

ІІТМО

В.В. Зуев

**ПОЛИМЕРНЫЕ ПРОТИВОРАНЕВЫЕ
ПОВЯЗКИ**



**Санкт-Петербург
2023**

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УНИВЕРСИТЕТ ИТМО

В.В. Зуев
ПОЛИМЕРНЫЕ ПРОТИВОРАНЕВЫЕ
ПОВЯЗКИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

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 магистратуры

ИТМО

Санкт-Петербург
2023

Зуев В.В., Полимерные противораневые повязки– СПб: Университет ИТМО, 2023. – 72 с.

Рецензент(ы):

Борисов Олег Владимирович, доктор физико-математических наук, нет, ведущий научный сотрудник, Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук;

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

The logo of ITMO University, consisting of the letters 'ITMO' in a bold, sans-serif font. The letter 'I' is stylized with a dot above it, and the 'O' is a solid circle.

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, 2023

© Зуев В.В., 2023

Содержание

1. Введение.....	5
2. Современное состояние использование полимеров для раневой терапии.....	7
3. Принципы молекулярного дизайна при создании полимерных покрытий медицинского назначения.....	9
3.1 Биосовместимость.....	10
3.2. Адгезия к живой ткани как результат химии поверхности биоматериала	11
3.3. Функциональные группы полимеров, используемые при создании раневых повязок.....	12
3.4. Функциональные группы, активные при формировании ковалентных связей при адгезии.....	13
3.6. ГНС сложные эфиры.....	16
3.7. Цианоакрилаты.....	17
3.8. Альдегиды.....	18
3.9. Пирокатехин.....	19
3.10. Изоцианаты и азиды.....	20
3.11. Энзимы.....	20
3.12. Функциональные группы, обеспечивающие нековалентное связывание...21	
3.13. Переплетение цепей и взаимодействие микрорельефных поверхностей 21	
3.15. Водородные связи.....	25
3.16. Гидрофобные взаимодействия.....	26
3.18. Удаление межповерхностных гидратных слоев.....	26
3.19. Другие методы.....	27
3.20. Сохранение адгезии как физическое свойство адгезивов.....	27
3.21. Модуль полимерной повязки и закрываемой ею живой ткани.....	30
3.22. Методы, позволяющие снизить механическое давление полимерной повязки на рану.....	31
3.23. Устойчивость к усталости.....	31
3.24. Набухание полимерных противораневых повязок.....	33
3.27. Деградация полимерных противораневых повязок.....	34
4. Методы оценки эксплуатационных свойств противораневых полимерных повязок.....	36
4.1. Механическое тестирование.....	36
4.2. Химическое тестирование.....	38
4.3. Биологические тесты.....	39
5. Примеры использования противораневых полимерных повязок.....	40
5.1. Синтетические полимерные повязки.....	40
5.1.1. Цианоакрилаты.....	41

5.1.1.2. ПЭГи	42
5.1.1.3. Полиуретаны	48
5.2. Полимерные противораневые повязки на основе белков	50
5.2.1. Фибриновый клей	51
5.2.2. Желатин	52
5.2.3 Альбумин	53
5.3. Полимерные противораневые повязки на базе полисахаридов	53
5.3.1. Хитозан	53
5.3.2. Альгинат	54
5.3.3. Декстран	56
5.3.4. Гиалуроновая кислота	57
5.2. Материалы из живой природы	58
5.2.1. Мидии	58
5.2.2. Слизняки	59
5.2.1. Гекконы	60
5.2.2. Паутина	60
5.2.3. Растения	62
6. Применение полимерных повязок к конкретным органам и тканям	63
6.1 Кожа	63
6.2. Сердечно-сосудистые ткани	64
6.3. Легкие	64
6.4. Желудочно-кишечный тракт	64
6.2. Эффекты имеющейся патологии	65
6.3. Разложение на месте и отлипание	66
6.4. Транспорт лекарств и клеточного материала	66
7. Заключение	67
Рекомендуемая литература	67
Контрольные вопросы	67

1. Введение

Полимерные материалы в качестве добавок или заменителей биологических тканей являются универсальными средствами для лечения раневых повреждений различного рода, включая боевые, производственные, возникающие в ходе операционных вмешательств при различных видах терапии и т.д. Их использование широко распространено в медицинской практике, начиная от косметических процедур, подобных устранению сыпи на коже или прыщей, и заканчивая сложными операциями, определяющими жизнь пациента. При этом если сравнивать с традиционными способами изоляции ран от внешних воздействий, такими как сшивание краев раны либо закрытие пластырем, использование полимерных заменителей биологических тканей сравнительно просто в терапевтическом плане, не вызывает повреждения живой ткани и не приводит к болезненной процедуре их удаления в процессе лечения или по его окончании. Большим преимуществом полимерных материалов мембранного типа является их способность выступать контролирующим материалом при кровотечениях и служить полупроницаемым барьером, способствующим естественному заживлению раны. Хотя в настоящее время полимерные материалы для тканевой терапии широко используются в медицинской практике, все еще остается много нерешенных проблем, связанных с различными запросами развивающейся медицинской практики. В основном эти проблемы связаны со слабой адгезией полимерных материалов к живым биологическим тканям и их недостаточными механическими свойствами. Данное учебное пособие позволяет наметить решение основных проблем, связанных с использованием полимерных материалов в современной медицинской практике и на основе анализа современных подходов к созданию полимерных материалов показать возможные способы решения возникающих проблем. Успешное создание полимерных материалов следующего поколения требует понимания общих химических и физических свойств полимерных материалов, особых химических и физических свойств поверхности раздела раны и окружающей среды, базовых механизмов адгезионных свойств биологических тканей, и понимание специфических требований, обусловленных терапевтическим применением полимерных материалов.

В данном учебном пособии изложены современные инновационные подходы к молекулярному дизайну полимерных терапевтических материалов, описано современное состояние и перспективы развития данной области с особым упором на описание коммерчески доступных в настоящее время полимерных материалов. Особое внимание будет уделено описанию взаимодействия полимерных материалов с биологическими тканями и вызываемых этим взаимодействием терапевтических проблем, а также описанию успешных медицинских практик, связанных с использованием полимерных материалов.

Отличительной особенностью данного учебного пособия является особое внимание фотоинициированным и фотоотверждаемым полимерным материалам, которые в настоящее время находят широкое применение в медицинской практике. Это связано с постоянно растущим применением биологических имплантов, полученных методом 3D печати. Свет является мощным фактором химических превращений, может как запускать химические реакции, приводящие к синтезу полимерных материалов желаемой структуры, так и служить мощным фактором их деградации, включая биодеградацию. Способность света проникать в объем материала позволяет направленно формировать трехмерные структуры разнообразной геометрии и архитектуры. Особенно важно, что размерность этих образований может варьироваться от нескольких нанометров до многих сантиметров. Это позволяет создавать многоуровневую имитацию живых тканей, включая кожу, зубы, хрящи, мускулы, сосуды, сердце, печень и т. д, с сохранением их биологических функций. В учебном пособии будут обсуждены фотохимические реакции, фотоактивируемые материалы и их использование в биопринтинге различной размерности. Будут описаны как химические процессы, лежащие в основе этой методологии, так и инструментальный аспект ее использования. Это позволит студентам сделать осознанный выбор в пользу той или иной медицинской практики.

Данное учебное пособие является кратким изложением 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. В результате работы с данным пособием студенты приобретут компетенции: ОПК-2. Способен использовать специализированные знания фундаментальных разделов математики, физики, химии и биологии для проведения исследований в области биоинженерии, биоинформатики и смежных дисциплин (модулей); ОПК-4. Способен применять методы биоинженерии и биоинформатики для получения новых знаний и для получения биологических объектов с целенаправленно измененными свойствами, проводить анализ результатов и методического опыта исследования, определять практическую значимость исследования;

ОПК-5. Способен находить и использовать информацию, накопленную в базах данных по биологическим объектам, включая нуклеиновые кислоты и белки, владеть основными биоинформатическими средствами анализа;

2. Современное состояние использование полимеров для раневой терапии

Ежегодно сотни миллионов людей получают повреждения в результате различных происшествий либо особенностей своей жизни, что выражается как в небольших повреждениях кожного покрова, так и в серьезных травмах, могущих представлять угрозу для жизни. Эти повреждения могут быть связаны как с различными авариями, боевыми действиями, природными и технологическими катастрофами, так и с обычным жизненным циклом людей, например, страдающих сахарным диабетом и вынужденных ежедневно делать инъекции инсулина.

Хирургическая практика также приводит к травмированию живых тканей пациента. Обычный протокол лечения при хирургических операциях включает соединение рассеченных тканей и изоляцию поврежденной области для того, чтобы прекратить кровотечение, исключить повреждение оперируемых органов, и, в конечном итоге, восстановить их биологические функции. Обычно в этих целях используют зажимы, либо рана зашивается. Этот подход позволяет надежно защитить рану до ее полного заживления, он делает ее достаточно устойчивой к механическим нагрузкам, уменьшает риск расхождения краев раны. Хотя используемые материалы (металл и синтетические либо природные волокна) позволяют надежно защитить рану и обеспечить ее заживление при хирургической помощи во многих случаях, они оказываются неприменимыми в некоторых ситуациях, например, когда нежелательны даже небольшие утечки биологических жидкостей организма или необходимо исключить доступ воздуха к ране. Кроме того, если рана велика, при использовании этих материалов трудно ее зашить или закрепить зажимами. Наложение швов требует значительного времени и вызывает дополнительное повреждение живых тканей, что повышает риск инфицирования раны либо дополнительных хирургических осложнений. Из-за значительного времени, требуемого для наложения швов, эта процедура неприменима в кризисных ситуациях с крайне малым временем реагирования, необходимым для спасения жизни пациента. Хотя зажимы требуют минимального времени для их использования, необходимость их последующего удаления приводит к сильному травмированию раны и вызывает болевую реакцию пациента. Ну и конечно, их не используют при лечении микроран, либо при микрохирургическом вмешательстве, либо при хирургической операции внутри тела пациента без внешнего надреза, когда доступ к месту операции затруднен.

В этой ситуации полимерные материалы с достаточными адгезионными свойствами являются крайне привлекательной альтернативой шовным материалам, так как они отлично изолируют рану, предотвращают кровотечение, и могут достаточно прочно удерживать края раны, предотвращая их расхождение. Примеры использования полимерных заменителей живой ткани показаны на Рисунке 1.

Кроме использования в хирургической практике, полимерные ткани оказываются весьма полезными для применения в медицине катастроф, ну и просто при ранении на природе, в походе, так как позволяют быстро закрыть рану и прекратить кровотечение.

Идеальное тканевое покрытие должно удовлетворять набору требований, которые включают в себя:

1. Биологическая совместимость и нетоксичность
2. Химические свойства, обеспечивающие высокую адгезию к живым тканям
3. Подобие по механическим свойствам биологическим тканям, для покрытия которых оно используется
4. Механическую стабильность, обеспечивающую устойчивость к движениям покрываемых биологических тканей
5. Приемлемый уровень набухания, позволяющий снизить давление на подлежащую живую ткань
6. Биоразложение со скоростью, аналогичной скорости заживления раны.

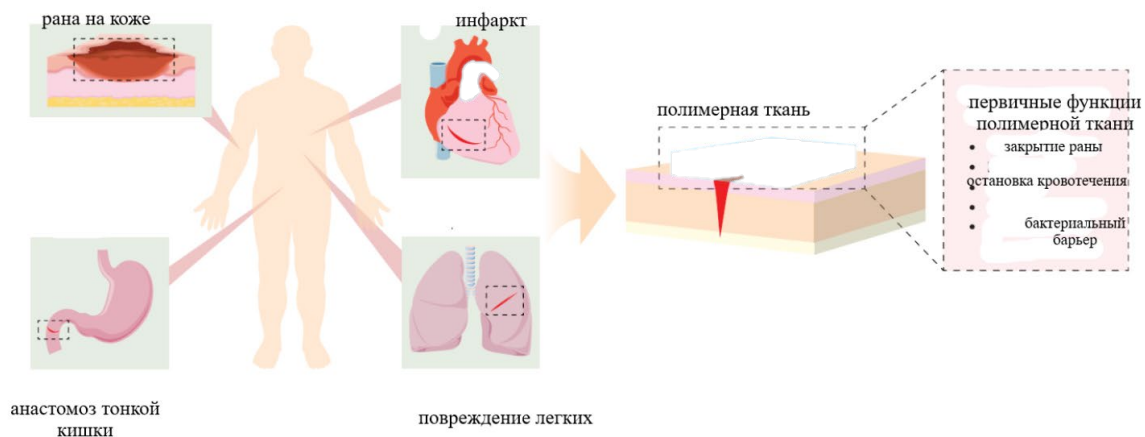


Рисунок 1. Примеры повреждения биологических тканей различных органов человека и возможное использование полимерных покрытий в лечебных целях.

К сожалению, имеющиеся в настоящее время полимерные покрытия отвечают только некоторым из выше приведенных требований. Поэтому в каждом случае приходится выбирать покрытие с оптимальным набором свойств для данного случая, пренебрегая нежелательными свойствами покрытия.

Для успешного создания полимерных тканей биологического назначения необходимо объединить усилия химии, механики и биологии, так как успешность их применения определяется в первую очередь их адгезионными физико-химическими свойствами, химическим и физическим взаимодействием с

биологической тканью, иммунным откликом биологической ткани на данное покрытие, ну и свойствами внешней среды (влияние тропиков и Крайнего Севера разнятся между собой).

Вариация химических и механических свойств полимерных заменителей биологических тканей весьма велика, что позволяет делать осознанную выборку материалов для конкретных терапевтических применений. К настоящему времени набор разработанных и внедренных в медицинскую практику полимерных покрытий весьма велик. К сожалению, остается много нерешенных задач, и необходимость создания новых полимерных покрытий для специальных приложений стоит весьма остро.

Ниже будет приведен перечень специальных требований, которым должны удовлетворять полимерные покрытия для медицинских назначений.

Вопросы для самоконтроля

1. Требования к тканевым материалам, используем в медицине
2. Основные свойства полимеров
3. Свойства, определяющие адгезию к живым тканям полимерных материалов

3. Принципы молекулярного дизайна при создании полимерных покрытий медицинского назначения

Успешное проектирование полимерных медицинских покрытий требует углубленного понимания процессов, происходящих на границе полимерное покрытие-биологическая ткань. Эта межфазная граница может быть пространственно разделена на две сферы: адгезионный слой, где полимерное покрытие входит в тесный контакт с биологической тканью, и адгезионную матрицу, т.е. объем полимера, обеспечивающий условия для создания адгезионного слоя (Рисунок 2). Адгезионный слой связывается с биологической тканью благодаря формированию химических связей, как ковалентных, так и не ковалентных (например, водородных или Ван-дер-Вальсовых). Полимерная матрица обеспечивает физическую поддержку сформированному адгезионному слою, обеспечивая его устойчивость. Она же определяет физические свойства полимерного медицинского покрытия, такие как жесткость, эластичность, способность к набуханию, стойкость к разрыву, устойчивость к воздействию растворителей и биологических жидкостей, и биodeградируемость. Учитывая комплексность требований, предъявляемым к медицинским полимерным покрытиям, при их разработке и моделировании следует составлять четкую схему, учитывая многообразие факторов, определяющих их пригодность для применения. Далее мы рассмотрим эти требования с точки зрения химии. Биологии и физики. Следует учитывать, что согласовать набор этих требований в одном материале

бывает очень сложно. Поэтому разработчик всегда расставляет приоритеты в зависимости от требований клинической практики и доступности полимерных материалов и методов их синтеза.

3.1 Биосовместимость

Основополагающее требование к медицинским полимерным покрытиям: это биосовместимость и нетоксичность с клеточного уровня до уровня всего организма. Разумеется, эти материалы не должны вызывать воспалительных реакций. Эти покрытия не должны обладать канцерогенными свойствами и их наложение не должно способствовать бактериальному проникновению в рану.

Биосовместимость полимерных медицинских покрытий определяется набором их химических и физических характеристик и до сих пор определяется эмпирически. Потенциальная опасность, связанная с использованием обычных синтетических полимерных покрытий и клеев, таких как цианоакрилаты, обусловлена тем, что промышленные синтетические полимеры содержат в своем составе низкомолекулярные химические добавки, такие как инициаторы, связующие, стабилизаторы, ускорители, пластификаторы и т.д. Эти низкомолекулярные вещества, в отличие от полимеров, обладают высокой биологической активностью, и могут вызывать многие побочные реакции, включая сепсис.

При получении защитных полимерных покрытий прямо на поверхности живой ткани тепловыделение при полимеризации может приводить к ожогам. Использование природных полимеров, таких как полисахариды или хитозан, если они не очищены надлежащим образом, может приводить к аллергическим эффектам или интоксикации. При использовании природных полимеров могут возникать проблемы из-за вызываемого ими иммунного или цитогенетического ответа. Другая проблема, связанная с использованием природных полимеров, обусловлена возможностью занесения ими патогенных микроорганизмов или материалов. Большое значение имеют физические характеристики используемых полимеров, такие как их молекулярный вес, гидрофобность или гидрофильность. При биодеградации возникающие при этом низкомолекулярные продукты могут вызывать проблемы, если они не удаляются, например, через почки. С другой стороны, если молекулярный вес используемых полимеров слишком велик, они могут удерживаться на ране слишком долго, вызывая почечный стресс. Как уже отмечалось выше, необходим учет баланса гидрофильность/ гидрофобность и наличия у полимера электрического заряда, что может приводить к полиэлектролитному эффекту. Например, большой электрический заряд у сверхразветвленных полиэтиленминов приводит к разрушению клеточных мембран, вызывая цитотоксический эффект. Все это предопределяет выбор полимеров и химикатов, используемых для раневой терапии.

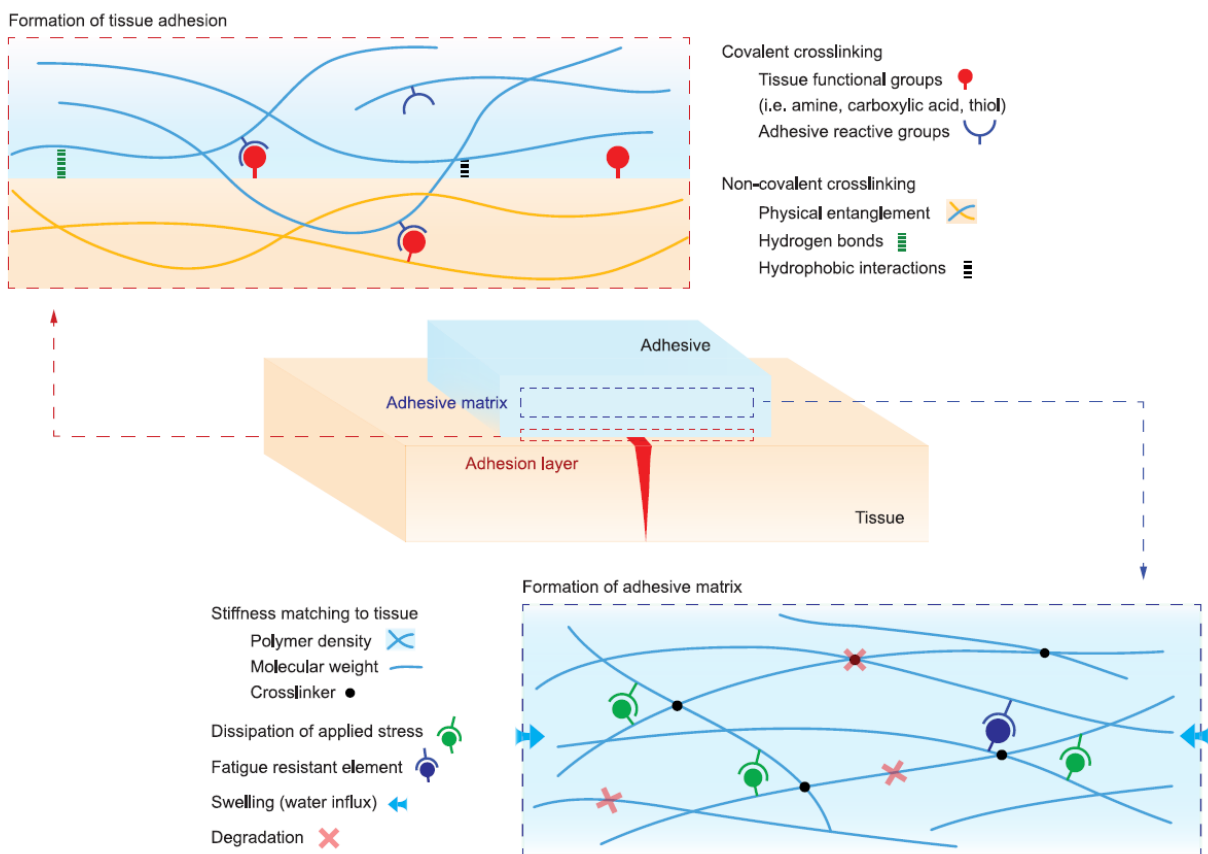


Рисунок 2. Схематическое представление поверхностного слоя биологическая ткань- полимерное защитное покрытие. Пространственно этот слой разделяется на два объема- адгезионный слой и полимерная матрица. Адгезионный слой формируется биологической тканью через формирование ковалентных и нековалентных связей с поверхностью полимера (на рисунке показаны как формирование молекулярной сетки).

3.2. Адгезия к живой ткани как результат химии поверхности биоматериала

Основная задача полимерных покровных материалов: это формирование устойчивой связи с живой тканью как результат высокой адгезии к ее поверхности. Проблемы при этом связаны с тем, что мы имеем дело с так называемой «мокрой» адгезией, так как рана обильно выделяет кровь и иные биологические жидкости. Один из путей решения этой проблемы: рана может быть промыта для удаления крови и других биологических жидкостей, что делает ее поверхность квази-сухой, но это недостижимо в случае глубоких ран или повреждения сосудов. В этих условиях присутствующая в этих жидкостях вода создает фундаментальные проблемы для «сухой» адгезии, действуя как химический и физический барьер

препятствуя образованию устойчивого соединения между полимерным покровным материалом и живой тканью. При этом вода действует как конкурент, который взаимодействуя с функциональными группами полимерного материала дезактивирует их либо выступает как конкурент за функциональные группы биологической ткани, подавляя устойчивое связывание подложки и защитной повязки. Для того чтобы преодолеть эти препятствия, выработана стратегия по созданию как ковалентных, так и нековалентных связей между полимерной повязкой и живой тканью. О том, какие функциональные группы могут быть введены в полимер для создания подобных связей, будет рассказано ниже. Ясно, что этот подход базируется на общей химической стратегии, используемой для повышения адгезии между двумя поверхностями, с использованием как особой химии, так и путем создания условий для физической адгезии. Кроме того, будут рассмотрены современные методы по удалению гидратной воды с поверхности биологических тканей.

3.3. Функциональные группы полимеров, используемые при создании раневых повязок

Химические функциональные группы, имеющиеся в составе макромолекул, составляющих основу полимерного покровного материала, взаимодействуя с образованием ковалентных связей с функциональными группами биологических тканей, обеспечивают сцепление полимерной повязки и раневой поверхности. Биологические ткани обладают такими функциональными группами, как остатки аминокислот в белках, которые являются основным компонентом для связывания с функциональными группами полимерной повязки. При взаимодействии с основными аминокислотами, которые являются положительно заряженными, такими как лезин, образуются первичные амины (так называемые ϵ -амины). Другие аминокислоты, такие как глутаминовая, предоставляют в качестве реакционноспособной функциональной группы карбоксильную. Полипептиды имеют на своих концах либо аминную группу (α -амины) либо карбонильную (С-либо N-функционализированные полипептиды). К этому надо добавить наличие концевого имидазола от гистидина или тиола от цистина, которые также используются при формировании ковалентных связей для адгезионного связывания. Следует отметить, что для развития адгезии в основном используются первичные амины. Благодаря высокой нуклеофильности первичных аминов они могут вступать в многочисленные химические реакции, а наличие у них свободной пары электронов дает вклад в физическую адгезию за счет нековалентных взаимодействий. Как и первичные амины, тиолы также являются выраженными нуклеофилами, но их концентрация в белках, как правило, невелика. Могут быть использованы и другие компоненты белков, как внутриклеточных, так и находящихся вне клеток в объеме биологической жидкости. Например, жирные кислоты, которые являются одним из основных компонентов роговицы глаза,

предоставляют свои карбоксильные группы как адгезионные компоненты при нанесении защитных повязок или линз для глаз.

3.4. Функциональные группы, активные при формировании ковалентных связей при адгезии

Большинство существующих и разрабатываемых полимерных медицинских повязок используют реакционноспособные функциональные группы для обеспечения путем ковалентного связывания приемлемой адгезии между полимерной повязкой и биологической тканью. В качестве таких функциональных групп выступают сложные эфиры N-гидроксисукцинимиды (НГС), цианоакрилаты. Краткий перечень таких групп приведен в Таблице 1. Следует отметить, что эти группы должны не только формировать связи с поверхностью биологической ткани, но и участвовать в формировании адгезионной матрицы. Свойства этих групп будут описаны далее, а сами группы показаны на рисунке 3.

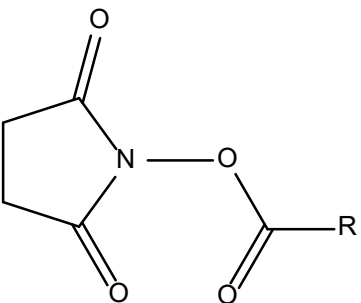
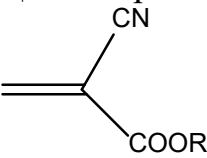
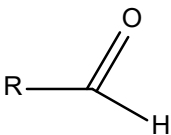
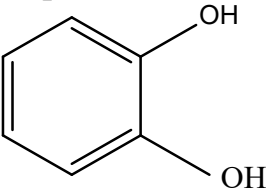
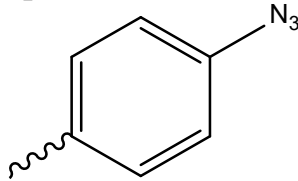
<p>НГС</p> 	<p>Цианоакрилат</p> 	<p>Альдегиды</p> 
<p>Пирокатехины</p> 	<p>Арил азиды</p> 	<p>Изоцианаты</p> $R-N=C=O$

Рисунок 3. Функциональные группы, обычно используемые в полимерных материалах для связывания с живой тканью.

Таблица 1. Функциональные группы полимеров и биологических тканей, используемые для их адгезионного связывания

Функциональные группы полимера	Функциональные группы	Химическая реакция	Комментарий
--------------------------------	-----------------------	--------------------	-------------

	биологической ткани		
НГС	Амины и тиолы	Аминолиз (амидов) и тиолиз (тиоэфиров)	Преимущество: высокая реакционная способность и возможность самопроизвольного образования сшитых структур Недостатки: чувствительность к присутствию воды из-за возможности гидролиза; требуется большая выдержка в сухих условиях
цианоакрилаты	амины	Присоединение по Михаэлю	Достоинства: короткое время полимеризации Недостатки: Токсичность для живых тканей мономеров и продуктов деструкции, таких как формальдегид и цианоацетат; высокая экзотермичность реакции
Альдегиды	Амины, тиолы, 1,2-аминотиолы	Амины: образование иминов (оснований Шиффа) Тиолы: формирование гемотиоацетатов	Достоинства: короткое время полимеризации Недостатки: высокая токсичность формальдегида и глутарового альдегида

		1,2-аминотиолы: формирование тиоазолидинов	
Изоцианаты	амины	Присоединение Михаэля (образование мочевин)	Достоинства: короткое время полимеризации Недостатки: Возможность взаимодействия изоцианатов с живой тканью. Вызывающее сепсис
Пирокатехин	Амины. тиолы. имидозолы	Образование хинонов при окислении с последующей реакцией типа Михаэля или формированием Шиффовых оснований	Достоинства: универсальность используемой химии по отношению к большому числу функциональных групп Недостатки: необходимость активации пирокатехина
Ароматические азиды	амины	УФ облучение арилазидов с генерацией нитренов	Достоинства: короткое время полимеризации Недостатки: побочные реакции, препятствующие реакции с аминами биологической ткани
Трансглутаминаза	Глутамин и лизин	Амидирование	Достоинства: биосовместимость Недостатки: большое время полимеризации

3.6. НГС сложные эфиры

НГС широко применяются в биохимии как ацелирующие агенты. Они реагируют с аминами в физиологических или слабо щелочных условиях с образованием амидов. Схема реакции показана на Рисунке 4.

Скорость этих реакций достаточно высока, они занимают время от секунд до нескольких минут в зависимости от pH среды. Благодаря подобным свойствам НГС эфиры широко используются в материалах полимерных противораневых повязок. Однако высокая реакционная способность НГС эфиров по отношению к нуклеофилам делает их чувствительными к гидролизу, причем реакции с первичными аминами конкурируют с гидролизом, так что необходимо хранить подобные полимерные повязки в сухих условиях. Также как и с аминами, НГС эфиры реагируют с тиолами, однако продукты реакции нестойки относительно гидролиза, так что адгезия повязки к живой ткани уменьшается со временем. Тиоэфиры могут подвергаться также реакции трансамидирования с соседними аминными группами живой ткани. Они могут реагировать с имидазольными группами гистидина, гидроксильными группами серина, тиазина и треонина. Однако эти реакции или дают нестабильные продукты либо они не происходят на обводненной живой ткани. НГС эфиры используются и для создания адгезивной матрицы, чему способствует их высокая реакционная способность.

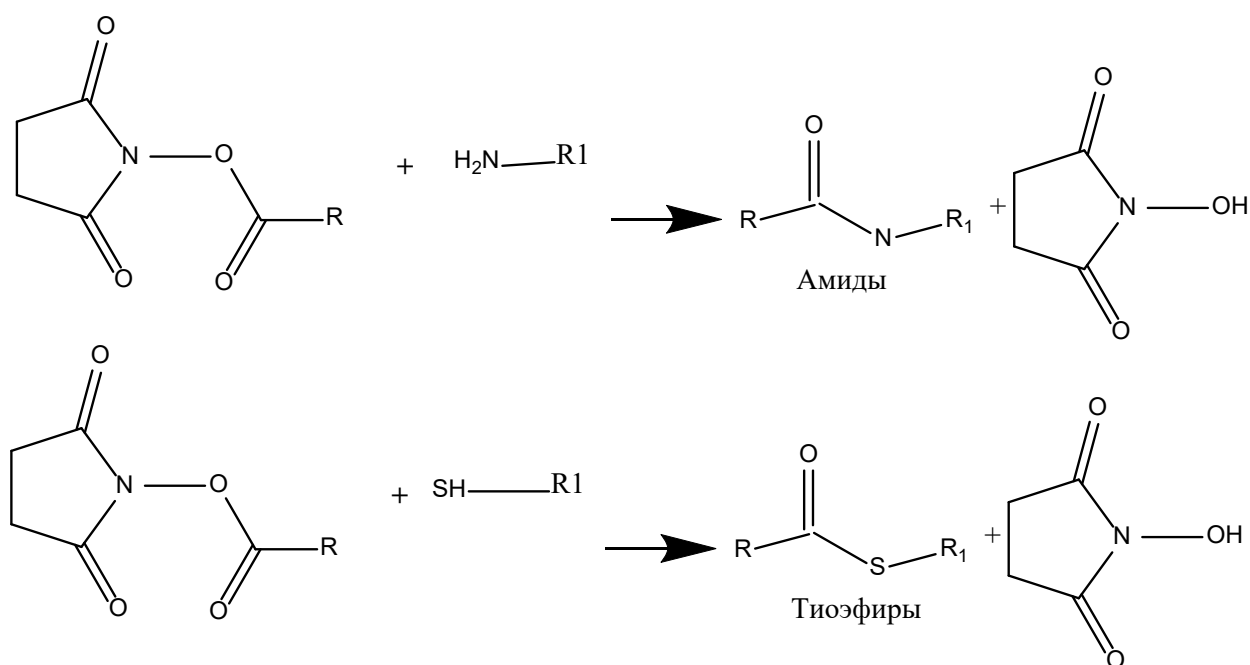


Рисунок 4. Химические реакции НГС с биологическими тканями.

В качестве материала для полимерных повязок используют четырех лучевые полиэтиленгликоли (ПЭГ) с НГС эфирами на концах лучей. В водном растворе эти преполимеры формируют гели в результате реакции с тетрафункциональными

аминами на базе трилизина или тетрафункциональными тиолами (тетратиол пентаэритрола на базе ПЭГ), используемых в качестве сшивателя. Адгезия к живой ткани обеспечивается за счет реакции с ее аминными группами. А адгезионная матрица формируется благодаря реакции с сшивателем. Полимерные противораневые повязки, созданные по этому принципу, широко используются под марками DuraSeal и CoSeal.

3.7. Цианоакрилаты

Цианоакрилаты имеют при двойной связи два заместителя с сильным электроотрицательным эффектом, что делает ее высоко реакционноспособной. В реакцию Михаэля эта группа вступает в слабощелочных условиях в присутствии таких слабых оснований как вода и амины. В ходе реакции Михаэля эти основания присоединяются к двойной связи с образованием цвиттер-иона, который далее реагирует с подходящим субстратом (Рисунок 5).

Процесс полимеризации происходит до тех пор, пока не используются все мономеры либо пока кислотные агенты его не прервут. В ходе полимеризации аминные группы живой ткани встраиваются в полимерную цепь по реакции Михаэля, выступая в качестве инициаторов полимеризации. Собственно, это и обеспечивает адгезию между биологической тканью и формируемым полимерным покрытием на базе полицианоакрилата.

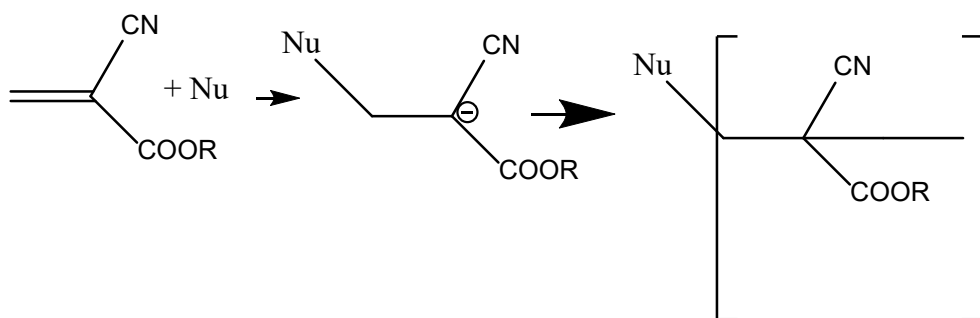


Рисунок 5. Полимеризация цианоакрилатов в присутствии слабых оснований.

Процесс обычно занимает несколько секунд, что обеспечивает быструю изоляцию поверхности раны. Однако клиническое использование подобных полимерных повязок ограничено из-за возможности токсикации остаточным мономером.

3.8. Альдегиды

Если изолирующая повязка должна служить длительное время, то в полимерное покрытие нужно вводить альдегиды. Высокая реакционная способность альдегидов хорошо известна. При реакции с аминами альдегиды образуют основания Шиффа (имины) с отщеплением молекулы воды (Рисунок 6). С тиолами они формируют тиоацетали, а с 1,2-аминотиолами тиоазалидины.

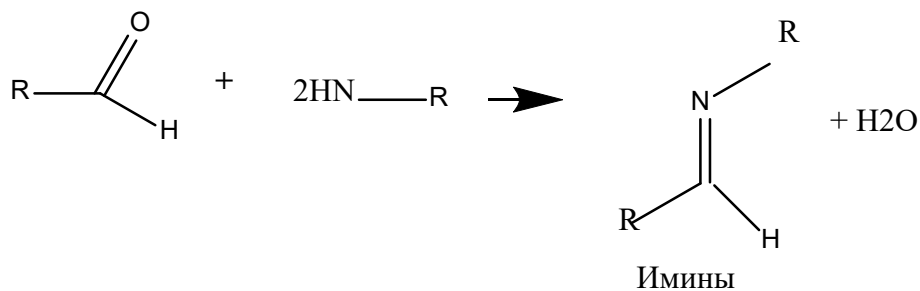


Рисунок 6а. Реакция альдегидов с аминами с формированием оснований Шиффа.

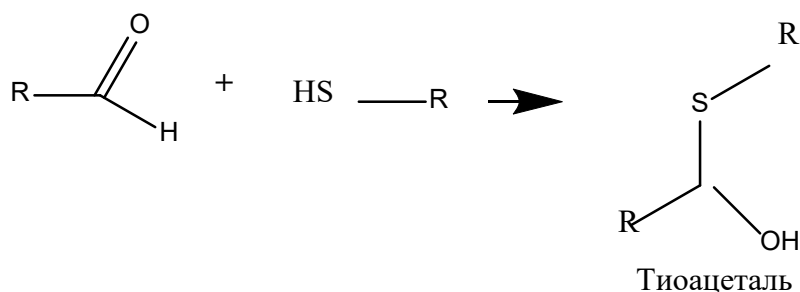


Рисунок 6 б. Реакция альдегидов с тиолами.

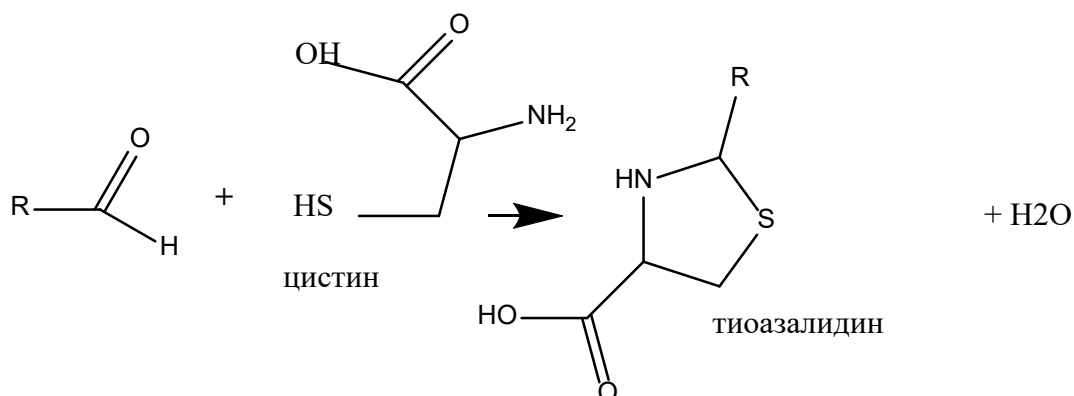


Рисунок 6 в. Реакция альдегидов с 1,2-аминотиолами.

Все эти реакции при комнатной температуре проходят за время от секунд до нескольких минут. Однако прочность образующихся химических связей невысока, так что эти связи можно рассматривать как динамические. Прочность связей

зависит от pH окружающей среды, они наиболее стабильны в слабокислых условиях. Из-за высокой химической реакционной способности альдегидные группы часто используются для модификации полимерной основы. Например, гидроксильные группы в гидротине окисляют периодатом, превращая их в альдегидные. В хрящах эти группы формируют прочные ковалентные связи между полимерным имплантом и живой тканью. В некоторых полимерных повязках альдегиды используются в качестве сшивающего агента. Например, формальдегид или глутаровый альдегид часто используют в комбинации с желатином. Лизиновые остатки в желатине реагируют с этими альдегидами с формированием геля. Имеющиеся в желатине остатки резорцина также включаются в формирование адгезивной матрицы за счет реакций электрофильного ароматического замещения. В ходе процесса сшивания адгезия к живой ткани достигается реакциями с присутствующими в ней аминными группами. Несмотря на высокий потенциал, использование альдегидов ограничивается их высокой цито- и гемотоксичностью.

3.9. Пирокатехин

В дополнение к химически реакционноспособным функциональным группам в полимерные связующие вводят также биометические функциональные группы для повышения адгезии к живым тканям. Производные пирокатехина часто используются в качестве функциональных групп в полимерных покрытиях для повышения адгезии к биологическим тканям. Этот выбор обусловлен тем, что производные пирокатехина по своему строению подобны функциональным группам белкам мускулов, отвечающих за адгезию внутри мускульного пучка. Примером таких соединений является 3,4-дигидроксифенилаланин. Если пирокатехин окислить до хинона, он может реагировать с аминами, используя несколько реакционных последовательностей. Бензольный фрагмент пирокатехина в хинонной форме может реагировать с аминами живых тканей по реакции типа Михаэля. Исследования показали, что основные превращения обусловлены реакциями типа Михаэля и лишь малая их доля приводит к образованию продуктов типа оснований Шиффа. Пирокатехин может создавать и невалентные связи с живой тканью, например, водородные, или за счет хелатообразования с металлами либо π - π взаимодействия. Эти же взаимодействия играют заметную роль при формировании адгезивной матрицы. Хотя пирокатехин обладает такой массой привлекательных свойств, необходимость окисления для перевода в хиноновую форму требует использования таких окислителей как инзимы, которые обладают токсическим эффектом.

3.10. *Изоцианаты и азиды*

Арилазиды и изоцианаты используются в качестве функциональных групп, обеспечивающих адгезию полимерных материалов к биологическим тканям. Арил азиды активируются УФ излучением. Облучение приводит к отщеплению молекулы азота и генерации нитрена, который и участвует в дальнейших химических превращениях, обеспечивающих адгезионное связывание. Например, нитрен может реагировать с аминами. При этом возникает азо-связь. При создании полимерных противораневых повязок арилазиды используются для включения п-азидобензойной кислоты в основу хитозана. Для этого смесь облучают 30 с светом с длиной волны 254 нм, что и приводит к включению этого фрагмента в основу хитозана через промежуточный нитрен. В результате получается производное хитозана, которое способно переходить в форму гидрогеля, имеющую высокое сродство к живой ткани.

Изоцианаты есть другой класс функциональных групп с высокой реакционной способностью. При взаимодействии с аминами они с высокой скоростью образуют высокопрочные мочевиные связи. Изоцианаты взаимодействуют с водой, превращаясь в первичные амины, которые вступают во взаимодействие с оставшимися изоцианатными группами, образуя адгезионную матрицу.

3.11. *Энзимы*

Многие полимерные раневые покрытия готовят из природных полимеров, таких как белки, так что для их создания используют биохимические процессы с применением различных энзимов. Фибриновый клей состоит из человеческого белка тромбина и очищенного фиброгена с фактором XIII. При смешивании тромбин расщепляет фиброген на пептиды А и Б, которые являются его мономерной формой. Мономеры фибрина самопроизвольно самоорганизуются в полимер за счет образования сетки водородных связей. Одновременно тромбин активизирует фактор XIII. Этот фактор (трансломиназа) катализирует формирование амидных связей между аминами лизина и карбоксильными группами глутамина, который содержится в глутамине, компоненте фиброина. Реакция сопровождается выделением аммиака (Рисунок 10). Во время процесса сшивания фиброин реагирует также с другими остатками лизина и глутамина, которые присутствуют на поверхности живой ткани. Во все эти процессы включены ионы кальция. Фибриновый клей биосовместим и биоразлагается, однако его адгезионная способность относительно мала. В результате он используется для закрытия небольших ран и крепления нетяжелых покрытий с лекарственными средствами. Как альтернативу кальций-чувствительной трансломиназы в фибриновом клее используют

микробиологический ее аналог, который не чувствителен к концентрации ионов кальция. Если последнюю добавить к водному раствору желатина, образуется сшитый гель. Адгезионная прочность этого геля гораздо выше, чем у фиброинового клея.

3.12. Функциональные группы, обеспечивающие нековалентное связывание

Нековалентные взаимодействия широко применяются для создания адгезии между двумя поверхностями. Механизм подобных взаимодействий может иметь как физическую природу (переплетение цепей полимеров и вдавливание микрорельефной поверхности в подложку), так и химическую, например, формирование сетки водородных связей. Существенную роль при адгезии играют гидрофобные взаимодействия. Конечно, адгезия, обусловленная нековалентными взаимодействиями, не такая сильная, как при формировании ковалентных химических связей между поверхностями, однако ее вклад может иметь синергетический эффект для общей адгезии.

3.13. Переплетение цепей и взаимодействие микрорельефных поверхностей

Если полимерное покрытие раны формируется при полимеризации мономеров на ее поверхности, процессы физического зацепления полимерных цепей с поверхностью живой ткани играют существенную роль в механизме адгезии. С молекулярной точки зрения биологическую ткань можно рассматривать как сшитую полимерную сетку с развитой микро- и нано-пористой поверхностью. В результате мономеры могут инфильтроваться внутрь этой сетки, и после полимеризации возникает сложная взаимопроникающая сетка. На процессы инфильтрации влияют сложные механизмы диффузии, которые зависят и от структуры белков живой ткани, их молекулярного веса, гидрофильно-гидрофобных свойств и т.д. Наиболее выражен этот механизм адгезии для покрытий на основе акрилатов. Для создания раневых покрытий из полиакрилатов обычно используют фотополимеризацию. Преполимер наносят на рану или живую ткань, позволяют постоять для обеспечения инфильтрации мономеров и после этого обрабатывают светом ультрафиолетовой лампы. Важно, что если наносить уже готовый полимер, уровень адгезии будет недостаточным. Правда, следует учитывать, что акрилаты в мономерной форме могут реагировать с аминами или тиолами, присутствующими в биологической ткани с образованием ковалентных химических связей.

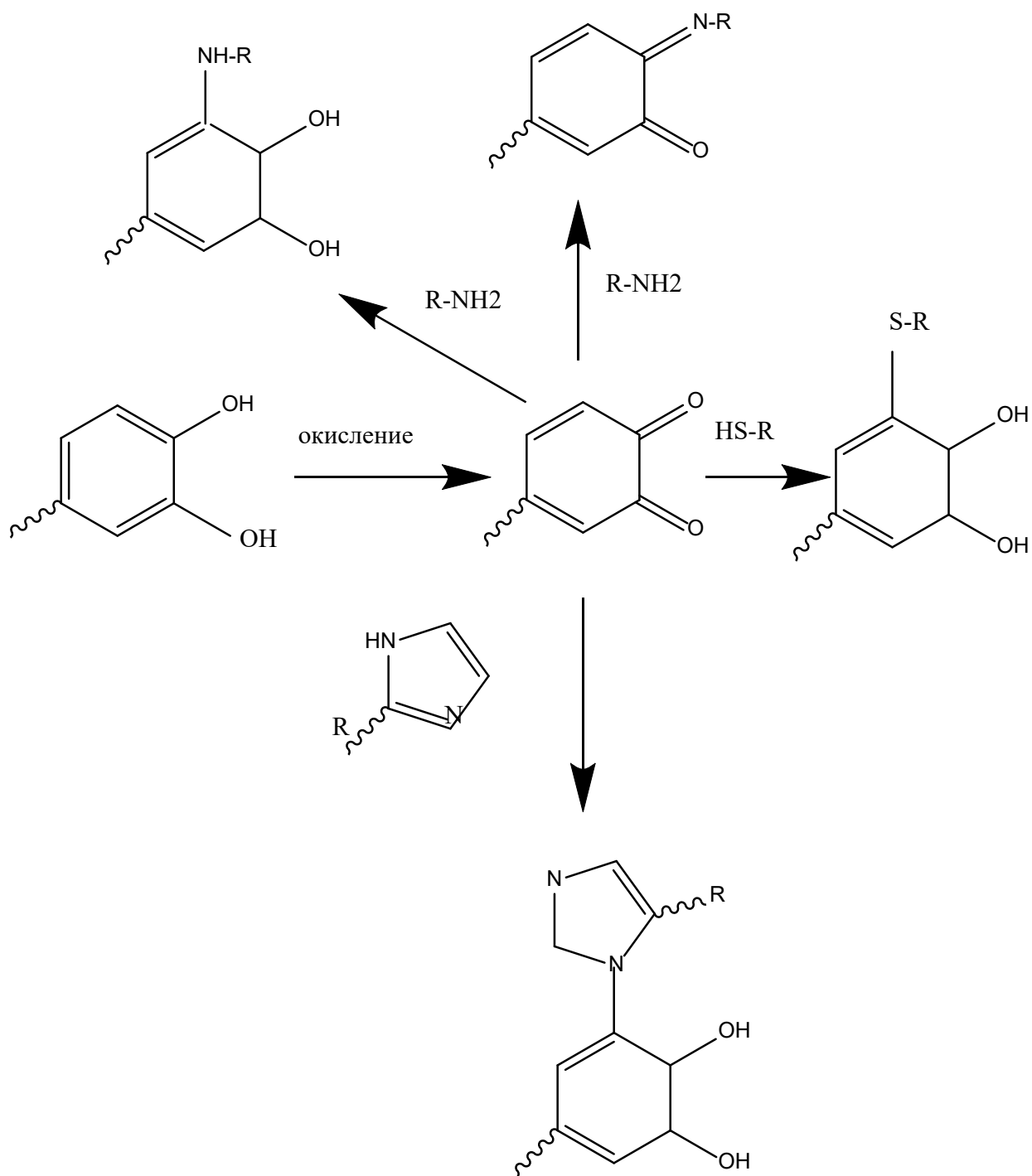


Рисунок 7. Реакционные пути пирокатехина при взаимодействии с биологической тканью

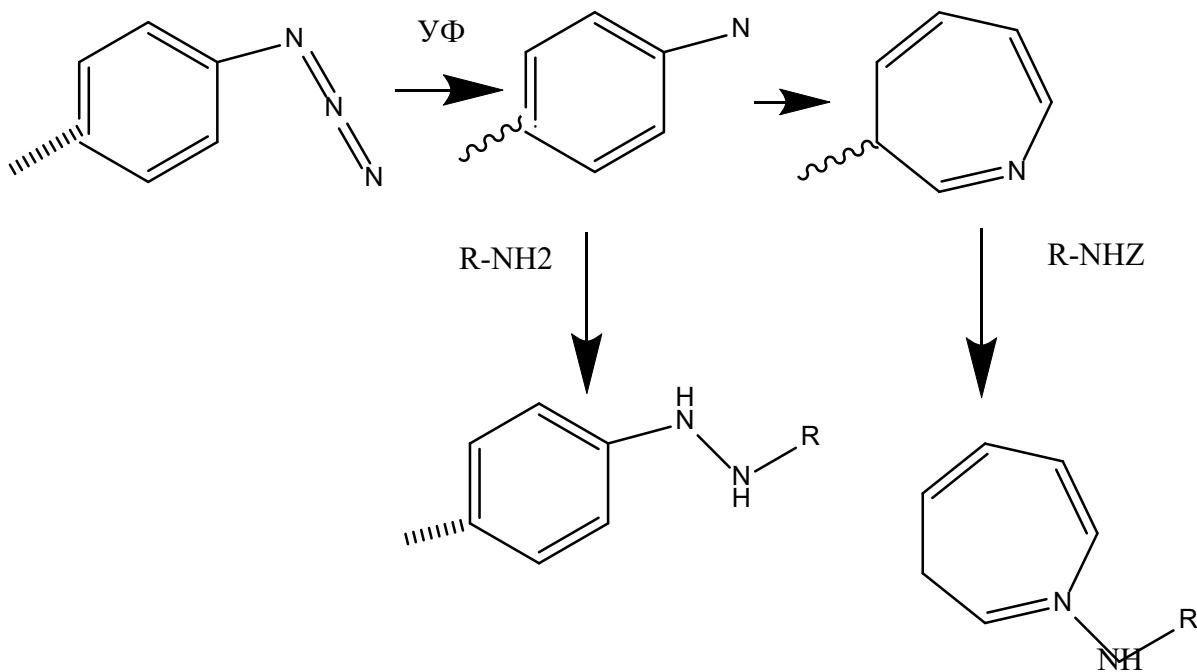


Рисунок 8. Химические превращения арилизидов

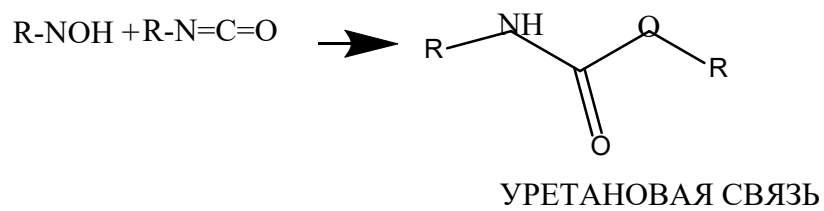
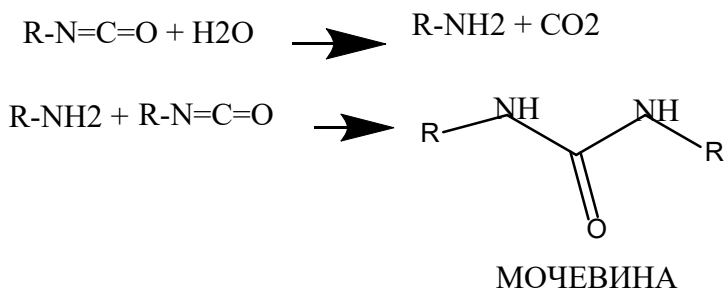


Рисунок 9. Химические реакции изоцианатов

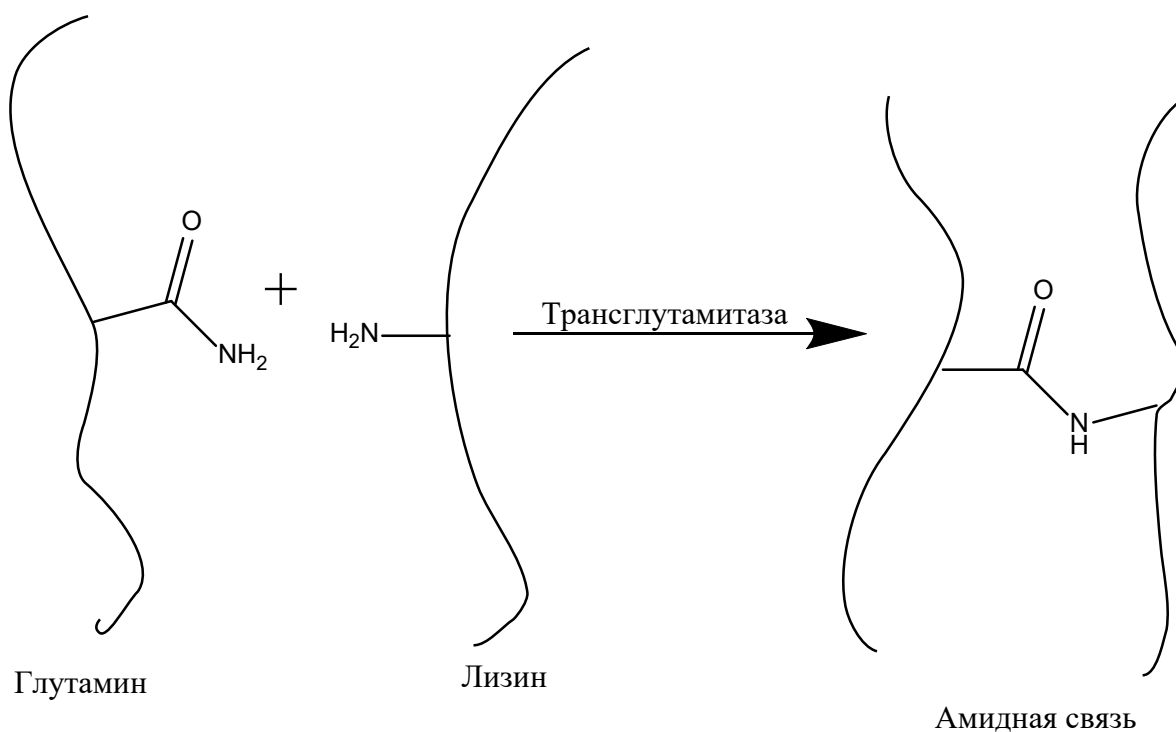


Рисунок 10. Адгезионный механизм действия фибринового клея

Таким образом, если удастся комбинировать химическое связывание с физическим зацеплением, наблюдается синергетический эффект. Это часто наблюдается при использовании гидрогелей, адгезия которых обусловлена как диффузией компонентов в биологическую ткань, так и химическим связыванием с ее поверхностью. В этом подходе альгинат-полиакриламидные гели с низкой адгезией используются как адгезивная матрица, а специальный связывающий полимер вводится для обеспечения адгезии, позволяя закрепить этот гидрогель на биологической ткани. И подлежащая биологическая ткань, и альгинат имеют в своем составе карбоксильные группы, что позволяет использовать в качестве связующего полимера хитозан, в составе которого присутствуют аминные функциональные группы. Химическое связывание этих групп может быть обеспечено с использованием карбодиимидов в качестве катализатора. Правда, это вызывает проблемы, связанные с токсичностью. Препаративно это делается так. Раствор хитозана с карбодиимидом наносится на поверхность гидрогеля перед его закреплением на раневой поверхности. При этом связующий полимер диффундирует как в биологическую ткань, так и в адгезионную матрицу, создавая между ними мостики.

Кроме подхода, связанного с диффузией, достаточно успешным оказывается метод создания микрорельефа либо нанорельефа за счет включения в композицию наночастиц. Это обеспечивает механическое сцепление с биологической тканью. Примером является создание на поверхности полимерной повязке рельефа

микроигл, что обеспечивает сцепление с живой тканью. Эти иглы состоят из ненабухаемой основы, выполненной из полистирола, и способного набухать в водной среде наконечника, изготовленного из блок-сополимера стирола и акрилата. При наложении на поверхность раны иглы входят в биологическую ткань, наконечник набухает, что и приводит к закреплению полимерной повязки на поверхности раны. Приготовленные по этому механизму повязки хорошо закрепляются как на коже, так и во внутренних органах, например, в кишечнике.

Другой подход для закрепления гидрогеля на поверхности живой ткани связан с введением в гидрогель наноразмерных частиц силикагеля. Если эти частицы оказываются на поверхности гидрогеля, они могут адсорбировать как полимерные молекулы из гидрогеля, так и биополимеры биологической ткани. Таким образом частицы силикагеля оказываются «зажимами», связывающими гидрогель и поверхность раны. Этот метод был успешно применен для лечения разрезов печени при хирургическом вмешательстве.

3.14. Ионные взаимодействия

Формирование гидрогелей часто обусловлено присутствием поливалентных ионов, таких как ионы кальция, железа и других.

3.15. Водородные связи

Образование водородных связей между поверхностью живой ткани и полимерной повязкой является эффективным способом ее быстрого и обратимого закрепления на поверхности живой раны. Водородная связь формируется между фрагментами, содержащими подвижный водород, и атомами с со свободной парой электронов, такими как кислород и азот. Понятно, что таких функциональных групп в составе биологических тканей множество. Так как одиночная водородная связь сравнительно непрочная, высокая адгезия достигается за счет формирования множества подобных связей. Типичным примером таких полимерных противораневых повязок являются гели на основе полиакриловой кислоты. Высокая плотность карбонильных групп вдоль макромолекулярной цепи обеспечивает высокую плотность водородных связей и, тем самым, высокую адгезию к биологической поверхности. Правда, подобные повязки оказываются чувствительными к действию воды, которая легко разрушает сформированные водородные связи. Поэтому перед наложением подобной полимерной противораневой повязки необходимо осушить поверхность раны. Однако выделение крови и других биологических жидкостей с высоким содержанием воды приводит к ослаблению крепления повязки на поверхности биологического органа. Поэтому использование водородных связей для закрепления полимерных

покрытий на раневых поверхностях необходимо поддерживать способностью к формированию стойких химических связей. Еще одним недостатком подобных покрытий является их склонность к набуханию в присутствии водосодержащих биологических жидкостей наряду со склонностью к бактериальному осеменению.

3.16. Гидрофобные взаимодействия

Гидрофобные взаимодействия обуславливают тенденцию к агрегации неполярных групп, таких как алкильные цепи, с вытеснением из этих агрегатов молекул воды. Если полимер содержит такие неполярные группы, он имеет тенденцию адсорбироваться на неполярных поверхностях. Этот эффект может быть использован для закрепления полимерной повязке на биологическом объекте. Это было показано, например, для преполимеров полиуретанов, используемых как каркас при переломах. Было показано, что увеличение числа алкильных фрагментов в преполимере полиуретана приводит росту адгезии к коже. Правда это наблюдается только до длины алкильных групп в 8 и менее метиленовых фрагментов. С дальнейшим увеличением длины алкильного хвоста адгезия падает. Есть и другие примеры использования эффекта гидрофобности. Модификация желатина фрагментами холестерина приводит к росту гидрофобных взаимодействий с поверхностью раны, что способствует лучшему закреплению полимерной повязки на этой поверхности. При этом надо учитывать, что энергия гидрофобных взаимодействий невелика, так что общая адгезия полимерных материалов, созданных по этому признаку, недостаточна.

Гидрофобные группы как водоотталкивающие агенты в составе полимера могут быть использованы для осушения поверхности раны. Этот механизм широко используется в природе, например обеспечивает сцепку ступни насекомого с влажной поверхностью.

Основываясь на этом принципе, были созданы противораневые повязки с себациновой кислотой. Преполимер высоковязкий и не смешивается с водой. После нанесения его очень трудно смыть. Под облучением ультрафиолетовой лампы преполимер превращается в эластичный гель, который отлично держится на коже. А его гидрофобная природа приводит к тому, что он практически не набухает.

3.18. Удаление межповерхностных гидратных слоев.

Независимо от того, какой подход к созданию адгезии между полимерной повязкой и живой тканью выбран, наличие жидкости в поверхностном слое раны будет препятствовать закреплению полимерной повязки. Хорошо сорбируют воду

гидрогели на основе ПЭГ или полиакриловой кислоты. Они хорошо удаляют воду с поверхности раны. Легкое механическое давление способствует этому процессу.

3.19. Другие методы

Кроме подхода, основанного на химическом взаимодействии, важно понимать, что процесс сцепления поверхности раны и полимерной повязки контролируется кинетикой формирования как ковалентных, так и слабых химических связей. Это важно для клинического использования полимерных повязок, так как клиническая практика иногда требует быстрого закрепления повязки, а иногда медленного. Кроме химии процесса, на кинетику адгезии влияют рН среды и температура. Так скорость образования иминов оптимальна в слабо кислых условиях. Химия пирокатехина также зависит от рН, скорость окисления максимальна в слабо щелочных условиях. В любом случае скорость закрепления полимерной повязки составляет от нескольких секунд до минут.

3.20. Сохранение адгезии как физическое свойство адгезивов

После того как полимерная повязка была успешно закреплена на поверхности раны, необходимо, чтобы она держалась требуемое время (причем это касается и адгезионной матрицы, и контактного слоя). Потеря адгезии-это супрамолекулярный процесс, обусловленный взаимопроникновением полимерной химии, топологии и механики. Поэтому не только химия адгезии, но и процессы когезии важны для устойчивости соединения полимерной повязки и живой ткани. Физические свойства полимерной повязки в их взаимодействии с физическими свойствами биологической ткани играют важную роль в предотвращении когезивного отслаивания.

Формирование адгезионной матрицы, хотя оно и происходит через межмолекулярные взаимодействия, должно включать формирование валентных и невалентных химических связей (Таблица 2).

Таблица 2. Типы химических связей, используемых для создания адгезионных матриц и их устойчивость.

Тип взаимодействия	Энергия связи кДж/моль	Примеры
Ковалентная связь	100-800	НГС эфир – амин; НГС эфир- тиол; Карбоновая кислота- амин;

		полимеризация акрилатов либо метакрилатов; акрилат тиол; акрилат-малеимид; акрилат-тиол; альдегид-тиол; фенол- фенол; пирокатехин-пирокатехин; пирокатехин-металокомплекс; пирокатехин- тиол
Динамическая ковалентная связь	300-580	Альдегид- имин
Водородная связь	10-65	Пирокатехин-пирокатехин; танин-танин; акриловая кислота- акриловая кислота; фенол- борная кислота- пирокатехин;
Электростатические связи	0-25	Альгинат- ионы кальция; крахмал- ионы кальция; полиэлектролитные комплексы
Гидрофобные взаимодействия	0-25	Аденин-тимин; холестирол-холестирол; алкил-алкил
Взаимодействия типа замок- ключ	0-25	Циклодекстрин - фенол; циклодекстрин-ароматические фрагменты желатина
П- π взаимодействия	0-50	Пирокатехин-пирокатехин

В то время как ковалентные взаимодействия обеспечивают устойчивость адгезивной матрицы и ее эластичность, нековалентные взаимодействия ответственны за реологические и вязкостные свойства. Ковалентные связи могут быть созданы в адгезивной матрице различными химическими методами, включая и взаимодействие с биологической тканью. Это особенно важно в тех случаях,

когда полимерная повязка формируется непосредственно на поверхности раны. Обычно для этой цели используют НГС эфиры либо альдегиды. Если смешать их с сшивающим агентом, содержащим аминные группы, то НГС эфиры или альдегиды в ходе реакции полимеризации на ране могут обеспечить ее надежную изоляцию, так как биологическая ткань всегда содержит аминные группы, и сцепление полимерной повязки с раной будет надежно обеспечено. Большинство ковалентных связей стабильны и не разрушаются с течением времени, что делает полимерные повязки трудно удаляемыми. Поэтому удачной альтернативой таким связям являются дисульфидные и иминные, которые могут обратимо распадаться при внешних воздействиях. Нековалентные взаимодействия, включая водородные, электростатические и им подобные являются относительно слабыми. Однако если полимерная цепь содержит много таких групп, суммарная энергия оказывается высокой, и образуются очень стабильные полимерные покрытия. Примеры использования этого подхода для создания полимерных противораковых повязок показаны в Таблице 3.

Таблица 3. Примеры формирования адгезивных матриц.

Способ формирования	Примеры
смешивание	Фиброиновый клей; НГС эфир – амин; НГС эфир- тиол; Карбоновая кислота- амин; Альгинат- ионы кальция; крахмал- ионы кальция; полиэлектролитные комплексы Циклодекстрин - фенол; циклодекстрин- ароматические фрагменты желатина
Нагревание	Крахмал- поликапролактон- НГС эфир; желатин- резорцин- формальдед/ глутаровый альдегид
УФ облучение	Полимеризация акрилатов и матакрилатов; о- нитробензол- амин;
самосшивание	Цианоакрилаты; полимерные повязки на базе полиуретанов
Предварительное формирование пластыря	Полиакриловая кислота и НГС эфир; полидопамин- полиакриламид; полиакриламид с аденин- тиминном; Альгин- гауроночная кислота- полиакриламид
Нанесение в виде раствора	Хитозан в смеси с альгинатом; щелочной раствор допамина

Обычный механизм разрушения полимерной раневой повязки связан, как и в обычных полимерных покрытиях, с развитием трещин. Для понимания процессов разрушения полимеров необходимо обратиться к учебнику по механике полимеров.

3.21. Эластичный модуль полимерной повязки и закрываемой ею живой ткани

Для понимания механизма устойчивости полимерной противораневой повязки необходимо рассмотреть механические свойства используемых полимеров и живой ткани. Обычно при разработке противораневых повязок основное внимание уделяют биоразлагаемости материалов и их адгезионным характеристикам, пренебрегая при этом механическими свойствами материалов. Основные механические свойства материала-это его эластический модуль или прочность, т.е. устойчивость материала к приложенному механическому напряжению. Эластический модуль биологических тканей варьируется от нескольких паскалей до сотен килопаскалей. Очень мягким является, например, мозг. Полимерные материалы значительно превосходят по своим свойствам биологические ткани, значения их модуля упругости достигают сотен мегапаскалей. Это приводит к тому, что между полимерной повязкой и живой тканью возникают значительные механические напряжения, которые концентрируются на границе раздела.

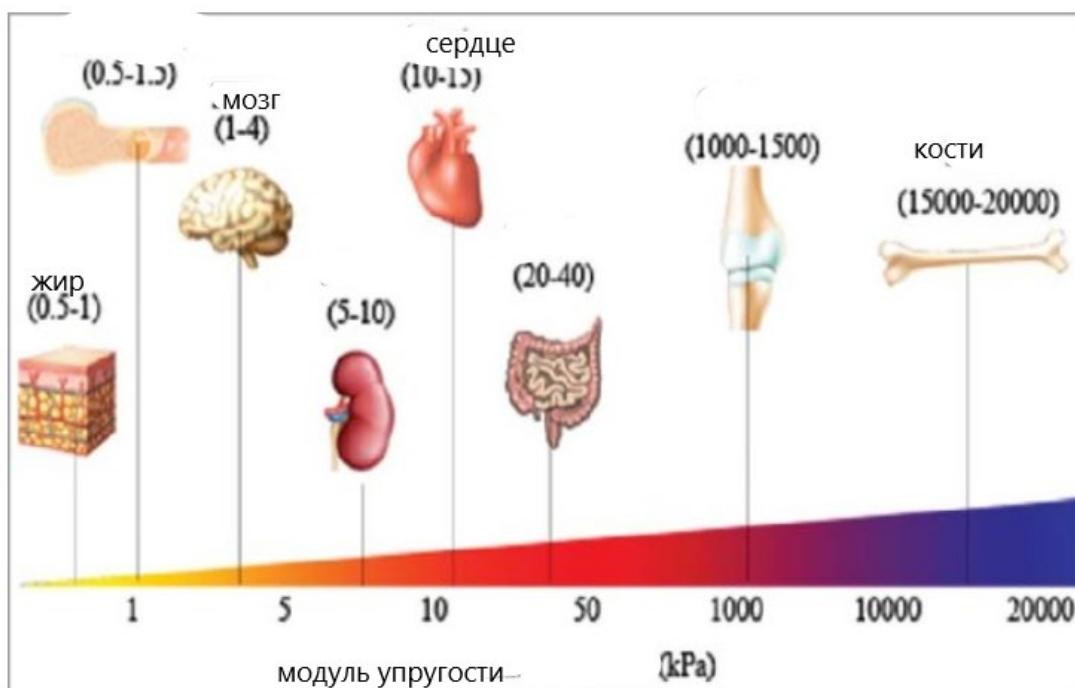


Рисунок 13. Механические свойства биологических тканей

Значения этих напряжений достигают таких величин, что могут разрушать химические и физические связи, связывающие полимерную повязку и поверхность раны. Это приводит к отслаиванию повязки. Кроме того, высокое механическое напряжение может вызывать болевые ощущения. Жесткая повязка давит на рану, вызывая воспалительные реакции и образование рубцов. Так как механические свойства определяются структурой полимеров, их молекулярно-массовыми характеристиками при подборе материалов для противораневых повязок: все это надо учитывать, стремясь максимально сблизить механические свойства полимерного материала и живой ткани.

3.22. Методы, позволяющие снизить механическое давление полимерной повязки на рану.

Способность раневой повязки снижать давление на рану, рассеивая механическое напряжение, является важнейшим свойством материала, если при этом сохраняется высокая адгезия. Для решения этой задачи используется несколько подходов, которые включают в себя, например, введение «жертвенных» связей в адгезивную матрицу, либо в результате химической модификации либо сополимеризации, что увеличивает ее эластичность.

Наиболее успешным способом повышения эластичности адгезивной матрицы является сочетание нескольких взаимопроникающих полимерных сеток, обычно одна из которых является сильносшитой, а другая слабосшитой. Если сильносшитая полимерная сетка обеспечивает общие механические свойства материала, то слабосшитый компонент предоставляет жертвенные связи, препятствующие росту трещин. Этот подход реализован в системе алигинат-полиакриламид, в которой ковалентные связи сетки предоставлены полиакриламидом, а ионные связи альгината с двухвалентными ионами, такими как кальций, обеспечивают жертвенные связи. При появлении трещины, сетка напрягается, слабые связи рвутся, гель заполняет трещину и в нем возникают новые связи, обеспечивающие залечивание трещины.

3.23. Устойчивость к усталости

При наложении повязки на рану у живого организма естественным является повторение множество раз деформаций и напряжений, связанных с подвижностью, обусловленной жизненными функциями. Естественно, необходимо обеспечить устойчивость полимерной противораневой повязки к подобным множественным деформациям, сохранив при этом адгезию к месту ранения или повреждения. Так, например, при нормальном дыхании легкие изменяют свой объем на 20-50 % с частотой 12-20 сокращений в минуту. Следовательно, полимерное покрытие на

поверхности легких будет растягиваться и сжиматься более тысячи раз за день. Понятно, что если полимерная покрытие на ране легких окажется способным выдержать несколько циклов растяжение-сжатие, при множественном повторении этих циклов может наступить отслаивание от раны. Это и обуславливает необходимость разработки полимерных противораневых повязок с высокой стабильностью к усталостным напряжениям для надежной изоляции ран.

Обычно подобные разрушения обусловлены прогрессивным накоплением повреждений и ростом появившихся при этом трещин. Хотя в ходе одного цикла не наблюдается разрушения и отслаивания повязки, периодические напряжения приводят к появлению микротрещин и их последующему росту. Решение этой проблемы подсказывает природа. Она подсказывает, что такие мягкие органы, как сухожилия, связки и хрящи, связанные с костями, оказываются способными выдержать бесконечные циклы нагрузок. Так система хрящ-кость у человека способна выдержать более одного миллиона циклов нагрузки в 1 МПа. Механизм такого успешного процесса основан на сцеплении высокоупорядоченного и частично кристаллического коллагена с кристаллическим гидроксиапатитом костей в форме нанокристаллов, присутствующих в адгезионной зоне. Когда трещина возникает в этой зоне, ее рост прекращается при достижении поверхности нанокристалла, так как наноструктуры необычайно устойчивы. Это и обеспечивает высокую адгезию тканей в чередующихся нагрузках. Основываясь на этом природном механизме, были разработаны полимерные противораневые повязки с включением нанокристаллических добавок. Например, в гидрогелях на базе ПВА (поливинилового спирта) удается развить минимальную степень кристалличности с наноразмерными кристаллами путем многократного приложения циклов заморозка-размораживание. Полученные таким образом гидрогели имеют повышенную устойчивость к многократным циклам приложения нагрузки с сохранением высокой адгезии к живым тканям при использовании их в качестве матрицы для полимерных противораневых повязок. Испытания показали, что созданные таким образом противораневые полимерные повязки выдерживают более 30000 циклов приложения-снятия напряжения с сохранением адгезионной устойчивости. Для сравнения, гель на базе альганат-полиакриламид выдерживает не более 5000 подобных циклов. И порог нагрузки для этого геля гораздо выше, чем для прочих подобных материалов (800 Дж/м² для него и только 68 Дж/м² для геля альганат-полиакриламида). Этот гель имеет высокую адгезию и к прочим материалам, включая керамику и металлы.

Следующий механизм повышения устойчивости к циклическим нагрузкам полимерных противораневых повязок основан на придании им способности к самозалечиванию повреждений. Физико-химические свойства, обеспечивающие самозалечивание повреждений, включают в себя динамические ковалентные связи, такие как дисульфидные, иминные, эфиры борной кислоты, а также координационные связи с ионами металлов. В качестве нековалентных

взаимодействий могут быть использованы водородные связи, электростатические взаимодействия, взаимодействия по принципу гость-хозяин и гидрофобные взаимодействия. Динамические ковалентные связи сравнительно стабильны, так что кинетика их разрыва-формирования медленная. Нековалентные взаимодействия слабы, однако скорость их формирования высока. Таким образом, играя на подборе соответствующих взаимодействий, можно обеспечить самозалечивание полимерного покрытия за время от нескольких минут до нескольких дней. Однако пока этот подход используется достаточно редко.

3.24. Набухание полимерных противораневых повязок

Набухание в воде является общим свойством всех гидрофильных полимеров. Однако это может препятствовать достаточной адгезии полимерных противораневых повязок к поверхности раны. Обычно высокой набухающей способностью обладают полимерные противораневые повязки на базе ПЭГ, акриловой кислоты, желатина и коллагена. Например, полимерная повязка DuraSeal на базе ПЭГ, сшитого трилизинном, увеличивает свои размеры на 50% во всех направлениях при контакте с обводненной (кровящей) раной. Это вызывает болезненное давление на рану. В зависимости от типа раны это может приводить к болезнетворным процессам и препятствовать заживлению раны. Так, сообщалось, что использование повязок DuraSeal при покрытии надрезов при операции на шейном отделе позвоночника приводит к компрессионному шоку из-за разбухания повязки, поглощающей биологические жидкости. Этот эффект свойственен и другим гидрогелевым материалам, таким как SurgicelFibrillar (кровоостанавливающая повязка на основе целлюлозы) и Floseal (кровоостанавливающая повязка на основе желатина с тромбином).

Набухание приводит к падению прочности полимерных противораневых повязок, так как увеличение содержания воды в полимерной матрице ведет к снижению ее плотности. Избыток воды в полимерной матрице может разрушать существующую структуру сетки, что ведет к обвалу механических свойств. Напротив, набухание может быть полезным, если необходимо остановить кровотечение. Так, например, повязка на основе функционализированного метакриловыми фрагментами желатина набухает на 3000% за 24 часа, что делает ее способной остановить кровотечение сонной артерии с повреждением 4-5 мм, а у артерий сердечного клапана даже при длине пореза в 6 мм, что было проверено на сердце свиньи.

Для регулирования способности полимерных повязок к набуханию используется целый ряд подходов, включая увеличения плотности сшивания либо увеличение гидрофобности полимерной цепи. Это было проверено на примере повязок DuraSeal. Увеличение плотности сшивки, как показали клинические

испытания при операциях на позвоночнике, приводят к снижению болей в спине и росту эпидуральной адгезии.

Регулирование гидрофобных свойств является еще одним методом контроля способности полимерных противораневых покрытий к набуханию. Так, полимерные повязки на базе разветвленного ПЭГ показывают различную степень набухания в зависимости от степени замещения фрагментами пирокатехина. В зависимости от степени замещения можно добиться даже отрицательного набухания (речь идет о гидрогеле, который изначально содержит определенное количество воды). Этого же можно добиться, используя фазовые переходы, связанные с верхней критической точкой.

На способность полимерной противораневой повязки к набуханию влияют и свойства самой раны и биологических тканей, такие как поток крови и биологических жидкостей, и pH среды. При этом надо помнить, что эффект pH может быть весьма значительным. Так, если в случае акриловых полимеров pH среды оказывается выше, чем pK карбонильных групп кислоты, это приводит к их ионизации и, как результат, к отрицательному набуханию. Напротив, катионные полимеры хорошо набухают при низких значениях pH, так как на них формируется положительный заряд.

3.27. Деградация полимерных противораневых повязок

Биоразложение полимерных повязок спустя какое-то время после их наложения является важным медицинским требованием. Это особенно важно в тех случаях, когда они используются внутри тела человека или животного, так что их удаление требует нового хирургического вмешательства. Обычно необходимое время биоразложения полимерной повязки определяется временем, необходимым для заживления раны. Если полимерная повязка разлагается быстрее, чем успевает зажить рана, это может спровоцировать повторное воспаление. Наоборот, если время разложения повязки чересчур велико, это провоцирует рубцевание раны и фиброз. Обычно необходимо, чтобы разложение повязки начиналось через три недели и заканчивалось не позднее трех месяцев с момента наложения повязки. Процесс разложения является сложным и включает комплекс механизмов химических, физических и биологических взаимодействий с окружающей средой и живой тканью.

Самым распространенным механизмом разложения полимерного материала противораневой повязки является гидролиз. В зависимости от степени набухания в воде гидролиз может занимать от нескольких часов до нескольких месяцев. Это зависит как от структуры полимеров, так и от свойств окружающей среды, включая температуру и pH. Чрезвычайно важную роль при этом играет гидрофобность, контролирующая проникновение воды в полимерную матрицу. Гидрофобные сегменты полимера препятствуют доступу воды к гидролитически лабильным

химическим связям, тем самым повышая устойчивость полимера к гидролизу. Так, введение метиленовых последовательностей между сложноэфирными и тиольными связями значительно увеличивает гидролитическую стабильность полимерных гидрогелей. Роль рН связана с механизмом кислотного катализа.

Важное место при биодegradации полимерных повязок отводится энзимному гидролизу. Энзимы, эти биологические катализаторы, способствуют переносу протона и тем самым ускоряют процессы гидролиза полимерной цепи. Обычно для биоразложения природных полимеров существует свой специфический вид энзима, образующего пары. Эти пары для белков, таких как фиброин, коллаген, желатин и альбумин, составляют колагеназа либо желатиназа, а для полисахаридов, таких как гуалуроновая кислота и хитозан, это гуалоронидаза. Некоторые синтетические полимеры, такие как полиуретаны и полилактоны, также подвержены энзимному гидролизу. В качестве энзимов при этом выступают холестерин эстераза, эластаза, протеиназа К и липаза. Комбинированное действие набора энзимов часто ускоряет процесс гидролиза.

При разработке структуры полимерных противораневых повязок важное место следует уделять судьбе продуктов деградации, их влиянию на биологические ткани. Они обычно выводятся из организма через почки. Однако максимальный молекулярный вес продуктов, выводимых через почки, не может превышать 70 кД. Эти продукты могут удаляться через процессы метаболизма, связанные с печенью. Все это приводит к тому, что многие продукты биоразложения полимерных повязок оказываются либо токсичными, либо вызывают побочные эффекты. Например, продукты гидролиза цианоакрилатов, такие как формальдегид, являются канцерогенными, так и вызывают общую интоксикацию. Поэтому полимерные повязки на основе цианоакрилатов могут быть использованы только на поверхности тела. Другим подобным примером являются материалы, содержащие глутаровый альдегид, например, фиброиновый клей. При его разложении образуются цитотоксические продукты. Было показано, что при лечении таких внутренних органов, как легкие и печень, использование фиброинового клея приводит к отекам и вызывает некрозы на этих органах. Напротив, при использовании на сердце или сосудах, побочных эффектов не наблюдается. Поэтому его часто используют при сосудистой хирургии и операциях на сердце.

Вопросы для самоконтроля

1. Типы функциональных групп, встречающиеся в полимерах
2. Основные типы полимеров
3. Методы получения полимеров
4. Типы химических реакций, используемых при получении полимеров

5. Стабильность полимерных материалов
6. Типы разложения полимерных материалов

4. Методы оценки эксплуатационных свойств противораневых полимерных повязок

Для оценки эксплуатационных характеристик противораневых полимерных повязок существует набор механических, химических и биологических тестов. Механические тесты оценивают силу адгезии и усилие на отрыв. Химические тесты позволяют оценить способность к биодegradации и построить кривые набухания. Биологические тесты определяют цито- и гемосовместимость, иммунный ответ, успешность заживления раны после наложения противораневых полимерных повязок. В этом разделе будут кратко описаны эти методы тестирования. Подобные тесты дают как качественную, так и количественную оценку эффективности противораневых полимерных повязок и позволяют их сравнивать между собой для отбора лучших образцов. Однако следует с осторожностью относиться к результатам этих тестов при выборе противораневых полимерных повязок, так как результаты тестирования сильно зависят от условий и конкретной лечебной практики.

4.1. Механическое тестирование

Прочность или энергия адгезии является основной характеристикой противораневых полимерных повязок и определяется методами сдвига, отрыва или отслаивания. Испытание на сдвиг внахлестку показывает способность материала противостоять усилию, направленному вдоль плоскости контакта с подложкой. При этом материал противораневых полимерных повязки помещается между двумя слоями биологической ткани (как показано на Рисунке 15а). Это соответствует использованию противораневых полимерных повязок внутри человеческого тела. Это соответствует ситуации, когда, например, повязка лежит под слоем покрывающей ее кожи и испытывает сдвиговые напряжения при подвижности человека. Подобный тест широко используется для оценки адгезионных свойств противораневых полимерных повязок, однако его результаты сильно зависят от геометрии эксперимента, включая толщину и длину образца противораневой полимерной повязки.

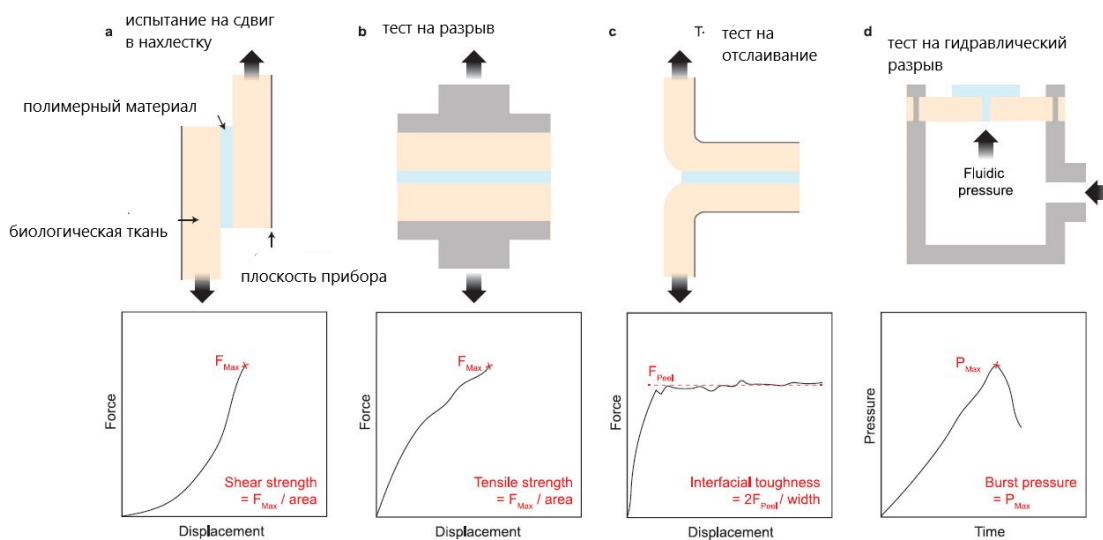


Рисунок 14. Механические тесты для полимерных противораневых повязок.

Испытание на сдвиг в нахлестку (а); на разрыв (б); на отслаивание (с); и на гидравлический разрыв (d). Внизу показаны типичные кривые сила-растяжение, получаемые в ходе этих экспериментов.

Тест на отрыв определяет адгезионную прочность образца, т.е. усилие необходимое для отрыва адгезива от материала подложки. Хотя этот тест является относительно простым и обеспечен оборудованием, тем не менее при его проведении необходимо обращать внимание на точное положение образца по отношению к прилагаемому усилию, чтобы исключить затрату энергии на изгиб или расслаивание образца.

Тест на отслаивание также требует нормального приложения усилия. Существует много способов проведения подобного эксперимента, однако наиболее часто используется геометрия эксперимента, показанная на Рисунке 15 в (Т-геометрия). В отличие от других методик, эта позволяет сразу получить значения энергии отслаивания в размерности Дж/м². Типичная для этого эксперимента кривая напряжение–удлинение включает область плато, где процесс расслаивания образца входит в стационарный режим. При этом устойчивость к расслаиванию может быть определена как двукратное усилие в области плато, деленное на площадь образца.

Касаясь методики измерений, следует отметить, что получаемые результаты зависят не только от геометрии эксперимента, но и скорости прилагаемого усилия. Это обусловлено вязко-эластическими свойствами как материала полимерной повязки, так и биологической ткани. Поэтому скорость прикладываемого усилия должна быть мотивирована свойствами исследуемого материала.

Другим важным параметром полимерных повязок является напряжение на разрыв (предельная прочность). Этот параметр показывает минимальное усилие, необходимое для разрушения тестируемого образца. Это свойство особенно

важно, когда полимерная повязка применяется для предотвращения доступа воздуха в легкие либо при кровотечении из сердца. При этом тесте на образец давит испытываемая жидкость (вода либо воздух). Максимальная сила, необходимая для разрушения образца в этих условиях, и определяется как предельная прочность.

Существует набор международных методик, позволяющих проводить подобное тестирование и сравнивать между собой различные типы полимерных противораневых повязок. Это ASTM F2255, ASTM F2258, ASTM F2256, и ASTM F2392. Эти методики не связаны с испытаниями на биологических тканях, так что необходимо оптимизировать проведенные испытания и адаптировать их к применению *in vivo*. Для это разработаны различные модели. Особенно это важно при использовании полимерных повязок на таких органах, как легкие, где материал полимерных повязок испытывает многократные циклические нагрузки в присутствии биологических жидкостей.

4.2. Химическое тестирование

Число методов, применяемых для проведения химических тестов материалов полимерных противораневых повязок очень велико. Обычными инструментальными методами являются спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), инфракрасная спектроскопия (ИК) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЖХ). Спектроскопия ЯМР является в настоящее время рутинной техникой, широко применяемой для определения строения материала, его состава и чистоты. ИК спектроскопия позволяет определить при записи спектров и их анализе на основе базы данных не только тип материала, но зачастую и коммерческую марку образца. ВЖХ используют для количественного определения состава материала и его чистоты. Этот метод часто используется для определения состава продуктов деградации полимерных повязок, а также состава биологических жидкостей, истекающих из покрытой полимерной повязкой раны.

Обычный тест биодegradуемости или устойчивости материала полимерной повязки заключается в следующем. Образец помещают в соответствующую биологическую жидкость или физиологический раствор, содержащий набор энзимов. Понятно, что подобный эксперимент *in vitro* не в состоянии полностью моделировать процессы биодegradации *in vivo*. Для этого образец помещают в крысу и периодически извлекают его и анализируют. Подобный подход дает гораздо более релевантные результаты. Очевидным недостатком этого метода является необходимость использовать большое количество подопытных животных для небольшого количества образцов материалов, высокая вариативность результатов при извлечении и анализе образцов. В случае необходимости этот метод не может быть приложен для анализа послеоперационного восстановления пациентов. Для преодоления этих ограничений выработаны неинвазивные

подходы, которые включают использование флуоресцентных меток с записью спектров в режиме реального времени, использование магнито-реактивных сенсоров и введение в полимеры радиоактивных меток для мониторинга их биодegradации. Например, флуоресцентная метка вводится в полимерную противораневую повязку, что позволяет контролировать потерю ее массы при нахождении *in vivo*. Потерю массы определяют по спаду общей интенсивности флуоресценции. Для полимерных повязок на основе ПЭГ был использован метод, базирующийся на применении магнито-реологических сенсоров. Потеря массы полимерной повязки приводит к сдвигу частоты резонанса и его амплитуды. Хотя эти методы и имеют массу преимуществ как неинвазивные, однако применяются они редко из-за сложности приборного оформления.

Альтернативно, процесс деградации полимерных повязок может быть изучен на основе механических тестов. Так как процесс деградации приводит к появлению дефектов в полимерной пленке, это приводит к падению механических свойств, например, предельной прочности. Базируясь на данных потери механических свойств, можно построить профиль деградации полимерной повязки.

Набухание полимерных противораневых повязок исследуют, как правило, *in vitro*, помещая образец в физиологический раствор или соответствующую биологическую жидкость и измеряя размер образца и его массу со временем. рН среды при этом легко задается и может варьироваться от условий в желудке (сильнокислая среда) до нейтральной среды человеческих слез.

4.3. Биологические тесты

Самый обычный метод для тестирования биосовместимости состоит в помещении образца в стандартную клеточную культуру в чашке Петри. Это международно-признанный стандартный тест по протоколу ISO-10933, который является необходимым условием внедрения коммерческого продукта в медицинскую практику. Тест позволяет быстро определить ответ клеточной культуры на материал полимерной повязки и служит основой для определения цитотоксичности.

Гистологический анализ также является необходимым условием для внедрения материала в медицинскую практику. Метод дает картину структуры биологических тканей и распределения клеточных агрегатов после контакта с материалом полимерных повязок. Он позволяет определять стадии патологического процесса тканей, контролировать процесс их заживления и восстановления, наблюдать характер взаимодействия живой ткани с полимерной повязкой, такие как воспалительные реакции и реакцию на инородное тело.

Для проведения гистологических тестов существует много методик, но наиболее востребованной является гемотоксилин-иозин. Она позволяет идентифицировать ядра клеток, цитоплазматические белки и матрицы, в которые они встроены. Эта

методика является рутинной для определения гистологического ответа на применяемую повязку.

Вопросы для самоконтроля

1. Основные методы тестирования
2. Виды механического тестирования свойств полимерных материалов
3. Виды химического тестирования свойств полимерных материалов
4. Виды иммунного ответа

5. Примеры использования противораневых полимерных повязок

Полимерные противораневые повязки можно классифицировать по целому набору критериев. Мы выбрали классификацию на основе их строения, получения и подобия биологическим полимерам. В результате полимерные противораневые повязки разделяются на четыре основных класса:

1. Синтетические полимеры
2. Протеины
3. Полисахариды
4. Продукты жизнедеятельности живых организмов (не млекопитающих)

5.1. Синтетические полимерные повязки

Синтетические полимеры широко применяются для изготовления полимерных повязок, так как эти материалы легко доступны и обладают воспроизводимыми свойствами при очень широкой вариации набора потребительских свойств.

5.1.1. Цианоакрилаты

Использование полимерных противораневых повязок на базе цианоакрилатов очень широко распространено в различных областях медицины. Цианоакрилаты были впервые синтезированы в 1949 г. Однако высокая адгезивная способность цианоакрилатов была обнаружена только в конце 1950-х годов. Их преимуществом является высокая адгезия, быстрая схватываемость и простота применения. Клеи на основе цианоакрилатов широко используются как в промышленности, так и в домашнем хозяйстве. Их использование в медицине началось в 1960-х годах. Если эти клеи вступают в контакт с раной, слабые основания, присутствующие в биологических жидкостях, таких как кровь или лимфа, а именно вода и амины, стимулируют полимеризацию цианоакрилатов, что приводит к формированию устойчивой пленки на ране. Это быстрый процесс, требующий для своего завершения всего нескольких секунд. Эта пленка создает прочный антибактериальный барьер, препятствующий заражению раны. Сегодня

цианоакрилаты широко применяются в медицинской практике, однако их высокая токсичность ограничивает их применение в наиболее ответственных и сложных медицинских практиках.

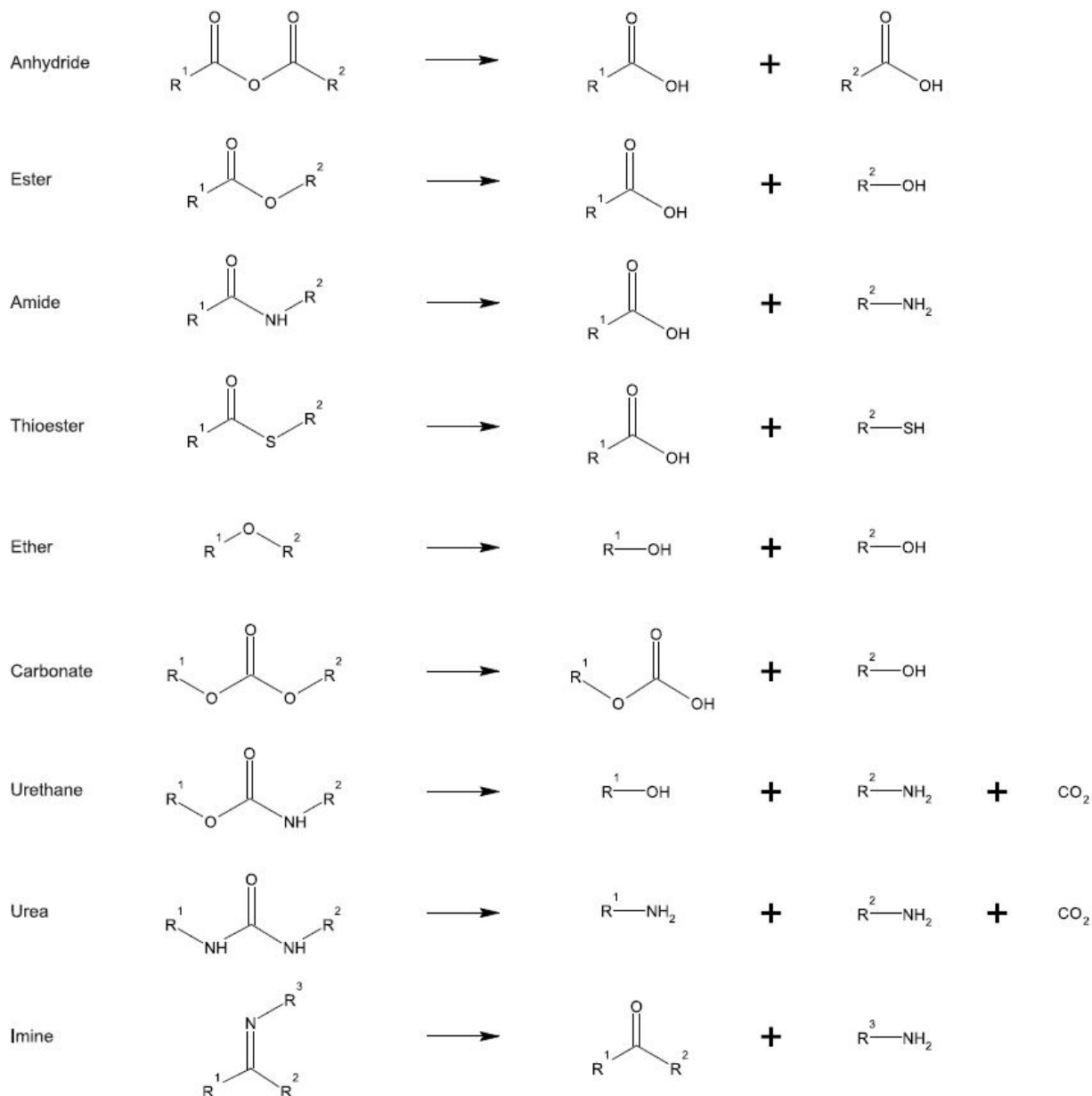


Рисунок 15. Примеры химических процессов деструкции химических связей полимерных противораневых повязок.

Цианоакрилаты доступны в виде форм, включая метил, этил и октил производные. Метил и этилцианоакрилаты наиболее широко используются, включая полостную хирургию и хирургию глаза. Небольшой заместитель способствует высокой скорости полимеризации. Но и скорость деградации также

является высокой. Продуктами деградации цианоакрилатов являются формальдегид и цианоацетат, которые, накапливаясь в тканях, приводят к воспалениям и некрозам, обладая к тому же канцерогенным действием. Этот эффект снижается при увеличении длины боковой цепи, так что в настоящее время наиболее распространенным является октилакрилат.

Кроме своей высокой токсичности, цианоакрилаты имеют и другие недостатки. Пленки являются хрупкими и легко рвутся после нанесения на живую ткань. Поэтому эти полимерные пленки используют там, где нет трения, и в тех случаях, когда повязка накладывается на короткое время. Из-за чувствительности к действию воды цианоакрилаты следует хранить в запаянных упаковках и использовать одноразовые контейнеры. Но это является преимуществом при использовании на живой ткани, которая всегда содержит воду. И поэтому пленки цианоакрилатов для своего образования не требуют инициатора.

5.1.1.2.ПЭГи

Полимерные пленки на основе ПЭГов широко используются в медицине так как ПЭГ не токсичны, не вызывают иммунного ответа и биосовместимы со всеми биологическими тканями. Коммерческие полимерные повязки на основе ПЭГов представлены в Таблице 5.

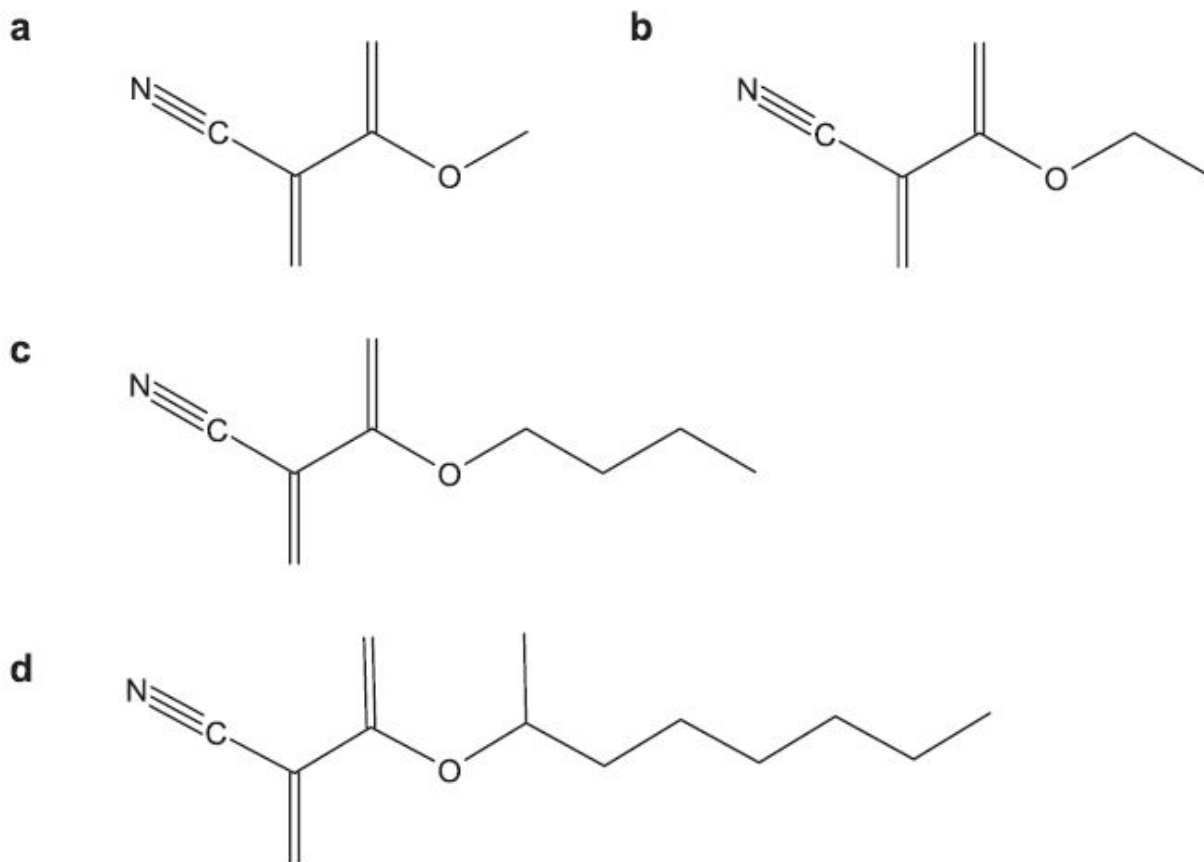


Рисунок 16. Структура цианоакрилатов: метил (а); этил (б); н-бутил (с); 2-октил (d).

Таблица 4. Полимерные противораневые повязки на основе цианоакрилатов

Коммерческое название	Производитель	компоненты	применение
Histoacryl, Histoacryl Blue, Histoacryl Flexible	Tissue Seal LLC	н-бутил цианоакрилат	Закрытие местных разрезов кожи включая лапароскопические разрезы и рваные раны в местах, где нет трения о кожу Антибактериальный барьер
Dermabond	Ethicon	2-октил цианоакрилат	Основное применение для сближения краев

			кожи при хирургических разрезах и изоляция рваных травматических ран
Indermil	Covidien LP	Н-бутил цианоакрилат	Закрытие местных разрезов кожи включая лапароскопические разрезы и рваные раны в местах где нет трения о кожу Антибактериальный барьер
Trufill	Cordis Neurovascular Inc.	Н-бутил цианоакрилат и этиодизированное масло	Эмболизация артериовенозных мальформаций головного мозга при желательна предоперационная деваскуляризация
Omnex	Ethicon	2-октил цианоакрилат и бутил лактид цианоакрилата	Для использования при реконструкции сосудов для достижения дополнительного гемостаза путем механической герметизации мест утечки
Glubran2	GEM Italy	Н-бутил цианоакрилат и метакрилоилохосульфолан	Для использования в различных операциях, лапароскопические разрезы и эндоскопия пищеварительного тракта
Derma+Flex	Chemence Medical	60% 2-октил цианоакрилат	Местное применение для закрытия легко

		40% Н-бутил цианоакрилат	сближающихся краев кожи от хирургических разрезов и травм, вызванных рваными ранами Бактериальный барьер
LiquiBand Exceed	LiquiBand Technology	2-октил цианоакрилат	Закрытие местных разрезов кожи включая лапароскопические разрезы и рваные раны в местах где нет трения о кожу Антибактериальны й барьер
SurgiSeal	Adhezion Biomedical, LLC	2-октил цианоакрилат	Закрытие местных разрезов кожи включая лапароскопические разрезы и рваные раны в местах, где нет трения о кожу Антибактериальны й барьер

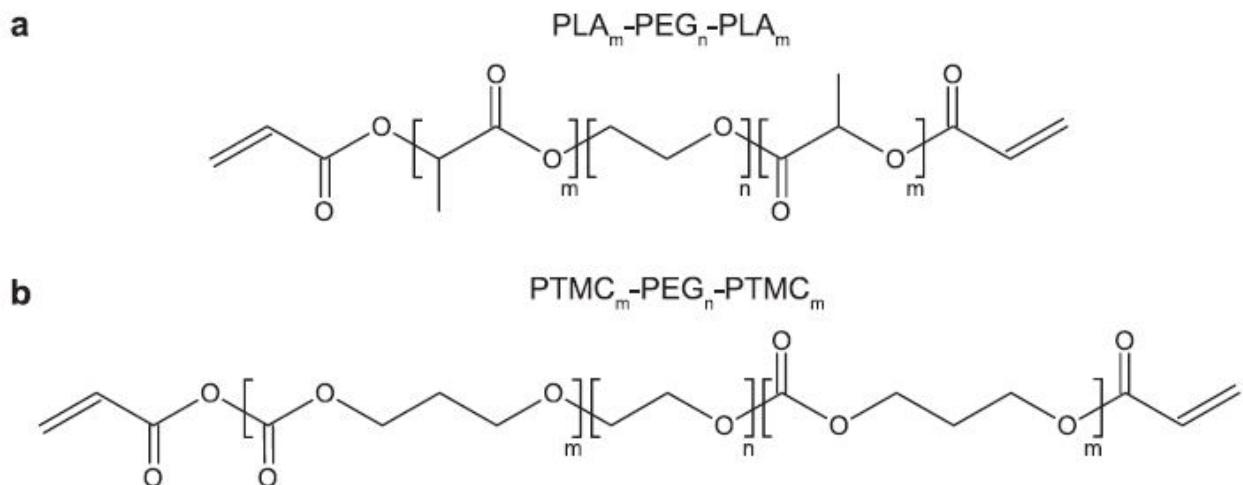


Рисунок 17. Структура некоторых полимерных повязок на основе ПЭГов.

Таблица 5. Полимерные противораневые повязки на основе ПЗГов.

Коммерческое название	Производитель	компоненты	применение
FocalSeal	Genzyme Corp	ПЭГ-со-поли(молочная кислота) диакрилат и ПЭГ-со-поли(триметиленкарбонат) диакрилат	Дополнение к стандартному закрытию висцеральной плевральной утески воздуха возникшие во время плановой резекции легкого
DuraSeal, DuraSeal Xact Adhesion Barrier and Sealant System (DSX)	Covidien	ПЭГ и ГНС с трилизином	Дополнение к стандартным методам восстановления твердой мозговой оболочки для обеспечения водонепроницаемое закрытие
CoSeal	Angiotech	ПЭГ с ГНС и тиолом	Дополнительный гемостаз в сосудистой хирургии

			механической герметизацией мест течи
Resure	Ocular Therapeutix, Inc	ПЭГ и трилизин ацетат	Использование для интраоперационного лечения чистой роговицы разрезы (до 3,5 мм)
OcuSeal	HyperBranch Medical	ПЭГ с альдегидными группами и дендронизированный лизин	Прямое нанесение на роговицу, конъюнктиву и склеру поверхности для обеспечения временного защитного барьера
SprayGel	Covidien	ПЭГ с ГНС и с аминными группами	Адгезионный барьер после гинекологических и колоректальных операции
Adherus	Stryker Corp	ПЭГ с ГНС и сверхразветвленный полиэтилен имин	Дополнение к стандартным методам восстановления твердой мозговой оболочки для обеспечения водонепроницаемое закрытие для пациентов от 13 лет и старше

Клиническое использование полимерных противораневых повязок на основе ПЭГов показало, что побочные эффекты отсутствуют. Однако в практической хирургии возникают проблемы при применении подобных материалов, так как требуется неоднократное нанесение на рану, а это сложно с практической точки зрения.

В целом использование подобных полимерных повязок ограничено по следующим причинам. Большинство материалов на основе ПЭГ имеют плохие механические свойства, т.е. плохую когезивную устойчивость в сочетании с ломкостью. Поэтому их используют там, где не ожидается механических

воздействий или просто требуется временно закрыть рану. Это связано с высокой тенденцией этих материалов к набуханию в воде. Плюс их применение требует ряда операций, включая предварительное растворение полимера перед использованием.

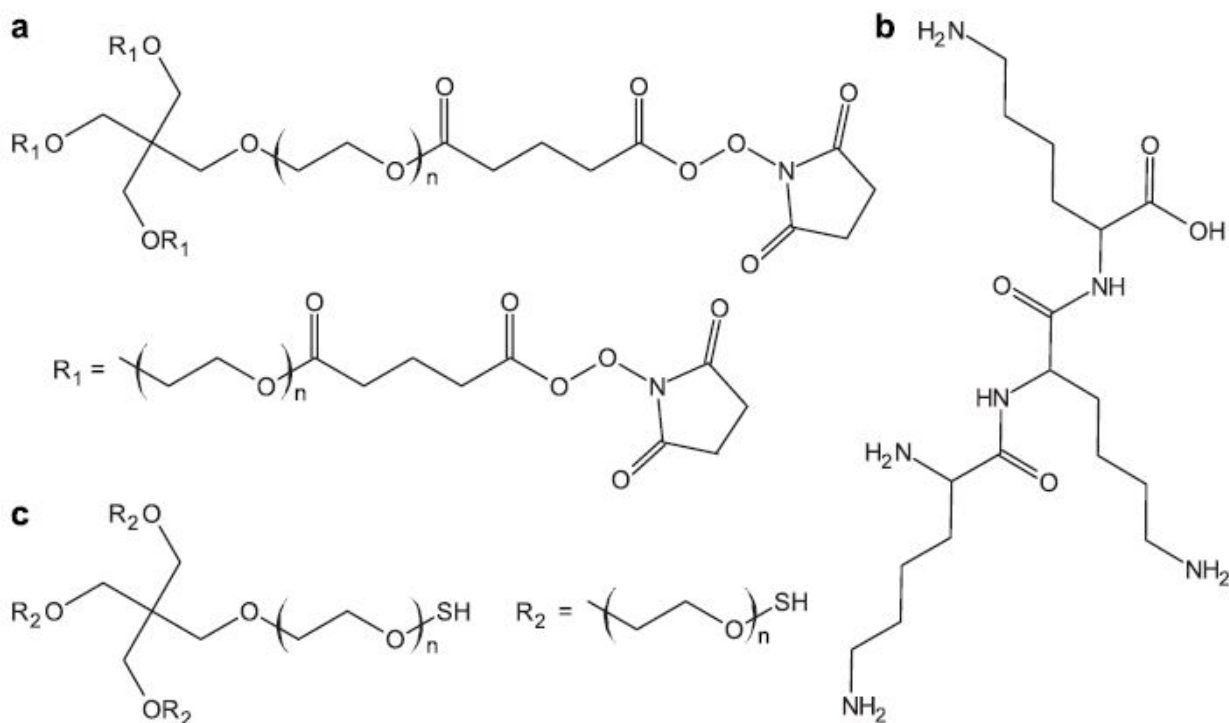


Рисунок 18. Химическая структура полимерных повязок на основе разветвленных ПЭГов

5.1.1.3. Полиуретаны

Полимерные противораневые полиуретановые повязки представлены в Таблице 6.

Для получения полимерной пленки на ране используется преполимер, содержащий изоцианатные группы. Они реагируют как с водой, так и с аминными группами биологической ткани. Для завершения реакции обычно необходимо около 25 минут. Так как система однокомпонентная, это значительно облегчает процесс использования полимерных повязок. Полимерная повязка биоразлагается на нетоксичные продукты, такие как полиолы, лизин.этанол, так что использование подобных полимерных повязок вполне безопасно.

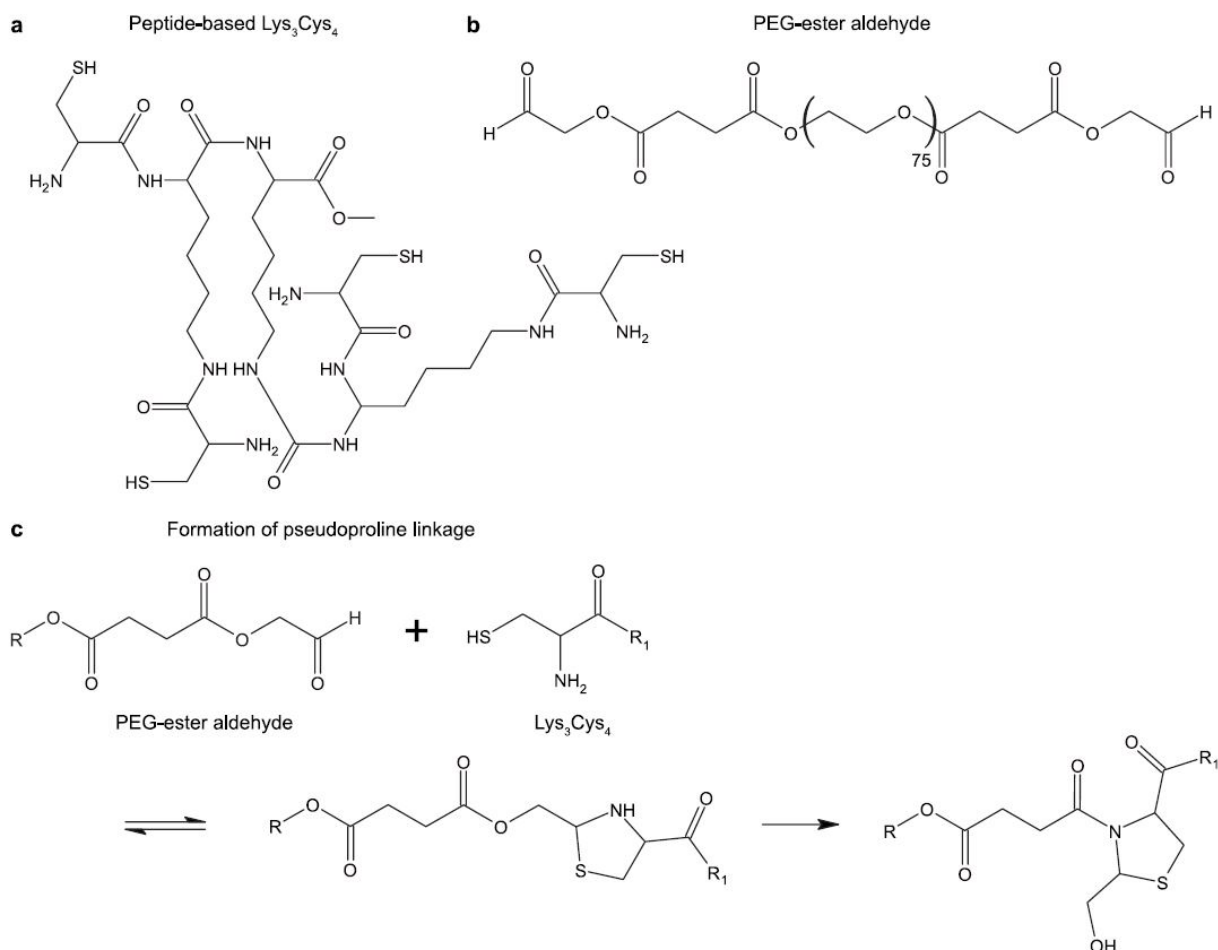


Рисунок 19. Реакции шивания полимерных материалов на основе ПЭГ с формированием гидрогелей

Таблица 6. Полимерные противораневые повязки на основе полиуретанов

Коммерческое название	Производитель	компоненты	применение
TissuGlu	Cohera Medical Inc.	Сверхразветвленный полиуретан сна основе лизина	Аппроксимация слоев ткани, где подкожные мертвые слои ткани существует между плоскостями тканей при абдоминопластике

Syls	Cohera Medical Inc.	Полиуретан с лизином сшиваемый триэтоксисиланом	Дополнение к стандартному закрытию желудочно-кишечного тракта
MAR-CUTIS (Flix)	Adhesys Medical	полиуретан	Только для местного применения, легко держать закрытыми края ран от хирургических разрезов

Клинические исследования показали, что при использовании подобных повязок в «мертвой» зоне между повязкой и раной могут скапливаться биологические жидкости, что вызывает необходимость хирургического шунтирования. Побочным эффектом этого является возникновение гематомы либо сыпь и покраснение. Преимуществом этих повязок является высокая эластичность, что, например, позволяет подобным повязкам при операциях на кишечнике выдерживать двойное давление перестальтики без нарушения функций кишечника. У клиентов не возникает никаких побочных реакций, в том числе нарушений анастомоза.

5.1.1.4 Полиэфир

Полиэфир, такие как полилактиды, полигидроксибутираты и им подобные являются биоразлагаемыми. При этом они имеют высокие механические свойства. Механические свойства полиэфиров сильно зависят от их химического строения и могут варьироваться в очень широких пределах. Механизм деградации полиэфиров включает в себя гидролиз и процессы, катализируемые энзимами. Хотя продукты разложения полиэфиров являются биосовместимыми, однако эти процессы приводят к росту кислотности, что может вызывать некроз тканей.

5.2. Полимерные противораневые повязки на основе белков

Природные белки также широко используются для изготовления полимерных противораневых повязок. Эти белки получают как непосредственно экстракций из крови человека, так и при переработке тканей животных, например, быков. Эти

системы работают как без применения добавочных химических реагентов, так и с использованием альдегидов и ГНС эфиров. В этот класс полимерных повязок входит фибриновый клей и системы на базе желатина и альбумина.

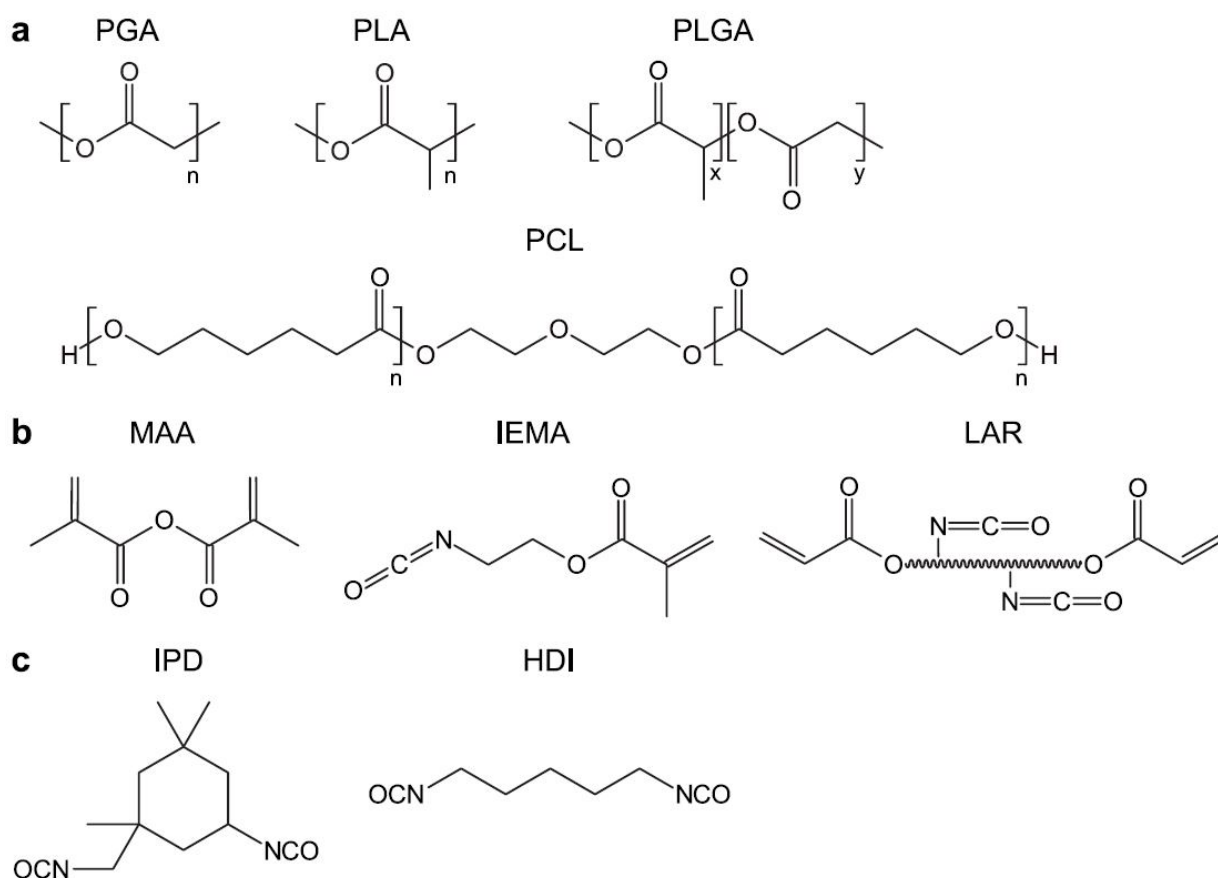


Рисунок 20. Химическая структура противораневых полимерных повязок на базе полиэфиров

5.2.1. Фибриновый клей

Использование этого реагента имеет длительную историю, которая началась еще в 1940 г., когда эта система стала применяться при трансплантации кожи. Однако как адгезионные свойства, так и механические качества фибринового клея очень плохие, в основном из-за низкой концентрации фиброгена. Поэтому его применение до 1970-х годов было весьма ограниченным. В это время были разработаны методы повышения концентрации фиброгена, что позволило ввести фибриновый клей в широкую медицинскую практику.

Фибриновый клей содержит набор веществ, включая фиброген, фактор XIII, тромбин в сочетании с высокой концентрацией ионов кальция. В этот клей часто

добавляют специальные компоненты для предотвращения формирования сгустков крови при контактах с ним. Существенным преимуществом этого клея является полная биоразлагаемость с отсутствием каких-либо побочных эффектов. Поэтому в хирургической практике он широко используется как гемостатический агент и герметик для живых тканей. Поэтому его используют в кардио-сосудистой хирургии для предотвращения кровотечения, как и в операциях на печени, поджелудочной железе и прочих внутренних органах. При операциях на легких он используется для ликвидации ран с проникновением внешнего воздуха. В нейрохирургии его используют при операциях для предотвращения вытекания спинномозговой жидкости.

Но и у фибринового клея есть определенные ограничения для использования. Это связано с тем, что многие болезни передаются с кровью, такие как, например, СПИД или гепатит. Передача этих болезней обусловлена присутствием в плазме крови белка фибрина.

Для повышения механических и адгезионных свойств фибринового клея в него могут добавляться другие белки, например, желатин.

5.2.2. Желатин

Желатин очень широко используется в полимерных противораневых повязках. В зависимости от метода денатурации молекулярный вес получаемого продукта может варьироваться в широких пределах. Так же как и коллаген, желатин является биосовместимым и биоразлагаемым. Его использование не приводит к каким-либо побочным эффектам. Поэтому желатин широко используется в медицинской и фармакологической практике. Для использования в качестве полимерных противораневых повязок в желатин обычно добавляют формальдегид или глутаровый альдегид. Используется и четырехкомпонентная смесь с добавкой резорцина. При этом перед использованием эту смесь необходимо нагреть до 40°C чтобы расплавить желатин. После этого реакция заканчивается за 2-3 минуты. Адгезионная сила этого состава сравнима с цианоакрилатами и гораздо выше, чем у фибринового клея. Этот состав используется при множестве хирургических операций, включая гастроэнтерологические операции, сосудистую хирургию и операции на легких. Полимерная повязка начинает деградировать через 56 дней, при этом через 188 дней от нее остается еще 80%. Но проблемой остается высокая токсичность этого состава. Формальдегид и глутаровый альдегид вызывают некроз тканей и являются канцерогенными в долгосрочной перспективе. Для исключения этого побочного эффекта используют другие сшиватели, такие как водорастворимый карбодиимид, генипирин или эпоксины.

В качестве сшивателей желатина используют ферменты, например, трансклутаминазу. Ее выделяют из бактерий и ее каталитическое действие не зависит от присутствия кальция.

5.2.3 Альбумин

Альбумин является основным белком плазмы крови человека (50-60% от общего содержания белка). Поэтому его потенциал как материала для полимерных противораневых повязок был оценен очень давно. Альбумин ответственен за множество физиологических функций, включая регуляцию осмотического давления, регуляция объема плазмы и транспорт физиологически-активных веществ и лекарств. Составы на основе альбумина имеют ряд преимуществ, включая высокую адгезионную силу и малое время гелеобразования. Его эффективность как материала для полимерных противораневых повязок была продемонстрирована во многих исследованиях. Так альбумин выделяют из органов быков, существует вероятность передачи инфекций и аллергических реакций.

5.3. Полимерные противораневые повязки на базе полисахаридов

Полимерные противораневые повязки создаются на базе таких полисахаридов как хитозан, альгинат, декстрин и гиалуроновая кислота. Так как они природного происхождения, они хорошо совместимы с биологическими тканями и не вызывают воспалительных реакций. Так как многие полисахариды устойчивы к гидролизу и высокостабильны при нахождении в живой ткани, для придания им биodeградируемости необходимо провести химическую модификацию. Некоторые виды полисахаридов, такие как хитозан, обладают антибактериальным действием. Это препятствуют воспалению покрываемой ими раны.

5.3.1. Хитозан

Хитозан получают из хитина, который присутствует в экзоскелетах ракообразных, моллюсков и насекомых. Хитин: это нерастворимый полисахарид, построенный из остатков N-ацетил-1,4-глюкозамина. Т.е. по своему строению он подобен целлюлозе, со всеми вытекающими из этого последствиями-нерастворимость, химическая инертность. При обработке крепкими щелочами при высоких температурах этот полимер превращается в хитозан. Хитозан нерастворим в воде, но растворяется в кислотах, образуя солевую форму.

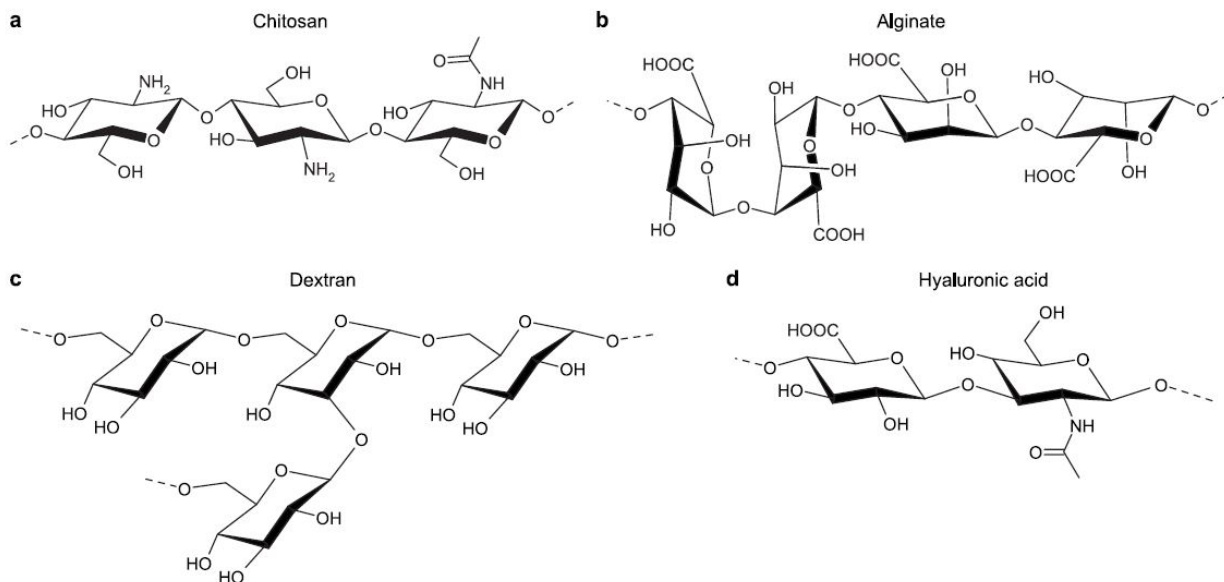


Рисунок 21. Химическая структура полисахаридов, используемых в полимерных противораневых повязках: хитозан (а); альгинат (б); декстрин (с); гиалуроновая кислота (d).

Растворимость хитозана определяется его происхождением (формы, выделенные из различных биообъектов, различаются), молекулярным весом и степенью ацилирования. Иной путь повышения растворимости хитозана связан с его обработкой янтарным или малеиновым ангидридом, лактобионовой кислотой или другими реагентами.

Важной особенностью хитозана является антимикробная активность против многих микроорганизмов, таких как водоросли, бактерии, дрожжи и грибы. Механизм этого действия неясен, и предложенные объяснения часто носят спекулятивный характер. Эти свойства хитозана обуславливают широкое применение его в качестве бинтов, шовного материала и бандажей. При использовании в полимерных повязках в качестве сшивателя для хитозана используют альдегиды и изоцианаты. Хитозан используется и как гемостатический агент, как кровеостанавливающее средство и покрытие с заживляющим эффектом.

5.3.2. Альгинат

Альгинат: это полисахарид, получаемый при переработке бурых водорослей. При сшивании различными методами альгинат образует гидрогели с широким набором свойств. Благодаря их низкой токсичности, биосовместимости и низкой цене эти гидрогели находят широкое применение. В качестве обычного сшивателя выступают ионы кальция. Еще одним преимуществом альгината является подобие его структуры строению внеклеточных мембран, что значительно повышает

биосовместимость материалов на его основе. Как и хитозан, альгинат наиболее часто используется для внешних повязок. Быстрое набухание альгината в биологических жидкостях способствует очищению раны и препятствует как бактериальному заражению, так и способствует заживлению раны. Альгинат является биологически инертным, в организме он разлагается благодаря действию энзимов. Так как гидрогели альгината сшиваются двухвалентным кальцием, при отмывке этих ионов слабыми кислотами гель разрушается, и повязка смывается с раны. Правда, при высоком молекулярном весе альгината полного смыва достичь не удастся.

Для использования в качестве полимерных противораневых повязок альгинат часто окисляют. Типичная процедура связана с использованием периодата натрия. В процессе окисления разрушаются углерод-углеродные связи у цис-диолильного фрагмента, что приводит к появлению гидролитически лабильных связей. При окислении возникают альдегидные группы, что приводит к повышению адгезии полимерных противораневых повязок.

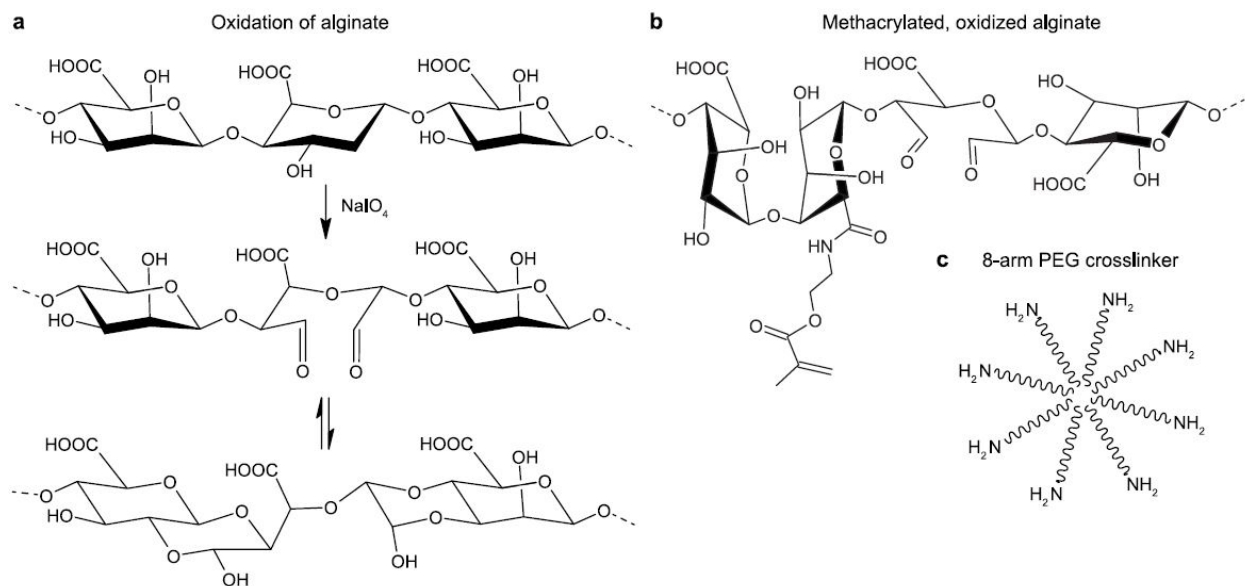


Рисунок 22. Схема окисления альгината для использования в противораневых повязках

Альгинатные материалы используются в качестве гемистатических агентов. Если альгинатный гель сшит ионами кальция, при контакте с кровью он экстрагирует из нее ионы натрия, замещая их на кальций, что способствует свертываемости крови. Для подобных применений были разработаны микросферы, содержащие альгинат, хитозан и коллаген. Этот состав набухает до 300%, при контакте с кровью способствует быстрому образованию поверхностной корочки на ране.

5.3.3. Декстран

Декстран-это полисахарид из остатков глюкозы с набором разветвлений. Этот полисахарид обладает высокой водопоглощающей способностью благодаря наличию большого числа гидроксильных групп. Поэтому материалы на базе декстрана используют для увеличения объема крови при гиповолемии. Декстран препятствует агрегации тромбоцитов, что способствует разжижению крови. Поэтому декстран широко используется в медицине. Препятствием для его использования в качестве противораневых полимерных повязок является отсутствие в его основе подходящих функциональных групп. Поэтому для этого использования его окисляют, что приводит к появлению в его составе альдегидных групп. В комбинации с аминным сшивателем получается высококачественный материал.

Типичным сшивателем для декстрина являются полифункциональные агенты, например, восьмилучевой ПЭГ с аминными группами на концах лучей. Эта система применяется в офтальмологии, образуя прочное покрытие на глазе менее чем за минуту после смешивания компонентов. При этом механические свойства этого покрытия гораздо выше, чем у фибринового клея. При этом какого-либо токсического отклика не наблюдается. Биодegradация происходит тоже очень быстро (менее чем за 3 дня). Недостатком этой системы является то, что для создания прочной повязки требуется большое количество вещества.

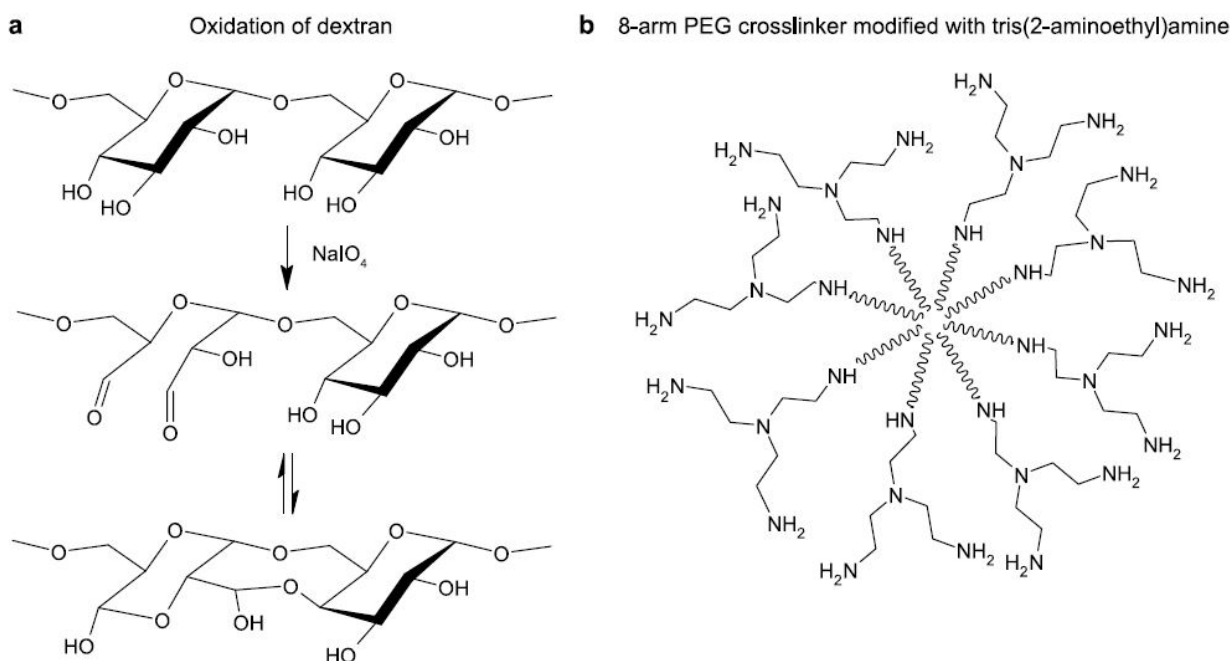


Рисунок 23. Схема окисления декстрана для использования в противораневых повязках

Хотя модифицированный декстран используется в комбинации с сшивателем, он может использоваться и как однокомпонентная система. Для кровеостановки специальные губки изготавливаются просто из окисленного декстрана. Благодаря высокой сорбционной емкости и большим порам (30-50 мкм) эти губки широко используются для предотвращения кровления ран. Это происходит вследствие изоляции раны и образования корочки на ране. При этом губка хорошо удерживается на ране.

Полимеры, содержащие amino-группы, такие как хитозан, полилизин и желатин также используются как сшиватели для окисленного декстрана.

5.3.4. Гиалуроновая кислота

Гиалуроновая кислота это анионный несulfированный полисахарид из семейства глюкозаминоглюкана. Это вещество присутствует в тканях млекопитающих. Эта кислота одно из самых гидрофильных веществ в природе, ее водопоглощающая способность очень высока. Часто гиалуроновую кислоту рассматривают как природный увлажняющий крем. Основные биологические функции гиалуроновой кислоты включают в себя регулирование вязко-эластических свойств биологических жидкостей, таких как суставной синовиальной и глазного стекловидного тела, регулирование водопоглощения биологическими тканями и транспорт воды. Гидрофильная природа этого материала в комбинации с биосовместимостью и неиммуногенностью обеспечивает ему широкое использование в клинической практике. Это вещество используют при лечении артрита как материал инъекций, в качестве полимерных противораневых повязок и при хирургии глаза для закрытия разрезов. Кроме того, как природный материал эта кислота стимулирует рост клеток и тем самым заживление раны.

Биодеградация гиалуроновой кислоты происходит под действием энзимов. Хотя продукты биодеградации нетоксичны, в определенных случаях они могут вызывать воспалительную реакцию. Материалы на базе гиалуроновой кислоты обладают низкими механическими свойствами, так как они быстро набухают и легко подвержены биоразложению. Поэтому этот материал подвергают химической модификации и используют в комбинации с химическим сшивателем.

Существует много методов химической модификации гиалуроновой кислоты. Она содержит такие группы как гидроксильные, карбоксильные и NHCOCH_3 . Для химической модификации наиболее удобны карбоксильные группы.

Благодаря высокой гидрофильности и большой поглощающей способности материалы на основе гиалуроновой кислоты часто используют как кровеостанавливающие повязки. Эти материалы модифицируют серотонином. Серотонин действует как медиатор свертывания крови.

5.2. Материалы из живой природы

Сложные условия жизни в окружающей среде заставляют организмы разрабатывать весьма оригинальные средства защиты и регенерации, химия которых чрезвычайно многообразна. Например, морские мидии и слизи вырабатывают секрет для закрытия раковин на основе белков, адгезивные свойства которого очень высоки. Гекконы создают микрольеф лапок, позволяющий им легко подниматься по вертикальной поверхности. Свойства паутины хорошо известны. Вдохновленные этими успехами природы, исследователи разрабатывают инновационные типы противораневых полимерных повязок. Ниже мы рассмотрим несколько подобных примеров.

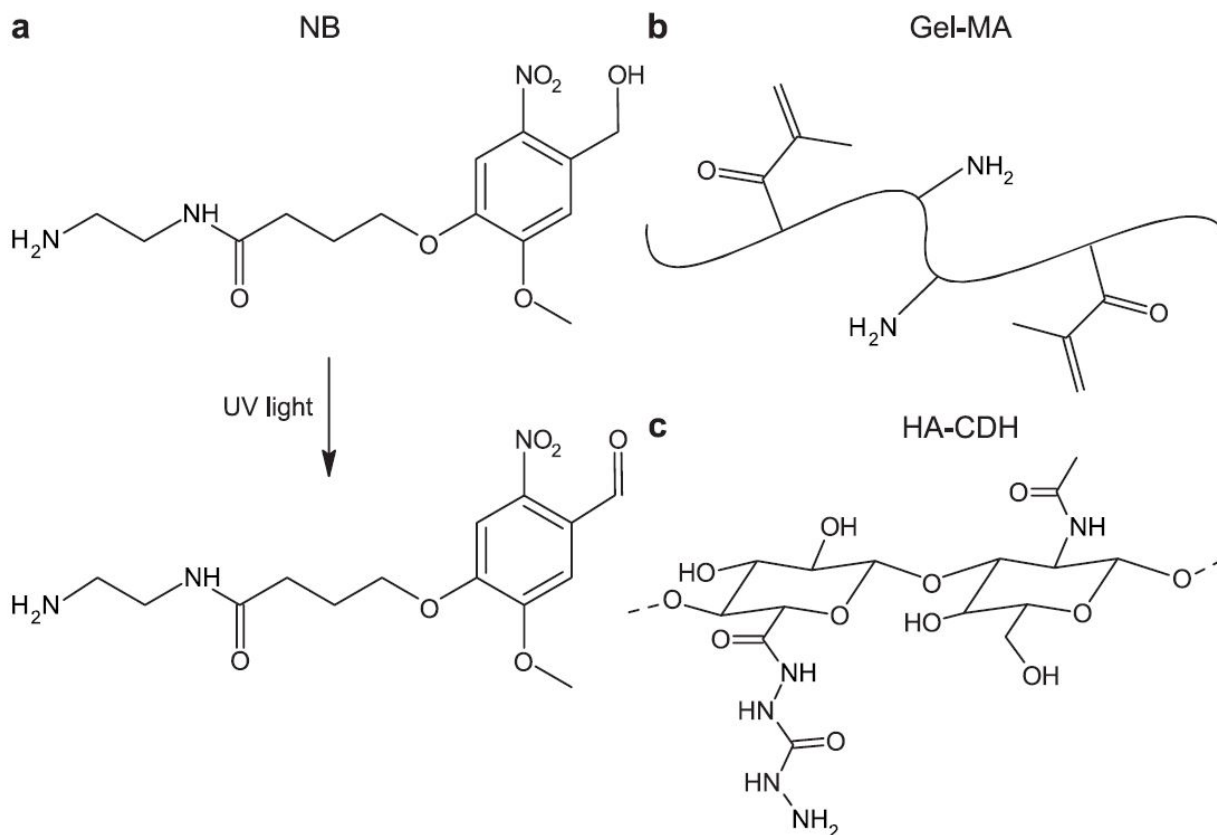


Рисунок 24. Процесс создания полимерных противораневых повязок на базе гиалуроновой кислоты.

5.2.1. Мидии

Ракообразные моллюски, подобные мидиям, способны закрывать створки раковин с помощью высокопрочного гидрогеля на основе белков. Этот секрет способен склеивать даже такие материалы, как парафины и Тефлон. Пытаясь

понять действие механизма адгезии, ученые расшифровали состав секрета, выделив из него шесть различных белков. Оказалось, что столь великолепные адгезионные свойства связаны с присутствием 3,4-дигидроксифениламина, модифицированного тиразином. Химическая активность связана с тем, что при окислении (химическим путем или биохимическим с участием энзимов) этот фрагмент превращается в хинонную структуру, которая участвует в реакциях химической сшивки, в том числе с биологическими тканями. В результате этих взаимодействий белок образует твердую полимерную пленку, с высокой адгезией и устойчивостью к механическим воздействиям.

5.2.2. Слизняки

Тропический слизняк, известный как Черный арион, также использовался как базовый природный объект для разработки полимерных противораневых повязок. При нападении хищника этот слизняк выделяет многокомпонентный секрет, позволяющий с высокой адгезией прилипнуть к любой поверхности, включая металл. Секрет состоит из двух переплетенных полимеров: положительно заряженного белка и отрицательно заряженного гепараин сульфата (вид полисахарида). Этот полиэлектролитный гель содержит более 95% воды. Образованная пленка имеет очень высокие механические характеристики, выдерживает предельные деформации.

Вдохновленные этим примером из живой природы, ученые разработали полимерные противораневые повязки, работающие по этому принципу. Повязка состоит из комбинации ионного (альгинат) и ковалентно связанного (полиакриламид) гидрогеля, основой которого является хитозан. При смешении компонентов хитозан быстро мигрирует в структуру гидрогеля, что стимулируется электростатическими взаимодействиями. Гидрогель помещают на поверхность раны. С живой тканью взаимодействуют все компоненты гидрогеля, что обеспечивает высокую адгезию. Чтобы ее увеличить, используют несколько подходов. Например, в структуру полимеров вводят ГНС эфиры, которые способны реагировать с живой тканью. Кроме того, гидрогель и живая ткань оказываются противоположно заряженными. Прилипание развивается за несколько минут. Получаемая повязка может вытягиваться до двадцатикратного растяжения и имеет очень высокую адгезию. Полученное покрытие успешно применяется при операциях на сердце и для предотвращения кровотечений печени.

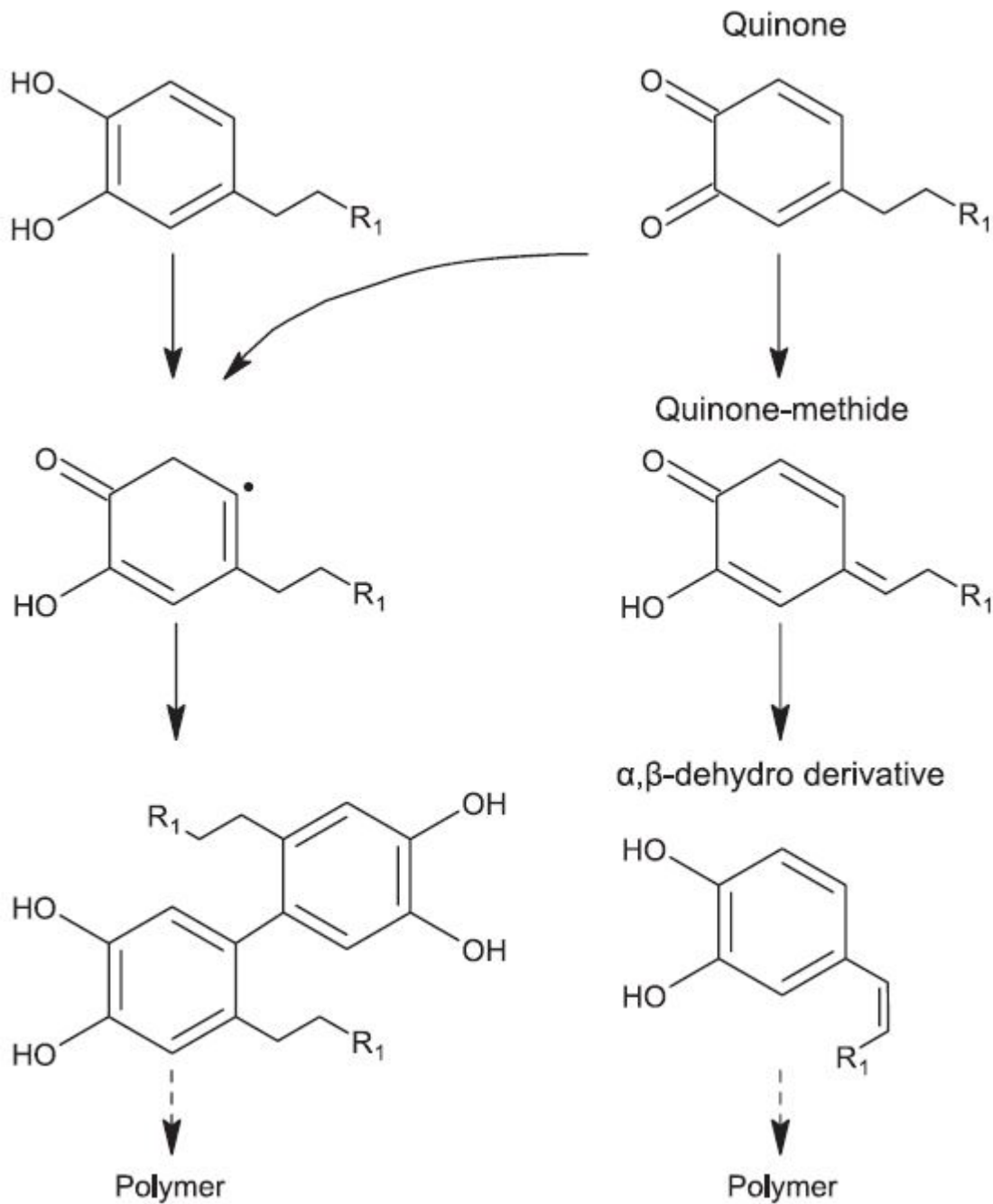


Рисунок 25. Процесс модификации полимера с созданием хиноидной структуры. Пригодной для использования в реакциях сшивки

5.2.1. Гекконы

Уникальная возможность гекконов (вид ящериц) ползать по вертикальному стеклу давно привлекала внимание ученых. Недавно эта загадка была разгадана, и открытый принцип используется при создании полимерных противораневых повязок. Геккон имеет миллионы белковых присосок на своей подошве. Каждая

присоска является наноструктурированным гидрогелем. Адгезия возникает за счет Ван-дер-Вальсовых взаимодействий и капиллярного эффекта.

Синтетический подход к созданию полимерных противораневых повязок основан на создании на поверхности полимера щетки наноразмерных гидрогелевых волосков. Проблемой остается то, что в сухих условиях адгезия падает. Для решения этой проблемы в гель добавляют реагенты, способные химически связываться с поверхностью живой ткани.

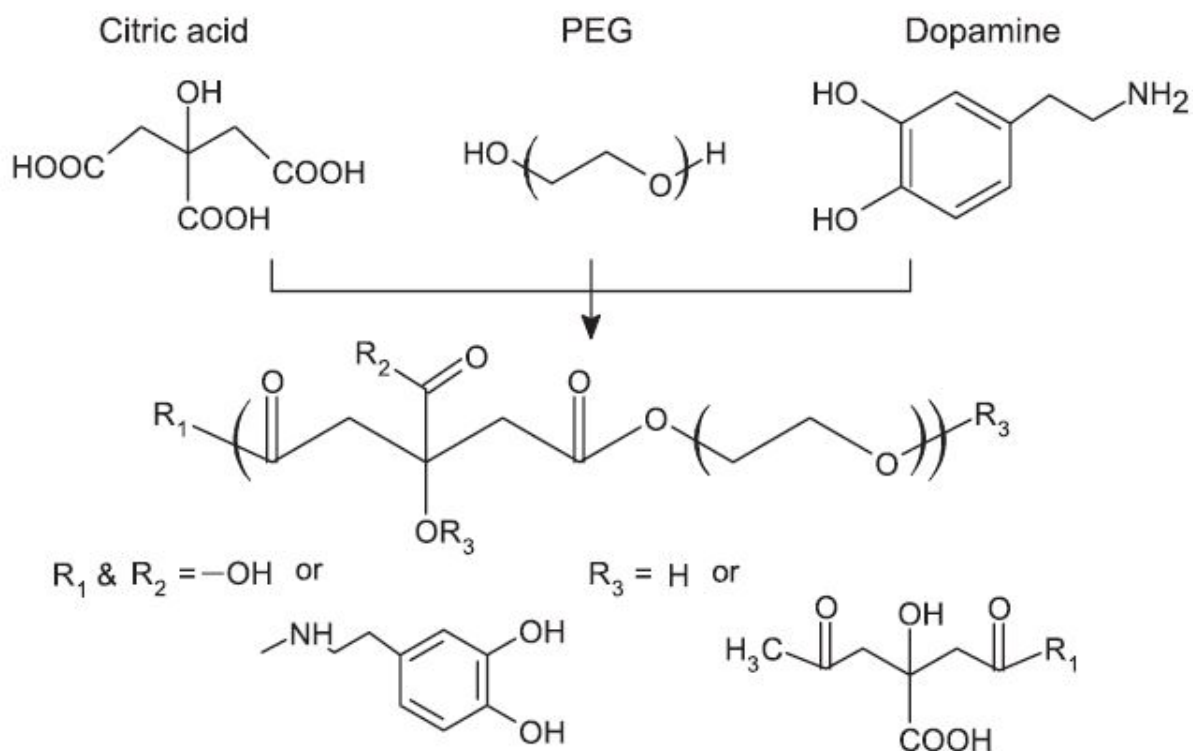


Рисунок 26. Пример химического процесса с использованием допамина для создания полимерного противораневого покрытия

5.2.2. Паутина

При создании паутины выделяется клеящий состав, который успешно работает как при высокой влажности, так и в сухих условиях. Гликлпротеины, основа этого клея, содержат высокий процент заряженных аминокислот, что позволяет удалять воду с контактной поверхности сразу после нанесения клея. По этому принципу созданы полимерные противораневые повязки на основе полиакриловой кислоты и ГНС эфира. При контакте с влажной поверхностью полиакриловая кислота быстро сорбирует поверхностную воду и быстро обеспечивает адгезионную связь с поверхностью, создав сетку водородных связей. Последующая реакция ГНС эфиров с аминными группами живой ткани обеспечивает надежное и сильное

связывание с поверхностью раны путем формирования ковалентных связей. Весь процесс занимает несколько секунд. Присутствие полиакриловой кислоты обеспечивает набухание до 10 раз. В зависимости от целей в которых используется эта полимерная повязка, в нее вводят желатин или хитозан. Желатин вводят для того, чтобы обеспечить быструю биодеградацию повязки (в течении нескольких дней). Хитозан же позволяет использовать повязку в течении нескольких месяцев. Созданные полимерные повязки используются при операции на сердце, легких и многих других внутренних органах, а так же для покрытия поверхности вводимых в организм приборов, например стимуляторов сердца.

5.2.3. Растения

Растения также подсказали много удачных решений при создании полимерных противораневых повязок. Удачным примером является плющ. Плющ, также как слива, вишня, абрикос, выделяет липкую желтую субстанцию с высокой адгезивной способностью. При склеивании со стеной часто быстрее разрушается стена, чем отрывается прядь плюща. В ходе исследований обнаружено, что клеящий эффект обеспечивают спираидальные наноразмерные белковые частицы. Эти частицы выходят из клея и проникают через поверхность подложки. Это обеспечивает механическое сцепление двух поверхностей. При испарении воды концентрация наночастиц возрастает, что увеличивает силу адгезии. К этому добавляются электростатические взаимодействия между белками клея и полисахаридами подложки.

Основываясь на этом принципе, были разработаны полимерные покрытия типа медицинского пластыря. Микрогель альгината и ПЭГ, усиленный наноразмерными частицами полиамина, наносится на поверхность полиуретана с цилиндрическими наноразмерными отверстиями. Перед использованием поверхность пленки смачивают раствором с ионами железа или кальция. При наложении на рану и надавливании микрогель проникает через отверстия к поверхности раны, альгинат и наночастицы входят с ней в контакт. Ионы кальция и железа способствуют образованию ионных и ковалентных связей.

Кроме механизма физической адгезии, растения содержат вещества, обеспечивающие химическое склеивание. Например, многие растения содержат галол, вещество с бензольным кольцом и тремя гидроксильными группами. Это и антиоксидант, и вещество, при введении в полимерную повязку способствующее высокой адгезии.

Вопросы для самоконтроля

1. Основные классы синтетических полимеров, используемых в качестве материалов для противораневых повязок
2. Основные классы природных полимеров, используемых в качестве материалов для противораневых повязок

3. Материалы растительного происхождения
4. Белковые материалы, используемые для противораневых повязок
5. Использование механизмов, предложенных в живой природе, для конструирования противораневых полимерных материалов

6. Применение полимерных повязок к конкретным органам и тканям

Свойства поверхности и физиологические особенности человеческих органов сильно различаются, что и определяет свойства применяемых для их лечения полимерных противораневых повязок. Например, предельная прочность различных биологических тканей варьируется от нескольких килопаскалей до сотен мегапаскалей. При использовании на сердце и легких они должны выдерживать многократные периодические нагрузки. Химические свойства поверхности и окружающих областей также весьма различны по кислотности, наличию энзимов и окисляющих агентов. Патология органа также является определяющим фактором для использования полимерных повязок. Поэтому глубокое понимание характера взаимодействия полимерной повязки с окружающей средой и биологической тканью является определяющим фактором для его успешного использования.

6.1 Кожа

Полимерные противораневые повязки чаще всего используются при лечении ран на коже. Кожа несет многочисленные физиологические функции: служит барьером против проникновения микроорганизмов и патогенов, защищает от действия химических веществ, предохраняет от физических воздействий. Раны на коже случаются часто. Традиционно рану изолируют марлевым бинтом. Подобная повязка плохо удерживается на коже, и часто необходимо использовать бандаж. Раны на коже могут зашиваться, либо скрепляться зажимами. Но все эти методы имеют ограничения, плохо закрывая рваные раны.

Полимерные повязки в этом случае имеют ряд преимуществ, в частности, простоту использования и легкость закрепления на ране. Конечно, подобные повязки должны быть оптимизированы по свойствам, включая адгезию при кровлении и эластичность. Цианоакрилатные полимерные повязки удовлетворяют большинству этих требований, хотя они дают токсичные продукты при биоразложении. Повязка удаляется раньше начала этого процесса.

Повязки на основе альгината и хитозана используются в форме гидрогеля. Это обеспечивает оптимальные условия для заживления раны. При введении специальных добавок эти гели получают антимикробные свойства. Следует

учитывать, что рН кожи составляет 4-6, т.е. является кислым. Это влияет на кинетику отверждения полимерной повязки.

6.2. Сердечно-сосудистые ткани

Эти ткани обеспечивают циркуляцию крови в организме. Повреждения этих тканей приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям, таким как инфаркт миокарда, сосудистые язвы. Операции на сердце и сосудах, такие как коронарное шунтирование, внедрены в обычную лечебную практику. Сейчас разрезы при подобном хирургическом вмешательстве обычно зашивают. Однако эти методы недостаточно эффективны в прерывании кровления или закрытии разрезов. Поэтому часто вдобавок к ним используют полимерные повязки. Контроль за кровлением очень важен при хирургических операциях на сердце. Как кровеостанавливающий материал часто используют фибриновый клей. Правда надо учитывать, что эффективность этого материала сильно зависит от индивидуальной способности пациента обеспечить хорошую свертываемость крови. Другие полимерные повязки могут обеспечить только механическое прекращение кровотечения. Их эффективность не зависит от индивидуальных особенностей пациента, но определяется свойствами хирургического надреза.

6.3. Легкие

Легкие: это губчатый, насыщенный воздухом орган, обеспечивающий газообмен крови и воздуха. Повреждение легкого приводит к утечке воздуха из него, поэтому закрытие подобных повреждений есть основная задача клинической практики. Утечка воздуха из легких является основным послеоперационным осложнением при хирургии легких и является основной причиной длительного нахождения таких пациентов в клинике. Наложение швов на разрезы легких не может решить эту проблему. Поэтому в качестве полимерных повязок используются материалы на основе человеческого альбумина и ПЭГ производных, модифицированных НГС эфирами. Иногда используют фибриновый клей и синтетические полимерные материалы.

6.4. Желудочно-кишечный тракт

Желудочно-кишечный тракт играет основную роль в усвоении пищи и выводе непереваренных остатков. Основной послеоперационной проблемой является расхождение анастомозов. Проблема с наложением швов возникает из-за множественности порезов. Поэтому широко используются полимерные покровные

материалы. В этом качестве используются фибриновый клей, производные коллагена, желатина, повязки на базе цианоакрилатов и ПЭГов. Фибриновый клей эффективен в закрытии порезов, но он не обеспечивает достаточное заживление ран. Кроме того, он отрицательно влияет на иммунную систему. Цианоакрилаты и производные альбумина обеспечивают надежное закрытие порезов. Но проблемы вызывает высокая токсичность продуктов их разложения. Коллагеновые салфетки используются в комбинации с фибриновым клеем. При этом коллаген обеспечивает механическую устойчивость повязки, а фибриновый клей достаточную адгезию.

При разговоре о желудочно-кишечном тракте важно учитывать присутствие в нем бактериального заселения. Бактерии приводят к быстрой биодеградации многих материалов полимерных противораневых повязок. Поэтому при лечении их использование должно сочетаться с применением антибиотиков.

Патологическое состояние биологических тканей является основной причиной, определяющей разработку новых типов противораневых полимерных повязок. При этом определяющим являются различия между здоровой и поврежденной тканью. Целью этих материалов является способность стимулировать заживление раны и позволять контролировать текущее ее состояние. Новые функции полимерных повязок включают в себя транспорт лекарств и клеточного материала к ране, осуществлять механическое стимулирование процесса заживления, позволять выполнять сенсорный контроль состояния раны. Ниже дан краткий обзор подобных потенциальных возможностей.

6.2. Эффекты имеющейся патологии

Определенные успехи в этой области в последнее время были получены при лечении воспалительного колита и рака толстой кишки. Адгезивная сила материала на базе декстрана и сверхразветвленного ПЭГа примерно на 60% меньше к воспаленной ткани относительно живой. Схожий эффект наблюдается в случае опухолей. Что касается ран, то биологические ткани в этой области находятся в провоспалительном состоянии. Это приводит к тому, что в этих областях концентрируются иммунные клетки, что приводит к росту активного кислорода, соединенного с биологически активными молекулами. В случае белкового материала полимерных повязок это приводит к деградации основной цепи этих полимеров. Все это ведет к быстрой деградации материалов на базе фибринового клея, желатина и альбумина.

Воспалительные процессы также меняют кислотность тканей. Так как окружение опухолей имеет повышенную кислотность (рН 6,5-7,2), что связано с повышенным гликолитическим метаболизмом и кислотной реакцией иммунных клеток. Потеря крови при травме или хирургической операции ведет к гипоксии, что приводит к переходу на аэробный метаболизм, что также ведет к повышенной

кислотности среды. Повышенная кислотность ускоряет гидролитический распад полимерных материалов и ведет к росту их набухания, что отрицательно сказывается на механических свойствах полимерных повязок. Повышенная кислотность уменьшает скорость полимеризации, что отрицательно сказывается на формировании покровных раневых покрытий.

6.3. Разложение на месте и отлипание

Разработка новых материалов требует придания им быстрой способности разлагаться на ране и отлипнуть от нее. В настоящее время этот подход основывается на придании полимеру способности к биоразложению. Гидролизу либо разложению с помощью энзимов. Это способствует быстрому разложению полимерных покрытий, однако этим процессом сложно управлять. Требуется, чтобы разложение стартовало только после заживления раны. Этого можно достичь, если процесс разложения повязки стартует после облучения светом. Для этого в полимерный материал вводят фрагменты азобензола, спирибензопирена, кумарина.

Обратимая адгезия полезна при закреплении имплантов. Этого удастся достичь при использовании сополимеров полиакриловой кислоты, поливинилового спирта с фрагментами НГС эфиров.

6.4. Транспорт лекарств и клеточного материала

Полимерные материалы противораневых повязок должны обеспечивать эффективный транспорт лекарств и клеточного материала к ране. Этого удастся достичь различными методами. Высвобождение активных компонентов лекарств из полимерного материала можно обеспечить сменой кислотности среды, фотооблучением или механическим воздействием.

Вопросы для самоконтроля

1. Принципы подбора полимерных материалов в соответствии со свойствами конкретных органов
2. Особенности подбора материала для противораневых повязок в условиях повышенных механических нагрузок
3. Особые требования для противораневых повязок, используемых при хирургии сердца и легких
4. Особенности, которые следует учитывать при терапии сосудов
5. Особые условия пластической хирургии
6. Печень, как кроветворный орган, и особенности ее терапии
7. Использование фотоотверждения при терапии внутренних органов

7. Заключение

За последние несколько десятилетий было получено много разнообразных типов полимерных противораневых повязок. Нашедших широкое применение в клинической практике. Тем не менее, потенциал развития этой области полимерной химии очень велик. Наиболее важное применение этих материалов связано с предотвращением кровотечения из травматических и хирургических ран, предотвращения потери воздуха легкими. Основные задачи для будущего развития этих материалов связаны с получением продуктов достаточной адгезионной силы, что позволит полностью исключить использование в медицинской практике шовных материалов и механических зажимов.

Рекомендуемая литература

1. Фармакология, под ред. А.А. В.В. Тарасова; Учебник. Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова, 2021, 771 с.
2. Глухов А.А., Андреев А.А.Болотских В.И., Баев С.И. Основы ухода за хирургическими больными. [ГЭОТАР-Медиа](#), 2022, 288 с.
3. Татаринский В.Е., Басова А.А. Хирургический инструментарий. [ГЭОТАР-Медиа](#), 2022, 284 с.
4. Марычев С.Н., Калинин Б.А. Полимеры в медицине. ВлГУ, 2020, 68 с.
5. Л.А.Максанова, О.Ж.Аюрова Полимерные соединения и их применение: Учебное пособие.-Улан-Удэ: изд.ВСГТУ, 2020- 68с.

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 мембрана

13. Влияние материала на тканесовместимость
14. Пломбировочные материалы
15. Адгезионная сила
16. Методы полимеризации
17. Механическая устойчивость полимеров к нагрузкам
18. Влияние энзимов на стабильность полимеров
19. Реакции аминов
20. Структура белков
21. Реакции альдегидов
22. Токсические свойства альдегидов
23. Канцерогенность полимерных материалов
24. Иммунный ответ на инородное тело
25. Природа иммунитета
26. Кислотно-основные свойства среды
27. Кислотно-основные свойства биологических тканей

Зуев Вячеслав Викторович

ПОЛИМЕРНЫЕ ПРОТИВОРАНЕВЫЕ ПОВЯЗКИ

Учебное пособие

В авторской редакции

Редакционно-издательский отдел Университета ИТМО

Зав. РИО

Н.Ф. Гусарова

Подписано к печати

Заказ №

Тираж

Отпечатано на ризографе

Зуев Вячеслав Викторович

Полимерные противораневые повязки

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, литер А