

В.В. Зуев

Основы создания полимеров медицинского назначения



**Санкт-Петербург
2022**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УНИВЕРСИТЕТ ИТМО**

В.В. Зуев

Основы создания полимеров медицинского назначения

РЕКОМЕНДОВАНО К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ В УНИВЕРСИТЕТЕ ИТМО
по направлению подготовки 12.04.04 Биотехнические системы и технологии
в качестве учебного пособия для реализации основных профессиональных
образовательных программ высшего образования магистратуру

 **УНИВЕРСИТЕТ ИТМО**

Санкт-Петербург

2022

Зуев В.В. Основы создания полимеров медицинского назначения: Учебное пособие. — СПб: Университет ИТМО, 2022. — 78 с.

Рецензент: Филиппов Александр Павлович, д.ф.-м.н., главный научный сотрудник, Институт высокомолекулярных соединений РАН

В учебном пособии изложены основные принципы создания полимеров медицинского назначения, основные области их применения в современной медицинской практике, описаны перспективы развития данной области. Учебное пособие предназначено для магистров обучающихся по направлению подготовки 12.04.04 - " Биотехнические системы и технологии". Учебное пособие содержит изложение принципов применения полимеров в медицине и основные терапевтические практики, связанные с использованием синтетических и природных полимеров.



Университет ИТМО – ведущий вуз России в области информационных и фотонных технологий, один из немногих российских вузов, получивших в 2009 году статус национального исследовательского университета. С 2013 года Университет ИТМО – участник программы повышения конкурентоспособности российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров, известной как проект «5 в 100». Цель Университета ИТМО – становление исследовательского университета мирового уровня, предпринимательского по типу, ориентированного на интернационализацию всех направлений деятельности.

© Университет ИТМО, 2022

© Зуев В.В., 2022

Содержание

Введение.....	5
1.Биосовместимость полимеров	10
2. Стабильность полимеров.....	10
3.Общие основы взаимодействия биологических тканей и биологических жидкостей.....	11
4.Кровесовместимость	13
5.Свойства полимеров, полезные для биомедицинских применений	14
5.1. Полиолефины.....	14
5.2. Политетрафторэтилен (Тефлон)	15
5.3. Поливинилхлорид (ПВХ)	15
5.4. Силиконы	15
5.5. Метакрилаты.....	17
5.6. Полиэфиры (сложные).....	17
5.7. Полиэфиры (простые).....	18
5.8. Полиамиды.....	18
5.9. Полиуретаны.....	18
6. Биомедицинское использование полимеров вне человеческого организма	18
6.1. Контейнеры.....	18
6.2. Мембраны для гемодиализа	20
6.3. Экстракорпоральная мембранная оксигенация	21
7. Применения <i>in vivo</i>	22
7.1. Катетеры для сосудов	22
7.2. Уриновые катетеры и стенты.....	24
7.3. Перевязочные материалы	25
8. Обычные хирургические импланты	27
8.1. Шовные материалы.....	27
8.2. Клея и герметики для живых тканей.....	27
8.3. Хирургические сетки	30
9.Ортопедические импланты.....	30
9.1. Протезы суставов	30
9.2. Материалы для остеосинтеза	31
9.3. Костные цементы	33
9.4. Каркасы для связок и восстановления сухожилий.	33
10. Сосудистая и сердечно-сосудистая хирургия	35
10.1. Сосудистые стенты	35
10.2. Сосудистые трансплантаты.....	37
10.3. Полимерные клапаны для сердца	38
11. Пластическая, восстановительная и косметическая хирургия.....	39
12. Офтальмология	40

12.1. Контактные линзы.....	40
12.2. Внутриглазные линзы	41
12.3. Прочие полимерные изделия, применяемые в офтальмологии.	42
13. Стоматология.....	43
13.1 Композиты	43
14. Нейрохирургия	44
14.1. Связующие для стимулирования восстановления периферических нервов	44
14.2. Центральная нервная система.....	45
15. Трубчатые протезы.....	45
16. Черепно-лицевая хирургия.....	46
17. Замена мягких тканей	47
18. Замена кожи	48
19. Фиксирующие повязки	49
20. Материалы для зубных пломб	50
21. Протезирование суставов	51
22. Протезы конечностей.....	53
23. Кардиостимуляторы.....	54
24. Искусственное сердце.....	55
25. Другие искусственные органы.....	56
25.1. Почка	56
25.2 Легкие	58
25.3. Поджелудочная железа	59
25.4. Печень.....	60
25.5. Другие органы	61
26. Клиническое использование полимерных материалов	62
27. Биомедицинские полипептиды	62
28. Имобилизованные ферменты и их аналоги	63
29. Полимеры - носители лекарственных средств	64
30. Полимерные носители	65
Выводы	66
Рекомендуемая литература.....	66
Контрольные вопросы	66

Введение

Мир имеющихся в наличии у человечества полимеров необычайно богат и разнообразен. Он включает в себя полимеры природного происхождения, такие как белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты, синтетические полимеры, начиная от всем известного полиэтилена, встречающегося нам в магазинах в виде упаковки, на пляжах после ее использования, и кончая высокотехнологичными полимерами, находящими применение в космосе, такими как полиимиды, а также различные гибридные комбинации синтетических и природных полимеров. Разнообразные потребности медицины могут быть удовлетворены с использованием предоставляемых полимерами возможностей. Развитие полимерной химии предоставляет все более широкие возможности для удовлетворения разнообразных запросов медицины.

Применение полимеров в медицине - чрезвычайно специализированная область с очень широким набором специальных применений, а следовательно, и с очень широким набором специальных требований. Хотя метрический объем используемых в медицине полимеров сравнительно невелик по сравнению с общим объемом производства полимеров, например всем хорошо известного полиэтилена, однако в денежном выражении это очень значительная величина, превышая только в Соединенных Штатах Америки 100 миллиардов долларов ежегодно. Например, число изготавливаемых ежегодно в мире зубных протезов превышает 100 миллионов штук, число используемых зубных пломб составляет более одного миллиарда, а число изготавливаемых полимерных контактных линз также превосходит один миллиард. Для более сложных медицинских изделий, в которых используется набор различных полимеров, медицинский рынок также чрезвычайно велик. В мире ежегодно используют более ста миллионов протезов для тазобедренных суставов, ноги, пальцев и так далее. Сегодня в год в мире делается более ста миллионов пластических операций, которые требуют различные типы полимеров для реконструкции или моделирования структуры человеческого тела. Не следует забывать о протезах для искусственного сердца, клапанов сердца, сосудов и катетерах. Сотни тысяч пациентов ежемесячно подключаются к аппаратам гемодиализа. В известной мере удивительно, что число используемых полимеров ограничено в настоящее время сравнительно небольшим числом. Это полидиметилсилоксан, полиэтилен, политетрафторэтилен, полиметилметакрилат и его производные, полиэтилентерефталат, пластифицированный поливинилхлорид и ряд полиуретаномочевин. Тем не менее, большое число полимеров для возможных биомедицинских применений тестируется в настоящее время в различных лабораториях.

Так как требования к применению медицинских устройств и приспособлений чрезвычайно специфичны и заточены на специальные условия, использование одного конкретного полимера встречается чрезвычайно редко, как правило, приходится использовать сложную комбинацию различных полимеров. Обычно стремятся использовать доступные промышленные полимеры. Но этот подход не всегда удается реализовать, так как ограничения связаны с присутствием в этих полимерах различных неизвестных добавок, вводимых производителями для улучшения их потребительских свойств. Постепенно происходит переход к специально синтезированным для медицинских применений полимерам.

Интерес к использованию биомедицинских полимеров появился более ста лет тому назад и в его основе лежал тот факт, что большинство веществ человеческого тела имеет полимерную природу (белки, нуклеиновые кислоты и т.д.). Совершенно логично заменить орган или ткань, построенную из подобных материалов, на искусственный протез, построенный из синтетических полимеров.

Данное учебное пособие посвящено краткому введению в курс «Основы создания материалов медицинского назначения» в рамках образовательной программы магистратуры «Биоинженерия и биотехнические системы 2020» и оно посвящено изучению полимеров, используемых в современной медицине, начиная с обычных, стабильных полимеров. Затем будут рассмотрены полимеры, способные к биоразложению в человеческом организме как первой важной функции для специфического применения полимеров в медицине. Далее мы перейдем к полимерам, способным использоваться для решения специальных специфических задач. Как будет показано, полимеры используются в медицине не только как пленочные или волоконные материалы, но также могут быть использованы как клея или наноразмерные носители лекарств и других биологических материалов. Конечно, это небольшое учебное пособие сосредоточится только на наиболее распространенных полимерах и на самой общей практике их применения в медицине.

Основной принцип строения полимеров как множества ансамблей простых субъединиц, образующих сложную трехмерную конструкцию, широко распространен в биологическом мире. Подобные структуры включают в себя межклеточные нити и цитоскелеты, формируемые белками мягких межклеточных матриц; трехмерные субъединицы с высокой механической прочностью в хрящах и сухожилиях; структуры, образуемые кератином кожи либо волос на поверхности контакта организма человека с окружающей средой. Подобные примеры можно бесконечно множить. Наибольшее сходство с процессами производства и переработки полимеров имеет процесс плетения паутины пауком с выделением высокопрочного шелка. Неслучайно, природные полимеры, добываемые из растений, костей

или кожи животных волокна используются человеком с глубокой древности. Находят они применение и в медицине, например, как шовные материалы.

Число полученных человеком синтетических полимеров почти столь же велико, как множество природных полимеров, хотя их получение началось только после Второй Мировой войны. Вновь создаваемые полимеры находят широкое применение в различных областях медицины. Как пример можно привести использование синтетических полиэфиров и полиамидов в качестве шовных материалов.

Синтетические полимеры широко используются как в технике, так и в медицине, исходя из нескольких резонансов. Основным является то, что многообразие различных химических и физических свойств может быть достигнуто путем полимеризации ограниченного числа мономеров с использованием ограниченного набора синтетических методов, варьируя их состав и молекулярную массу. Сегодня развиваются инновационные технологии, позволяющие путем комбинации набора синтетических полимеров создавать сложные протезы и имитации живых органов. В этих случаях чрезвычайно важны механические свойства полимерных материалов. Этот эффект может быть достигнут за счет самоусиления полимерной матрицы путем включения в ее состав высокоориентированных высокопрочных волокон. Эффект термостимулируемой механической памяти наблюдается для полимеров с памятью формы, что может быть использовано для проектирования искусственных мускулоподобных имплантатов для опорно-двигательного аппарата. Полимеры с памятью формы могут применяться также для создания сосудистых стентов, устройств для удаления тромбов, приборов для обнаружения наркотиков, для ликвидации аневризм или окклюзии артериального протока крови, или для устройств ортодонтической терапии. Все эти процессы будут так или иначе рассмотрены в предлагаемом учебном пособии.

Кроме механических свойств полимеров, для медицинских применений востребованы и другие специфические свойства полимеров. Полупроницаемые мембраны из биополимеров, таких как целлюлоза, либо синтетических полимеров используются при гемодиализе или в системах определения наркотиков или допинга в крови нарушителей общественного порядка или спортивной этики. Эффекты, такие как изменение рН, температуры либо воздействие других стимулов может приводить к изменению набухания мембран, коллапсу пор и тем самым регулировать доступ лекарств в организм больного.

Так как химия синтетических полимеров основана, в основном, на химии углерода, она гораздо ближе к процессам в живом организме, чем к

процессам в неживой природе. Это может быть использовано для оптимизации процессов совмещения и адаптации устройств из синтетических полимеров в живом организме. Но у всякой медали есть две стороны, что приводит к неприятным последствиям, связанным с иммунным ответом на присутствие в полимерах остатков мономеров, растворителей, попавших в них в процессе синтеза, либо пластификаторов, стабилизаторов, и прочих добавок.

Присутствие функциональных групп в полимерах (будь то синтетические или природные) открывает возможности для их биофункционализации, например, на их поверхности. Функциональные группы могут быть введены в полимеры и инновационными методами, например, плазменной обработкой. Такая обработка и модификация поверхности позволяет независимо от объемных свойств полимера придавать поверхности уникальные свойства, включая биосовместимость, способность распознавать ферменты и вирусы, связывать антитела и т.д. Наличие функциональных групп в полимерах значительно расширяет возможности их биомедицинского применения.

Крайне важным свойством биоактивных полимеров является их способность к биодegradации. Идеально, если подобные полимеры живут в человеческом организме ровно столько, сколько это необходимо для достижения лечебного эффекта, а после этого исчезают, не накапливаясь в организме и полностью исчезая, как иные продукты жизнедеятельности. Ортопедическая фиксация и сшивание ран были первыми мотивами введения биодegradируемых полимеров в медицинскую практику. С 1990-х годов стали применяться сосудистые стенты из биоразлагаемых полимеров. Биоразлагаемые полимеры используются для доставки лекарств. Для многих применений предпочтительны синтетические гидролитически разлагаемые полимеры, имеющие большие преимущества для использования в качестве имплантов или постепенно выделяющих в кровь лекарства носителей, так как это биоразложение мало меняется от одного индивидуального пациента к другому или от места расположения импланта в организме. В отличие от этого, катализируемая энзимами разложение биополимеров является чрезвычайно специфичным. Подобный путь биоразложения широко используется в тканевой биоинженерии или для замещения сверхклеточных матриц. Что касается иммунного ответа организма на биополимеры и ограниченной воспроизводимости их свойств в процессе получения от одного акта выделения к другому, вызывающих изменение их свойств, синтетические полимеры имеют несомненное преимущество.

Полимеры, которые специфическим образом реагируют на внешние воздействия, привлекают особое внимание. Способность отвечать на

внешние физические воздействия, такие как механическое давление, электрические поля и токи, изменения температуры, облучение светом или элементарными частицами, а также комбинации этих воздействий, может быть использована, чтобы вызвать появление ответа на действие лекарств либо иных стимулирующих агентов. Полимеры могут также реагировать и на специфические химические либо биохимические воздействия, такие как изменения pH, концентрации лекарств, метаболитов, антигенов или энзимов, и автономно определять свой биохимический статус. Если соответствующим образом настроить систему синтетических полимеров, то она сможет мониторить концентрацию глюкозы в крови, концентрацию уратов или свертываемость крови. В подобных инновационных применениях полимеры используются, как правило, не в качестве блочных материалов, а как покрытия на биомедицинских устройствах или микро-наносферы для выявления лекарств, антител и иных биологических маркеров. Эти покрытия могут быть бесструктурными пленками, высокосшитыми сорбентами, полимерными щетками, либо слой за слоем сформированными структурами (например, методом литографии). Сферические частицы могут включать жидкие коллоиды, дендримеры, мицеллы, наногели, или частицы типа оболочка-ядро.

Несмотря на широкий спектр синтетических полимеров, доступных в настоящее время, бывает достаточно трудно подобрать состав, полностью отвечающий всем требованиям конкретной медицинской задачи и при этом сохраняющий экономическую эффективность. Вдобавок, имеются внутренне присущие некоторым классам полимеров ограничения. Так как полимеры из-за их высокого молекулярного веса, как правило, не токсичны, проблемы могут вызывать оставшийся мономер, пластификаторы и модификаторы свойств. Все это требует тестирования каждой партии полимера перед медицинским использованием. Другая проблема связана со стерилизацией медицинских предметов перед использованием: не все полимеры или носимые ими биологические молекулы могут выдержать эту процедуру.

Данное учебное пособие является кратким конспектом лекций, читаемых по дисциплине «Основы создания материалов медицинского назначения» в рамках образовательной программы магистратуры «Биоинженерия и биотехнические системы 2020» и предназначено для самостоятельной работы студентов при подготовке к практическим занятиям и сдачи экзамена. Самостоятельная работа с данным пособием позволит студентам освоить основные компетенции, предусмотренные для освоения в рамках данной дисциплины в комплексе триединства знаний, умений и навыков (ЗУН) и послужит базисом знаний, необходимых для понимания целей и задач проводимых по дисциплине лабораторных работ.

1. Биосовместимость полимеров

Понятно, что основой для любых применений полимеров являются их свойства. Для медицинских применений определяющим свойством является их биосовместимость. Сам термин биосовместимость не так-то легко точно сформулировать, так как этот термин связан со специфическими особенностями использования материала для конкретных применений. Биосовместимость связана с конкретным взаимодействием полимерного материала с биотканями живого организма, его специфическими ферментами и биологическими жидкостями, включая кровь, и, в конечном счете, с возможностью изделий или устройств из этого материала адаптироваться в организме реципиента. При этом в одних случаях требуется активное взаимодействие материала с биотканями, в других же случаях необходима его максимальная инертность. Воздействие живого организма на введенный в него материал может быть весьма различным и вызывать его разложение, рассасывание или просто включение в живую ткань. При этом и материал может воздействовать на живые ткани, вызывая процессы воспаления, обрастания и т.д. Хотя в каждом случае необходимо особо исследовать процесс взаимодействия живой организм-полимер, характер этого взаимодействия может быть разбит на три общие категории: стабильность полимера, взаимодействие полимера с биологическими жидкостями и совместимость с кровью.

2. Стабильность полимеров

Для большинства обычных применений в медицине требуется высокая стабильность полимера во время всего жизненного цикла применения соответствующего медицинского устройства. Но существуют задачи, для которых требуется способность полимера достаточно быстро разлагаться в процессе использования. К подобным задачам относятся применение полимеров в качестве носителей лекарств, швов, рассасываемых вставок в кости. Такие требования значительно ограничивают число полимеров, которые могут быть использованы для данных целей. Следует отметить, что использование полимеров с различными добавками, такими как пластификаторы, исключает их использование внутри живого организма (хотя использование для наружных применений возможно). При этом следует подчеркнуть, что при использовании вне организма проблема стабильности подобна применению полимеров во внешней среде, так что остро стоит проблема обесцвечивания, что особенно важно для протезов глаз, пальцев, губ и т.д., что связано, в первую очередь, с требованиями общей эстетики. Пластификаторы и стабилизаторы обычно используются при применении полимеров вне организма. Исключение составляют только те случаи, когда они являются либо токсичными, либо могут вызывать аллергию.

Внешняя среда человеческого тела содержит набор различных ферментов и других биологически активных веществ, которые могут вызывать активную деградацию полимеров. Особенно это касается полиэфиров и полиамидов, которые в этих условиях склонны к гидролизу. Как выяснилось, протезы из полиамида теряют половину их механической прочности за 17-24 месяца нахождения в организме. Как правило, протезы из полиэфиров более стабильны.

Для полиуретанов наблюдается следующая картина, которую, впрочем, трудно назвать неожиданной. Полиуретаны на основе сложных полиэфиров гидролизуются быстрее, чем их аналоги на основе простых полиэфиров. Последние показывают, как правило, очень высокую стабильность в организме.

Природные полимеры, такие как шелк или хлопок, разлагаются в организме очень быстро. Хотя может показаться, что процесс их разложения является полностью биогенным, существуют и параллельные пути их разложения. К ним относятся такие химические процессы как распад двойных связей, декарбонизирование, окислительно-восстановительный цикл, дегидратация, деаминирование и даже расщепление простых связей. Импланты из полиэтилена, например, за 17 месяцев теряют более 30% их предельной прочности. Происходят и процессы сшивания полимерных цепей. Это приводит к тому, что импланты со временем становятся более твердыми и хрупкими. Этот эффект наблюдается и для полиэтилена, и для тефлона.

Вдобавок к химическим факторам, импланты разрушаются вследствие воздействия напряжений при их эксплуатации, а также как результат абразивного износа. Самый наглядный пример - это зубные протезы. Естественно, все полимеры подвергаются определенному разложению в физиологических условиях, но зачастую они более долговечны чем металлы или керамика.

3. Общие основы взаимодействия биологических тканей и биологических жидкостей

Ответ организма на введение импланта зависит не только от материала, из которого он изготовлен, но также от его формы и формы частиц полимера, его составляющих (пена, чешуйки, бусины и т.д.), способности импланта к движению и того места, куда этот имплант внедрен. Разумеется, он может вызывать и воспаление как результат инфекции, если перед внедрением он не был должным образом стерилизован. Реакция организма может варьироваться от безболезненного успешного вживления до воспалительного отторжения импланта как с его механическим разрушением, так и с химическим разложением составляющих его материалов. Химическое разложение обычно связано с ферментной или

фагоцитной реакцией организма. Формирование капсулы с мышечной волокнистой структурой вокруг импланта является обычной реакцией организма на введение полимерных имплантов. Этот же процесс наблюдается и для большинства керамических или металлических имплантов.

Хотя подобные эффекты очень индивидуальны, можно сделать следующие обобщения. Полимеры, в составе которых нет либо мало полярных групп, не вызывают, как правило, болезненный иммунный ответ. Например, импланты из полиэтилена или тефлона при той же форме и месте введения вызывают минимальную реакцию организма по сравнению с имплантами из полиамида либо полиакрилонитрила. Правда, часть этих гистологических проблем связана с реакцией живых тканей на низкомолекулярные продукты гидролиза полярных полимеров при амидолизе либо эстерификации связей, но значительную долю реакции составляет иммунный ответ на структуру полимера как такового. С ростом тканевого ответа увеличивается воспаление, и большое количество макрофагов и гигантских клеток концентрируется вокруг импланта. Более полярные полимеры также способствуют большему сцеплению импланта с окружающей живой тканью. Это сцепление рассматривается в практической хирургии как нежелательное.

Для конкретного полимера круглая форма импланта вызывает несравненно меньшую реакцию организма, чем имплант с зазубринами или острыми краями. По той же причине гладкая поверхность импланта ведет к меньшей реакции, чем шероховатая. Число подобных наблюдений можно продолжить: пленочный или объемный материал вызывает меньшую реакцию организма, чем губчатый или волоконный. Наибольшую реакцию вызывает введение порошкового материала, удельная поверхность которого максимальна. Движение импланта вызывает повышенную воспалительную реакцию как результат повреждения окружающих его клеток. Как следствие, крайне болезненную реакцию вызывает раскрошивание костевых имплантов и цементов, связанная с движением и нагрузками.

Воспалительную реакцию тканей вызывают в большей степени полимеры с невысокой молекулярной массой и особенно остаточное содержание мономеров, все из которых являются, как правило, цитотоксичными. Добавки к полимерам (пластификаторы, стабилизаторы, красители) вызывают сильную воспалительную реакцию тканей как результат их сравнительно небольшой молекулярной массы, высокой подвижности, умеренной растворимости в нативных жидкостях и их токсической природы как результат свойственной им реакционной способности. По этой причине использование пластификаторов и стабилизаторов для медицинских полимеров крайне нежелательно. По

этой же причине необходимо удалять остатки катализаторов из медицинских полимеров перед их использованием.

Подбор полимеров для медицинского использования является весьма трудной задачей.

4.Кровесовместимость

Проблема контакта с кровью неизбежно возникает при протезировании внутренних органов и целого ряда внешних устройств, что создает дополнительные проблемы при отборе полимеров с точки зрения биосовместимости. Существует также проблема формирования сгустков крови, тромбов, что является защитной реакцией организма на появление в организме чужеродного тела и препятствует распространению вторжения на остальной организм, перекрывая кроветок. Одним из способов борьбы с образованием сгустков крови является прием антикоагулянтов, таких как гепарин. Побочным эффектом гепарина является затруднение борьбы с порезами и травмами вследствие кровепотери. На практике этот подход используется только при работе с внешними источниками крови (внешне подключенными приборами) и на ограниченном временном промежутке. Во всех иных случаях крайне необходимо, чтобы используемый материал был кровесовместимым.

Хотя пластики сильно различаются по их воздействию на кровь, причины этого остаются непонятыми. Предложено несколько гипотез, которые пытаются объяснить проблему кровесовместимости, берущие за основу эффекты смачиваемости, зета- потенциал поверхности и эффекты селективной адсорбции белков. Этот подход оказывается относительно удачным для таких гидрофобных полимеров как полидиметилсилоксан или полиуретаны с полиэфирными гибкими блоками, но полностью проваливается для полимерных гидрогелей. Подход, основанный на использовании поверхностного зета- потенциала предсказывает, что кровесовместимость будет тем выше, чем более отрицателен зета потенциал поверхности полимера. Этот подход работает для электретов и ионных полимеров типа полиакриловой кислоты, однако оказывается неудачным для полимеров, которые стеклуются, и обладают высокой тромбогенностью, хотя и имеют большие отрицательные значения зета- потенциала.

Эти теории, учитывающие эффекты смачиваемости и значения зета- потенциала, основываются на том простом наблюдении, что кровь хорошо смачивает поверхность кровеносных сосудов и эта поверхность имеет высокий отрицательный потенциал. При этом поверхность кровеносных сосудов отнюдь не адсорбирует белки из крови, хотя импланты, изготовленные из синтетических полимеров, делают это. Теория адсорбции белков предсказывает, что поверхность имплантов будет тромбогенной,

если она адсорбирует белки с высокой фиброгенной активностью, например, альбумин, глобулин, или собственно фиброген. При этом альбумин в крови не способствует образованию сгустков крови. Эта теория успешно применяется для гидрогелей и таких гидрофобных белков как полиуретмочевины.

Очень немногие синтетические полимеры хорошо совместимы с кровью. Наилучшие результаты дают гидрогели, некоторые полиуретанмочевины и полимеры природного происхождения, модифицированные в результате специальных синтетических процедур. Такие процедуры подразумевают фиксацию определенных биологических инактивированных тканей на поверхности синтетического полимера.

5.Свойства полимеров, полезные для биомедицинских применений

Рисунок 1 показывает структуры полимеров, применяемых в медицине. Тестирование на животных является общепринятой практикой, но это очень затратный процесс, и он не всегда гарантирует безопасность при переходе к человеку. Предложен ряд методик, позволяющих провести предварительное тестирование до перехода к лабораторным животным. Эти методики включают ИК анализ внеклеточных жидкостей после контакта с полимером, анализ воздействие полимера на культуры клеток (включая клетки человека), анализ действия полимера на объем клеток в микрореакторе с определением изменения концентрации аденозин трифосфата методом люминесценции, гемолиз крови кролика над поверхностью полимерной пленки, и различные экстрактивные методы при использовании искусственных органов.

5.1. Полиолефины

Такие полиолефины как полиэтилен и полипропилен являются инертными и гидрофобными. Полиэтилен производится в широком наборе молекулярных масс и с различной степенью кристалличности. Полиэтилен низкой плотности с молекулярной массой 50000-200000 и степенью кристалличности 40-50% имеет эластический модуль 100-500 МПа, являясь достаточно мягким, и применяется в основном как упаковочный материал. У полиэтилена высокой плотности может быть схожая молекулярная масса, однако степень кристалличности составляет 60-70% и модуль Юнга 400-1500 МПа. Его используют как материал для различных контейнеров, а также для производства имплантов. Ультравысокомолекулярный полиэтилен имеет молекулярную массу в районе 2000000, модуль Юнга 1000-2000 МПа, при степени кристалличности 50-60%. Он в основном используется в различных трущихся поверхностях медицинских протезов. Полиэтилен достаточно легко окисляется, особенно при стерилизации гамма-излучением. Это повышает его гидрофильность, меняет степень кристалличности и приводит к хрупкости.

Полипропилен имеет примерно такие же гидрофобные свойства как полиэтилен. В медицине он в основном используется как шовный материал.

5.2. Политетрафторэтилен (Тефлон)

Политетрафторэтилен-это перфторированный полиэтилен. Существует его пористая терморасширенная модификация под торговой маркой Gore-Tex. Это гидрофобный, неразлагаемый, чрезвычайно стабильный материал. Он практически не вызывает никаких воспалительных реакций в человеческом организме и не обрастает тканями человеческого организма. Политетрафторэтилен используется для изготовления сосудистых имплантантов.

5.3. Поливинилхлорид (ПВХ)

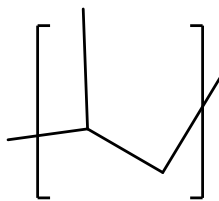
ПВХ – это полимер на основе мономера этилена, в котором один атом водорода заменен на атом хлора. Использование ПВХ требует введения в его композицию стабилизаторов и пластификаторов. Это ставит преграды для его медицинского использования. Стабилизаторы, в основном базирующиеся на паре Ca/Zn, вводятся в ПВХ для того, чтобы затруднить отщепление хлороводорода и разложение полимера при термообработке и переработке. В качестве пластификаторов используют обычно различные фталаты, которые делают этот полимер более пластичным и удобным в переработке, например, при производстве экстракорпоральных тубингов и пакетов для хранения донорской крови. Цитотоксичность ПВХ определялась для комбинации оловосодержащего стабилизатора и фталатного пластификатора. Было отмечено, что подобная комбинация негативно влияет на липидные мембраны клеток. У мышей при этих исследованиях были отмечены гормональные нарушения, повреждения плода и возникновение бесплодия.

5.4. Силиконы

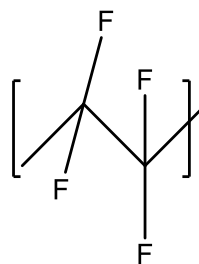
Силиконы-это полимеры, основная цепь которых построена из связей Si-O. Механические свойства силиконов определяются как длиной основной цепи, так и наличием заместителей и сшивок. Агрегатное состояние силиконов зависит от этих параметров и варьируется от жидкостей к гелям и жестким блочным материалам и эластомерам. Самым распространенным силиконом является полидиметилсилоксан. Для силиконов не нужны пластификаторы, как правило, это гидрофобные и биосовместимые эластомеры. Иммунный отклик зависит от используемого силикона. Тем не менее, они высоко совместимы с организмом и могут быть использованы как корректирующие линзы в офтальмологии, как импланты в корректирующей пластической хирургии, для предотвращения синовита при введении внутрисуставных имплантов.



полиэтилен

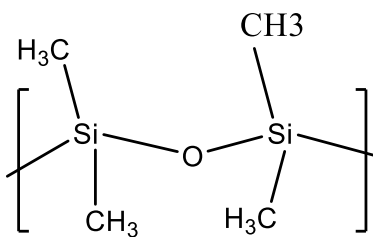


полипропилен



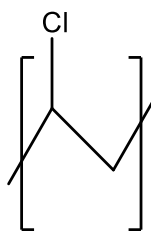
политетрафторэтилен (тефлон)

Силиконы

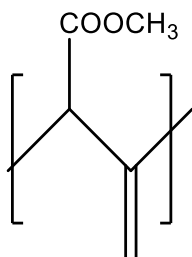


полидиметилсилоксан

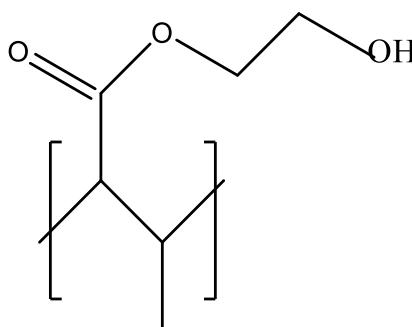
ПВХ



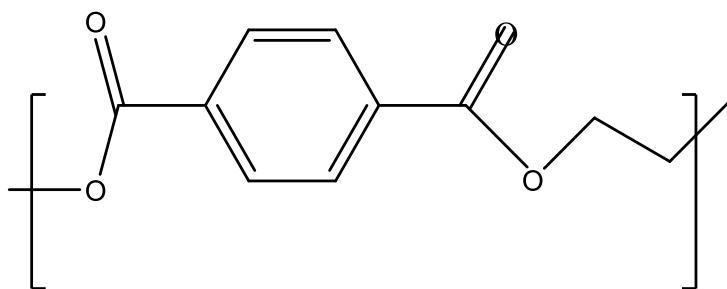
ПММА



полиметилметакрилат



поли (2-этилгидрокси)метакрилат



полиэтилентерефталат

Рис.1 Структуры синтетических полимеров

5.5. Метакрилаты

Метакрилаты получают радикальной полимеризацией. Первый член ряда, полиметилметакрилат (ПММА), это весьма жесткий полимер, поэтому он используется в ортопедии и стоматологии. В последнем случае для изготовления пломб он полимеризуется непосредственно на месте в зубном канале. Полимеризационный процесс является экзотермическим, что может приводить к повреждению ткани. Поэтому при протезировании используют небольшое количество материала, иногда применяют специальные методы теплоотведения. Сам полимер является биологически инертным, однако может наблюдаться воспалительная реакция на остаточный мономер. Высокие оптические свойства и отсутствие биологической реакции глаза позволяет широко использовать ПММА для изготовления коррекционных линз.

В полиметилметакрилаты могут быть введены заместители, придающие этим полимерам гидрофильные свойства, например, гидроксипропил. При полимеризации таких мономеров получают полимеры, способные образовывать гидрогели. Эти гидрогели обладают хорошими репеллентными антиобрастающими свойствами по отношению к белкам, и они используются как гемосовместимые покрытия или как лубрикантные покрытия для глазных линз.

5.6. Полиэферы (сложные)

Как биостабильные, так и биоразлагаемые полиэферы широко используются в медицине. Примером биостабильного полиэфера является полиэтилентерефталат. Он используется в медицине как материал для мембран, нитей и сеток.

Полиэферы на основе гликолевой и молочной кислоты являются биоразлагаемыми. Основным путем биоразложения этих полимеров является неинзимный путь, причем эта реакция является автокаталитической, и продукты биоразложения ее ускоряют. Понятно, что скорость биоразложения в первую очередь зависит от структуры полимера, но на нее влияют также молекулярная масса полимера, степень кристалличности, размеры волокон. Преимуществом полиэферов на основе гликолевой и молочной кислот является то, что продукты их биоразложения являются такими же, как метаболиты человеческого организма, что способствует их широкому применению в медицине. Единственным ограничением является кислотный характер этих продуктов. Эти полимеры применяются в различных формах, таких как жесткие блоки для ортопедических протезов, нитей и сеток, а также в таких инновационных применениях, как постепенно выделяющие лекарства покрытия сосудистых катеторов.

5.7. Полиэфиры (простые)

Простая эфирная связь является биостабильной. Инженерные высокопрочные термостабильные полиэфиры, такие как полиэфирэфиркетон (РЕЕК), используются как материал для ортопедических протезов, полиэфирсульфон применяют в качестве материала для мембран, используемых при диализе.

5.8. Полиамиды

Понятно, что все амиды содержат амидную группу, так что к этому классу полимеров могут быть отнесены белки, например, природный шелк. Самым важным полиамидом для клинических применений является полиамид 6,6. Его высокая прочность позволяет использовать его в качестве шовного материала. Комбинация высокой прочности с эластичностью, что может быть достигнуто путем введения в полимер мягких блоков, таких как полиуретаны, позволяет использовать эти полимеры для изготовления катетеров для ангиопластики.

5.9. Полиуретаны

Химия полиуретанов позволяет широко варьировать их структуру путем введения различных блоков, а, следовательно, и их свойства. Полиуретаны с блоками на основе простых и сложных полиэфиров, поликарбонатов, с ароматическими и алифатическими блоками находят широкое применение в медицине. Причем присутствие ароматических блоков обеспечивает повышенную биостабильность. Термопластичные полиуретаны, не нуждаясь в присутствии пластификаторов, обладают высокой эластичностью. Полиуретаны с поликарбонатными блоками обладают высокой стойкостью к действию кислорода. Правда, при биоразложении может выделяться бисфенол А, который обладает активностью, подобной действию экстрагена. Полиуретаны, основанные на простых полиэфирах, легко размягчаются при температуре человеческого тела, что позволяет им легко менять форму и делает их использование комфортабельным для пациента.

После этого краткого описания использования полимеров в медицине перейдем к более конкретным примерам их использования.

6. Биомедицинское использование полимеров вне человеческого организма

6.1. Контейнеры

Различные устройства, приборы и приспособления, используемые в медицине для различных процедур, находятся вне тела больного, тем не менее, они нуждаются в защите. Поэтому полимеры широко применяются для их защитных покрытий, а также для упаковки лекарств. Пластиковые

ампулы и одноразовые шприцы с дозой лекарства используются очень широко. Проблемы возникают в связи со следующим обстоятельством. Биоактивные субстанции могут абсорбироваться на поверхности или мигрировать в объем полимера, присутствие полимера может вызывать изменение рН среды, что важно для лечебного действия препарата. Полимеры обычно проницаемы для кислорода, могут пропускать УФ облучение, связывать поддающиеся выщелачиванию компоненты, так что подбор полимерного материала необходимо тщательно контролировать. Эти взаимодействия могут влиять как на активность лекарственного средства, так и на материал контейнера. В качестве материала флаконов для лекарств обычно используют полиэтилен высокой плотности либо полипропилен. В случае необходимости добиться защиты от УФ излучения, предотвратить доступ кислорода и обеспечить инертность стенок используют многослойные полимерные пленки. Для предварительно заполненных медицинских шприцев в качестве материала используют полимерные циклические полиолефины, получаемые реакцией метатезиса, такие как Daikyo Crystal Zenith®. Широкому применению этого материала способствуют его высокие механические свойства, инертность, и возможность стерилизации паром. Пробки и колпачки обычно делают из эластомеров.



Рис.2. Пластиковые медицинские контейнеры

ПВХ с пластификатором используют в различных медицинских приборах для изготовления труб для доставки медикаментов и лекарств, а

также для подачи крови в приборы диализа или насыщения ее кислородом. В контейнерах из ПВХ обычно хранится донорская кровь и плазма. Так как пластификаторы фталатного типа имеют липофильную природу, они могут дифундировать со стенок контейнера в липиды и мембраны красных кровяных клеток. Поэтому стремятся использовать такие марки ПВХ для изготовления контейнеров для хранения крови, которые не содержат пластификаторов. Кроме того, в аппаратах искусственного кровообращения при использовании трубок из ПВХ их поверхность гепаринизирована, так как ПВХ имеет тромбообразующую активность.

Для избежания повреждения красных кровяных клеток в производстве медицинских приборов используют специальные марки ПВХ, в которых в качестве пластификаторов используют такие соединения, как бутирил-тригексилцитрат, диизонониловый эфир 1,2-циклогександикарбоновой кислоты. В качестве альтернативы для трубок подачи крови используют полиэтилен или полиуретан.

В качестве материала для хранилища тромбоцитов обычно используются полиолефины. Для перекачки жидкости в перистальтических системах используют трубки из силикона.

6.2. Мембраны для гемодиализа

Мембраны для гемодиализа представляют из себя пачки полых волокон с удельной поверхностью 1-1,5 м², внутри которых циркулирует кровь. Технические требования к подобным мембранам включают условие, чтобы они были проницаемы для соединений меньше по размеру чем альбумин. Необходимым условием является также проникновение в кровь загрязнений в процессе гемодиализа. Кроме того, кровь должна смачивать материал мембраны. Первоначально мембраны для диализа изготавливались из целлюлозы, ее ацетатных производных или других форм модифицированной целлюлозы. Эта модификация направлена на то, чтобы предотвратить активацию так называемой «комплементарной системы» (это комплекс сложных белков, постоянно присутствующий в крови), связанную с этим активацию лейкоцитов и их последующей секвестрации в легких.

Мембраны для гемодиализа, изготавливаемые из синтетических полимеров, как правило, двух компонентные, имеющие гидрофобную основу и гидрофильные составляющие. В качестве примера можно привести мембраны на основе полисульфонов или полиарилсульфонов в качестве базового компонента, модифицированные поливинилпирролидоном. Такие мембраны используются в настоящее время наиболее широко. Применяются в качестве базовых материалов мембран и другие полимеры, такие как полиамиды, поликарбонат, полиакрилонитрил, ПММА, силиконы и целый ряд других. В качестве гидрофильных модификаторов используют полиэтиленгликоли или поливинилпирролидон, которые служат

пороформирующими агентами, повышают совместимость с кровью и являются противообрастающими средствами, предотвращающими закупорку пор.

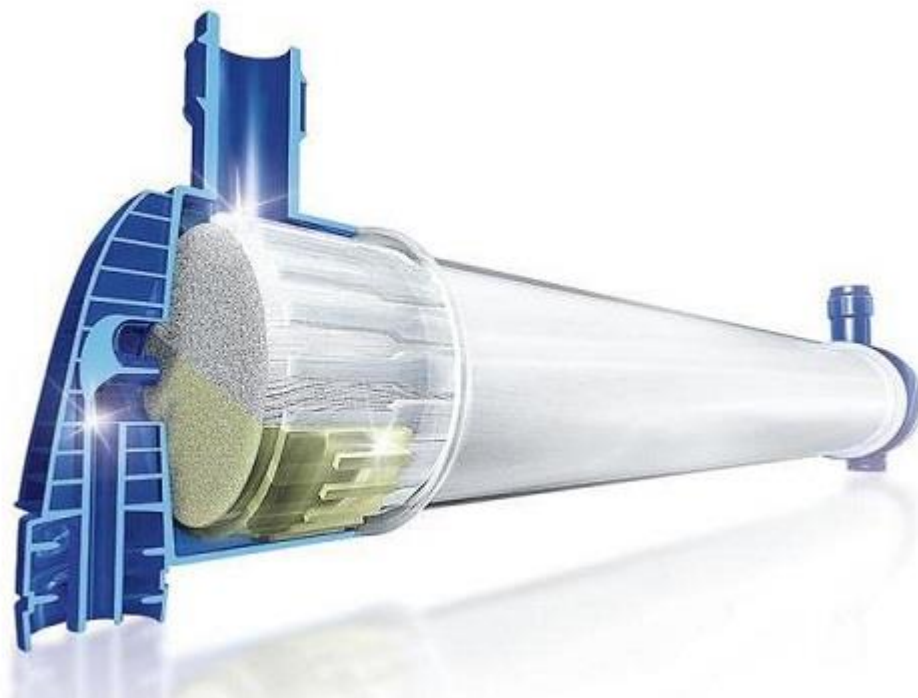


Рис.3. Мембраны для гемодиализа

Процесс удаления продуктов мочевого цикла при гемодиализе базируется на формировании градиента концентраций на мембране, либо формировании этого градиента на основе разности давлений, либо на сорбционных свойствах мембраны. Эффективность мембраны базируется на размере пор, сорбционной емкости к продуктам уринового цикла и толщине мембраны. Особую эффективность к связыванию β -микроглобулина имеют мембраны на основе ПММА и позволяют его исключить из циркулирующей крови. Созданы мембраны с узким распределением размеров пор, что позволяет выделять альбумин с массой 50-60000.

6.3. Экстракорпоральная мембранная оксигенация

Мембраны для экстракорпоральной мембранной оксигенации имеют другой тип процесса, чем мембраны для гемодиализа. Для того чтобы обеспечить высокую степень замещения растворенного в крови углекислого газа на кислород, используются полые волокна из полипропилена с размером пор менее 1 μ . Газообмен происходит непосредственно на разделе сред кровь - газ, мотивированный поверхностным напряжением на гидрофобном разделе, что вдобавок стимулируется процессами поглощения белков, испарением воды, но осложняется утечкой плазмы крови. Для

улучшения этого процесса недавно были внедрены мембраны на основе полиметилпентена. Эти мембраны очень тонкие, слой, покрывающий поры также тонкий, что исключает проблему закупорки пор белками или утечку плазмы крови через мембрану в газовую фазу, что избавляет от круглосуточного мониторинга за процессом.



Рис.4. Аппарат для оксигенации

Другим решением этой проблемы является использование полых беспорых волокон из силикона с высокой газовой проницаемостью и хорошей совместимостью с кровью, которые обеспечивают хороший газообмен и ток плазмы. Пока подобные мембраны остаются на стадии разработки.

7. Применения *in vivo*

7.1. Катетеры для сосудов

Катетеры для сосудов должны отвечать следующим требованиям - они не должны приводить к тромбообразованию и не вызывать воспалительных процессов. Они должны быть гибкими и не образовывать перегибов и не схлопываться с закупоркой. Крупные венозные катетеры для основных вен являются достаточно длинными, и поэтому им, как правило, придают антимикробные свойства и свойства, препятствующие микробному обрастанию с формированием пленок и сгустков.



Рис.5 Пластиковый катетер

Пластифицированный ПВХ был первым полимером, использованным для изготовления катетеров. Из-за описанных выше эффектов пластификатора сейчас подобные катетеры не используются, их применяют только в краткосрочной терапии как катетеры для периферических вен. Сейчас основным классом полимеров для изготовления катетеров являются полиуретаны. Разнообразие используемых полиуретанов очень велико, они включают ароматические и алифатические блоки, разнообразные полиолы. Силиконовые сосудистые катетеры используются для долговременной связи организма с приборами гемодиализа. Силиконовые катетеры мягче полиуретановых, тем самым исключается возможность травмирования при использовании широкопросветных катетеров.

Поверхность катетеров модифицируют прививкой длинноцепочечных гидрофильных молекул, подобных полиэтиленоксидам. Это позволяет уменьшить адсорбцию белков. Для того, чтобы придать поверхности катетера активные антикоагулянтные свойства на ней иммобилизуется гепарин. Гепарин — кислый серосодержащий гликозаминогликан; впервые выделен из печени. В клинической практике известен как прямой антикоагулянт, то есть как вещество, препятствующее свертыванию крови. Методика этого процесса весьма разнообразна. Для придания поверхности антимикробных свойств используют наночастицы серебра, сульфодиазин серебра, хлоргексидин и многие другие препараты.

Полиэтилен высокой плотности или тефлон используют во внешних соединениях катетеров друг с другом чтобы обеспечить высокое скольжение направляющей проволоки. Направляющая проволока также часто покрывается тефлоновым лаком. В качестве альтернативы внешние соединения могут быть изготовлены из полиимида либо полиэфирэфиркетона, так как механическая прочность этих полимеров

очень высокая. Блок-сополимеры на основе полиамидов часто используют как внешнюю оболочку для катетеров, чтобы соединить гибкость полиуретанов с прочностью полиамидов. Внешние баллоны для катетеров обычно делают из полиэфира либо полиамидов 11 или 12, что обусловлено высокой механической прочностью этих полимеров. Поверхность катетеров обычно покрывают слоем лубриканта.

7.2. Уриновые катетеры и стенты

Уриновые катетеры обычно делают из латексов, полиуретанов или силиконов. Так как предрасположенность к аллергии на латекс широко распространена из-за высокого трения латекса относительно человеческих тканей, в настоящее время уриновые катетеры из чистого латекса практически не используются. Общая проблема уриновых катетеров связана с передачей через них инфекций в мочеполовую систему, образование в нем корок и заборов, что также провоцирует заселение бактериями *Proteus mirabilis* и повреждение слизистой оболочки мочеполового тракта. Катетер должен быть достаточно прочен и жесток, чтобы обеспечить его введение, предотвратить его закупоривание из-за перегибов и сжатия, позволять его изъятие без повреждения баллона, собирающего мочу, и в тоже время быть достаточно мягким, чтобы быть комфортным для пациента. Поверхность катетера должна быть гладкой, обеспечивая ровное движение жидкости. Все это делает необходимым применение инновационных технологий, развитых для современных покрытий.

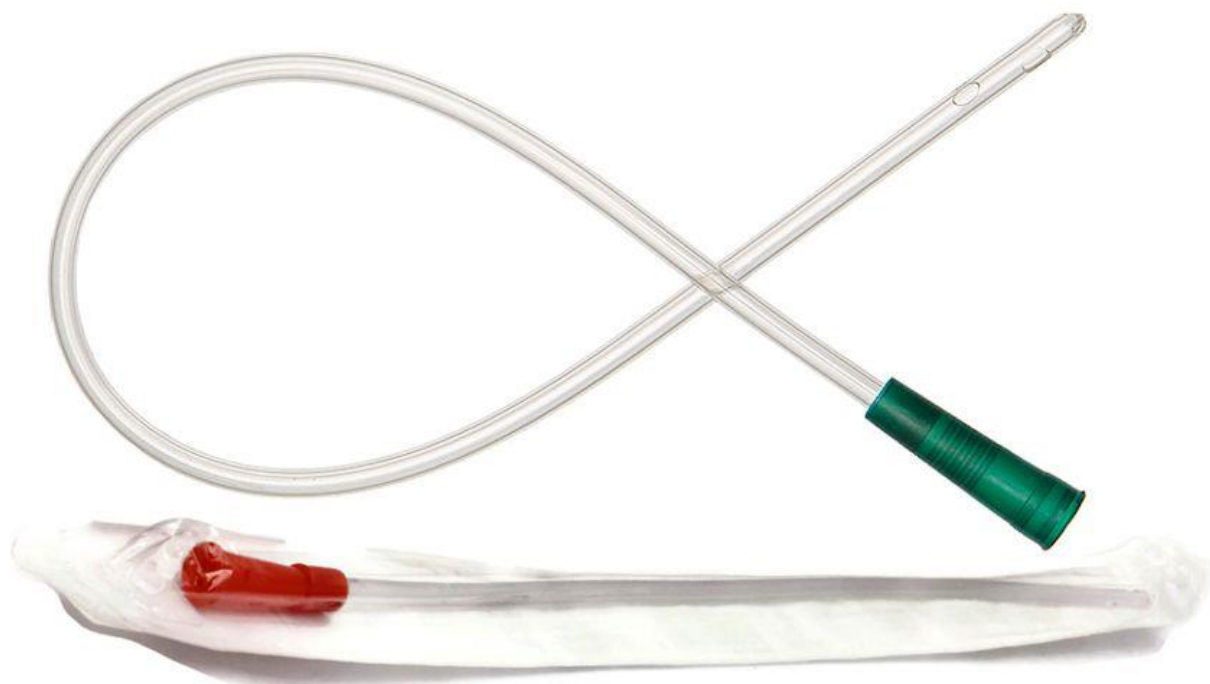


Рис.6. Уриновые пластиковые катетеры

Латексные катетеры, покрытые тефлоном, могут находиться в теле пациента до четырех недель, а силиконовые катетеры даже дольше.

Покрытые гидрофильным материалом катетеры также могут долго находиться в теле пациента. Чтобы обеспечить антибактериальные свойства эти покрытия насыщаются наноразмерными частицами серебра, нитрофуразоном или микроциклином. Хотя подобные комбинации значительно снижают риск заражения, результат может ухудшен как нормальная реакция организма на внешнее воздействие. Подобных антимикробных свойств покрытий можно добиться сополимеризацией акрилатных мономеров с набором алифатических и ароматических заместителей. Этот эффект был подтвержден клиническими испытаниями и катетеры на основе этих полимеров сейчас внедряются в практику.

Полимерные уринальные стенты для верхнего мочевого тракта сталкиваются с теми же проблемами бактериального загрязнения, как и катетеры нижней мочеполовой системы. силиконы являются оптимальным биосовместимым материалом с низкой склонностью к обрастанию, однако их низкая механическая прочность и высокий коэффициент трения ставят препятствия для их использования. Для повышения механических характеристик используются их комбинации с полиуретанами. Для придания антибактериальных свойств стенты покрывают гиперином, глюкозаминглюканом, или другими гидрогелями с антибиотиками.

7.3. перевязочные материалы

Перевязочные материалы открывают широкое поле для применения полимеров. Заживление ран является сложным биологическим процессом, включающим в себя целый ряд стадий. К этим стадиям относятся: воспаление, очистка раны от поврежденных тканей и клеток, миграция клеток к поврежденному участку, восстановление и дифференциация тканей, полное восстановление тканевой структуры и морфологии поврежденного участка. Описание этих процессов довольно сложно и существует целый набор различных методов. Особенно сложен процесс описания заживления хронических ран. Инновационные полимерные тканевые покрытия для заживления ран разрабатываются для различных назначений, например, для поглощения выделяемых метаболитов, для ускорения физиологических процессов или для того, чтобы исключить воздействие внешней среды. Ну и конечно, подобные покрытия должны быть более комфортабельными для пациента, чем обычная марля. Механическая защита и барьерные функции повязок должны сочетаться с отсутствием прилипания к ране, чтобы исключить травмирование пациента при его движении или снятии повязки. Повязка должна обеспечить доступ к ране кислорода и воды для успешного процесса заживления, исключая при этом осеменение болезнетворными бактериями. Кровоостанавливающие функции повязок также чрезвычайно важны, особенно в случае колото-резанных ран.



Рис.7. Пластиковые перевязочные материалы

Большой набор синтетических, природных полимеров и их комбинаций используется для лечения различных типов ран. Прозрачные полупроницаемые пленки из полиамидов, полиуретанов с акрилатными покрытиями или природные полимеры типа хитозана обеспечивают механическую защиту ран и предохраняют их во влажной атмосфере. Однако подобные материалы непригодны для гноящихся ран с сильным выделением мокроты. В этих случаях используют материалы с высокими адсорбционными свойствами, такие как вспененные полиуретаны или вспененные покрытия из таких природных полимеров полисахаридного типа как альгинаты. Эти покрытия также хорошо пропускают пары воды, так что они оптимальны для гноящихся ран. В настоящее время для данных целей стали применяться гидрогели, формируемые из таких компонентов как карбоксиметилцеллюлоза, желатин, пектины, альгинаты с добавкой синтетических эластомеров для придания повязке механической стабильности. Подобные повязки особенно пригодны для сильно выделяющих ран, и гидрогели могут быть насыщены различными лекарствами для получения антибактериального и лечебного эффекта. Уже готовые гидрогели (набухшие перед использованием) на основе эластина или коллагена, галауроновой кислоты, альгинатов, хитозана, также как синтетические гидрогели на основе ПВХ, очень эластичны, легко принимают требуемую форму, но требуют использования дополнительной повязки для механической устойчивости. Кроме того, они уже не способны

поглотить большие количества добавочной жидкости, так что для сильно выделяющих ран они непригодны, но могут быть использованы для увлажнения высыхающих тканей при повышенной температуре из-за воспалительного процесса, для ускорения аутолитической санации ран, ну и, конечно, для доставки лекарств к ране.

8. Обычные хирургические импланты

8.1. Шовные материалы

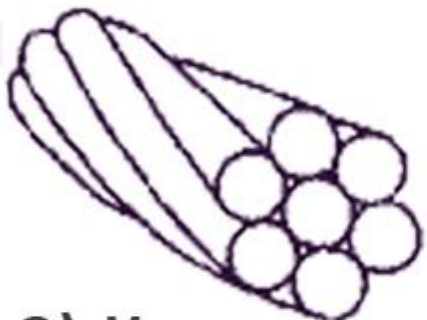
Шовные материалы и скрепки являются самыми типичными областями применения полимеров. В качестве параметров для выбора полимеров служат механическая прочность, коэффициент трения, характер повреждения живой ткани, устойчивость и способность к разложению наложенного шва. Имеется большой выбор природных материалов для использования в качестве хирургических нитей. Наиболее часто в качестве биологически разлагаемого шовного материала используется коллаген. Не биоразлагаемыми материалами являются шелк и целлюлоза (хлопок). Синтетические рассасывающие нити готовят из полиглиоксалево́й кислоты, полилактионо́вой кислоты (Vicryl), полидиоксалона, полигликапрона 25 (Monocryl). В качестве нерассасываемых материалов используются полиамиды, полиэтилен и полипропилен и многие другие синтетические волокна. В общем, быстро заживающие органы и ткани, такие как брюшина и многие внутренние органы зашиваются при хирургическом вмешательстве саморассасывающимися нитями, тогда как медленно заживающие ткани и места с высокой нагрузкой, подобные сухожилиям связываются нерассасывающимися прочными нитями из синтетических полимеров. Значительную проблему представляет то, что биоразлагаемые полимеры при гидролизе дают продукты, негативно воздействующие на живые ткани и вызывающие их повреждение. Синтетические полимеры не дают подобных эффектов. Это касается и таких природных полимеров как шелк и хлопок, которые вызывают воспаление живых тканей. У синтетических полимеров такого побочного действия нет.

8.2. Клея и герметики для живых тканей

Использование клеев как альтернативы шовным материалам приводит к менее прочному соединению краев разреза, однако позволяет соединить только разрез без повреждения его краев. Клея находят широкое применение в современных хирургических методиках, таких как лапароскопия (операция на внутренних органах через небольшой надрез), при роботизированной хирургии или при операциях на таких внутренних органах как печень и легкие, у которых повреждения, связанные с проколом иглой, могут приводить к серьезным проблемам.



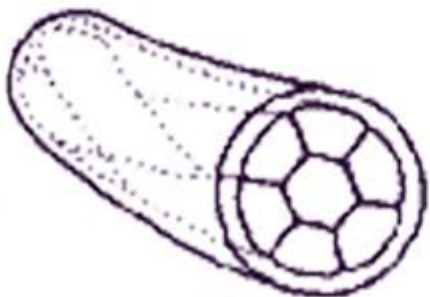
1) Мононить



2) Крученая нить



3) Плетеная нить



**4) Нить
с полимерным покрытием**

Рис.8. Шовные материалы

Технологические и поисковые проблемы при этом связаны с созданием клеев, позволяющих скреплять не просто влажные, а мокрые поверхности.

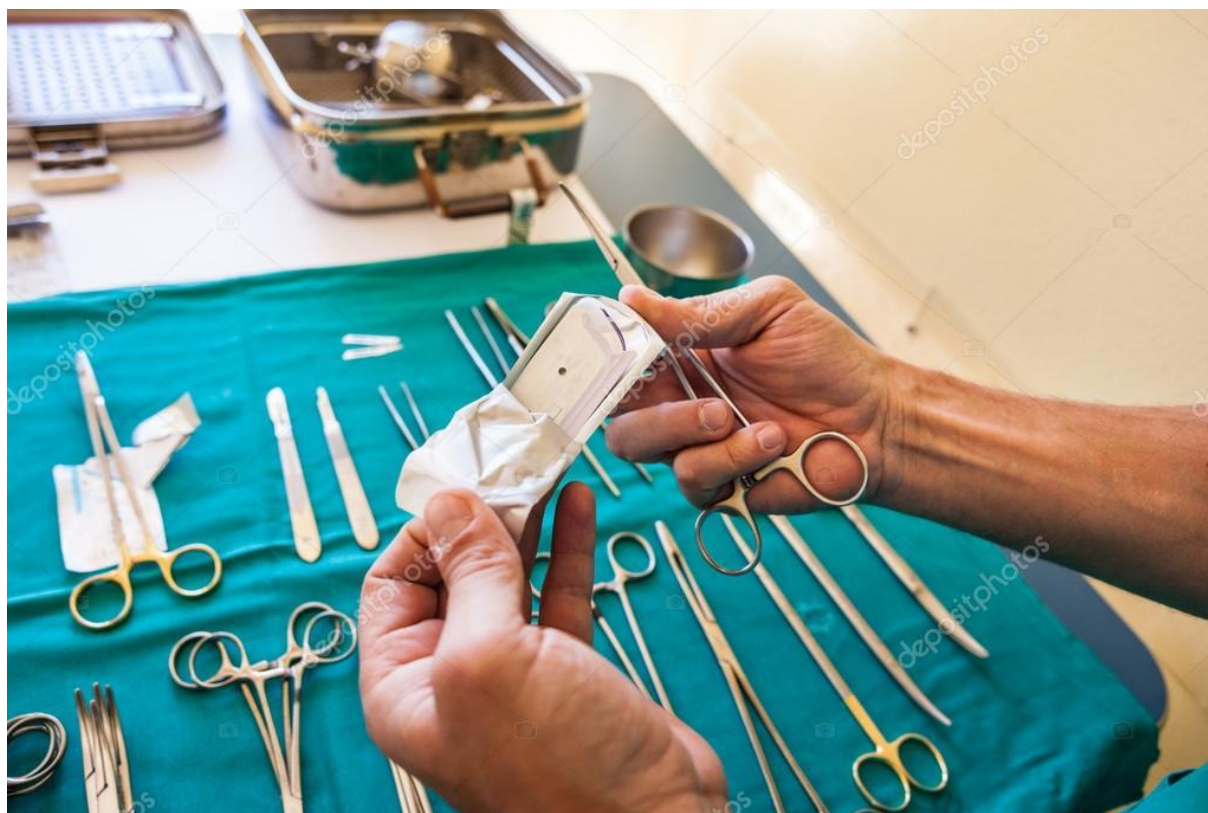


Рис.9. Использование клея в хирургии

Природным кандидатом для использования в качестве хирургических клеев являются фибриновые клеи. Их готовят, смешивая два основных компонента - фибрин и тромбин - на поверхности раны. Фактор XIII стимулирует связывание клея, а аптотинин препятствует образованию рубцов. Кроме того, в качестве клеев используются составы на основе желатина, коллагена и полисахаридов (хитозана, альгината, гипераина и хондраитин сульфата). Однако из-за ограниченной адгезионной прочности этих составов их, как правило, используют только в комбинации с шовными материалами или для предотвращения кровения раны. Цианоакрилатные клеи используются наиболее часто из синтетических клеев в хирургии, преимущественно в пластической и коррекционной. Для того чтобы исключить появление видимых швов и последующих рубцов. Адгезионная прочность у них гораздо выше, чем у клеев на основе природных компонентов. Фотополимеризующиеся гидрогели на базе полиглюконовой кислоты находят широкое применение при заживлении обширных разрезов, возникающих при коррекции груди. Дендримеры с реакционноспособными концевыми группами находят применение в хирургии глаза. Полиуретановые клеи являются, как правило, биоразлагаемыми, но время

склеивания у них так велико, что на практике они не применяются, так как адгезия к мокрым поверхностям, естественно, велика у морских организмов. Так, например, широкое применение находят клея, приготовленные из белков мидии.

8.3. Хирургические сетки



Рис.10. Хирургическая сетка из полимерного материала

Хирургические сетки используются в восстановительной хирургии для страхования органов и предупреждения их выпадения или образования грыжи. Классификация медицинских сеток базируется на их размере либо весе, так как это более связано с их биологической функцией, чем материал, из которого они состоят. Естественно, что основными материалами для хирургических сеток являются полиэтилен, тефлон, полиэфир и поливинилиденфторид. Однако проблем, связанных с их частичной деградацией с поверхности и даже фрагментацией, избежать не удастся. Из всех этих материалов самым устойчивым и вызывающим наименьшую воспалительную реакцию является поливинилиденфторид. Сетки с большим размером пор (более 1мм), как правило, менее травматичны и менее склонны вызывать воспалительные процессы, чем сетки с меньшим диаметром пор.

9.Ортопедические импланты.

9.1. Протезы суставов

В ортопедической хирургии в качестве протезов суставов обычно используют продукты из сверхвысокомолекулярного полиэтилена в комбинации с металлом. Сверхвысокомолекулярный полиэтилен является частично-кристаллическим полимером с очень высокой прочностью с стойкостью к удару и истиранию. Тем не менее, в паре с металлом именно он является слабой компонентой из-за истирания, окисления и ломкости вследствие усталости. Долгоживущие остаточные свободные радикалы, возникающие при стерилизации под действием гамма-излучения, вызывают быстрое старение изделий из этого материала при хранении в

кислородсодержащих средах. Хотя возможно использование и других видов стерилизации, стерилизация гамма излучением более предпочтительна, так как приводит к дополнительным сшивкам в полимере и тем самым ведет к росту его механических характеристик. Обычно для стабилизации полиэтилена в него добавляют соединения акцепторы свободных радикал, например витамин Е. Они же обычно действуют и как пластификаторы. Возникновение субмикронной крошки при старении протезов из полиэтилена является основной проблемой при их использовании, так как она вызывает хроническое воспаление, резорбцию кости, остеолит и ослабление в фиксировании имплантата.



Рис.11. Протез сустава

Реальной альтернативы для замены сверхвысокомолекулярного полиэтилена для изготовления протезов в участках с большой нагрузкой нет. Это могут быть только пары керамика-керамика и металл-металл. Если же протезы невелики по размеру, здесь полностью господствует силикон. Однако и здесь полимеры постепенно вытесняются блочным пироуглеродом с графито-подобной структурой (Пироуглерод) из-за того, что он инертен, имеет низкий коэффициент трения и его модуль Юнга близок к таковому у кости человека.

9.2. Материалы для остеосинтеза

Остеосинтез — хирургическая репозиция костных отломков при помощи различных фиксирующих конструкций, обеспечивающих длительное устранение их подвижности. Материалы для остеосинтеза должны обладать высокой прочностью и способностью стабилизировать кость, при этом обеспечив перенос напряжений с кости на протез или имплант. Кроме того,

их эластические свойства должны быть близки к таковым у кости, чтобы при нагрузках не возникало напряжений в местах соединения. Подобные нагрузки могут приводить к деградации кости и ее дистрофии, а то и к полному рассасыванию. При этом надо отметить, что трубчатые кости имеют модуль Юнга до 20 ГПа. Конечно, большинство технических металлов имеют более высокие значения модуля Юнга, однако у полимеров этого можно достичь лишь применяя специальные композитные материалы, например усиленные углеродными волокнами (что применяется в ракетках для большого тенниса). Это системы на основе эпоксидных резин, т.е. реактопластов. К недостаткам для применения в медицине следует отнести присутствие в композициях неотвердившихся мономеров, которые являются токсичными. С механической точки зрения недостаток подобных композитов состоит в том, что из-за отсутствия пластичности, присущей металлам, невозможно точно подогнать композит по контуру кости. Эту проблему решают, разрабатывая протезные материалы на основе высокопрочных термопластов, таких как полиэфирэфиркетон. Материалы на его основе применяются в хирургии позвоночника для сращения позвонков, в качестве пластин и лепестков для закрепления костей при переломах в тазовой области. Для менее критических участков скелета разработаны саморассасывающиеся платы из полимолочной кислоты (полилактида). Они обычно используются для закрепления участков кости без существенных нагрузок в челюстно-лицевой хирургии. Спектр использования полилактида можно существенно расширить при создании композитов на его основе, усиленных волокнами из фосфатного биостекла.

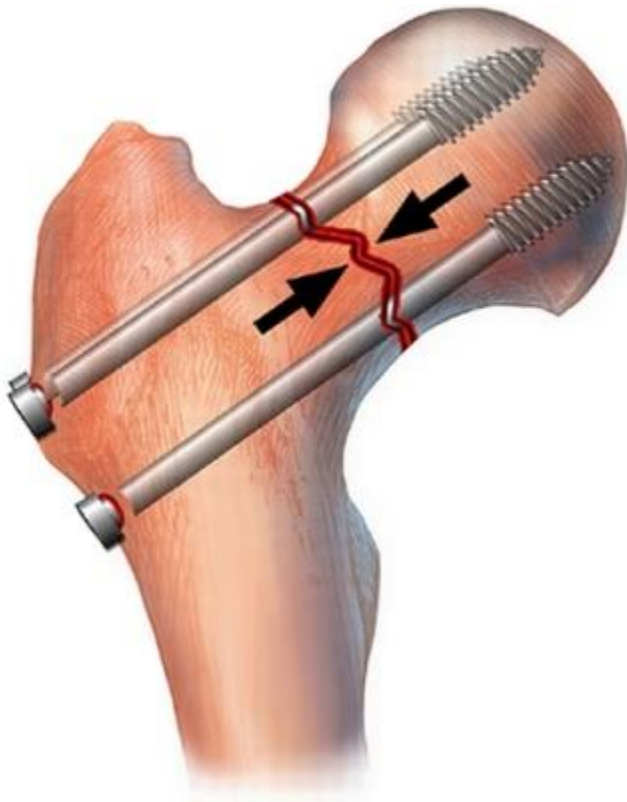


Рис.12. Остеосинтез костей

Замена позвонков является необходимой в случае разрушения или дегенеративных изменений межпозвоночных дисков. Различают случаи, когда необходима замена или все диска, либо только пульпозного ядра. При этом если замена всего диска осуществляется механически заменой его на протез, то замена пульпозного ядра может быть осуществлена с помощью силикона или гидрогеля на основе поливинилового спирта, либо сополимеров поливинилового спирта - поливинилпирролидон. Эти эластичные импланты могут быть введены уже готовыми как упругие блочные тела. Либо полимеризация из мономеров осуществляется прямо в месте имплантирования.

9.3. Костные цементы

Костные цементы служат для закрепления костных протезов на кости, и они должны обеспечить равномерный перенос напряжений с импланта на кость. ПММА наиболее часто используется в качестве костного цемента. Обычно он используется в комбинации с антибиотиком гентамицином. Так как собственно ПММА имеет невысокую адгезию к кости, для повышения адгезии применяют композиты на его основе, наполненные частицами гидроксиапатита. Так как полимеризация метилметакрилата экзотермична, это может приводить к повреждению живых тканей. Метил метакрилат также высоко токсичен, что делает эту стадию закрепления импланта достаточно опасной. Альтернативой служит использование полиалкеноатных стекол на основе цинка (иономерные стекла). Проблема при использовании этих цементов связана с тем, что их введение может стимулировать деграцию и рассасывание кости, а также к формированию на кости волокнистых комьев. Цементы на основе фосфата кальция имеют отличную биосовместимость, но их механические свойства заставляют желать много лучшего. Поэтому их используют в основном в стоматологии и в черепной хирургии.

9.4. Каркасы для связок и восстановления сухожилий.

В качестве материалов для бандажей связок и сухожилий, в тех случаях, когда процесс естественного заживления и восстановления не приводит к желаемым результатам, используют широкий спектр различных полимерных материалов. Животный коллаген часто используют для приготовления каркасов при лечении связок и сухожилий. Он применяется при терапии протекающих без осложнений воспалений подслизистой оболочки, дермы, перикарда, оболочки почки и других тканей для удаления поврежденной клеточной ткани, очистки поврежденных участков и закрепления восстановленной.



Рис.13. Использование костного цемента при лечении кости

Основным компонентом этого животного белкового комплекса является коллаген первого типа, немного третьего и эластин. Механическая стабильность подобного соединения невысока, что приводит иногда к разрушению хирургически восстановленного участка сухожилий. Однако очевидным преимуществом этого препарата является его высокая биосовместимость, взаимодействие с тканью хозяина, способность стимулировать рост клеток и их разрастание с восстановлением функций органа в объеме и физиологической надобности. В качестве синтетических полимеров для подобных целей используют полипропилен, тефлон, полиэтилентерефталат в комбинации с побутилентерефталатом, полиамиды. Механическая стойкость каркасов и бандажей из этих полимеров несравненно выше, чем у биополимеров, однако их стойкость в организме и отсутствие биоразложения может приводить к существенным проблемам. Поэтому реакция на присутствие инородного тела, воспалительные процессы и синовит являются обычными сопутствующими явлениями при использовании синтетических полимеров. Для преодоления этих осложнений разработан синтетический полиуретан-полимочевина марки (Artelon), сочетающий в себе биоразлагаемость с высокими механическими характеристиками. Есть попытки создать требуемые материалы на базе полилактидов и их производных. Однако основное решение требуемой задачи лежит в области тканевой инженерии, что подразумевает использование полимерных матриц, которые включают в свой состав стволовые клетки. Стволовые клетки, развиваясь, создают новую тканевую структуру с желаемыми биологическими функциями.



Рис.14.Полимерные каркасы для восстановления сухожилий

10. Сосудистая и сердечно-сосудистая хирургия

10.1. Сосудистые стенты

Сосудистые стенты в комбинации с баллонной ангиопластикой сделали переворот в кардиохирургии, позволив нормализовать кроветок, используя искусственные сосуды различного назначения. Первые стенты были металлическими, иногда в комбинации с керамическими вставками или с использованием углеродистого покрытия. С появлением послеоперационных стентов, дублирующих послеоперационные швы, которые предотвращают рубцевание на стенках сосудов или рестенозис целевого сосуда. Для их изготовления стали использовать полимеры. Первой генерацией покрытий для послеоперационных стентах были покрытия на основе поли(этилен-со-винил ацетат)а либо поли-н-бутилметакрилата, наполненных сиролимусом, или поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол) насыщенным паклитакселем. Паклитаксел — это цитостатический противораковый препарат, относящийся к таксанам, наиболее используемый из противораковых лекарств природного происхождения, годовой оборот которого составляет несколько миллиардов долларов. Эти покрытия толстостенные, 14-16 мкм толщиной, не биodeградимые и, к сожалению, они могут отдать организму только малую часть заключенного в них лекарства. Они также не оптимизированы относительно их контактов с кровью, что приводит к образованию тромбов при длительном использовании стентов. Второй генерацией подобных

покрытий были фторполимеры, насыщенные эверолимусом. Эверолимус является производным сиролимуса и имеет такой же механизм действия, как и сиролимус, обладает иммуносупрессивным и противоопухолевым действием, является ингибитором mTOR. К этой же генерации относятся полиметакрилаты с привитым фосфорилхолином, так называемый зотаролимус. Развитие этих покрытий связано с изучением кинетики выхода лекарства из полимерной матрицы с формированием свободного от лекарства верхнего слоя.

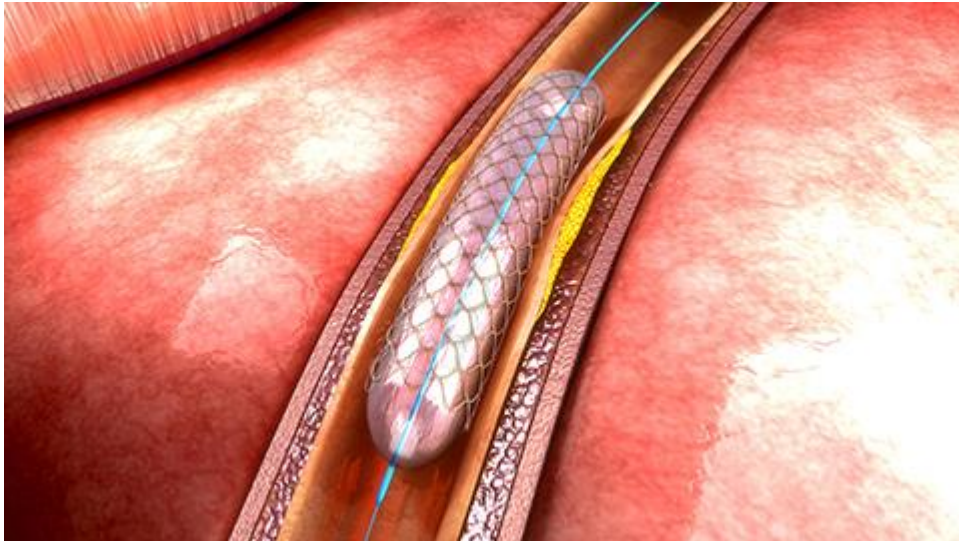


Рис.15. Полимерные стенты с лекарственным покрытием

Созданы такие технологии нанесения покрытий на импланты, которые полностью имитируют поверхность эпителиальной ткани, что предотвращает свертывание крови на поверхности покрытой синтетическими полимерами. В качестве полимеров для этих, медленно высвобождающих лекарства покрытий используют биodeградируемые полимеры, такие как полилактид, полиглюколевая кислота или блок-сополимер полилактида и капролактама.

Полностью деградируемые импланты, которые рассасываются после восстановления стенок сосуда для нормального кровотока, часто изготавливаются, в случае их небольших размеров, из металлов, таких как магний и даже железо. Кроме того, что естественно, такие импланты делают из биodeградируемых полимеров, таких как полилактид, полиглюконовая кислота и их сополимеров с варьируемым соотношением компонентов. Обычно толщина стенок у этих имплантов около 170 микрон, в организме они существуют от одного до трех лет. Время жизни этих протезов контролируется свойствами полимеров, из которых они изготовлены, в первую очередь молекулярным весом и степенью кристалличности. На первых порах использование полимерных имплантов (и стойких и биodeградируемых) вызывало много проблем, таких как нестабильность их

геометрии во времени, отторжение полимеров и воспаления, связанные с продуктами их разложения. Эту проблему решили для насыщенных требуемым лекарством биоразлагаемых полимерных покрытий. Но и здесь остается ряд проблем, связанных с кислотным гидролизом стенок имплантов (болезненные процессы в организме связаны с изменением рН крови), так как продукты деструкции полимеров в этих условиях вызывают воспаление стенок сосудов. Эту проблему пытаются решить, добавляя в импланты наночастицы фосфата кальция.

10.2. Сосудистые трансплантаты

В качестве материала для сосудистых трансплантатов, используемых в хирургии аневризмы мозга, при операциях шунтирования сосудов, или операционном вмешательстве, обеспечивающем подключение к приборам гемодиализа, используется модифицированный тефлон, который превосходит иные полимеры по многим параметрам. По качествам как материал для имплантов он близок к полиэфирам класса Дакрон (полибутилентерефталат), однако он более удобен в работе. Как материал для сосудистых трансплантатов потенциально удобен полиуретан, который обладает свойством затягивать проколы в стенках импланта. В принципе, этой способностью обладает и тефлон, но скорость заживления прокола у полиуретана гораздо выше. Хотя полимерные импланты при шунтировании больших сосудов успешно примеряются, срок службы в пять лет достигается только в 40-50% случаев. Время службы для мелких сосудов оказывается даже меньше, так что до сих пор не разработаны материалы, позволяющие изготавливать импланты сосудов с диаметром менее 6 мм. По этой же причине при шунтировании вен использование донорских сосудов, несмотря на имеющиеся опасности остается более предпочтительным чем применение полимерных трансплантатов. Поэтому инновационным подходом является развитие методов тканевой биоинженерии, позволяющих создавать мелкие сосудистые импланты любого диаметра. Основной упор при этом делается на развитие методологии использования стволовых клеток, которые развиваются в желаемые тканевые структуры. Использование стволовых клеток связано с их комбинацией с набором биоразлагаемых полимеров, которые создают необходимый каркас, на базе которого и создается соответствующий трансплантат. Самым перспективным для этой цели является хитозан, который обладает высокими механическими свойствами, хорошо совместим с биологической тканью, является хорошей подложкой для развития стволовых клеток, но в тоже время через разумный промежуток времени полностью растворяющейся в таких биологических жидкостях как кровь или лимфа.



Рис.16. Сосудистые трансплантаты

10.3. Полимерные клапаны для сердца

Существует два типа искусственных клапанов сердца. Первый - это диско-кольцевая конструкция с наклонным расположением элементов, которые изготавливаются из металла или пирролитического углерода. Второй тип, это биоинспирированная система на основе децеллюляризованных (Децеллюляризация — процедура очистки аллогraftов от клеточного компонента различными способами с целью получения неиммуногенной, эффективной и безопасной конструкции на основе естественного внеклеточного матрикса) и связанных поршневых сердечных клапанов как это устроено у крупного рогатого скота. Механическая система имеет большую временную стабильность, чем биоинспирированная, но она требует, чтобы пациент постоянно принимал антикоагуляционные препараты. Полностью созданные из полимеров сердечные клапаны только начинают разрабатываться. Как потенциальные материалы рассматриваются полиуретаны, содержащие блоки поликарбонатного и силоксанового типа, обладающие высокой гибкостью и потенциально свойствами, препятствующими тромбообразованию. Эти полимеры стабильны в организме и не подвергаются кальцификации. Тем не менее, остается проблема свертывания крови и ухудшения работоспособности клапанов как следствия из кальцификации. Однако, создание подобных клапанов очевидное решение многих проблем и является только вопросом времени.



Рис.18. Полимерный искусственный клапан сердца

11. Пластическая, восстановительная и косметическая хирургия

Восстановительная хирургия использует вышеописанные методики и материалы для решения задач общей и восстановительной хирургии. Наращивание тканей для коррекции дефектов внешности является специфической задачей пластической хирургии. Обычно сшитые силиконы используются как материалы для создания дополнительных объемов в тканях при пластической хирургии, в частности при пластической хирургии подбородка и лицевых областей. При создании имплантов для коррекции груди силиконы выступают в качестве оболочки для обычного физиологического раствора или силиконового геля. Проблемой является хроническое воспаление вокруг этих имплантов и возникновение новообразований фибронного типа, что связано с возможностью дальнейшего развития лимфомы. Механизм этих физиологических процессов не вполне ясен, но нанесение специального рельефа на поверхность импланты позволяет их подавить, как и снизить неудобства, связанные с мышечными движениями вблизи этих имплантов.



Рис.19. Силиконовые импланты молочной железы

Полиэтилен высокой плотности с высокой пористостью в блоке используется в качестве имплантов при коррекции формы черепа или изменении формы носа, при подтяжке кожи лица, реконструкции формы уха. Разрастающиеся сосудистые и покровные ткани способствуют фиксации этих имплантов. Тефлон также используется в качестве материала для увеличения объема при челюстно-лицевой хирургии.

12. Офтальмология

12.1. Контактные линзы

Контактные линзы являются наиболее часто используемым биоматериалом для коррекции недостатков глаз. Находящийся в контакте с поверхностью глаза материал должен быть достаточно гидрофильным, чтобы обеспечить его постоянное увлажнение на поверхностном слое и сохранить протеиновый и липидный обмен на этой поверхности. Первоначально линзы делались из такого жесткого материала как ПММА, который и не гидрофилен, и непроницаем для кислорода. Оба эти свойства крайне важны для предотвращения повреждения эпителия роговицы глаза. Создания силикон-акрилатных линз позволило решить эту проблему - они мягкие и проницаемы для газов. Контактные линзы из силоксановых гидрогелей с их адаптивностью к форме глаза и проницаемостью для кислорода позволяют носить их, не снимая, на срок до одного месяца. Сейчас рассматривается возможность использовать подобные линзы как носители лекарств, например, для лечения глаукомы. Этому способствует высокая проницаемость этих материалов и их способность к набуханию в биологических жидкостях. Процессы сорбции – десорбции хорошо описываются вторым законом Фика.



Рис.20. Интраокулярные полимерные линзы

12.2. Внутриглазные линзы

Внутриглазные линзы (хрусталик) являются самыми распространенными полимерными имплантатами в офтальмологии. Их используют после удаления катаракты. Их традиционно делают из ПММА, и этот материал превосходит по своей биосовместимости. Недостатком этого материала является его высокая твердость, что делает необходимым в большом размере ранки при его внедрении в тело глаза. Это заставляет искать ему замену и сегодня он используется все реже. Альтернативой ему служат силиконы, гнущиеся гидрофобные акрилаты, сополимеры акрилатов и метакрилатов и гнущиеся гидрофильные полиакрилаты. Также используются биогбридные композиции, содержащие коллаген. Все эти линзы содержат верхний слой, не содержащий лекарств. Развита также технология, аналогичная применяемой в традиционных областях использования полимерных покрытий, которые предусматривают нанесение полимерного покрытия только на верхний слой эпителия глаза, что исключает эффекты свертывания крови при использовании синтетического полимера. Для лечебного эффекта используют биodeградируемые полимерные носители с лекарственным средством на основе полилактида или полиглюконовой кислоты.



Рис.21. Полимерные хрусталики при катаракте

Линзы, используемые для офтальмологических применений, снабжаются хромофорами, поглощающими УФ излучение, некоторые также отсекают голубой фиолетовый свет для защиты сетчатки. Для защиты от пыли используют полиэтиленоксидные покрытия, а для возможности умывания на линзы наносят фторированные полимеры. Все это уменьшает прилипание к линзе различных загрязнений и ее помутнение. Важным условием использования покрытий является устойчивость к силиконовому маслу, которое используют при эндотампонаде, т.е. введение в глаз специальных глазорасширяющих жидкостей. Важно при этом обеспечить защиту от помутнения глаза, связанного с различными эффектами.

12.3. Прочие полимерные изделия, применяемые в офтальмологии.

В процессе лечения отслоения сетчатки глаза стекловидное тело глаза полностью удаляется и его необходимо чем-то заместить. Для этого часто используют такие газы, как октафторпропан или гексафторид серы. Удаленное стекловидное тело обычно замещают силиконовым маслом. После процедуры силиконовое масло необходимо удалить, так как побочным эффектом от его присутствия может быть помутнение сетчатки, оно также может вызывать появление либо стимулировать развитие катаракты и глаукомы. Для этих же целей предложено использовать гидрогели на основе сшитых полифинилового спирта, поливинилпирролидона или полиакриламида, но эти исследования еще находятся на пути внедрения в медицинскую практику.

При лечении глаукомы после ее удаления импланты внедряются в пострадавшую область для восстановления отражающей и преломляющей способности хрусталика. В качестве материалов для имплантов используют полипропилен, полиэтилен либо силикон, причем использование силикона наиболее просто и не вызывает осложнений.

13. Стоматология

13.1 Композиты

К используемым в стоматологии полимерам предъявляется множество требований, начиная с эстетических, ударной стойкости и кончая условиями полимеризации при установке протеза или пломбы. Материал должен выдерживать высокие сдвиговые нагрузки и напряжения, быть стойкими к тепловым колебаниям и выдерживать значительную усадку. Как отмечалось выше, мономеры обычно являются токсичными. Так что подбор процедур полимеризации чрезвычайно важен. Если полимеризация сопровождается усадкой материала, то она также исключается, не позволяя правильно изготовить требуемый протез на месте крепления. Все это образует сложную физико-химическую систему - полимерную матрицу, наполнитель и межфазную поверхность. Размерность наполнителей может варьироваться в широких пределах - от наноразмерных до микронных. Введение наполнителя позволяет повысить механические свойства композита, регулировать его температурное поведение и препятствовать усадке при полимеризации. Обычно поверхность наполнителей силилируется чтобы усилить сцепление с полимерной матрицей. В качестве материала для зубных пломб обычно используют смеси метакрилатов с дивинилметакрилатом в качестве сшивающего агента. Это позволяет регулировать скорость отверждения композиции, ее исходную вязкость и усадку в процессе отверждения. Для отверждения обычно используется свободно-радикальная фотоиницируемая полимеризация, но самопроизвольное отверждение композиции как для одно - так и для двух компонентных систем часто используется и имеет свои преимущества.

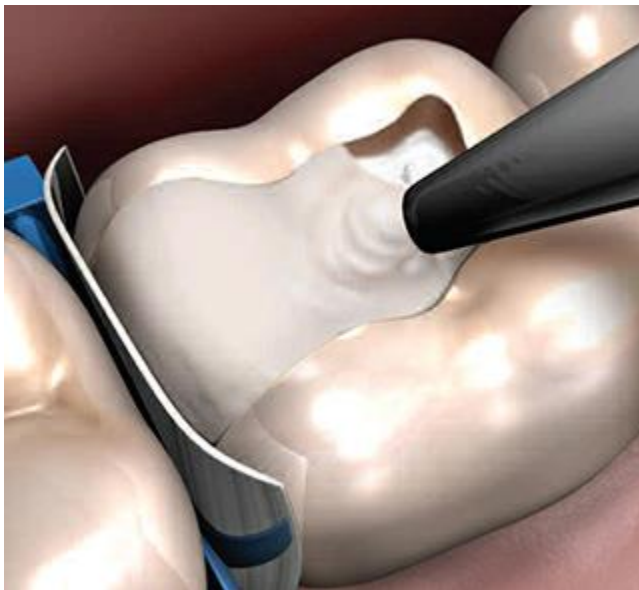


Рис.22. Установка полимерной пломбы

14. Нейрохирургия

14.1. Связующие для стимулирования восстановления периферических нервов

Полимерные связующие используются для восстановления периферической нервной системы в тех случаях, когда прямое сшивание нервов оказывается невозможным и там, где разрыв не может быть соединен за счет самовосстановления нервов путем выброса отростков. Соединение полимерным связующим обеспечивает механическую стабильность скрепления поврежденных нервов, оно способствует направленному росту нервных окончаний и при этом не позволяет другим тканям создавать препятствия этому росту. Стабильность, гибкость и способность поддерживать созданную трехмерную структуру являются основными требованиями, которые предъявляются к используемым в данном случае полимерам. Материал должен быть полупроницаемым, способным пропускать кислород, нитраты и продукты метаболизма, но при этом поддерживать на среднем уровне нейротропный фактор. Подобные задачи крайне сложно решить, тем не менее ряд рецептур проходят клинические испытания. Например, производятся децеллюляризованные нервные ткани аллотрансплантата с подавленной иммуногенностью, но сохраненной клеточной активностью и способностью к росту для использования в качестве биологических связующих. Трубочатые палочки из гидрогелей на основе поливинилового спирта применяются как синтетически нерассасывающиеся соединения с возможностью связывания на расстоянии до 6,6 см. Однако результат может и отсутствовать из-за нейтральных свойств (неспецифических) этих соединений. Рассасывающиеся соединения на основе полиглюконовой кислоты часто используются при соединении повреждений на расстояниях до 3 см. Правда, могут возникать проблемы, обусловленные неустойчивостью этого полимера к кислому гидролизу. Здесь более приемлемым оказывается сополимер лактида и каприлактона, как более устойчивый к кислотному гидролизу и позволяющий готовить соединяющие трубки до 10 мм в диаметре. Преимуществом этого продукта является его прозрачность, недостаток - высокая жесткость. Из биополимеров используется коллаген с возможностью делать соединения до 4 см длиной. В стадии эксперимента находится использование агарозы, кератина, шелка, хитина, а из синтетических полимеров полигидроксипропаноата.



Рис.23. Соединение разрушенных нервных соединений

14.2. Центральная нервная система

Возможности восстановления центральной нервной системы ограничены из-за ее несравненно большей сложности по сравнению с периферической. Однако и здесь имеются определенные возможности для восстановления дофамических клеток черной субстанции с использованием различных гидрогелей как матричных материалов для роста клеток.

15. Трубоччатые протезы

Трубоччатые протезы и подобные им устройства, такие как дренажные приспособления, шунты и катетеры, всегда изготавливаются из синтетических полимеров, таких как натуральный каучук, силиконовый каучук, полиэтилен, тефлон или пластифицированный ПВХ. Большинство этих приспособлений используются на временной основе, но некоторые применяются как постоянные протезы для замены мочетока, желчных протоков, трахеи и других органов подобным трубкам.

Гидроцефальный шунт служит примером относительно простого устройства, которое может быть введено в организм на длительное время в субарахноидальная область головы. Он служит для выведения избытка спинномозговой жидкости, которая, скапливаясь, может приводить к гидроцефалиту, повреждению мозга и даже смерти. Эта жидкость обычно выводится в кровеносный сосуд в нижней части тела. Это устройство обычно состоит из гибкого силиконового шланга с клапаном, препятствующим обратному течению жидкости, если пациент ложится.

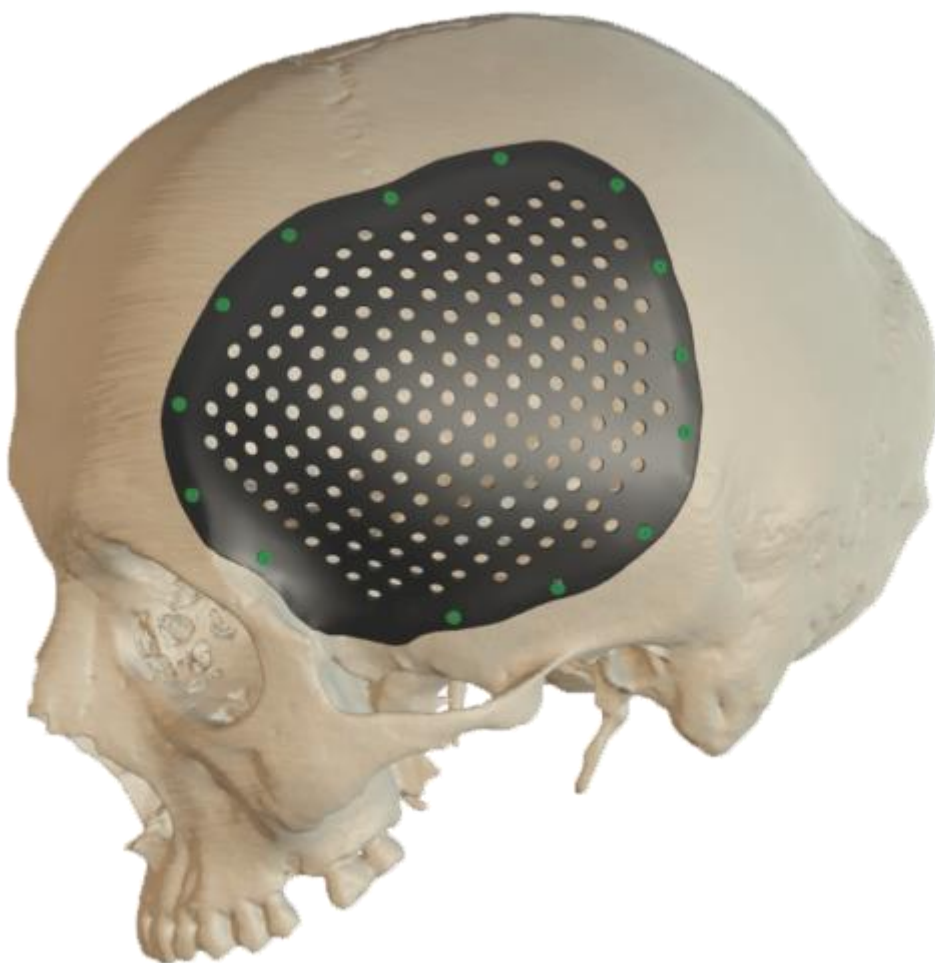


Рис.24. Трубчатый полимерный протез

Подобное устройство обычно состоит из гибкого силиконового шланга с клапаном, препятствующим обратному течению жидкости, если пациент ложится. Эти устройства используются также при послеоперационной терапии после операции на мозге, а также для снижения давления при неоперабельных опухолях мозга. Более 100000 таких шунтов устанавливается ежегодно.

16. Черепно-лицевая хирургия

Сейчас в год делают более полумиллиона черепно-лицевых реконструкций. Часть из них делается с использованием собственных тканевых и костных частей пациента, однако полимерные материалы также широко используются. Хрящевые ткани носа, уха или подбородка могут быть заменены силиконовыми каучуками с различной степенью сшивки для контроля жесткости используемого материала. В этих целях используется также полиэтилен и тефлон. Для коррекции скулоальвеолярного гребня используется ПММА или тефлон. Сейчас для их замены все чаще используются углеродные композиты либо керамика. В настоящее время для реконструкции костей черепа все чаще используют пластины из ПММА либо полиамида вместо металлических пластин. Преимуществом

полимерных материалов является их легкость, плюс они являются изоляторами и не проводят тепло.



Рис.25.Полимерные протезы для носа

17. Замена мягких тканей

Большая часть человеческого тела состоит из мягких тканей, которые включают в себя мускулы, жировые отложения и различные соединительные ткани. Удачная замена этих тканей возможна в тех случаях, когда заменители способны служить неограниченное время и по своим физико-механическим характеристикам подобны заменяемым тканям. Сейчас ежегодно внедряются более одного миллиона протезов груди или дополнений к ней, проводится более полутора миллионов операций пластики лица, более ста тысяч операций по удалению грыжи. Во всех этих случаях наиболее удобным имитатором мягких тканей является полидиметилсилоксан различной степени сшивки. В ограниченной степени используются полиуретаны и синтетические каучуки. Полиэтилен как вставка часто используется в операциях по удалению грыжи. Хотя пены, губки и тканые материалы также кажутся пригодными для этих целей, препятствием для их использования является прорастание живых тканей внутрь этих структур, что делает их жестким, твердым агломератом и может вызывать болезненную реакцию у человека.

Самым известным применением подобных протезов являются импланты молочной железы, результаты использования которых постоянно мелькают

на экранах телевизоров и в интернете. Эти протезы, как уже упоминалось, представляют собой силиконовый гель в полисилоксановой оболочке. Органолептически такой протез хорошо воспроизводит поведение естественного органа. При замене яичка используются те же материалы. Разумеется, такая замена не позволяет восстановить физиологические функции.

18. Замена кожи

Более миллиона человек ежегодно получает обширные повреждения наружного кожного покрова в результате различного рода происшествий, включая пожары, взрывы, террористические акты. Первая помощь должна быть оказана в максимально короткое время, чтобы обеспечить защиту от инфекций и потерю жидкостей. Если площадь поврежденной поверхности сравнительно невелика, обычно используют трансплантацию кожи с неповрежденных участков или трансплантаты от донора. Если площадь повреждений превышает 50%, сделать это уже невозможно. Использование донорской кожи осложнено тем, что процесс отторжения идет очень быстро, обычно он занимает от одной до трех недель. Искусственный материал для подобной терапии имеет сложную структуру. Внутренний слой состоит из коллагена и глюкоаминоглюкана толщиной около полутора миллиметров. Внешний слой (0,5 мм) - это полисилоксан. Внутренний слой может быть засеян эпителиальными клетками для воссоздания кожного покрова. Возникающий новый кожный покров при этом ничем не будет отличаться от естественного. Единственный недостаток, на этой коже не растут волосы и отсутствуют железы.

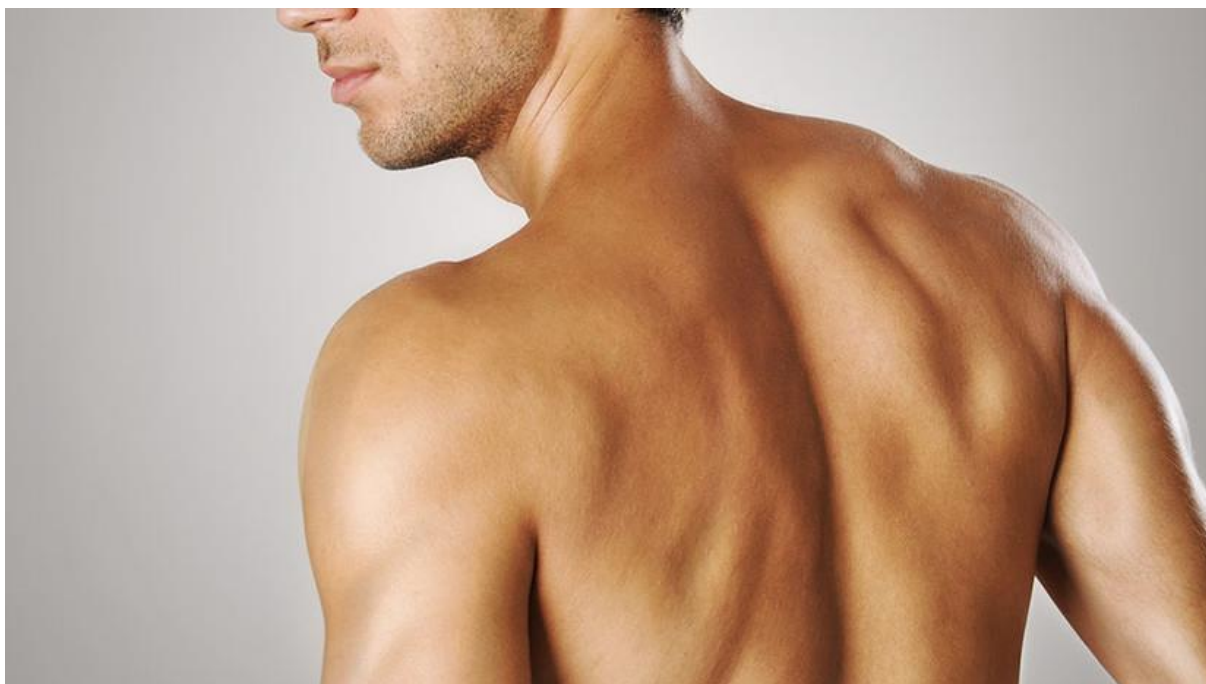


Рис.26. Искусственная полимерная кожа

Временная замена кожи может осуществляться тканевыми материалами по структуре подобными бархату (обычно полиамид или полиэфир), наклеенными на пленку из силикона. Альтернативой служат синтетические пептиды, коллаген и гидрогели на основе декстрина. Эти материалы предусмотрены лишь для кратковременного использования и могут рассматриваться как перевязочные материалы, хотя они и предохраняют от инфекции и потери жидкостей. Прочие функции кожи они выполнить не способны. Настоящая замена кожи до сих пор не создана.

19. Фиксирующие повязки

Лечение большинства переломов основано на внешней фиксации и исключения движения разрушенного участка путем обездвиживания всей конечности с использованием гипса, скобы или шины. Традиционно фиксирующая повязка закрепляется гипсом, но пластик имеет значительное преимущество благодаря своему весу. Эти фиксирующие повязки могут быть изготовлены из полиэтилена либо полипропилена, проплавленных по форме руки или ноги пациента, для его комфорта их снабжают прокладкой их мягкого полиэфира или вспененного полиуретана. Пластиковый протез может быть сделан достаточно жестким, что позволяет заместить распорку, результатом чего будет больший комфорт пациента и лучшие условия для его выздоровления.



Рис.27. Полимерный фиксирующий гипс

Иногда для лечения перелома кость необходимо зафиксировать внутри поврежденного органа. Обычно фиксирующие протезы изготавливаются из

нержавеющей стали или сплавов титана либо кобальта. При этом, однако, возникает целый ряд проблем. Металл может корродировать, и со временем появляются эффекты усталости. Самая большая проблема связана с другим. При нагрузке металлический протез может передавать ее на кость и вызывать ее повреждение. Эту проблему удастся решить при соответствующем выборе полимерного материала. Один из инновационных подходов связан с внедрением биоразлагаемых полимеров, таких как полилактид. Полимерный протез саморастворяется и исчезает после того, как кость восстановилась. Этот процесс мешает деградации кости и способствует ее полному восстановлению.

20. Материалы для зубных пломб

Основную массу полимеров, применяемых в качестве пломбировочных материалов, составляют различные сополимеры метилметакрилата с варьруемым набором акрилатов. Прочие полимеры, такие как полиуретаны, сополимеры винилхлорид-винил ацетат-метилметакрилат, вулканизированные резины и различные эпоксидные смолы, также иногда используются. Основная проблема зубных пломб - эстетико-декоративная. Зубные пломбы не должны окрашиваться или, наоборот, обесцвечиваться с течением времени, обеспечивая восприятие пломбы как естественное продолжение или часть исходного зуба. В настоящее время растет использование полимерных композитных материалов, так как необходимо повысить твердость зуба, подвергнувшегося лечению. Для обычных акриловых полимеров, используемых для пломбирования, твердость по Кнопу составляет 15. Сейчас получены акриловые композиты с твердостью по Кнопу 80. Для сравнения, твердость зубной эмали составляет 320 ед., а у дентина она около 70. Пломбировочный материал состоит из смеси мономеров и полимеров, которые непосредственно полимеризуются в лунке зуба, или, иногда, плавятся там. Используемые для этого термореактивные акрилаты содержат полифункциональные мономеры, такие как диэтиленгликоль диметакрилат в смеси с метилметакрилатом, и при пломбировании полимеризуются под действием УФ облучения либо под воздействием окислительно-восстановительной системы.

Материалы, применяемые для изготовления зубных протезов, коронок или мостовидных протезов, тоже, обычно, полимерные. Раньше для этих целей применялись природные полимеры, такие как агар-агар, полиглюксан или альгинаты. Сейчас их заменили синтетические полимеры, такие как полисульфиды, полисиликоны либо полиэфирсы. Составы содержат исходный преполимер с добавкой отвердителя, который схватывается под действием влаги при контакте с влагой ротовой полости при получении соответствующей формы с индивидуальными характеристиками.

21. Протезирование суставов

Болезни суставов и травмы являются естественными возрастными изменениями для людей. Так что протезирование суставов является актуальной задачей. Разнообразие различных моделей имплантов для замены суставов очень велико с использованием таких материалов как полимеры, металлы и керамика в различных комбинациях. Часто эти заменители суставов работают не очень хорошо. Но прогресс в этой области чрезвычайно велик. Например, широко применяется протезирование суставов пальцев. Искусственный сустав представляет из себя два треугольных стержня из силикона, прикрепленных к вогнутому шарниру. Этот протез вводится непосредственно в кость пальца и взаимодействует с сухожилиями и связками кисти, обеспечивая нормальную работу в течение длительного времени. Этот чрезвычайно простой протез широко применяется и может выдержать более 10 миллионов циклов сгибания - разгибания. Устройство не вызывает повреждения или воспаления кости. Причем степень его износа во времени близка к нулю. Сейчас в качестве материалов для подобных протезов используется также поли-1,4- гексадиен. Другие протезы для пальцев более сложны, и, зачастую, более травматичны.

Тазобедренный и плечевой суставы устроены по принципу шарового соединения с гнездом. Для создания искусственных протезов использовались многие материалы, причем пара металл-металл оказалась неудовлетворительной. Керамические материалы склонны к растрескиванию при эксплуатации, а полимерные быстро теряют прочностные характеристики. Оптимальной оказалась конструкция с использованием пластика в качестве гнезд, прокладок или направляющих, а металла для изготовления шаров и шатунов. В качестве полимера используется полиэтилен высокой плотности, а в качестве металла - нержавеющая сталь. Каждый протез вводится в вертлужную впадину или в район бедренной кости и прикрепляется к кости цементом из ПММА. Несколько других пластиков пытались использовать как материал протезов в вертлужной впадине, в частности, тефлон, полиэферы, полиамиды. Но все они работают хуже, чем полиэтилен высокой плотности.

Хотя все эти протезы применяются достаточно успешно, круг их использования ограничивается малоподвижными или пожилыми пациентами. Проблемы возникают из-за того, что крошки и пыль при истирании протеза (будь то металл, пластик или керамика), попадая в живую ткань, окружающую сустав, вызывают ее воспаление. Вдобавок, истираясь, протез начинает «играть» в мышечной сумке. Это также приводит к воспалению и вызывает потерю устойчивости сустава.

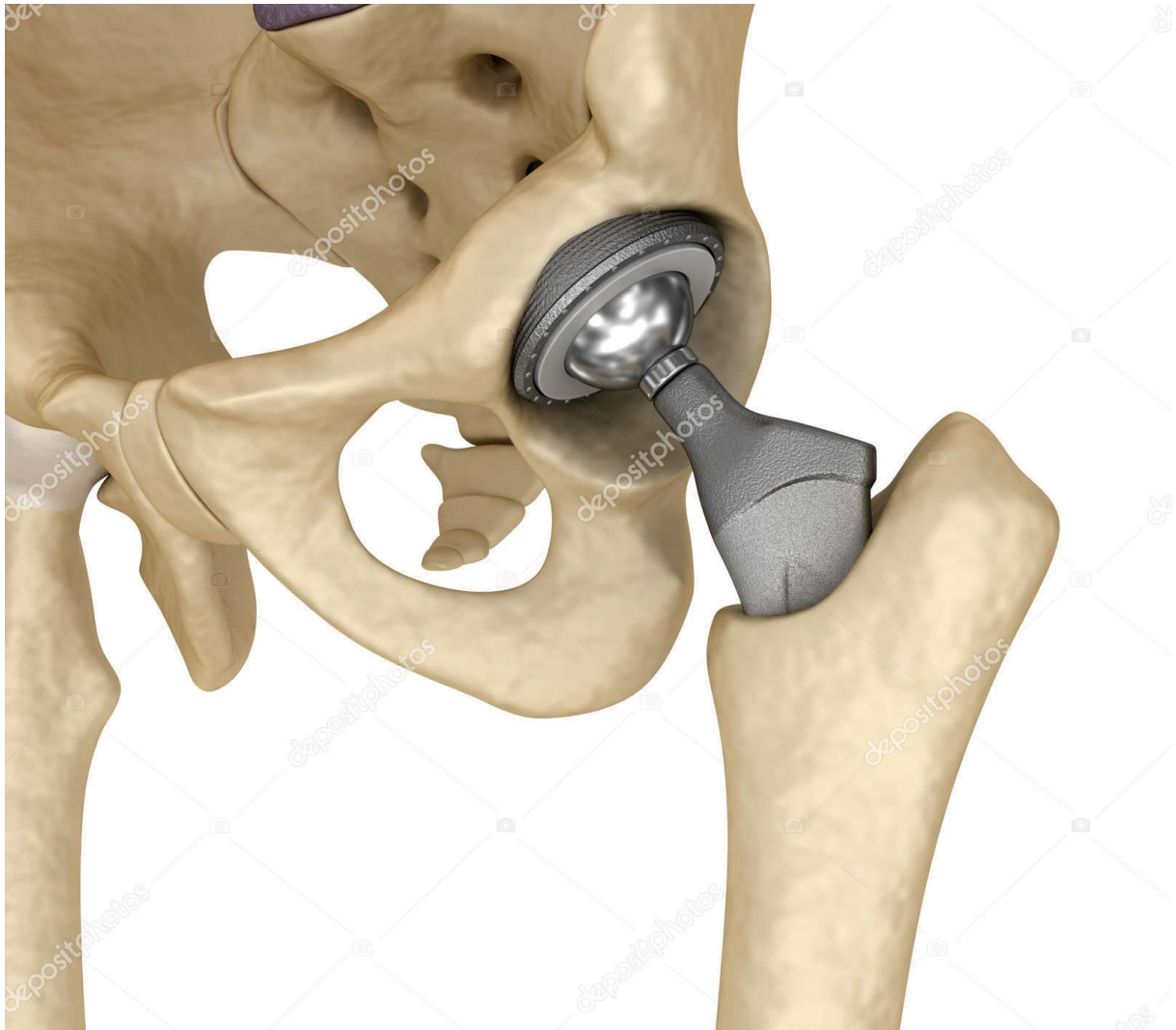


Рис.28 Образец искусственного сустава

Сложные проблемы возникают при протезировании коленных суставов. Колено является таким же напряженным суставом, как и локоть, причем моделировать его несравненно более сложно, чем тазобедренный сустав. При этом скорость износа этих протезов гораздо выше, часто более чем на 20%. Конструктивные проблемы связаны с тем, что часть берцовой кости, соединенная с коленом, должна при ходьбе нести на себе практически весь вес человеческого тела, причем с наклоном, что обусловлено строением человеческого скелета. Это приводит к разрушению примыкающей к протезу кости и расшатывание самого протеза. Все это только ускоряет износ протеза, обусловленный трением. Это объясняет то, почему пришлось отказаться от протезов, полностью изготовленных из комбинации различных полиакрилатов. Сейчас они заменены на протезы, изготовленные из сплавов кобальта-хрома-молибдена.

Тем не менее, современная тенденция в изготовлении этих протезов базируется на комбинации металл-пластик. Используется следующий дизайн протеза: металлический бегунок снизу присоединяется к бедровой кости и скользит по направляющей из полиэтилена высокой плотности, приклеенной цементом к большой берцовой кости. Обе части этого протеза прикреплены к соответствующим костям с использованием цемента на базе ПММА. Это позволяет им все время находится в правильной позиции относительно друг друга и взаимодействуя с хрящами, сухожилиями и связками области колена. Сфероцентрированные протезы колена имеют более сложную конструкцию типа «шар в гнезде». Они представляют из себя, упрощая, конструкцию - металлический шар в гнезде из полиэтилена высокой плотности.

Коленная чашечка может быть заменена изделиями из большой группы полимеров, включая полидиметилсилоксан.

Как уже отмечалось, большинство суставов протезов фиксируются на месте с использованием полимерных цементов. Этот цемент представляет из себя пастообразную массу из ПММА с его мономером и катализатором, инициирующим полимеризацию по окислительно-восстановительному пути. Паста наносится на зачищенную кость, влага инициирует процесс полимеризации и протез вдавливается в образующуюся массу. Процесс полимеризации экзотермичен, что может вызывать некроз окружающих тканей. Тем не менее, даже учитывая, что мономерный метилметакрилат цитотоксичен, данный вид цемента считается в настоящее время лучшим и широко используется.

22. Протезы конечностей

Учитывая ситуацию на дорогах, а также боевые действия и террористические акты, замена утраченных конечностей является востребованной задачей. При этом функции подобных протезов остаются, в большинстве случаев, весьма ограниченными. Конечно, в идеале такой протез должен реагировать на нервные сигналы оставшихся неповрежденных мускулов и выполнять требуемые движения. Обычно эти протезы устроены по следующей схеме: центральная металлическая трубка или стержень, покрытые пластиком, в частности из эстетических соображений, позволяя воспроизвести цвет и форму утраченной конечности. Так как у подобных протезов контакт с живыми тканями минимален, проблемы биосовместимости практически отсутствуют. Поэтому главными требованиями являются эстетические (цвет), устойчивость к загрязнению или царапанью. Часто в качестве покровного материала этих протезов используют полимерные пены, так как они легкие и на ощупь подобны человеческому телу, но подстилающие слои полимера должны защищать от проникновения влаги, грязи и т.д.



Рис.29. Протез руки

23. Кардиостимуляторы

Кардиостимуляторы, задающие ритм сердцу, используются начиная с 1952 г., причем вшитый кардиостимулятор применяется с 1958 г. Прибор и провода обычно покрываются пластиком, чтобы обеспечить электроизоляцию, а в целом прибор находится в пластиковом чехле, чтобы защитить его от физиологических жидкостей. До 300000 таких приборов вживляются ежегодно.

В тяжелых случаях для исправления пороков сердца необходимо хирургическое вмешательство. 59% подобных вмешательств связаны с заменой аортальных клапанов, а 41% - митральных клапанов, и только менее 0,5% операций на сердце связаны с заменой легочных или трехстворчатых клапанов. Предложено много конструкций сердечных клапанов, такие как «шарик в клетке», диски или листочные. Часто для изготовления клапанов сердца используется природный материал, например сердце свиньи или твердые ткани мозга человека, предварительно вымоченные в глицерине или обработанные глутаровым альдегидом, чтобы уменьшить их биологическую активность.

Синтетические полимеры также широко применяются для изготовления клапанов сердца. При этом используются такие полимеры, как полисилоксаны, тефлон и полиоксаметилен, из которых делают шарики, диски, пластины и баллоны, которые соединяются в изделия, используя ряд распорок.



Рис.30. Кардиостимулятор

Эти распорки обычно делают из металла, но иногда используют полипропилен и некоторые другие полимеры. Металл покрывают полиэфиром либо тефлоном, которые защищают поверхность сосудов и понижают трение и сопротивление движению крови. К сожалению, совместимость с кровью у применяемых полимеров недостаточна. Это делает необходимым длительный прием антикоагулянтов пациентом.

24. Искусственное сердце

Первая успешная пересадка сердца была осуществлена в 1967 г. южноафриканским хирургом Кристианом Барнардом. Однако остается неразрешимой проблема постоянного наличия донорского сердца и проблема отторжения чужеродной ткани организмом. Для того чтобы минимизировать проблему отторжения, разработан целый ряд иммунодепрессантов, однако их постоянный прием пациентом разрушает его здоровье, повышая подверженность внешним инфекциям и разрушая печень и другие внутренние органы. Создание целиком искусственного сердца позволяет решить эти проблемы.

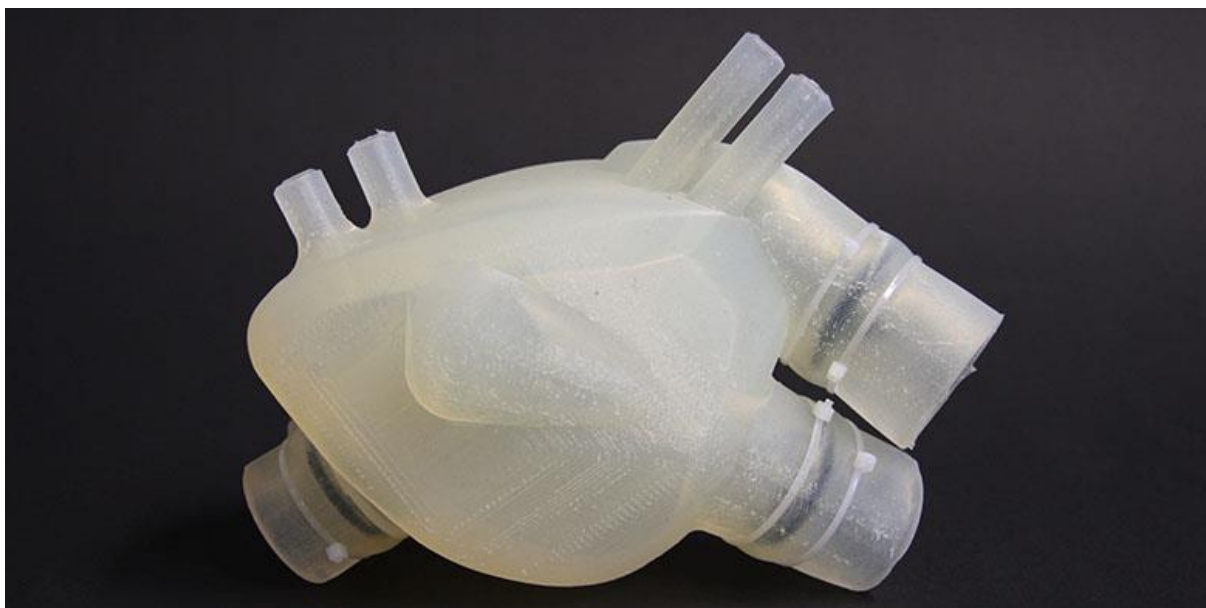


Рис.31. Искусственное сердце из полимерных материалов

Искусственное сердце представляет из себя комбинацию собственно сердца и вспомогательного устройства для левого желудочка вкупе с таким же устройством для правого желудочка. Такие устройства используют в экспериментах с животными уже более 50 лет, обеспечивая жизнь подопытных овец в течение года и более. Просто обычно искусственное сердце извлекают ранее, чем эти устройства успевают сломаться. Для изготовления искусственного сердца используют такие материалы, как сверхвысокомолекулярный полиэтилен, Другим перспективным материалом является биоцилизированный поли-1,4-гексадиен. Перспективны и такие материалы как силиконы, природный каучук, пластифицированный ПВХ, но проблема состоит в том, что они или недостаточно механически прочны, либо обладают высокой тромбогенной активностью.

25. Другие искусственные органы

25.1. Почка

Самым очевидным кандидатом на звание искусственной почки является система гемодиализа, хотя она и располагается целиком вне организма. Системы гемодиализа были разработаны еще в начале сороковых годов прошлого века. Более полумиллиона человек в мире постоянно подключены к системам гемодиализа и еще очень многие пользуются им время от времени. Возможно, основным аргументом в пользу использования внешней системы гемодиализа служит тот факт, что в организме человека две почки, причем для нормального функционирования организма вполне достаточно одной. Все это делает операции по пересадки почки более доступными и распространенными, чем пересадки сердца или каких - либо других органов. После первой пересадки почки в 1954 г. эта операция стала совсем обычной. При правильном подборе донора и использовании

иммунодепрессантов успех операции превышает 90%. Но донора приходится ждать, и в это время использование гемодиализа крови становится необходимым. Иногда гемодиализ используют десятилетиями. Так что возникают проблемы анемии, гемолиза (гемолиз — разрушение эритроцитов крови с выделением в окружающую среду гемоглобина. Различают физиологический и патологический гемолиз), гипертензии, ну и конечно. психологические проблемы.

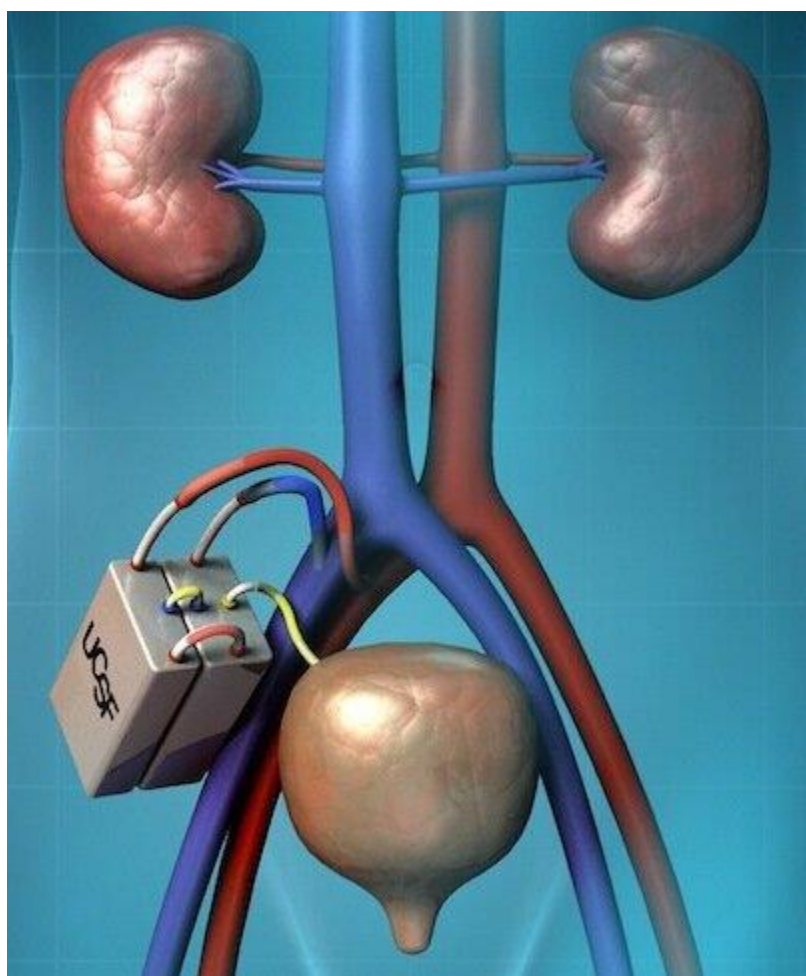


Рис.34. Искусственная почка

Обычно прибор гемодиализа связан с кровеносной системой пациента через систему шлангов, которые сделаны из силикона, и через катетер вводятся в сосуд пациента на несиловой руке. Кровь пациента через пластиковый шланг попадает в гемодиализную колонку, проникая через полупроницаемую мембрану во внутренний солевой раствор. Для предотвращения тромбообразования пластик с поверхности обработан

гепарином, либо пациент должен принимать антикоагулянты. Форма мембраны может быть очень разнообразной, однако полое волокно считается лучшей, обеспечивающей максимальную эффективность. Большинство приборов построено по принципу противотока крови и диализной жидкости. В качестве материалы для мембраны обычно используются производные целлюлозы. Но иногда применяется и полиакрилонитрил. Кроме этих полимеров для мембран пытаются использовать и другие полимеры, но эти работы не вышли из лабораторий.

Обычно гемодиализ проводится в стационарах. Но сейчас разработаны компактные устройства, позволяющие осуществлять этот процесс и в домашних условиях. Имеются успешные разработки переносимых устройств гемодиализа, пригодных для постоянного использования пациентом.

25.2 Легкие

Не существует искусственных легких, а их трансплантация от донора крайне болезненна и трудоемка, так что число подобных операций можно пересчитать по пальцам. Тем не менее, применение таких приборов, которые обеспечивают искусственную вентиляцию, легких широко распространено, а в условиях пандемии Ковид-19 стало широкой практикой и при лечении этого заболевания. Кроме того, существуют оксигенаторы, которые насыщают кислородом непосредственно кровь и удаляют из нее углекислый газ. Для этих приборов предложено несколько рабочих схем, включая использование барбатов, мембран, пленочные системы и системы вращающихся дисков. Барбаты, в которых воздух либо кислород пробулькивается через кровь или диски, вращающие тонкую пленку крови, высоко эффективны с точки зрения работы, но сильно повреждают кровяные тельца. В настоящее время подобные устройства замещаются на более современные. Наиболее перспективно использование пленочных и мембранных приборов. Кровь течет вдоль пленки или мембраны и ее насыщение происходит за счет самодиффузии кислорода в условиях градиента давлений. Мембранные приборы очень компактны. Поэтому они используют небольшие объемы крови, а для барбатов или дисковых устройств объем крови должен быть очень значительным. Для мембранных приборов повреждения крови незначительны, а их производительность достаточно велика для того, чтобы обеспечить нормальную жизнедеятельность пациента. При этом малые размеры этих приборов позволяют пациенту свободно перемещаться и вести условно обычный образ жизни здорового человека.



Рис.35. Искусственное легкое

В настоящее время в качестве материала для мембран используется исключительно полидиметилсилоксан. Этот материал обладает высокой газопроницаемостью и может быть получен в виде прочных тонких пленок без пузырей. Этот полимер не кровесовместим. Так что необходимо использовать гиперин или иные антикоагулянты, которые либо добавляют в кровь, либо иммобилизуют на поверхности полимера. При краткосрочном гемодиализе подобный подход не вызывает проблем. Иногда в качестве материала для мембран используют и тефлон, хотя его газопроницаемость невелика. Его преимуществом является возможность получать большие по размеру бездефектные пленки с низкой внешней когезией белков.

25.3. Поджелудочная железа

Основная функция поджелудочной железы состоит в выработке гормонов и различных ферментов, включая инсулин, обеспечивающий контроль уровня сахара (глюкозы) в крови. Недостаток инсулина является причиной развития диабета. Искусственной поджелудочной железой является система насосов, обеспечивающая поступление инсулина в кровяное русло с постоянной скоростью. Эти устройства обычно подвешиваются к телу человека, но в некоторых случаях могут быть введены в тело как импланты. В качестве полимеров в них используются силиконовые каучуки. Эти устройства позволяют лучше обеспечить необходимую концентрацию инсулина в крови и соответственно уровень сахара, чем инъекции инсулина. Устройство снабжается датчиком концентрации глюкозы в крови, что позволяет менять режим работы прибора в зависимости от его показаний.



Рис.36. Искусственная поджелудочная железа

Альтернативный подход основан на инкапсулировании живых бета клеток, вырабатывающих инсулин, непосредственно в организм больного. Оболочка защищает эти клетки от действия иммунной системы больного. Оболочка является полимерной мембраной на основе полиамида.

25.4. Печень

Печень связана с многими физиологическими процессами в организме, основной ее задачей является детоксикация. Пересадки печени крайне редки, а создание искусственной печени является задачей ближайшего будущего. Процесс гемоперфузии, который иногда рассматривают как искусственную печень, может использоваться для кратковременного нормального функционирования печени. Этот процесс, в котором кровь пациента пропускают через колонку, наполненную соответствующим сорбентом, обеспечивает удаление токсинов из крови пациента. Эту методику обычно применяют при отравлениях, передозировке лекарств и острых гепатитах. В качестве сорбентов используют активированный уголь, ионообменные смолы или инкапсулированные клетки печени. Колонка изготавливается из пластика, и вся система трубок и каналов также изготавливается из полимерных материалов.



Рис. 37. Искусственная печень

25.5. Другие органы

Естественно, многие другие органы человеческого тела также подвержены заболеваниям и повреждениям, и поэтому также требуют лечения либо замены.

Желудочно-кишечный тракт часто в ходе операционного вмешательства заменяют полностью или частично, используя пластиковые трубки. Хотя подобные протезы не восполняют функции желудочно-кишечного тракта, они, тем не менее, широко используются. В качестве пластика используется большой набор полимеров, в частности, силиконы, полиамиды, полиэфиры и полиэтилен. Кроме кишечника, заменяются и другие каналы-протоки в человеческом организме. Кроме того, пластиковыми нефункциональными трубками заменяют мочевой пузырь, трахею, уретру и им подобные органы.

Контактные линзы являются максимально распространённым примером подобных протезов. В настоящее время используют два типа линз - мягкие и жесткие. Жесткие линзы изготавливают из сополимеров полиметилметакрилата, их используют постоянно, и они имеют фиксированный размер. Мягкие линзы делаются из сополимеров 2-гидроксиэтилметакрилата или N-винилпирролидона, которые зашиваются в процессе изготовления линз. Мягкие линзы являются гидрогелями, которые содержат 30-70% воды. Большое содержание воды обеспечивает высокую газопроницаемость и доступ кислорода к оболочке глаза, а также удаление продуктов метаболизма, таких как молочная кислота. Недостатком мягких

линз является то, что они быстро изнашиваются. Некоторые мягкие линзы делают из силикона. Они хорошо проницаемы для кислорода. Но гидрофобны.

Роговица глаза иногда мутнеет из-за развития катаракты, что на молекулярном уровне связано с денатурацией белков из-за их зашивания. Катаракта требует хирургического удаления. Внутриглазные импланты (например, хрусталик) изготавливают из ПММА, хотя делались попытки использовать и другие полимерные материалы, например, гидрогели. Введение нового хрусталика обычно обеспечивает полное восстановление зрения.

26. Клиническое использование полимерных материалов

До недавнего времени лечебные процедуры ограничивались оральным введением лекарств или их инъекцией. Хотя некоторые лекарства и обладают высоконаправленным действием, у большинства лекарственных средств при попадании в организм такая селективность отсутствует, что приводит к многочисленным побочным эффектам, таким как тошнота, головокружение, рвота, понос, выпадение волос и обесцвечивание кожи. В большинстве случаев это связано с высокой концентрацией лекарственного средства в крови. В тоже время хорошо известно, что существует оптимальный уровень концентрации лекарства, обеспечивающий максимальный терапевтический эффект. Ниже этого уровня лечебный эффект нивелируется, выше - наступает интоксикация организма. Так как побочные эффекты проявляются при превышении требуемой концентрации лекарственного средства или при его воздействии не на требуемые органы или ткани, регулирование этих процессов или обеспечение направленного действия является крайне желательным. Все это позволяет снизить побочные эффекты медикаментозных средств. Новые медицинские практики с использованием полимеров были предложены для преодоления этих проблем, и они будут описаны ниже.

27. Биомедицинские полипептиды

Белки и полипептиды имеют полимерную природу, а их биологическое действие отличается высокой специфичностью. Эти полипептиды включены в множество химических процессов, обеспечивающих здоровье человека. В настоящее время множество синтетических аналогов нативных полипептидов синтезированы в лабораториях по всему миру и прошли клинические испытания на предмет лечения различных болезней. Часто синтетические пептиды отличаются высоконаправленным действием и гораздо более эффективны в лечении многих болезней, чем их природные предшественники. Правда, уровень предсказательности биологической активности остается до сих пор низким и зачастую наблюдаемые эффекты весьма далеки от желаемых. В этом кратком учебном пособии невозможно

отразить весь огромный пласт этой области и для иллюстрации будут приведены только несколько примеров.

Одним из самых известных примеров использования синтетических пептидов в лечебной практике является применение интерферона (это гликопротеин). Известна его высокая противовирусная активность и удачное применение в антираковой терапии. Широко известно применение различных полимерных полиэлектролитов для стимулирования выработки интерферона у животных. Другими хорошо известными полипептидами с высокой биологической активностью являются инсулин, адренкортикотропный гормон, гормон роста, пролактин, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон. Большинство этих полипептидов успешно синтезированы и получены многочисленные их производные. В качестве лекарственных средств используются и олигопептиды, такие как брадикинин, вазопресин, окситонин. Для них также синтезировано много модифицированных аналогов.

Высокоэффективным оказалось использование таких природных полипептидов, как энкефалины и эндорфины, обладающих высоким обезболивающим действием. Их синтетические аналоги имеют больший терапевтический эффект, не вызывая при этом привыкания. Другие синтетические полипептиды обладают высоким потенциалом как психотропные средства, позволяя успешно лечить нервные расстройства.

28. Имобилизованные ферменты и их аналоги

Важность ферментов для жизнедеятельности не нуждается в особых комментариях. Множество заболеваний развивается в результате нарушения в организме синтеза одного или многих ферментов. Существует даже специальный термин «фермент-дефицитные болезни». К таким болезням относятся фенилкетонурия, тирозиноз, алкаптонурия и гистицинемия. Большинство этих болезней приводят к умственной отсталости. Естественно, ферменты используются при терапии этих болезней. Вдобавок к этому, ферменты применяются при терапии рака, орфанных наследственных заболеваний, инфарктов и даже токсических отравлений. К недостатку ферментной терапии относится то, что ферменты быстро утилизируются в организме в результате метаболизма. Поэтому требуется постоянное их введение. Поэтому многочисленные исследования направлены на создание полимерных носителей с иммобилизованными ферментами.

Альтернативный подход связан с созданием полимеров, чья биологическая активность подобна действию ферментов. Этого удается добиться при помощи целенаправленно синтезированных нуклеиновых кислот и полисахаридов.

29. Полимеры - носители лекарственных средств

Создание полимеров, выделяющих лекарство в человеческом организме с регулируемой скоростью возможно несколькими путями. Один из возможных путей связан с созданием прибора, в котором по принципу осмотического насоса продавливают физиологические жидкости через мембрану в полую емкость с лекарственным средством, будь то в жидкой или твердой форме. Жидкость вытекает из этой емкости через маленькое отверстие. Скорость обмена может контролировать составом полимерной мембраны (обычно это сополимер винилацетата и этилена) и градиентом концентраций в физиологической жидкости. Этот осмотический насос невелик по размеру и может быть имплантирован в пациента, а его способность поддерживать требуемую концентрации биоактивного средства очень высока. Альтернативно это имплантированное устройство может контролироваться внешним управляющим элементом, который задает скорость прокачки через насос. Искусственная поджелудочная железа, которая обсуждалась выше, является примером подобной системы.

Второй тип системы с контролируемой скоростью подачи лекарственного средства основан на введении биоразлагаемого полимера из которого и вымывается лекарство. В качестве подобных полимеров используется полилактиды, сополимеры малеинового ангидрида, алифатические полиэферы и гидрогели с биоразлагаемыми сшивками. Простейшая система должна работать как полимерное покрытие, которое растворяется в физиологической жидкости и высвобождает лекарственное средство. Такие системы уже реализованы и поставляются в виде таблеток, капсул или пленок.

Однако большинство разработок по созданию систем по контролируемому вводу лекарственных средств строится по другому принципу. В них или в полимер вводится инкапсулированное лекарственное средство (резервуарный тип) или лекарство равномерно диспергировано в полимере (монокристаллический тип). Лекарство диффундирует через полимер к его поверхности и попадает в физиологическую жидкость. Эти системы используются для контролируемого ввода таких лекарств как гентамицин, тетрациклин, инсулин, сывороточный альбумин, простагландины, прогестины, спокламин, различные стероидные гормоны и противоопухолевые препараты. В качестве полимерных материалов используются силиконы, полиамиды, полиэферы, полиуретаны и гидрогели.

По сходному принципу работают полимерные носители, у которых лекарство присоединено к полимерной цепи.

30. Полимерные носители

Полимерный носитель может быть определен как полимер к полимерной основе которого лекарственное средство присоединено как боковая или концевая группа, включено в основную цепь или этот полимер обладает специфической биологической активностью при отсутствии особой группы, которая может рассматриваться как включенное в него лекарство. Такие системы интенсивно исследуются и тысячи различных лекарств были присоединены к различным полимерным основам. Их используют либо как системы контролируемого выделения лекарственных средств, либо эти молекулы обладают биологической активностью как целое.

Примерами биологически активных синтетических полимеров являются сополимеры дивинилового эфира и малеинового ангидрида, сополимеры карбоновых кислот, виниловые аналоги нуклеиновых кислот, Эти полимеры по своему строению никак не являются некими аналогами низкомолекулярных лекарственных веществ по строению мономерного звена. Но, несмотря на это, они проявляют высокую противоопухолевую активность, являются антивирусными и антимикробными. Некоторые органометаллические полимеры тоже могут действовать непосредственно как лекарственные средства. Большой набор различных других полимеров может использоваться в качестве носителей лекарственных средств.

Существует большое число полимеров в состав которых включены молекулы лекарственных препаратов. При этом не всегда понятно, будет ли у молекулы лекарственный эффект проявляться как у целого либо только после ее высвобождения из полимерной цепи. У полимерной молекулы как целого лекарственный эффект может проявляться в результате эндоцитоза, т.е. в процессе ее захвата клеткой, в процессе взаимодействия макромолекулы с клеточной мембраной или при проникновении через клеточную мембрану внутрь клеточной среды. Хотя большинство гомополимеров нерастворимы в физиологических жидкостях, существуют синтетические процедуры, позволяющие вводить в макромолекулы функциональные группы, обеспечивающие их растворимость. Кроме этого, эти синтетические процедуры позволяют вводить в макромолекулы молекулярные маркеры, обеспечивающие направленное движение макромолекул к пораженным органам и их присоединение к пораженным тканям. Подобные мультифункциональные полимерные лекарства могут быть высокоспецифичными и очень эффективными. Естественно, подобное направленное действие минимизирует возможность побочных эффектов.

Полимерные лекарства широко используются при лечении многих форм рака.

Выводы

Разнообразные полимеры используются в настоящее время практически во всех областях медицины. Такой широкий спектр применения полимеров обеспечивается возможностью варьировать их свойства не только изменяя их молекулярную структуру, но и изменяя их молекулярный вес, степень кристалличности, степень сшивки и надмолекулярную структуру. Технически важные свойства полимеров, такие как прочность, эластичность, термостойкость в первую очередь определяют возможность их использования в медицинских целях. Не менее важными свойствами являются токсичность и биосовместимость. Современной тенденцией является стремление использовать биodeградируемые полимеры, которые находят применение от хирургических шовных материалов до ортопедических протезов. Все большее развитие получает область полимеров, направленных на селективную доставку лекарственных средств. Рынок медицинских полимеров успешно развивается и можно ожидать его дальнейшего бурного развития.

Рекомендуемая литература

1. Сутягин В.М., Ляпиков А.А., Валиева А.Р., Катаев В.А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе. Общая химическая технология полимеров. Учебное пособие. Лань, 2020, 340 с.
2. Дрюк В.Г., Склюр С.И., Карцев В.Г. Биологическая химия. Юрайт, 2021, 460 с.
3. Марычев С.Н., Калинин Б.А. Полимеры в медицине. ВлГУ, 2020, 68 с.
4. Л.А.Максанова, О.Ж.Аюрова Полимерные соединения и их применение: Учебное пособие.-Улан-Удэ: изд.ВСГТУ, 2020- 68с.
5. Астапенко В.А. Оптические информационные технологии. МФТИ, 2019, 181 с.

Контрольные вопросы

1. Основные классы полимеров
2. Биodeградируемые полимеры
3. Пути синтеза полимеров
4. Фазовое состояние полимеров
5. Причины тромбообразования при контакте полимер-кровь
6. Причины токсичности полимеров
7. Полимеры, применяемые для изготовления протезов сосудов

8. Гидрогели
9. Полимеры, носители лекарств
10. Влияние состава полимера на его стабильность
11. Механические свойства полимеров
12. Полимерные мембраны
13. Влияние материала на тканесовместимость
14. Пломбировочные материалы

Зуев Вячеслав Викторович

**ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ПОЛИМЕРОВ МЕДИЦИНСКОГО
НАЗНАЧЕНИЯ**

Учебное пособие

В авторской редакции

Редакционно-издательский отдел Университета ИТМО

Зав. РИО

Н.Ф. Гусарова

Подписано к печати

Заказ №

Тираж

Отпечатано на ризографе

Редакционно-издательский отдел
Университета ИТМО
197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49