температурному максимуму к среднетемпературному пику ТСТ.

Спектр ТСТ криогеля, содержащего ПВС и хитозан (д), характеризуется значительным (на протяжении 60–110 °С) диапазоном перекрытия токовых сигналов, вследствие чего фиксируется широкий пик с тремя индивидуальными максимумами при 70, 95 и 105 °С. Очевидно, это является следствием многообразия вариантов связывания ПВС, хитозана и воды посредством различных по энергии водород-

ных связей, причем несколько таких вариантов незначительно превалирует над другими.

Полученные данные однозначно характеризуют системы «ПВС–вода–хитозан» как композиционные органические электреты. Их специфическое электретное состояние обусловлено наличием структур со связанными диполями. Полимерный материал на основе криогеля ПВС способен сохранять поляризационный заряд во времени, т.е. является стабильным электретом. Путем варьирования рецептурного состава электретное состояние подобных образцов может быть изменено в направлении, желательном с точки зрения обеспечения биосовместимости с тканями живых организмов.

Исходя из известных данных о строении кровеносных сосудов, можно предположить, что существование электретного заряда отрицательной полярности на внутренней поверхности искусственного сосуда при имплантации в организм человека будет способствовать повышению гемосовместимости и снижению тромбообразования в сердечно-сосудистой системе [4, 18]. Помимо этого, введение в композицию хитозана в сочетании с глицерином позволяет регулировать в широких пределах прочностные характеристики материала. Так, экспериментально установлено, что оптимальное содержание компонентов, обеспечивающих высокие прочностные характеристики при достаточной эластичности материала, соответствует содержанию ПВС от 3 до 7 % масс., хитозана в пределах от 1 до 10 % масс., глицерина – не выше 5 % масс. Модуль упругости композиций в указанных диапазонах концентраций компонентов изменяется от 0,20 до 1, 5 МПа, а деформация при растяжении достигает 400 %. Несмотря на возможность введения в композицию до 30 % глицерина, обеспечивающего очень высокую прочность и эластичность матрицы, его концентрация ограничена медицинскими показаниями.

Заключение

В работе обоснована и продемонстрирована возможность формирования материала на основе высокомолекулярных соединений природного и синтетического происхождения, предназначенного для изделий медицинского назначения. Структура материала моделирует естественный кровеносный сосуд за счет осуществления комплексного многоступенчатого модифицирования компонентов, в ходе которого достигается:

– формирование водонерастворимого сшитого эластичного криогеля с незначительной микронеровностью поверхности;

– формирование электретного заряда, усиливающего взаимодействия в системе, облегчающего структурирование композита и обеспечивающего биосовместимость;

– формирование микропористой сетки, ячейки (полости) которой могут быть использованы для иммобилизации и удерживания лекарственных средств.

Подобный материал является перспективным для медицинских приложений, причем его формирование может быть осуществлено методом 3D-печати.

Литература

1. *Л.Е. Кузьмишин*, М.П. Баньковская. Применение эндопротезов клапанов сердца и эндопротезов сосудов в качестве технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду (ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы», г. Москва) // [Электронный ресурс] – Режим доступа www.invalidnost.com/publ/sotrudnikam_sluzhby_mseh/ehn_doprotezy_klapanov_serdca. – Дата доступа 09.06.2016. – Загл. с экрана.
2. *Штильман, М.И.* Полимеры медико-биологического назначения – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 400 с.
3. [Электронный ресурс] – Режим доступа. http://slovarix.ru/atlas_anatomii_cheloveka/page/she_ma_stroeniya_limfaticeskikh_sosudov.811. – Дата доступа 11.07. 2016. – Загл. с экрана.
4. *Платэ, Н.А.* Физиологически активные полимеры / *Н.А. Платэ, А.Е. Васильев* // М.: Химия, 1986. – 296 с.
5. *Ухарцева, И.Ю.* Высокомолекулярные соединения для иммобилизации биологически активных веществ (обзор) // *И.Ю. Ухарцева, Е.А. Цветкова, Ж.В. Кадолич.* // Пластические массы. – 2010. – №7. – С.49-55.
6. *Цветкова, Е.А.* Аспекты применения ВМС направленного биологического действия (обзор) / *Е.А. Цветкова, И.Ю. Ухарцева* // Пластические массы. – 2012. – №9. – С. 45-51.
7. *Кулагина, Г.С.* Сорбция воды поливиниловым спиртом / *Г.С. Кулагина* [и др.] // Высокомолекулярные соединения, Серия А. – 2007. – том 49, № 4. – С. 654-662.
8. *Николаев, А.Ф.* Поливиниловый спирт и сополимеры винилового спирта в медицине / *А.Ф. Николаев, Л.П. Мосягина* // Пластические массы. – 2000. – №3. – С. 34-42.
9. *Ухарцева, И.Ю.* Влияние температурных воздействий на структуру и физико-механические свойства наполненных гелей поливинилового спирта // Пластические массы. – 2002. – № 8. – С. 15-17.
10. *Лозинский, В.И.* Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта / *В.И. Лозинский* // Успехи химии. – 1998. – № 67. – С. 641-655.
11. *Лозинский, В.И.* Характерные особенности замерзания концентрированных водных растворов поливинилового спирта: взаимосвязь со свойствами, получающихся после оттаивания / *В.И. Лозинский* [и др.] // Коллоидный журнал. – 1989. – Т. 51, № 4. – С. 685-690.
12. Способ изготовления криогеля поливинилового спирта: пат. 15555 Респ. Беларусь по заявке № а20100310 от 04.03.2010 / *П.И. Бондаренко, Л.С. Пинчук, Е.А. Цветкова, В.А. Гольдаде, А.М. Дворник.* Оpubл. 02.28.2012.
13. *Цветкова, Е.А.* Криогели поливинилового спирта как матрица для биоматериалов / *Е.А. Цветкова, Е.А. И.Ю. Ухарцева* // Пластические массы, 2015. – №11-12, С.53-57.
14. Химическая структура и свойства хитина и хитозана. // [Электронный ресурс] – Режим доступа <https://ru.wikipedia.org/wiki/> – Дата доступа 21.08.2016. – Загл. с экрана.
15. *Беляцкая, О.Н.* Структурные превращения поливинилового спирта под действием хитозана / *О.Н. Беляцкая* // Пластические массы. – 1999. – № 3, – С.32-34.
16. *Гольдаде, В.А.* Исследование процессов поляризации-деполяризации в полиэтилентерефталатных волокнах / *В.А. Гольдаде* [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. – 2016. – Т. 19. – №13. – С.20-27.

17. *Галиханов, М.Ф.* Полимерные короноэлектреты: Традиционные и новые технологии и области применения / М.Ф. Галиханов, Р.Я. Дебердеев // Вестник Казанского технологического университета. – 2010. – № 4. – С. 45-57.

18. *Pinchuk, L.S.* Tribology and Biophysics of Artificial Joints / L.S. Pinchuk, V.I. Nikolaev, E.A. Tsvetkova, V.A. Goldade. – Kidlington, OxfordJoints: ElsevierLtd., 2006. – 350 p.

© **Е. А. Цветкова**, канд. техн. наук, доц. каф. зоологии, физиологии и генетики, Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины, tsvetkova@tut.by; **И. Ю. Ухарцева**, канд. техн. наук, доц. каф. товароведения, Белорусский торгово-экономический университет потребительской кооперации, ukhartseva@yandex.ru; **С. В. Зотов**, канд. техн. наук, вед. науч. сотр. отдела № 1 «Композиционные материалы и рециклингполимеров», ГНУ «Институт механики металлополимерных систем им. В.А. Белого НАН Беларуси», zotov-1969@mail.ru; **К. В. Овчинников**, науч. сотрудник того же отдела; **В. А. Гольдаде**, д-р техн. наук, проф. каф. радиофизики и электроники, Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины, viktor.goldade@gmail.com; **Ж. В. Кадолич**, канд. техн. наук, доц. каф. товароведения, Белорусский торгово-экономический университет потребительской кооперации, Cilodak@mail.ru.

© **E. A. Tsvetkova**, Ph. D. (Tech.), assistant professor of Chair of zoology, physiology and genetics, Francisk Skorina Gomel State University, tsvetkova@tut.by; **I. Yu. Ukhartseva**, Ph. D. (Tech.), assistant professor of Chair of commodities science, Belarusian Trade and Economics University of Consumer Cooperatives, ukhartseva@yandex.ru; **S. V. Zotov**, Ph. D. (Tech.), Belyi Metal-Polymer Research Institute of NASB, zotov-1969@mail.ru; **K. V. Ovchinnikov**, Belyi Metal-Polymer Research Institute of NASB, Gomel, Belarus; **V. A. Goldade**, Dr. Sci. (Tech.), professor of Chair of radio-physics and electronics, Francisk Skorina Gomel State University, viktor.goldade@gmail.com; **Zh. V. Kadolich**, Ph. D. (Tech.), assistant professor of Chair of commodities science, Belarusian Trade and Economics University of Consumer Cooperatives, Cilodak@mail.ru.