

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
СОВЕТА МИНИСТРОВ СССР
ПО НАУКЕ И ТЕХНИКЕ**

**АКАДЕМИЯ НАУК
СОЮЗА СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК**

ВСЕСОЮЗНЫЙ ИНСТИТУТ НАУЧНОЙ И ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ



ИТОГИ НАУКИ И ТЕХНИКИ

СЕРИЯ

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ
ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

Том 10

ВЫПУСКИ И ТОМА СЕРИИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ РАНЕЕ:

- Высокомолекулярные соединения. 1969. М., 1970 (том 1)
Химия и технология высокомолекулярных соединений. М., 1971 (том 2)
Химия и технология высокомолекулярных соединений. М., 1971 (том 3)
Химия и технология высокомолекулярных соединений. Том 4. М., 1973
Химия и технология высокомолекулярных соединений. Том 5. М., 1974
Химия и технология высокомолекулярных соединений. Том 6. М., 1975
Химия и технология высокомолекулярных соединений. Том 7. М., 1975
Химия и технология высокомолекулярных соединений. Том 8. М., 1976

МОСКВА 1976

54164
X-46

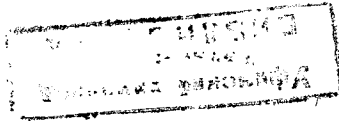
ИТОГИ НАУКИ И ТЕХНИКИ

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ
ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

Том 10

Редактор чл.-корр. АН СССР А. Н. Платэ

57295



МОСКВА 1976

СЕРИЯ

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР канд. хим. наук *В. В. Бондарь*
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА канд. хим. наук *А. Б. Нейдинг*
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ
канд. хим. наук *М. Б. Ибрагимова*

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: докт. биол. наук *Л. М. Броуде*,
докт. хим. наук *М. Е. Вольпин*, канд. хим. наук *Э. А. Гилинская*,
канд. техн. наук *Г. П. Головинский*, академик *М. И. Кабачник*,
чл.-корр. АН СССР *В. В. Кафаров*, академик *Я. М. Колотыркин*,
чл.-корр. АН СССР *В. Л. Кретович*, чл.-корр. АН СССР *Д. Н. Курсанов*,
канд. биол. наук *Н. С. Казанская*, канд. техн. наук *М. М. Мельникова*,
канд. хим. наук *Ц. Д. Осипенко*, канд. техн. наук *А. Л. Прогорович*,
чл.-корр. АН СССР *И. В. Торгов*, докт. хим. наук *Н. А. Фукс*,
Г. П. Харлампиди, канд. хим. наук *В. В. Шпанов*

Том 10 состоит из 5 обзоров.

В первом обзоре рассмотрены основные свойства биосовместимых полимеров и возможные области их применения.

Во втором обзоре обсуждено влияние на тромборезистентность таких характеристик полимеров, как шероховатость и текстура поверхности, смачиваемость, заряд, химическая структура и состав полимерного материала.

В третьем обзоре разбирается проблема создания лекарственных препаратов на основе синтетических полимеров.

В четвертом обзоре рассмотрены проблемы создания мембран медицинского назначения, методы исследования мембран и требования, предъявляемые медициной к мембранам из полимерных материалов.

Пятый обзор посвящен некоторым аспектам реконструкции двух видов кровеносных сосудов и компактной костной ткани. Обсуждаются основные виды реконструктивных операций кровеносных сосудов человека, в которых используются синтетические протезы.

Научный редактор чл.-корр. АН СССР *А. Н. Платэ*

© ВИНТИ, 1976

БИОСОВМЕСТИМЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

А. Б. Давыдов

Работами большой группы советских (Петровский, Вишне-вский, Шумаков, Даурова, Добрава и др.) и зарубежных исследователей в последние годы была доказана возможность широкого использования искусственных органов и тканей, что в свою очередь потребовало создания специальных синтетических материалов, учитывающих весьма специфические и жесткие требования [1—4].

Одна из первых проблем, которую надо было решать хирургам и создателям полимерных материалов, предназначенных для эндопротезирования, заключалась в создании биоинертных полимеров, т. е. полимеров, не оказывающих токсического воздействия на организм и не изменяющих своих физико-химических свойств под влиянием сред организма. К настоящему времени накоплен довольно значительный опыт по изучению этой группы материалов, в ряде случаев уже нашедших практическое применение в восстановительной хирургии [5—8] (искусственные кровеносные сосуды, протезы клапанов сердца, искусственные суставы и т. п.).

В качестве биоинертных полимеров, в наибольшей степени удовлетворяющих эксплуатационным требованиям, как показал опыт многих исследователей, используют полиолефины (полиэтилен, полипропилен поли-4-пентен-1, фторированные полиолефины (фторопласты), кремний — органические полимеры силоксанового типа, некоторые полиэфиры (полиэтилентерефталат, поликарбонат).

Все эти полимеры находят применение в технике и не являются материалами, созданными исключительно для медицинских целей. Возможность их применения в восстановительной хирургии связана в основном с получением особо чистых продуктов, не содержащих примесей, с минимальной полидисперсностью и физической однородностью. И хотя в настоящее время полимерные материалы, имеющиеся в распоряжении хирургов, еще не отвечают в полной мере всем

предъявляемым требованиям по указанным параметрам, значение имеющегося опыта по использованию таких материалов трудно переоценить.

В результате экспериментального изучения таких полимерных материалов наряду с установлением широких возможностей их использования была, однако, выявлена необходимость создания специальных материалов принципиально иной природы. Многочисленные исследования выявили в ряде случаев неблагоприятное воздействие на живой организм даже инертных полимеров. Детальные исследования [5] показали, что во многих случаях в живых тканях, непосредственно контактирующих с материалом, наблюдаются выраженные некротические изменения вне зависимости от природы высокомолекулярного соединения, что обусловлено в первую очередь нарушением обменных процессов и постоянным механическим воздействием чужеродного тела. Восстановительные процессы в травмированных тканях, находящихся в контакте с чужеродным телом, затруднены и зачастую сопровождаются дегенеративными изменениями в новообразованных тканях.

Указанные наблюдения послужили исходной концепцией создания и использования для восстановительной хирургии так называемых биосовместимых полимерных материалов, т. е. материалов, обеспечивающих постепенное совмещение с тканями организма и помещаемых в организм лишь на период восстановления функций тканей и органов. Такие материалы должны обладать способностью, в отличие от биоинертных, под воздействием биологических сред претерпевать деструктивные и метаболические превращения и постепенно замещаться тканями организма. В идеальном случае биосовместимые полимерные материалы должны временно выполнять функции утраченных в результате оперативного вмешательства тканей, не препятствовать их регенерации и после завершения этого процесса выводиться из организма в виде продуктов метаболизма. В процессе постепенного совмещения тканей с полимерным материалом ни он сам, ни продукты его биодеструкции не должны оказывать отрицательного влияния на окружающие ткани и организм в целом или, во всяком случае, это влияние не должно выходить за допустимые пределы.

Сфера применения биосовместимых полимеров чрезвычайно обширна [9]. Из биосовместимых полимеров можно изготавливать армированные и неармированные эластичные листовые материалы для замены дефектных стенок органов или даже целых полых органов, таких как трахея, пищевод. В сочетании с биоинертной основой эти полимеры могут быть использованы при создании искусственных сосудов. Из биосовместимых полимеров можно создавать различные соединительные элементы, позволяющие принципиально новым способом решать проблему соединения между собой отрезков полых органов

Таблица 1

**Возможные области применения биосовместимых полимеров
и изделий из них в медицине**

Раздел медицины	Вид оперативного использования	Вид материала или изделий
Хирургия внутренних органов и тканей	Замещение органов или тка- ней при их резекции Укрепление стенок полых ор- ганов Закрытие раневых поверхно- стей внутренних органов Заполнение послеоперацион- ных полостей Соединение резецированных тканей, герметизация анастомо- зов	Комбинированные протезы Сетки, пленки, листовые ма- териалы. Пленки, листовые материалы Пеноматериалы
Травмато- логия	Замещение дефектов костной ткани Соединение трубчатых отлом- ков с помощью интрамедуляр- ного введения соединительных элементов Склеивание костной ткани	Клеящие композиции Шовные рассасывающиеся материалы Композиции типа пломбиро- вочных для заполнения дефек- тов, в том числе — при исполь- зовании ультразвука. Соединительные элементы ти- па штифтов
Сердечно- сосудистая хирургия	Протезирование сосудов Укрепление мышечных стенок сердца Укрепление стенок сосудов, в том числе — лечение аневризм Склеивание сердечной мышцы и сосудов, герметизация анас- томозов	Клеящие композиции для костной ткани Комбинированные протезы сосудов Пленки, листовые материалы Пленкообразующие компози- ции, пенокомпозиции Клеящие композиции для мягких тканей
Офтальмо- логия	Соединение тканей при раз- личных хирургических опера- циях на органе зрения	Шовные рассасывающиеся материалы Клеящие композиции для мягких тканей
Стомато- логия	Соединение мягких тканей при хирургических операциях на тканях полости рта Соединение костных отлом- ков	Шовные рассасывающиеся материалы Клеящие композиции для мягких тканей
Производ- ство готовых лекарствен- ных форм	Лекарственные пленки. Ле- карственные мази Лекарственные средства про- лонгированного действия Микрокапсулированные ле- карственные препараты	Клеящие композиции для костной ткани Соединительные элементы в виде пластин, штифтов Основы из полимеров в виде пленок Гидрофильные основы мазей Полимерные матрицы для присоединения лекарственных препаратов Полимерные пролонгаторы Полимеры для оболочек мик- рокапсул

(сосудов, кишечника, пищевода), а также соединения их с протезами. Соединительные элементы в виде штифтов позволят заменить металлические штифты, применяемые сейчас для фиксации костных отломков и требующие повторных хирургических операций для удаления этих штифтов.

Применение вспенивающихся биосовместимых композиций для заполнения остаточных полостей в организме чрезвычайно перспективно при операциях на легких, для заполнения свищей, полостей эмпием (каверн) и в ряде других случаев. Такие композиции в виде жидкостей вводятся в полость с помощью шприца, бронхоскопа или другим способом, а затем вспениваются и отверждаются. В состав заполняющего полимера можно вводить рентгеноконтрастные добавки или специальные лекарственные препараты. Волокна из биосовместимых полимеров применяют в качестве шовных рассасывающихся нитей. Наконец, к биосовместимым материалам следует отнести чрезвычайно перспективные для применения в хирургии полимерные клеи. Интерес к клеям в медицине на протяжении последних лет неуклонно возрастает. Положительным свойством цианакрилатных клеев, применяемых сейчас широко для соединения мягких тканей организма, является присущая всем биосовместимым материалам способность постепенно рассасываться в тканях. Клеи можно применять как индивидуально, так и в сочетании с соединительными элементами из биосовместимых полимеров.

Биосовместимые полимеры могут применяться не только в восстановительной хирургии. На их основе созданы для лечения глазных болезней новые высокоэффективные средства в виде полимерных пленок, содержащих лекарственные препараты и помещаемых в конъюнктивальную полость глаза. Постепенно рассасываясь в слезной жидкости, они поддерживают концентрацию лекарственного препарата в окружающих тканях на требуемом терапевтическом уровне в течение десятков часов, что резко повышает эффективность лечения. Биосовместимые полимеры могут успешно использоваться в производстве и других терапевтических средств — в качестве основ лечебных мазей, материалов оболочек микрокапсулированных лекарственных препаратов, пролонгаторов лекарств в растворах и др.

Области применения биосовместимых полимеров в медицине иллюстрируются табл. 1.

1. ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В СИСТЕМЕ ПОЛИМЕР — ЖИВОЙ ОРГАНИЗМ

Как уже указывалось, биосовместимые материалы или изделия из них наряду с комплексом необходимых физико-механических и медико-биологических характеристик должны обла-

дать способностью постепенно замещаться тканями самого организма. Естественно, что необходимой предпосылкой реализации такого подхода является достаточно высокая регенераторная способность тканей, находящихся в контакте с полимером.

Процесс замещения полимерного материала тканями организма, строго говоря, включает два процесса: процесс разрушения самого материала и процесс восстановления (регенерации) ткани, скорости которых в идеальном случае должны между собой коррелироваться. При нарушении этого условия будут создаваться предпосылки замедления или даже прекращения регенерации или преждевременной потери функции синтетического материала.

Во временном аспекте эти процессы связаны с двумя периодами в «судьбе» полимерного материала: 1-й период, который можно условно назвать функциональным, и 2-й период — пассивным. Во время первого периода синтетический материал выполняет функции тканей организма, постепенно замещается ими в процессе регенерации. По времени первый период совпадает с временем регенерации тканей, после которой необходимость нахождения синтетического материала в организме, с точки зрения обеспечения его жизнедеятельности, отпадает. Во втором периоде существование материала связано, в основном, с процессами его биодеструкции и метаболизма. Второй период начинается несколько ранее окончания первого, поскольку часть полимерного материала подвергается биодеструкции в первом периоде, и образующиеся продукты деструкции вовлекаются в цикл метаболических превращений. Очевидно, что как длительность, так и направление течения процессов в 1-м и 2-м периодах во многом определяются химической природой и структурой исходного синтетического материала.

Во время первого, функционального, периода полимерный материал претерпевает процессы биодеградации, включающие в себя процессы физического разрушения материала под влиянием жидких сред, физико-химические превращения (набухание, изменение надмолекулярных структур, растворение и т. д.) и процессы биодеструкции, связанные с особенностью воздействия сред живого организма и вызывающие глубокие изменения химической структуры материала.

Процессы физического разрушения полимерного материала в организме, как результат функциональных нагрузок в условиях жидкой среды, по-видимому, подчиняются общим закономерностям разрушения твердых тел, детально изученных в работах ряда авторов [14, 67, 68 и др.].

Значительно более специфичными являются процессы физико-химических и деструктивных изменений, происходящих в полимерном материале под влиянием биологических сред, представляющих собой весьма сложные системы, содержащие

растворы солей, микроэлементов; ферментов, аминокислот, липидов, витаминов, гормонов, сахаров, а также клеточные образования (эритроциты, тромбоциты и др.) [10].

В ряде случаев содержание указанных компонентов колеблется в довольно широких пределах, что, в целом, крайне затрудняет установление механизма влияния жидкой среды на полимерный материал.

Принципиально процесс разрушения конденсированной фазы полимерного материала может осуществляться по следующим механизмам:

1. Растворение полимера без изменения молекулярной массы с образованием истинных или коллоидных растворов.

2. Деструкция полимера с образованием: а) низкомолекулярных веществ; б) макромолекулярных осколков, растворенных в водной среде.

3. Механическое разрушение и поглощение полимера микрофагами, как одно из основных следствий реакции организма на чужеродное тело.

Под воздействием жидких сред, во-видимому, могут реализоваться все три механизма, что сильно затрудняет оценку вклада каждого из них в общую кинетику биодegradации и прогнозирование поведения полимера в организме на основе исследований в модельных условиях. Особенно это относится к изучению третьего механизма, который практически может быть косвенно оценен лишь на основании эксперимента на живом организме.

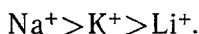
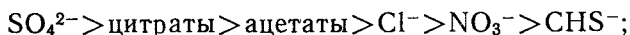
1.1. Растворение полимера без изменения молекулярного веса

Реализация этих процессов применительно к материалам медицинского назначения может иллюстрироваться, по-видимому, лишь на отдельных примерах и связана не столько с материалами для эндопротезирования, сколько с полимерными носителями лекарственных средств (лекарственные пленки, оболочки дражированных лекарственных препаратов и т. п.), имеющими короткий функциональный период (от нескольких десятков минут до суток).

Процесс растворения полимера в жидкой среде, в данном случае в водных растворах, содержащих неорганические и органические соединения, подчиняется основным закономерностям диффузии среды в конденсированную фазу, сольватации макромолекул полимера молекулами растворителя и десорбции раствора полимера из конденсированной фазы. Указанные закономерности хорошо изучены применительно к различным материалам [11—13].

Следует, однако, указать, что установленные зависимости приобретают весьма сложный вид для реальных полимерных

систем, поскольку детальное изучение кинетических явлений в системе «полимер — растворитель» выявило значительное количество факторов, вносящих существенные коррективы в указанные зависимости [15] (влияние кристаллической фазы, степени ориентации, возможности образования кристаллосольватов и жидких кристаллов и др.). Кроме того, на процесс диффузии жидкой среды в полимер заметное влияние оказывает растворенное в ней вещество [14, 16]. Так, количество прорифундировавшей жидкости и скорость ее проникновения сильно зависят от природы ионов, растворенных в ней, и уменьшаются в рядах:



Обратная диффузия высококонцентрированных растворов полимеров в жидкую среду также связана со многими параметрами как самих растворов, так и среды (состояние набухшего геля, конформационные особенности клубков макромолекул, их гибкость и др.) [14, 19].

1.2. Деструкция полимерных материалов под воздействием сред организма

В отличие от простого растворения гидролитическое разрушение полимерных материалов, по-видимому, является основным процессом биодеструкции. Это связано, в первую очередь, с высокой химической активностью жидких сред организма, наличием в них разнообразных биологических катализаторов (ферментов), длительностью контакта полимера с живым организмом. Наличие в организме сред от сильно кислых до щелочных создает предпосылки весьма разнообразных гидролитических превращений в полимерных материалах.

Процессы гидролиза высокомолекулярных соединений, происходящие под влиянием ионов H^+ и OH^- , достаточно хорошо изучены на примерах полимеров различной природы [20—23]. Гидролитическая деструкция может сопровождаться гидролизом боковых цепей и функциональных групп, а также разрушением связей в основной цепи полимера.

Концентрация гидролизующего реагента (жидкой среды организма), оказывающая влияние на скорость гетерогенного гидролиза, как и в случае простого растворения, определяется кинетикой сорбции среды в массу полимера и десорбции из него продуктов гидролиза [24—28]. Показано, что особенности физической структуры материала предопределяют скорость и глубину процесса гидролиза (наличие кристаллических областей, ориентации, микропористость наполнителя) [27]. Это обстоятельство, в наибольшей степени проявляющееся именно

при гетерогенном гидролизе, должно учитываться при прогнозировании свойств материалов для эндопротезирования. Так, установлено, что колебания геометрических размеров экспериментального образца вносят существенные коррективы в определяемые и рассчитываемые величины скорости гидролиза, расхождения в которых составляют до 100% при соответствующем колебании в оцениваемых величинах энергии активации этого процесса от 26,6 до 30,9 ккал/моль [27].

Наиболее заметное влияние на кинетику и направление течения процессов гидролитической деструкции, естественно, оказывает химическая природа полимеров. К сожалению, в настоящее время еще не накоплен достаточный объем экспериментальных данных о закономерностях биодеструкции различных классов полимеров.

Тем не менее, исследования отдельных аспектов поведения полимеров различного состава в модельных условиях, приближающихся к условиям сред живого организма, необходимые для понимания процессов биодеструкции, дают некоторую полезную информацию.

Установлен ряд количественных зависимостей гидролитической устойчивости различных полимеров, свидетельствующих о том, что природа боковых группировок в цепи линейных полимеров в значительной степени предопределяет скорость гидролитической деструкции. Одними из наименее устойчивых к щелочному гидролизу полимеров по боковым группам (при прочих равных условиях) оказались полимеры винилацетата [32] (табл. 2).

Таблица 2

Устойчивость карбоцепных гомополимеров к щелочному гидролизу по боковым группам

Гомополимер	Степень гидролиза (1 н. раствор NaOH, 25°), %, за 24 часа
Полибутилакрилат	10
Поли-2-этоксипропилакрилат	10
Поливинилкапратакрилат	25
Поливинилпропионат	53
Поливинилацетат	90

На примере карбоцепных сополимеров поливинилацетата показано, что в зависимости от соотношения и природы исходных компонентов устойчивость к гидролизу по боковым группам может колебаться в довольно широких пределах [32]. Наибольшее стабилизирующее влияние оказывает введение в цепь карбоцепного сополимера этиленовых группировок, наименее выражено это влияние в сополимерах с винилпропионатом.

Для строгого обоснования влияния структуры и состава гомополимеров и сополимеров различной природы на их устойчивость к гидролитическому воздействию различных сред данных, как уже указывалось, в настоящее время еще недостаточно. Одним из возможных факторов, оказывающих влияние на процессы гидролиза и, соответственно, на процессы биодеструкции, является так называемый «эффект соседа», т. е. влияние группировок, образовавшихся в результате предшествующей стадии реакции, с участием соседнего звена на протекание каждого акта последующего превращения данного звена. «Эффект соседа» может проявляться как в гомогенных, так и в гетерогенных условиях, в которых его влияние может регулировать стадию диффузии реагента в массу полимера.

Весьма интересные данные получены при исследовании гидролиза полимеров и сополимеров винилпирролидона [30]. Показано, что гидролиз его гомополимеров сопровождается образованием электрически заряженных функциональных групп в полимерных цепях, которые, однако, не оказывают тормозящего влияния на течение гидролиза, так как расстояние между карбоксильными группами и соседними лактамными группами достаточно велико, ионизированные группировки расположены далеко друг от друга вдоль цепи и практически не влияют на форму макромолекул. Вследствие этого кажущаяся константа скорости реакции гидролиза остается постоянной даже при глубоких степенях превращения (до 50% и более). В случае гидролиза сополимеров винилпирролидона с органическими кислотами отрицательно заряженные звенья возникают в непосредственной близости от лактамного кольца и значительно изменяют энергию активации гидролиза (табл. 3).

Таблица 3

Энергия активации E_a щелочного гидролиза лактамов

Лактам	E_a , ккал/моль
Поли-N-винилпирролидон	25±1
Поли-N-изопропилац-2-метилпирролидон	27±0,5
Сополимер винилпирролидона с малеиновой кислотой (68 : 32)	16±1

Накапливание электрически заряженных частиц в макромолекуле гидролизуемого полимера может изменять константы скорости и за счет изменения конформации макромолекул. Так, при гидролизе полиакриламида и его сополимеров установлены две стадии кинетического процесса гидролиза, границей между которыми является глубина превращения примерно в 40—50% [31]. На второй стадии процесс гидролиза протекает со скоростью примерно в 10 раз медленнее, чем в первой,

несмотря на близкие энергии активации. Это объясняется накоплением электростатически заряженных группировок в основной цепи, приводящих к распрямлению макромолекулярных клубков (табл. 4).

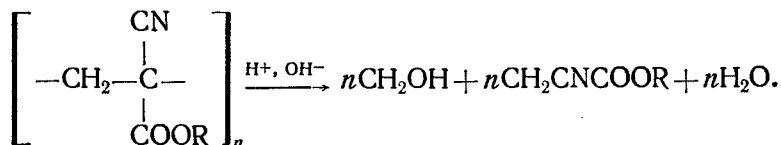
Таблица 4

Константы скорости щелочного гидролиза полиакриламида и его сополимеров

Полимер	Константа скорости K при температурах, °C			E_a , ккал/моль
	50	65	80	
I стадия				
Полиакриламид	1,2	2,5	—	14,16
Сополимер полиакриламида и винилпирролидона	2,02	4,94	—	14,5
II стадия				
Полиакриламид	0,13	0,32	0,77	13,71
Сополимер полиакриламида и акриловой кислоты	0,14	0,27	0,89	13,75

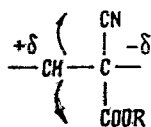
Влияние природы образующихся продуктов гидролиза на кинетику процесса, например, проявляется в локализации деструктивных процессов. Так, при изучении гидролиза полиэтилентерефталата в щелочной среде показано, что эта реакция протекает негетогенно в массе полимера: полимер подвергается гидролизу только с поверхности, на которой образуются ионизированные, отрицательно заряженные карбокси-группы, «отталкивающие» атакующие группы OH^- [24].

Полимеры, образующиеся в результате гомополимеризации производных цианакриловой кислоты, весьма незначительно набухают в водных растворах и подвергаются постепенному гидролизу. В модельных условиях установлено образование формальдегида и цианацетата, что свидетельствует о возможности протекания процессов деполимеризации с образованием малотоксичных продуктов, метаболизируемых ферментными системами организма [57]. Вероятное течение процесса может быть проиллюстрировано схемой



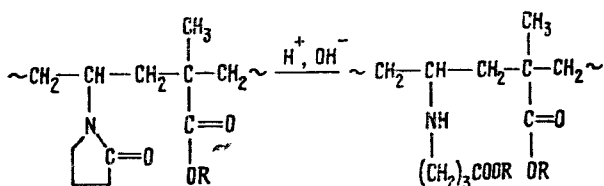
Сравнительно низкая устойчивость полицианакрилатов к гидролизу в модельных средах и, тем более, к воздействию сред

организма связана, очевидно, с наличием в макромолекуле сильно поляризованных группировок



снижающих энергию активации разрыва связей ---C---C--- в основной цепи.

По-видимому, таково же влияние группировок, возникающих на первой стадии гидролиза сополимеров винилпирролидона с акриловыми мономерами

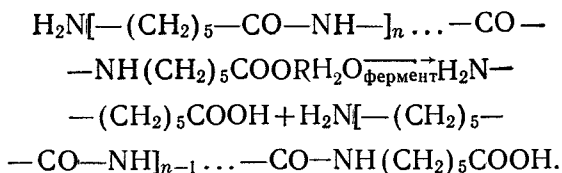


После достижения определенной степени гидролиза боковых группировок устойчивость основной полимерной цепи может снижаться до такого предела, что совместное воздействие жидких сред организма (воды, электролитов и ферментов) приводит к ее разрушению на макромолекулярные фрагменты меньшей молекулярной массы [66]. Удаление образовавшихся продуктов из зоны имплантации полимерного материала (его постепенное «рассасывание» в тканях организма) может быть объяснено повышением растворимости продуктов биодеструкции в жидких средах. Кроме того, уменьшение молекулярного веса полимера сопровождается снижением физико-механических характеристик материала (растрескивание, «фрагментация»), что приводит к ускорению диффузионных процессов, а также облегчает поглощение материала фагами.

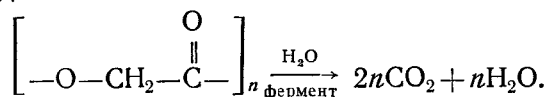
При наличии в основной цепи полимера гетероатомов процесс биодegradации еще более облегчается. Это обстоятельство обуславливает сравнительно быструю биодegradацию полиамидов, некоторых полиэфиров, природных белковых полимеров, полисахаридов. Под влиянием ферментных систем организма (амидаз, эстераз и др.) такие полимеры разлагаются на низкомолекулярные продукты, ассимилируемые организмом или удаляемые в виде метаболитов.

Например, поликапроамид под воздействием лейцинаминопептидазы претерпевает гидролиз по амидным связям, что, как показано в [69], может сопровождаться разрушением цепи полимера по закону случая, а также выделением низкомолеку-

лярных продуктов (аминокапроновой кислоты):



Следует подчеркнуть, что именно ферменты в наибольшей степени определяют глубину и направление биодеструктивных превращений. Так, под влиянием ферментных сред природные полисахариды, подвергаясь биодеструкции, поддерживают энергетические процессы жизнедеятельности организмов. Подобные им синтетические полимеры, например, полигликолиды (сложные полиэфиры гликолевой кислоты), усиленно изучаемые в последнее время, как возможные материалы для хирургических рассасывающихся нитей, вполне устойчивые к кислому и щелочному гидролизу в модельных средах, в организме подвергаются биодеструкции, разлагаясь до углекислого газа и воды:



Очевидно, что расширение наших знаний о механизме процессов биодеструкции и влиянии на них химической природы материалов, их структуры, особенностей биокаталитических систем и др. является необходимым условием разработки биосовместимых полимеров с регулируемыми сроками биодеградации.

К сожалению, в настоящее время многообразие рассмотренных выше факторов еще не позволяет осуществить вывод обобщенных кинетических зависимостей, характеризующих устойчивость материалов к воздействию биологических сред. Для этого необходимо проводить весьма длительные и трудоемкие исследования полимерных материалов в условиях непосредственного контакта их с тканями организма.

2. ПРИРОДА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БИОСОВМЕСТИМЫХ ПОЛИМЕРОВ

Физиологическая активность биосовместимых полимеров связана со вторым — пассивным — периодом пребывания полимеров в организме с образованием и выделением из них в окружающие ткани продуктов биодеструкции. Являясь чужеродными соединениями, указанные продукты удаляются из организма через выделительные системы, претерпевая, как правило, вторичные превращения, значительно изменяющие природу исходных продуктов. Естественно, что неперенным условием возмож-

ности использования синтетических полимеров для эндопротезирования является нетоксичность их как в исходном состоянии, так и в виде продуктов метаболизма. «Часто считают, — указывает Парк [33], что токсичны только синтетические химические вещества, а природные вещества безвредны. Это является заблуждением, если учесть огромное число и многообразие известных природных токсических веществ (змеиные яды, бактериальные и грибковые токсины, растительные алкалоиды, природные канцерогенные вещества). Как синтетические, так и природные чужеродные соединения обезвреживаются аналогичными ферментными реакциями, которые зависят от химической структуры соединения, а не от его происхождения. Опасность заключается в возможности производства таких синтетических токсических соединений, структура которых может не соответствовать ни одному ферментному механизму, и поэтому они не будут обезврежены».

Макромолекулярные продукты первичной деструкции полимерного материала, образующиеся под влиянием жидких сред организма в процессе его растворения или гидролиза, поступают в окружающие ткани (плазму крови, лимфу) в виде истинных или коллоидных растворов. Чужеродные соединения всасываются из крови в паренхиматозные клетки печени и транспортируются в виде продуктов метаболизма в желчь или в почки. Под влиянием ферментных систем организма чужеродные соединения, как правило, претерпевают метаболические превращения — гидроксילирование, восстановление, гидролиз и др. [33]. В зависимости от природы чужеродного соединения образуются различные вторичные метаболиты:

ароматическое гидроксילирование: $ArX^{[O]}HOArX$

ациклическое окисление: $RCH_3^{[O]}RCH_2OH$

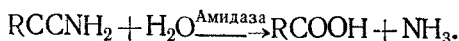
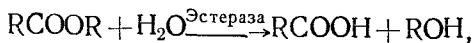
O-дезалкилирование: $ROCH_3^{[O]}ROCH_2O \rightarrow ROH + HCHO$

N-дезалкилирование: $RNHCH_3^{[O]}RNHCH_2OHRNH_2 + HCHO$

дезаминирование: $\begin{matrix} R \\ \diagdown \\ CHNH_2 \\ \diagup \\ R' \end{matrix} \xrightarrow{[O]} \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ C(OH)NH_2 \\ \diagup \\ R' \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ CO \\ \diagup \\ R' \end{matrix} + NH_3$

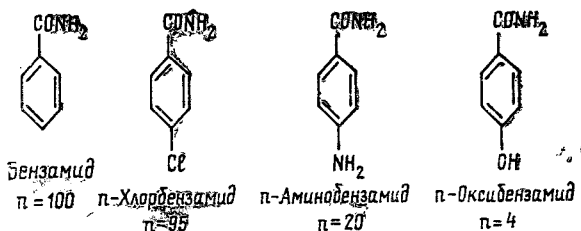
сульфоокисление: $RSR'^{[O]}[RS^+(OH)R'] \rightarrow RSOR' + H^+$

При восстановлении ферментными системами печени нитро- и азосоединения восстанавливаются до соответствующих аминов. Гидролиз сложноэфирных и амидных связей приводит к образованию соответствующих кислот, спиртов и аммиака [34].



Скорость гидролитической деструкции алифатических амидов оказалась зависящей от длины цепи алкильной группы, причем максимальная скорость гидролиза установлена для C_6 — C_7 -алкилов. Биологические катализаторы (ферменты) обладают высокой специфичностью, природа которой в настоящее время является предметом углубленных исследований. Именно благодаря специфичности ферментов осуществляются многочисленные тонкие превращения в белковых системах, связанные с жизнедеятельностью клетки и обуславливающие основные процессы метаболизма.

Кинетика гидролитической биодеструкции макромолекулярных соединений при прочих равных условиях обусловлена, таким образом, с одной стороны — структурой и химической природой продуктов биodeградации, образовавшихся в функциональном периоде нахождения полимеров в организме, и с другой — специфичностью ферментных систем организма. Например, была установлена заметная разница в скорости гидролиза полиамидов, содержащих пара- и мета-замещенные звенья. По-видимому, в данном случае гидролитическая устойчивость макромолекулярных систем аддитивно связана с гидролитической устойчивостью элементарных звеньев, которая во многом определяется природой и положением заместителя в ароматическом кольце. Например, в ряду бензамидов степень гидролиза в равных условиях может колебаться в широких пределах и составлять от 100 до 4 мол. % [33]:



Процесс метаболических превращений включает в себя, как правило, несколько стадий, в результате чего продукты метаболизма «деактивируются» белками, нуклеиновыми и жирными кислотами, билирубином и другими соединениями, содержащимися в крови, секретах печени, почек, желчи и других средах организма [35, 36].

Одним из важнейших моментов в судьбе биосовместимых полимеров, находящихся в организме, является процесс удаления из него продуктов биодеструкции полимеров — метаболитов. За исключением сравнительно ограниченных возможностей использования в качестве имплантируемых материалов таких природных полимеров, как полисахариды, некоторые материалы белкового происхождения и т. п., которые способны ассимилироваться живыми тканями, при создании или подборе син-

тетических полимеров следует исходить из необходимости обеспечения условий полного удаления продуктов биодеструкции материала из организма. В противном случае накопление этих продуктов в тканях и органах может быть причиной серьезных функциональных расстройств отдельных систем организма даже при отсутствии прямого токсического воздействия продуктов метаболизма как таковых.

Удаление чужеродных соединений осуществляется за счет их транспорта через различные барьерные мембраны организма, такие, как печеночная паренхима, почечный канальцевый эпителий, желудочно-кишечный эпителий, легочные и кожные мембраны. Специальные исследования на различных биологических мембранах показали, что несмотря на значительную разницу в природе мембран (от мембран теплокровных животных до водорослей) процесс транспорта органических соединений, в том числе высокомолекулярных веществ, подчиняется общим закономерностям и осуществляется посредством четырех механизмов [37—40]:

1. Простая диффузия через мембрану в направлении градиента концентрации.

2. Фильтрация через водные поры в мембране.

3. Пиноцитоз (поглощение клеточной стенкой мембраны внеклеточного вещества).

4. Активный транспорт (требующий затраты энергии), при котором чужеродное соединение переносится через мембрану даже против градиента концентрации, с использованием веществ — переносчиков (медиаторов).

Последние два механизма связаны в основном с транспортом питательных веществ внутрь клетки и осуществлением обменных процессов клетки в условиях ее жизнедеятельности.

Основным механизмом, посредством которого чужеродные соединения транспортируются через мембраны, считается простая диффузия. Возможность применения для описания кинетики этого процесса закона Фика [33] ставится под сомнение рядом авторов [41], которые на значительном экспериментальном материале показали, что в реальных условиях наблюдаются заметные отклонения от теоретически рассчитываемых параметров. Указывается, что для описания процесса диффузии необходимо вводить коэффициент отражения Ставермана σ , учитывающий гидравлическую проводимость, коэффициенты распределения и трения вещества и другие параметры взаимодействия вещества со средой и мембраной, которые для макромолекулярных соединений связаны с молекулярным весом, природой и конформацией макромолекул:

$$\sigma = 1 - \omega V_s |Z_p - K f_{sw}| (f_{sw} + f_{sm}),$$

где ω — коэффициент проницаемости растворенного вещества, V_s — парциальный мольный объем вещества, Z_n — гидравличес-

кая проводимость, K — коэффициент распределения, f_{sw} — коэффициент трения вещества в воде, f_{sm} — коэффициент трения вещества в мембране.

Установлено, что проницаемость макромолекулярных соединений обусловлена в основном процессом диффузии их в толще мембраны и определяется коэффициентом распределения, зависящим от термодинамических характеристик вещества в воде и липидах:

$$K = e^{-\Delta E_{wl}/RT} = e^{-(\Delta H_{wl} - T\Delta S_{wl})/RT},$$

где ΔF_{wl} — изменение свободной энергии переноса 1 моля растворенного полимера из воды в липидную фазу, ΔH_{wl} и ΔS_{wl} — соответственно изменение удельной молекулярной энтальпии и энтропии.

Рядом работ показано, что в качестве модели липидной фазы могут использоваться серный эфир, оливковое масло и т. п. Количественное отличие K в липидных растворителях отражает различие в водородных межмолекулярных связях, а не в химической природе растворенных веществ [42–44].

Таблица 5

Изменение свободной энергии растворения (кал/моль) полимеров линейного строения, содержащих различные химические связи

Группировка	$\delta\Delta F_{wl} = (-\delta\Delta F_w + \delta\Delta F_l)$				$\delta\Delta F_w$	$\delta\Delta F_l$			
	Изобутанол	Эфир	Оливковое масло	Nitella		Изобутанол	Эфир	Оливковое масло	Nitella
—OH	1000	2100	2800	3600	—7000	—6000	—4900	—4200	—3400
—O—	600	1400	1400	800	—4000	—3400	—2600	—2600	—3200
—CO—	—	2100	2200	2500	—6100	—	—4000	—3900	—3600
—COOH	1100	1700	2800	—	—8600	—7500	—6900	—5800	—
—COOK	1200	1200	1400	1400	—5400	—4200	—4200	—4000	—4000
—CONH ₂	1700	4900	4800	6200	—	—	—	—	—
—NHCONH ₂ —	1900	5500	5300	7300	—	—	—	—	—
—C≡N	—	1100	—	—	—5800	—	—4700	—	—
—NH ₂	1100	3500	—	—	—6600	—5500	—3100	—	—
—CH ₂ —	—530	—670	—610	160	—370	—510	—500	—55	—450

Обозначения: w —вода, l —липид, $\delta\Delta F_w$ —удельная свободная энергия в воде, $\delta\Delta F_l$ —удельная свободная энергия в липиде; $\delta\Delta F_{wl}$ —разница в удельной свободной энергии при переходе вещества из воды в раствор бутанола, эфира, масла в мембрану.

В табл. 5 приведены величины свободных энергий растворения для линейных полимеров, определенные в воде и раз-

личных растворителях, характеризующих сродство макромолекул к липидам, а также в мембране водоросли «*Nitella*» в зависимости от природы химических связей группировок, входящих в макромолекулы [41, 42].

Данные, приведенные в табл. 5, позволяют оценить влияние химической природы макромолекул на процессы их диффузии через биологические мембраны с учетом термодинамических характеристик растворов полимеров: чем более положительна величина $\delta\Delta S_{wl}$, тем более эффективна группа в уменьшении коэффициента распределения K ; чем более отрицательна величина $\delta\Delta F_w$ или $\delta\Delta F_l$, тем более такая группа способствует растворимости в соответствующей фазе. В свою очередь, коэффициент распределения K связан с коэффициентом проницаемости P и коэффициентом диффузии D следующей зависимостью [33, 45]:

$$P = KD/d, \text{ где } d \text{ — толщина мембраны.}$$

Для подавляющего большинства полимеров линейного строения установлена эмпирическая зависимость между коэффициентом проницаемости P и величиной молекулярного веса M :

$$PM^{1.5}/K^{1.32} = \text{const.}$$

Для разветвленных полимеров коэффициенты распределения в липидных растворителях заметно отличаются от коэффициентов распределения в мембранах, и указанное выше соотношение становится неприемлемым [46, 47]. В этих случаях закономерности диффузии определяются, в основном, так называемым эффектом молекулярного сита [48]. Эти закономерности, полученные в модельных условиях, согласуются с результатами прямых исследований на живых организмах, в том числе — с использованием методов автордиографии [49]. В частности установлено, что в зависимости от геометрических размеров, конформации макромолекул продуктов биодеструкции и от баланса их гидрофильных и липофильных свойств, продукты метаболизма могут или легко удаляться через выделительные мембраны печени, почечных канальцев по механизму молекулярного сита, или подвергаться обратному всасыванию (реабсорбции) в кровь (почки), либо вовлекаться в процесс внутрипеченочной циркуляции, подвергаясь дальнейшим метаболическим превращениям под действием ферментов печени β -глокуронидазы, сульфатазы и др. Транспорт продуктов метаболизма по механизму ультрафильтрации ограничен размерами пор в мембране (для почечных мембран — порядка 4 А) [33]. В табл. 6 приведены данные по скорости выведения из организма флуоресцеиновых красителей различного молекулярного веса, характеризующей выделительные особенности мембран почечного эпите-

Степень выделения (% дозы) флуоресцеиновых красителей за 24 ч в зависимости от их молекулярного веса (введение красителей внутривенное)

Краситель	Молекулярный вес	Степень выделения красителя в мочу, %
Флуоресцеин	332	30
4,5-Дибромфлуоресцеин	490	4,6
4,5-Дийодфлуоресцеин	584	5,2
2,4,5,7-Тетрабромфлуоресцеин	648	3,9
4,5-Дибром-2,7-дийодфлуоресцеин	742	3,0
2,4,5,7-Тетрабром-12,13,14,15-тетрахлорфлюоресцеин	786	0

лия по отношению к модельным химическим продуктам различного строения [50]. Выбор в качестве моделей указанных соединений обусловлен тем, что они выделяются из организма, практически не подвергаясь процессу метаболизма.

Аналогичные данные были получены при исследовании транспорта химических соединений через печеночные разделительные мембраны [51]. Увеличение молекулярного веса растворенных веществ приводит к преимущественному удалению их в желчь и снижению реабсорбции (табл. 7).

Таблица 7

Степень выделения (% дозы) различных соединений в желчь за 24 ч (введение веществ внутривенно)

Соединение	* Молекулярный вес	Степень выделения в желчь, %
Гиппуровая кислота	179	0
4-Аминогиппуровая кислота	194	2
4-Амино-3-йодгиппуровая кислота	320	25
<i>n</i> -Аминофенилгликоуронид	285	0
4-Оксидифенилгликоуронид	346	58
4,4-Диоксидифенилмоногликоуронид	362	92

Как уже указывалось, процессом, конкурирующим с процессом выделения продуктов метаболизма через выделительные мембраны, является реабсорбция, величина которой обусловлена липидной растворимостью макромолекул, степенью их ионизации, а также связыванием продуктов биодеструкции молекулами белков в процессе конъюгации. Последняя зависит от ряда факторов, в том числе — от природы функциональных групп метаболитов [52]. Следует подчеркнуть, что образование белковых конъюгатов может проявляться

двойко: с одной стороны, соединения, даже обладающие хорошей липидной растворимостью, связанные с белковыми молекулами, транспортируются через выделительные мембраны замедленно по механизму простой диффузии. В табл. 8 приведены показатели скорости выведения из организма животного соединений, обладающих различной степенью связывания с белками сыворотки крови [33].

Таблица 8

Влияние степени связывания метаболитов белками крови на скорость выведения их из организма

Конъюгирующее соединение	Степень связывания белками, %	Скорость почечной экскреции, % от дозы за 1 ч
Салициловая кислота	78	4
Ацетилсалициловая кислота	61	4
<i>p</i> -Аминосалициловая кислота	47	33
Амид салициловой кислоты	44	67

С другой стороны, высокомолекулярные белковые конъюгаты чужеродных соединений выделяются в желчь в значительно большей степени путем активного транспорта, что особенно заметно сказывается на транспорте метаболитов с молекулярным весом более 300 [51].

3. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ СВОЙСТВ БИОСОВМЕСТИМЫХ ПОЛИМЕРОВ В ПРОЦЕССЕ ИХ РАЗРАБОТКИ

Анализ вышеприведенных данных позволяет выделить две главные задачи, неразрывно связанные с созданием биосовместимых полимеров для эндопротезирования: 1) обеспечение функциональных свойств в сочетании с регулируемой биодеструкцией и 2) обеспечение минимального отрицательного влияния продуктов метаболизма на живой организм.

При этом следует подчеркнуть, что учет факторов, имеющих решающее значение для второй задачи, весьма затруднителен из-за сложности и недостаточной изученности процессов метаболизма, и управление ими путем направленного синтеза исходных материалов носит опосредованный характер.

Регулирование функциональных свойств и процессов биodeградации путем направленного синтеза также представляет весьма сложную задачу, находящуюся, однако, в рамках возможностей современной макромолекулярной химии.

Решение задачи регулирования устойчивости макромолекулярных соединений к воздействию сред живого организма принципиально может осуществляться следующими путями.

3.1. Регулирование устойчивости основной цепи полимерной макромолекулы введением «слабых» звеньев

Синтез полимеров такого типа может быть осуществлен, например, по реакциям поликонденсации с использованием олигомеров, содержащих по концам по крайней мере две функциональные группы (гидроксильные, карбоксильные, амино-, изоцианатные и др.) [53]. Полимеры с различной гидролитической устойчивостью, обусловленной типом и количеством «слабых» звеньев, могут получаться как непосредственным взаимодействием олигомеров, так и с помощью дифункциональных сшивающих агентов.

Например, взаимодействием олигоэфиров с олигоизоцианатами получены полиуретановые каучуки, обладающие различной устойчивостью к воздействию водных растворов и сред организма (табл. 9).

Таблица 9

Влияние воздействия водных сред и желудочного сока на некоторые полиуретановые каучуки (набухание, вес.%)

Марка каучука	Вода, кипяченая 30 мин	Раствор Круппа, 20° С		Физиологический раствор, 20° Т		Желудочный сок, 20° С	
		4 ч	24 ч	4 ч	24 ч	24 ч	30 сут
СКУ-6	1,67	0,9	1,83	5,3	4,53	6,4	Размягчение 11,0
СКУ-7	1,51	1,1	2,17	3,3	2,3	2,2	
СКУ-9	3,4	1,54	3,1	3,0	1,97	3,9	Размягчение 42,7
УП-50	11,7	29,2	39,6	51,8	40,4	55,7	

Описано получение блок-сополимеров винилацетата и метилакрилата, стирола и метилметакрилата, в которых блоки соответствующих мономеров соединены сложноэфирной связью через гликоль [54].

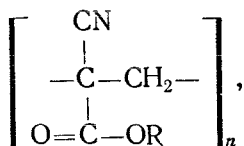
3.2. Регулирование биodeградационной устойчивости полимерной молекулы изменением химической природы боковых группировок

Этот путь широко известен в химии полимеров и используется при направленной модификации полимерных материалов, например, повышения термической и химической устойчивости.

Аналогичный путь может быть использован для решения обратной задачи — снижения устойчивости макромолекулярных структур к внешним воздействиям.

В качестве примера могут быть приведены результаты, полученные при разработке как отечественных, так и зарубежных клеев на основе производных цианакриловой кислоты [55—57]. Было показано, что скорость биодеструкции от-

вержденных клеевых композиций, основу которых составляют полицианакрилаты общей формулы



может в значительной степени изменяться в зависимости от природы радикала сложноэфирной группы — COOR. Оптимальная скорость биодеструкции для композиций, предназначенных для склеивания мягких тканей организма, была установлена, в частности, для этоксиэтилцианакрилата, на основе которой создан отечественный клей МК-6. В табл. 10 приведе-

Таблица 10

Влияние природы цианакрилатов на их устойчивость к воздействию биологических сред

Радикал сложноэфирной группы	Потери в весе полимера за 4 недели пребывания в организме животного, %	Радикал сложноэфирной группы	Потери в весе полимера за 4 недели пребывания в организме животного, %
$-(\text{CH}_2)_4\text{N}$	1,2	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	54,7
$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	9,0	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	92,3
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	34,0	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	100,0
$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$	100,0		

ны характеристики биодеструкции различных полицианакрилатов в зависимости от природы сложноэфирной группы, оцениваемой по весовым потерям образцов полимеров, помещенных в ткани организма.

3.3. Регулирование гидрофильно-гидрофобного баланса макромолекул путем сополимеризации мономеров, которые при гомополимеризации образуют водорастворимые и водонерастворимые гомополимеры

Данный метод является легкодоступным в технологическом отношении и позволяет получать широкий круг продуктов.

В качестве примера реализации такого подхода к регулированию скорости биодеградациии полимерных материалов медицинского назначения могут служить композиции на основе сополимеров акриламида, винилпирролидона и различных акрилатов для лекарственных пленок [58—60], материалы для

соединительных элементов внутренних органов и тканей на основе винилпирролидона, метилметакрилата и других мономеров [61].

В частности, изучены изменения физико-химических свойств сополимеров винилпирролидона и метилметакрилата в широком диапазоне соотношений между ними и устойчивость этих материалов к воздействию модельных сред и сред живого организма. Показано, что с увеличением содержания винилпирролидона в сополимерах свыше 40 мол. % их гидрофильность резко возрастает и сопровождается увеличением глубины и скорости набухания в водных и водно-солевых растворах. Длительное воздействие растворов и, особенно, при повышении температуры среды до 80° приводит к постепенному гидролитическому расщеплению лактамных циклов. В продуктах деструкции установлено наличие звеньев винилпирролидона и метилметакрилата.

В первом периоде деструкции низкомолекулярные продукты обогащены звеньями винилпирролидона, в последующем в них возрастает содержание метилметакрилата.

Параллельное определение динамики потерь веса образцов сополимеров, помещенных в организм животных, позволило выявить общую картину их биодеградации: в зависимости от состава в первые 30—100 суток происходило постепенно замедляющееся увеличение веса с последующим постепенным разрушением образцов в течение 100—180 суток с примерно одинаковой скоростью.

3.4. Структурирование водорастворимых полимеров и сополимеров

Образование сетки между макромолекулами, регулирующей устойчивость материала к гидролизу, может осуществляться как физическими методами (термообработка, радиационное облучение), так и за счет химического взаимодействия функциональных групп полимеров, в том числе — с использованием сшивающих агентов. Специальные режимы термообработки используют, например, для регулирования водорастворимости волокон из поливинилового спирта [62], методами химического «сшивания» пользуются при создании материалов, предназначенных для замены мягких тканей организма. В частности, разработаны пенокомпозиции для применения в легочной хирургии, основу которых составляют гидрофильные сополимеры акриламида, винилпирролидона, эфиров акриловой кислоты [63]. Структурирование исходных водорастворимых сополимеров осуществляется в процессе их взаимодействия с полиакрилгидразидами при одновременном вспенивании композиции. В зависимости от природы и соотношения исходных компонентов удается получать гамму материалов с раз-

личной устойчивостью к воздействию сред живого организма [64, 65].

Помимо указанных основных направлений в регулировании структурных особенностей синтетических полимеров, обеспечивающих заданные свойства материалам, для этих же целей могут использоваться и другие методы, возможности которых, однако, более ограничены — регулирование молекулярной массы, введение модифицирующих добавок, в частности — водорастворимых пластификаторов, наполнителей и т. п.

Действительно, изменение молекулярной массы наряду с изменением устойчивости к воздействию жидких сред связано с заметными колебаниями в физико-механических характеристиках материалов; эффект от внедрения водорастворимых пластификаторов обычно носит временный характер, водорастворимые наполнители, как правило, заметно снижают физико-механические показатели материалов и т. д.

Естественно, что нахождение путей регулирования устойчивости макромолекулярных систем к воздействию сред живого организма далеко еще не решает всех проблем создания биосовместимых материалов и их широкого практического применения. Нуждаются в дальнейшем развитии и углублении такие аспекты, как обоснование сроков биодegradации материалов, установление оптимальных величин молекулярных весов продуктов биодеструкции для полимеров различной природы, предопределяющих пути метаболических превращений и токсичности биосовместимых полимеров, исследование влияния конформационных особенностей макромолекулярных систем как на процессы биодеструкции, так и последующие процессы метаболизма. Крайне необходимы биологические исследования, связанные с применением таких материалов в медицине. Требуется всестороннее изучение влияния продуктов биодegradации полимеров на генетику организма в зависимости от его возрастных особенностей как в нормальном состоянии, так и в условиях патологии. Немаловажное практическое значение имеют работы технологического направления — исследования оптимальных условий синтеза полимеров, их очистки, переработки в изделия, нахождение наиболее приемлемых методов стерилизации и т. д.

В заключение следует подчеркнуть, что сама разработка различных биосовместимых полимеров, по существу являющаяся одним из разделов новой, только еще формирующейся области современной науки — биологической инженерии, хотя и не решает всех многообразных проблем восстановительной хирургии, но в то же время представляет собой необходимый и весьма важный этап в создании искусственных материалов, полностью заменяющих ткани живого организма, а исследования взаимовлияния организма и синтетических макромолекулярных систем создают предпосылки преодоления барьера между «живой» и «неживой» формами материи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кованов В. В., Доброва Н. Б. Сб. «Успехи химии и технологии полимеров». М., 1970.
2. Доброва Н. Б., Бураковский В. И., Цукерман В. А., Бухарин В. А. Тезисы I Всесоюзного симпозиума по проблеме «Отдалённые результаты применения полимерных материалов в эндопротезировании». М., 1969, с. 14.
3. Богданов А. М., Ройтберг Г. И., Мощенский А. Д. Тезисы Всесоюзного семинара по применению полимерных материалов в травматологии и ортопедии». М., 1974.
4. Петровский Б. В., Шумаков В. И. Тезисы I Всесоюзного симпозиума по проблеме «Отдалённые результаты применения полимерных материалов в эндопротезировании». М., 1969, с. 3.
5. Даурова Т. Т., Дегтярёва С. М. Тезисы Всесоюзного симпозиума «Синтетические материалы медицинского назначения». Ташкент, 1973.
6. Филатов А. Н., Литманович К. Ю., Пыдер К. А. Тезисы I Всесоюзного симпозиума по проблеме «Отдалённые результаты применения полимерных материалов в эндопротезировании». М., 1969, с. 21.
7. Даурова Т. Т., Графская Н. Д. Тезисы I Всесоюзного симпозиума по проблеме «Отдалённые результаты применения полимерных материалов в эндопротезировании». М., 1969, с. 39.
8. Князев М. Д., Леменёв В. А., Крылов В. С., Степанов Г. А. Тезисы I Всесоюзного симпозиума по проблеме «Отдалённые результаты применения полимерных материалов в эндопротезировании». М., 1969, с. 63.
9. Кованов В. В., Барвынь В. Г., Давыдов А. Б., Доброва Н. Б., Кулькова И. А., Славин М. Б., Хромов Г. Л. «Вестн. АМН СССР», 1969, 12, 30.
10. Семёнов Н. В. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. М., «Медицина», 1971.
11. Тагер А. А. Физико-химия полимеров. М., «Химия», 1968.
12. Кориндясова М. Ю., Жердев Ю. В. «Физ.-хим. механика материалов», 1970, 5, 79.
13. Crank J. The mathematics of diffusion. Oxford, 1957.
14. Бэррер Р. М. Диффузия в твердых телах. Л., 1948.
15. Френкель С. Я., Ельяшевич Г. К., Панов Ю. Н. Концентрированные растворы полимеров. Успехи химии и физики полимеров. М., «Химия», 1970.
16. Bergmann M., «J. Soc. Leath. Tr. Chem.», 1929, 13, 161.
17. Скрипник Ф. И., Агулов И. И., Назаренко П. В. «Физ.-хим. механика материалов», 1970, 6, 116.
18. Flory P. «J. Chem. Phys.», 1941, 9, 660.
19. Higgins M. L. «J. Chem. Phys.», 1941, 9, 440.
20. Старение и стабилизация полимеров. Сб. под ред. Кузминского А. С. М., 1966.
21. Грасси Н. Химия процессов деструкции полимеров. М., 1959.
22. Гордон Г. Я. Стабилизация синтетических полимеров. М., 1963.
23. Стабилизация полимеров. Сб. под ред. Неймана М. Б. М., 1964.
24. Huhn W. «Ber.», 1930, 63, 503.
25. Montroll E. W., Simha R. «J. Chem. Phys.», 1940, 9, 729.
26. Montroll E. W. «J. Am. Chem. Soc.», 1941, 63, 1215.
27. McMahon W., Birdsall H. A., Jonson G. R., Camilly C. T. «J. Chem. Eng. Data», 1959, 4, 57.
28. Golike R. C., Lasoski S. W. «J. Phys. Chem.», 1960, 64, 895.
29. Waters E. «J. Soc. Dyers Colourists», 1950, 66, 609.
30. Hiller L. A. «J. Pol. Sci.», 1953, 10, 385.
31. Moens J., Smits G. «J. Pol. Sci.», 1957, 123, 931.
32. Davies R. F. «J. Appl. Pol. Sci.», 1968, 47, 12.
33. Парк Д. В. Биохимия чужеродных соединений. М., «Медицина», 1973, с. 10.

34. Krisch K. «Biochem. Z.», 1963, 337, 531.
35. Clausen J. «J. Pharmac. Exp. Ther.», 1966, 153, 167.
36. Rieder J. «Fortschr. Arzneimitt. Forsch.», 1963, 13, 81.
37. Collander R., Wikström B. «Physiol. Plantarum», 1949, 2, 235.
38. Collander R. «Physiol. Plantarum», 1954, 7, 420—445.
39. Collander R. «Physiol. Plantarum», 1950, 3, 45.
40. Collander R. «Physiol. Plantarum», 1959, 12, 139.
41. Diamond J. M., Wright E. M. «Ann. Rev. Physiol.», 1969, 31, 592.
42. Butler J. «Trans. Faraday Soc.», 1937, 33, 229.
43. Collander R. «Physiol. Plantarum», 1954, 7, 431—437.
44. Stein W. D. The movement of molecules across cell membranes. N. Y., 1967.
45. Overton E. «Vjschr. Naturforsch. Ges. Zürich», 1899, 44, 88.
46. Collander R. «Physiol. Plantarum», 1957, 10, 397.
47. Oura E., Suomalainen H., Collander R. «Physiol. Plantarum», 1959, 12, 534.
48. Solomon A. K. «J. Gen. Physiol.», 1968, 5, 335.
49. Parke D. V. Radioisotopes in the study of metabolism of foreign compounds. Chicago, 1965.
50. Webb J. M., Fonda M., Brower E. A. «J. Farmac. Exp. Therap.», 1962, 137, 141.
51. Williams R. T., Millburn P., Smith R. L. «Ann. N. J. Acad. Sci.», 1965, 123, 110.
52. Miller J. P., Crawford L. F. «Biomed. Biophys. Res. Commun.», 1966, 25, 153.
53. Берлин А. А., Матвеева Н. Г. Успехи химии и физики полимеров. М., «Химия», 1970.
54. Vamford C. H., Jenkins R. A. «Nature», 1955, 176, 78.
55. Акимова А. Я. Разработка и исследование свойств клеящих материалов медицинского назначения. Автореф. дисс. канд. техн. наук, М., 1970.
56. Акимова А. Я. и др. Авт. свид. № 396049 от 13 ноября 1969.
57. Vannit E. H., Neison R. A. Пат. США № 355965 (1971).
58. Хромов Г. Л., Давыдов А. Б., Дёмна Л. В. Тезисы 17-й конференции по высокомолекулярным соединениям. М., 1969.
59. Хромов Г. Л. и др. Авт. свид. № 387559 от 9 февраля 1970; Бюлл. изобр., 1974, № 19.
60. Хромов Г. Л., Давыдов А. Б. Тезисы 18-й конференции по высокомолекулярным соединениям. М., 1973.
61. Белых С. И., Давыдов А. Б., Солодовник В. Д. Тезисы Всесоюзного симпозиума «Синтетические полимеры медицинского назначения», Ташкент, 1973.
62. Перепёлкин К. Е. В кн. Карбоцепные синтетические волокна, Ред. К. Е. Перепёлкин. М., 1973.
63. Хромов Г. Л. и др. Авт. свид. № 410054 от 17 июня 1971; Бюлл. изобр., 1974, № 1.
64. Хромов Г. Л., Давыдов А. Б., Даурова Т. Т. Тезисы Всесоюзного симпозиума «Синтетические полимеры медицинского назначения». Ташкент, 1973.
65. Хромов Г. Л., Давыдов А. Б. Авт. свид. № 327182 от 31 декабря 1969; Бюлл. изобр., 1972, № 5.
66. Давыдов К. Б., Белых С. И., Жердев Ю. В., Константинова М. Л., Мощенский А. Д., Привалова Л. Г., Селаври Т. В. Тезисы симпозиума по физиологически активным полимерам и другим полимерам медицинского назначения. Л., 1975.
67. Алфрей Т. Механические свойства высокополимеров. М., 1962.
68. Гуль В. Е. Структура и прочность полимеров. М., 1971.
69. Воронкова О. С. Некоторые закономерности разрушения поликапроамида в живом организме. Автореф. дисс. канд. хим. наук. М., 1971.
70. Morgan M. N. «British Med. J.», 1969, 3, 308.

СОЗДАНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ С ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Е. В. Смурова, Н. Е. Доброва

Накопленный за последние десять — пятнадцать лет хирургический опыт показал, что применение полимерных материалов при различных хирургических вмешательствах оправдано, а в некоторых случаях является необходимым условием для достижения положительного результата восстановительной операции.

Первоначально применение полимерных материалов основывалось на эмпирическом подборе их из ассортимента промышленно выпускаемых полимеров. В результате многочисленных экспериментальных исследований такие полимеры, как фторопласты, полиэтилентерефталат, полиакрилаты, полиэтилен, полипропилен и несколько позже силиконовый каучук, прочно заняли свое место в хирургии.

Однако, этот этап эмпирического подбора полимеров показал также и то, что отсутствие ряда специфических свойств заметно ограничивало возможности применения полимеров и не всегда приводило к удовлетворительным результатам.

Если в ряде случаев специфические свойства ограничивались химической и биологической инертностью, соответствующими конструкционными характеристиками материалов, то в других случаях для придания специфических свойств требовалось проведение серьезных работ по изучению различных аспектов взаимодействия полимерных материалов с организмом и на основе этого создание материалов с необходимыми в каждом данном случае свойствами.

Одной из таких областей, где вопросы создания полимеров с заданными свойствами встали особенно остро, является сердечно-сосудистая хирургия. Определяющей особенностью применения полимеров в этой области является их длительный контакт с кровью, в течение которого на полимерной поверхности не должно происходить образования тромбов. В этом случае тромбообразование представляет специфическую разновидность естественной реакции организма на введение инородного тела. Если в общем виде при имплантации в мягкие

ткани реакция организма выражается в инкапсуляции соединительнотканной капсулой, то при имплантации полимера в кровеносное русло образование соединительнотканной капсулы происходит через этап пристеночного тромба. Сложность этого процесса в том, что он неуправляем и пока неизвестны методы, с помощью которых его можно остановить на желаемой стадии.

По известным в настоящее время данным последовательность коагуляции крови на инородной поверхности можно представить схематически (рис. 1).

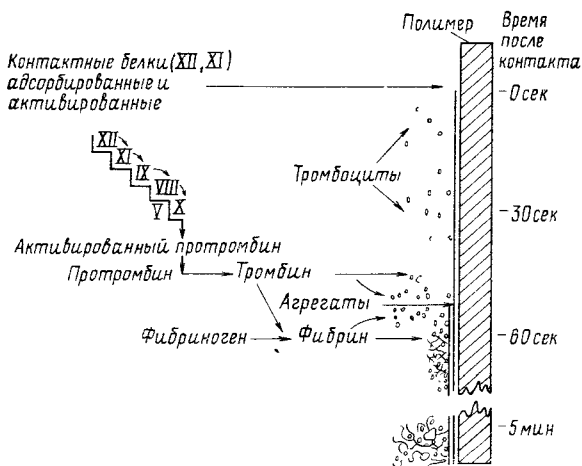


Рис. 1. Схема тромбообразования

В первый же момент контакта с поверхностью происходит активация контактных белков крови, так называемых факторов XII и XI; что запускает в ход каскадный механизм свертывания крови, осуществляемый в строгой последовательности активацией факторов XI, IX, VIII, X.

Первая стадия свертывания заканчивается образованием тромбопластина, появление которого способствует активации протромбина и превращению его в тромбин.

Тромбин и выделяющиеся из тромбоцитов активные вещества вызывают агрегацию и адгезию агрегированных тромбоцитов к поверхности. Взаимодействие тромбина с фибриногеном заканчивается образованием нитей фибрина, которые вместе с тромбоцитами образуют так называемый «белый» тромб. Оседание в нитях фибрина эритроцитов приводит к образованию «красного» тромба.

Помимо свойств полимера на этот процесс в значительной степени влияют такие факторы, как гемодинамика потока и общее состояние свертывающей системы крови.

Свойство материала не вызывать образования тромба еще не получило единого названия. Полимеры с такими свойствами называют антитромбогенными, тромборезистентными, нетромбогенными, атромбогенными и гемосовместимыми.

Специфичность и сложный состав среды, с которой контактирует полимер, не позволили до сих пор дать определенное толкование понятию «тромборезистентный» полимер, которым мы будем пользоваться при дальнейшем изложении.

Суммируя известные в настоящее время требования к таким материалам, можно утверждать, что полимеры, предназначенные для длительной имплантации в кровеносное русло, не должны вызывать:

- тромбоза,
- разрушения клеточных элементов крови,
- изменения белковых компонентов крови,
- разрушения ферментов крови,
- истощения электролитов,
- разрушения окружающей ткани,
- токсических, аллергических и иммунных реакций.

Первые попытки исследования материалов, предназначенных для сердечно-сосудистой хирургии, основывались на установлении влияния отдельных характеристик материала на его взаимодействие с кровью. Ряд исследований посвящен оценке роли таких свойств поверхности, как ее текстура [1—3] и смачиваемость [4—8].

Показано, что чем более гладкой является поверхность, тем меньше возможность тромбообразования на ней при прочих равных условиях [9, 10]. Это свойство очень важно, и мы знаем [11], что иногда роль текстуры превышает роль других физико-химических характеристик материала. При этом важна не просто неровность поверхности, но характер этой неровности [3]. Перимов [12] приводит расчет, из которого следует, что микронеровность поверхности металлических деталей искусственного клапана сердца не должна превышать 4 мкм. Большая величина микронеровностей нарушает ламинарность потока и это, в конечном итоге, приводит к тромбообразованию.

Что касается смачиваемости контактной поверхности, то здесь строгой корреляции установить не удалось. Предположение о том, что полимерные материалы с углами смачивания более 90° будут отталкивать кровь и тем самым обеспечивать тромборезистентность поверхности, не оправдалось. Не нашло подтверждения и предположение о том, что гидрофильные полимеры в силу своего большого сходства с живыми тканями организма будут более тромборезистентными. Как показывает практика, достаточно тромборезистентными оказываются материалы с углами смачивания и более, и менее 90° (силиконовая резина, фторопласт, полиэтилен, полиэтилентерефталат, полиуретаны).

Лаймен [13—17] изучал влияние критического поверхностного натяжения на гемосовместимость полимера. В некоторых работах им было показано, что чем ниже величина критического поверхностного натяжения, тем более гемосовместимым является материал (табл. 1).

Таблица 1

Полимер	Критическое поверхностное натяжение, дин/см ²	Средняя адсорбция тромбоцитов на 20 000 мкм ²
Политетрафторэтилен	18,5	4,6
Полидиметилсилоксан	21,0	4,6
Полибутилакрилат	22,0	1,7
Полипропилен	30,0	8,9
Полиэтилен	31,0	15,3
Полистирол	36,0	11,3
Поливинилхлорид	39,0	17,1
Полиэтилентерефталат	43,0	16,1

Эти результаты подтверждены и другими авторами [11]. Однако, более широкие исследования различных материалов показали, что контакт с кровью через короткое время выравнивает высокие и низкие значения критического поверхностного натяжения до некоторой средней величины. Например, если исходные величины критического поверхностного натяжения для стали марки Stellite-21, полированного изотропного пироуглерода и полиуретана составляли соответственно 35, 50 и 55 дин/см², то после 2-часового контакта с кровью они становились почти равными и укладывались в интервале 28—32 дин/см² [18]. Более того, показано, что материалы с высоким и низким поверхностным натяжением, например пироуглерод (50 дин/см²) и фторированный силиконовый каучук (25 дин/см²), одинаково гемосовместимы.

Таким образом, концепция Лаймена, суть которой состояла в том, что гемосовместимый материал должен иметь поверхностное натяжение не более 25 дин/см², не нашла четкого подтверждения.

Установление того факта, что при протекании крови через артерии и вены на их поверхности возникает измеряемый потенциал течения, привело некоторых авторов к выводу о зависимости между способностью поверхности вызывать свертывание крови и ее электрическими характеристиками [20]. Особенно много работ в этом направлении было посвящено выяснению роли так называемого Z-потенциала, образующегося при контакте поверхности с жидкостью в результате ориентации зарядов на этой поверхности [19—21, 22—27, 8, 28]. Z-Потенциал рассчитывается из уравнения Гельмгольца:

$$Z = 4\pi\eta S/RDP,$$

где η — вязкость жидкости, пуаз; S — потенциал течения, равный натяжению на концах капилляра, через который протекает жидкость; R — сопротивление жидкости; D — диэлектрическая постоянная жидкости; P — давление в капилляре, дин/см²

В некоторых случаях, особенно в начальных работах, была подтверждена зависимость между Z -потенциалом и способностью поверхности вызывать свертывание крови, однако, строгой корреляции обнаружено не было [26]. Позднее детальные исследования по усовершенствованным методикам показали, что **знак заряда** и величина Z -потенциала поверхности не могут играть существенную роль при взаимодействии с кровью, так как через короткое время контакта Z -потенциал любого полимера становится равным нулю [25, 27]. Однако, измерение этой величины, несомненно, полезно при изучении поведения полимеров в крови так как ее изменение свидетельствует об изменении характера контактирующей поверхности.

Попытки исследовать влияние других электрических характеристик на тромборезистентность материала также не были успешными [25, 29—31]. Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что на сегодняшний день нельзя сформулировать какие-то свойства материала, которые однозначно определяют возможность его длительной имплантации в кровеносное русло.

Тем не менее, многочисленные работы в этом направлении не были безрезультатными. Благодаря им в настоящее время определились несколько групп различных по химической структуре материалов, обладающих в той или иной степени тромборезистентными свойствами. Это отдельные представители промышленно-выпускаемых полимеров, а также специальные

- 1) углеродсодержащие материалы,
- 2) материалы с отрицательно заряженной поверхностью,
- 3) полимерные материалы, модифицированные физиологически активными соединениями,
- 4) ионные и нейтральные полимерные гидрогели.

К группе промышленных материалов относятся полимерные материалы, достаточная гемосовместимость которых доказана многолетним опытом их применения.

Вулканизованный силиконовый каучук, из которого получают подвижные элементы серийно выпускаемых искусственных клапанов сердца, детали искусственного сердца, трубки для аппаратов искусственного кровообращения и искусственной почки [12, 32—37], состоит из минимального числа компонентов:

Полидиметилсилоксан с молекулярным весом	65—68%
300 000—400 000	30—35%
Двуокись кремния	2%
Перекисный катализатор	

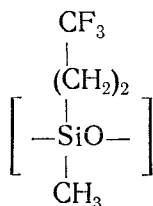
Силиконовые резины медицинских марок не содержат потенциально-токсических примесей, которые могут быть в обыч-

ных промышленных полимерах этого типа. Положительные свойства силиконовой резины — гибкость, инертность к жидкостям организма, нетоксичность, стерилизуемость автоклавированием — обеспечили широкое клиническое применение изделий из силиконового каучука в эндопротезировании. Отмечались и некоторые нежелательные свойства материала — небольшая механическая прочность, активация адгезии тромбоцитов, адсорбция липидов и холестерина из крови, что, по мнению некоторых авторов, может привести в конечном итоге к разрушению деталей искусственных клапанов сердца при длительной имплантации [38—40].

Однако исследования ферментативной активности плазмы и системы свертывания крови после контакта с силиконовой резиной, проведенные другими авторами, показали, что этот материал не оказывает никакого существенного влияния на чувствительные к внешнему воздействию компоненты крови [41]. Исследование силиконовой резины на клеточную биосовместимость также дало положительные результаты [3].

В настоящее время изделия на основе силиконового каучука прочно заняли свое место в клинической практике.

Для повышения их тромборезистентных и механических свойств получены и испытываются сополимеры диметилсилоксана с другими мономерами. Показано, что трифторпропилметилсилоксан



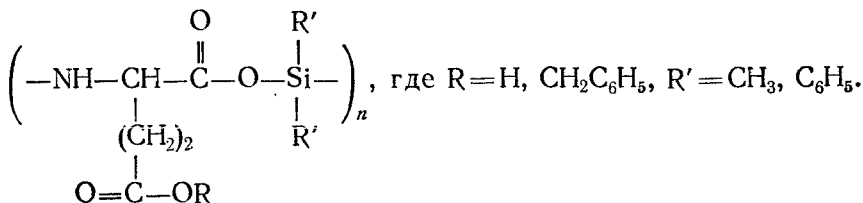
заметно улучшает механические свойства полидиметилсилоксана [8, 42].

Изменение технологических параметров синтеза и переработки позволило получить прочные сополимеры, из которых наибольшую гемосовместимость показал сополимер с молярным соотношением трифторпропилметилсилоксана и диметилсилоксана 38 : 62. Тромборезистентность этого материала объясняется высоким отрицательным зарядом и гидрофобностью, которые придает сополимеру наличие группы CF_3 . На этой же серии полимеров было показано, что низкомолекулярные исходные компоненты, специально введенные в полученный сополимер, заметно снижают его тромборезистентность. Так, тромборезистентный полимер с соотношением исходных компонентов 38 : 62 при введении $[(\text{CH}_3)_2\text{SiO}]_x$ становился тромбогенным.

Из сополимеров диметилсилоксана с тетраметилсилфенилом наиболее тромборезистентным оказался сополимер с соот-

ношением исходных компонентов 50 : 50, тогда как соотношение 25 : 75 дало тромбогенный сополимер. Причина такого резкого различия в свойствах не установлена.

С целью повышения гемосовместимости другой группой авторов [43] получен сополимер олигомерного полидиметилсилоксана (молекулярный вес 5400) и синтетической бифункциональной поли- γ -бензил-*L*-глутаминовой кислоты или ее эфира общей формулы:



Проведены предварительные испытания на гемосовместимость, которые дали хорошие результаты. К сожалению, эта работа пока единственная в этом направлении.

С целью улучшения механических свойств получены блок-сополимеры полидиметилсилоксана с полистиролом, полиуретанами, поликарбонатами, полиалкилсульфонами [44, 45—48]. Показано, что от содержания последних зависит не только механическая прочность сополимера, но и такой важный показатель для мембран, как газопроницаемость по O_2 , N_2 , CO_2 . Например, проницаемость по O_2 для сополимера полидиметилсилоксана с полистиролом (20 вес. % полистирола) составляет $49,2 \cdot 10^{-9} \text{ см}^3 \cdot \text{см} / \text{см}^2 \cdot \text{сек}$ (при 25°C), а при содержании полистирола 50 вес. % газопроницаемость снижалась более чем в 10 раз.

Весьма перспективным материалом для искусственного сердца может быть очищенный от низкомолекулярных примесей натуральный каучук [33]. Механические характеристики

Таблица 2

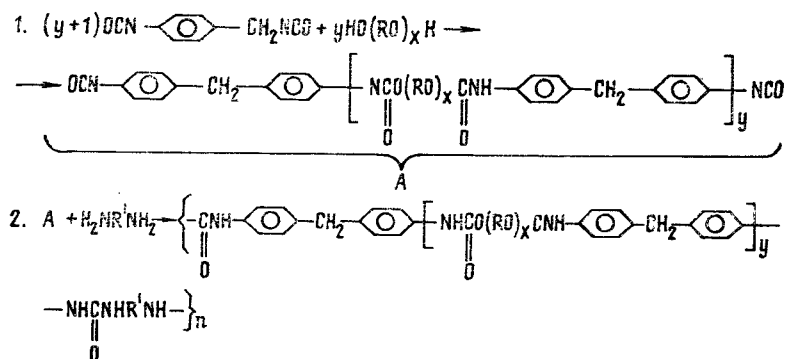
Тканевая совместимость резин на основе натурального каучука

Метод вулканизации	Тканевая реакция через 14 дней	
	неочищенный натуральный каучук	очищенный экстракцией
Невулканизованная смесь	++	+
Вулканизация перекисью	++	+
» γ -лучами	+++	+
» γ -лучами в присутствии ускорителей	++++	+++
Вулканизация серой	+++	++
Контроль (полидиметилсилоксан)	+	+

этого материала наиболее полно отвечают требованиям к материалам для искусственного сердца. В табл. 2 приведены данные по тканевой совместимости различных рецептур резин на основе натурального каучука. К сожалению, авторы не приводят результатов анализа после длительного контакта материала с кровью, на основе чего можно было бы сделать выводы о применимости изделий из натурального каучука в условиях кровотока.

Из других промышленных полимеров большее или меньшее применение в эндопротезировании нашли такие полимеры, как политетрафторэтилен, полипропилен, полиэтилен, полиформальдегид, полиэтилентерефталат [33, 49—51].

Среди гидрофильных полимеров следует обратить внимание на полимеры типа полиэфиуретанов, известных в литературе как «сегментированные полиуретаны» [10, 52—54]. Их получают по следующей схеме [52]:



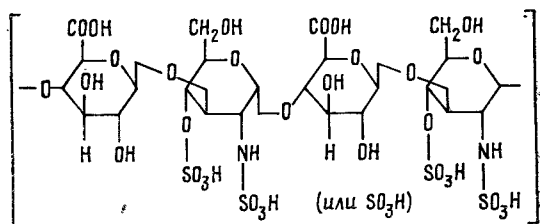
Макромолекула сегментированного полиуретана построена из жестких изоцианатных сегментов и гибких участков цепи, представленных простыми полиэфирами и диаминами. Именно сочетание этих сегментов и определяет высокие механические свойства и эластичность этой группы полимеров. В качестве исходных компонентов исследованы полипропилен- и политетраметиленгликоли с молекулярным весом от 1000 до 5000, гидразин, этилен-, гексаметилен, *m*-ксилилен-, *p*-фенилендиамин и метилен-бис-(4-фенилизоцианат). В результате исследования влияния структуры и соотношения исходных мономеров на механические свойства полимера для внутриорганальных баллонов [54] был рекомендован такой состав: смесь полипропиленгликолей с молекулярным весом 1000 и 425 в соотношении 7:3; метил-бис-(4-фенилизоцианат) и *m*-ксилилендиамин при соотношении 1:1:1 [51]. Тщательные исследования гемосовместимости выбранных композиций сегментированных полиуретанов показали, в основном, хорошие результаты [53, 55]. Однако, следует обратить внимание на тот факт, что на

гемосовместимость полиуретанов заметно влияют примеси и небольшие изменения в химической структуре компонентов.

В 1971 г. появилось сообщение о разработке искусственных клапанов сердца с подвижным элементом из материала с фирменным названием Pyrolite [9, 56—58]. Pyrolite представляет собой одну из разновидностей пиролитического изотропного углерода, получаемого пиролизом метана или пропана при температуре до 1500°. Метод получения дает возможность вводить в состав пироуглерода легирующие добавки таких элементов, как Si, B, W, Ta, Mo. Покрытие из пироуглерода обладает высокой твердостью и высокой износоустойчивостью. Скорость износа пироуглерода чрезвычайно мала и составляет 0,00012 мм за год работы клапана [58]. Исследование взаимодействия пироуглерода с кровью в экспериментах на животных выявило его высокую биологическую инертность и гемосовместимость [59—61]. Причина высокой гемосовместимости пироуглерода пока неизвестна, но предполагают, что она связана со структурными особенностями этого материала, которые обуславливают адсорбцию неизмененного слоя белка на поверхности углерод — кровь, что предотвращает инициирование процесса свертывания. Этот материал находится сейчас в стадии интенсивного изучения и, по-видимому, возможности пироуглерода не будут ограничены только жесткими конструкционными материалами. Создание методов нанесения пироуглерода не только на жесткие, но также и на эластичные и волокнистые поверхности позволит значительно расширить ассортимент углеродсодержащих материалов для имплантатов.

Исследования электрохимических характеристик поверхностей и фундаментальные работы Сойера [62—64] по изучению строения стенки кровеносного сосуда дали толчок к созданию материалов, на поверхности которых различными методами был создан отрицательный заряд [65—68]. При постановке работ по синтезу таких полимеров исследователи руководствовались тем соображением, что тромбоциты (клеточные элементы крови, ответственные за тромбообразование) также заряжены отрицательно и, отталкивая их, поверхность тем самым будет препятствовать свертыванию крови. Внутренний слой (интима) кровеносных сосудов содержит мукополисахариды, в состав которых входят сульфатные и карбоксильные группы. Эти анионные группы придают интима поверхностный потенциал, величина которого колеблется от +2 до —15 мв. Суммируя результаты исследований строения кровеносных сосудов, можно сказать, что стенка здорового кровеносного сосуда представляет собой отрицательно заряженную, пористую, самопроводящую поверхность с селективной ионной проницаемостью и способностью к обратимой сорбции компонентов крови, что позволяет саморегулировать в конечном итоге свойства межфазной поверхности кровь — стенка.

Для придания отрицательного заряда полимеру в его состав вводят анионные группы или по специально разработанной методике индуцируют этот заряд на полимерную поверхность. В подгруппе анионсодержащих полимеров большое количество работ посвящено синтезу гепаринсодержащих полимеров. Нашедший широкое клиническое применение антикоагулянт гепарин (Геп) представляет естественный полимерный мукополисахарид с молекулярным весом 16 000—20 000 и имеет формулу:

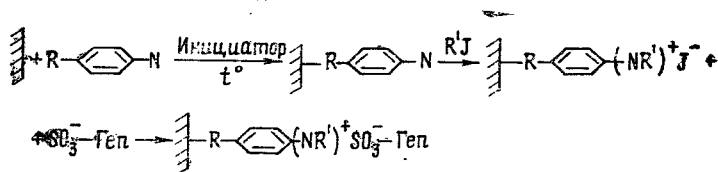
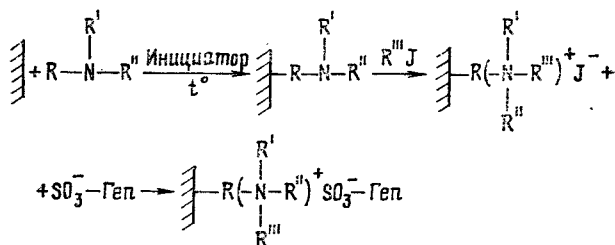
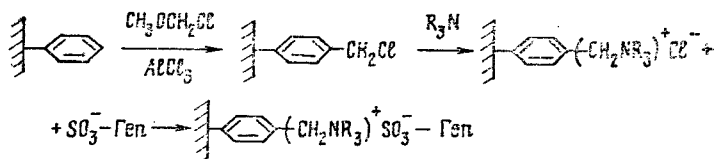


Высокая концентрация групп $-\text{NHSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ и $-\text{COOH}$ сообщает молекуле гепарина значительный отрицательный заряд. Антикоагуляционная активность гепарина зависит от содержания сульфогрупп. Из известных мукополисахаридов гепарин — наиболее сильный полианион с резко выраженной способностью к комплексообразованию. Готт использовал эти свойства гепарина для прикрепления его ионными связями через четвертичные аммониевые основания к графитированной полимерной поверхности [69, 70, 72]. Так были получены полимеры с покрытием из графита — бензалконийхлорида — гепарина (ГБГ). Это были первые нетромбогенные материалы, при контакте с которыми кровь не свертывалась в течение 600 мин, тогда как в тех же условиях на стекле и силиконизированной поверхности время свертывания крови составляло 7 и 17 мин соответственно. Интересно отметить, что заряд гепаринизированной поверхности составляет от -10 до -16 мв, что очень близко к заряду интимы сосудистой стенки. По данным Готта, кольца из поликарбоната, покрытые слоем ГБГ, оставались проходимыми после имплантации в вену собаки в течение 2,5 лет [39].

Исследование другими авторами взаимодействия этих полимерных с кровью или ее компонентами показало, что гепарин уже в первые часы контакта довольно быстро вымывался с поверхности [71, 30]. В период от недели до трех месяцев по данным Уиффена [73] на поверхности полимера оставалось от 14 до 24% гепарина, по более поздним данным [75] через 35 суток количество оставшегося гепарина не превышало 4% от исходного. Из плазменных белков наиболее активно удаляют гепарин с полимерной поверхности γ -глобулины и липопротеины [74].

Физико-химические исследования полимеров, полученных по методу Готта, позволили получить некоторые количественные характеристики ГБГ-полимеров. Показано, что при концентрации гепарина, равной $0,5 \text{ мг/см}^2$, время свертывания удлинялось более чем на 100 мин, а также, что гепарин расположен на поверхности неравномерно и соотношение между максимальной и минимальной толщиной его отдельных слоев составляло 30 : 1 [76].

Значительные технические трудности, плохая воспроизводимость метода, его ограниченное применение только для жестких пластиков способствовали тому, что полимеры с покрытием из ГБГ не нашли практического применения. Однако, сам принцип использования гепарина для получения тромборезистентных полимеров импонировал многим ученым и был использован ими для прикрепления гепарина к поверхности ионными химическими связями [77—80] по схеме:



Этими методами гепарин был присоединен к политетрафторэтилену, силиконовой резине, поливинилхлориду, полистиролу, полиолефинам и другим полимерам. Показано, что количество присоединенного амина и природа четвертичных аммониевых групп влияет на прочность связи с гепарином. Среди аминов наилучшими оказались ароматические и алициклические, в частности, N, N-диметиланилин.

Оптимальная тромборезистентность аминированной целлюлозы была достигнута, например, при содержании азота от 0,15

до 0,35% (один атом азота на 50—20 элементарных звеньев целлюлозы).

Исследование в одних и тех же условиях гепаринсодержащих полимеров, полученных по методу Готта [69] и Лейнингера [77], показало, что тридодециламмонийхлорид намного прочнее связывает гепарин, нежели бензалконийхлорид [81]. Серия последующих работ убедительно показала, что гепаринсодержащие полимеры обладают тромборезистентными свойствами, но в течение ограниченного периода времени [82—85]. Происходит ли это вследствие вымывания гепарина потоком крови или связано с другими причинами — этот вопрос пока остается невыясненным.

В одной из последних работ этого цикла тщательное исследование различных типов гепаринсодержащих полимеров позволило авторам сделать вывод, что наиболее тромборезистентны гидрофильные полимеры с ионно-присоединенным гепарином в количестве не менее 15%, так чтобы постоянная скорость его выделения составляла $4,0 \cdot 10^{-8}$ г/см²·мин [86]. Эта величина, по мнению авторов [86], является критической и отклонение от нее резко уменьшает тромборезистентность материала.

Поиски путей прочного связывания гепарина с поверхностью привели к разработке методов прямого присоединения гепарина к полимеру ковалентными связями, минуя промежуточные компоненты. Для этих целей используют amino-, гидроксильные, изоцианатные группы, входящие в состав полимера [30, 87, 88]. В некоторых случаях используется способность гепарина образовывать прочные соединения с металлами, нанесенными на поверхность полимера [89]. Нам неизвестны работы по исследованию результатов длительного взаимодействия этих полимеров с кровью, а предварительные исследования не позволяют выявить существенной разницы между поведением поверхностей с ионно- и ковалентно-присоединенным гепарином. Разнообразие методов синтеза и различных условий испытания образцов не дают пока возможности определить, насколько сильно зависит тромборезистентность гепаринсодержащих полимеров от отщепления гепарина. Одни авторы считают, что это является необходимым условием тромборезистентности [86], другие приводят примеры синтеза полимеров, которые при контакте с кровью не выделяют гепарин и тем не менее являются тромборезистентными [90]. Проводимые в течение последних 10 лет исследования по влиянию присоединенного гепарина на тромбоциты, белки, ферменты крови не позволили выяснить особенности этого взаимодействия, поэтому механизм тромборезистентности гепаринсодержащих полимеров, несмотря на большой фактический материал по этому вопросу, до сих пор остается неясным.

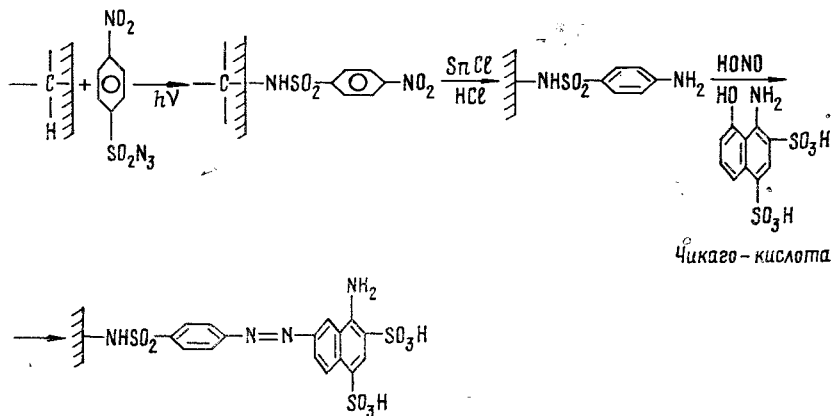
Параллельно с началом работ по гепаринсодержащим поли-

мерам были начаты работы по синтезу полимеров с отрицательно заряженными функциональными группами. При этом исследователи исходили из тех соображений, что антикоагулянтные свойства гепарина определяются его функциональными группами, среди которых первое место принадлежит отрицательно заряженным сульфогруппам. Синтезированы и исследованы сульфополистирол, хлорсульфированный полиэтилен, сульфированный полипропилен [91, 92, 83, 93—98]. Введение групп SO_3H , действительно, заметно увеличивало время свертывания крови при контакте с этой поверхностью, при этом некоторые авторы указывали на зависимость свертывания крови от концентрации сульфогрупп.

Для сополимера стиролсульфоната натрия и стирола наиболее оптимальным оказалось содержание групп SO_3H в пределах 8,3—14,5 вес. % [97]. Однако, в этом случае авторы указывают, что увеличение содержания сульфогрупп одновременно увеличивало и гемолиз крови, что свидетельствует о плохой гемосовместимости этих материалов.

Для получения эластичных, прочных гемосовместимых полимеров Бишоп [99] разработал метод сульфирования определенных участков макромолекулы блок-сополимера полистиролполибутилена. Раскрытие более 20% двойных связей приводило к чрезмерному набуханию, которое исключало практическое применение полученного сополимера. При меньшем использовании двойных связей получен материал, пригодный для временного применения в аппаратах вспомогательного кровообращения. Наряду с кратковременностью положительного действия этих полимеров отмечаются и такие побочные явления, как обесцвечивание плазмы, изменение соотношения ее компонентов, что само по себе не позволяет считать этот материал гемосовместимым.

Описан также способ присоединения к полипропилену, полиэтилену, натуральному каучуку 8-амино-1-нафтол-5,7-дисульфоновой кислоты, известной как Чикаго-кислота [100]:



Влияние строения функциональных групп на тромбообразование

Функциональная группа в целлюлозе	Время свертывания, мин	Функциональная группа в целлюлозе	Время свертывания, мин
$-\text{OCH}_2\text{COOH}$	>60	$-\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$	10 ± 1
$-\text{COOH}$	>60	$-\text{OOCCH}_3$	6 ± 2
$-\text{O}(\text{CH}_2)\text{COOH}$	22 ± 2	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$	8 ± 2
$-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	14 ± 2	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	6 ± 1
$-\text{OSO}_3\text{H}$	45 ± 5	Стекло	7 ± 1

Из приведенных данных видно, что наиболее эффективными в случае целлюлозы оказываются карбоксильные и слабокислотные карбоксиметильные группы, хотя в других работах было показано, что та же группа $-\text{COOH}$, введенная в состав диметилсилоксанового каучука, делает этот материал тромбогенным [42]. В случае же винильных сополимеров и карбоксильная, и сульфогруппа почти в равной степени увеличивали тромборезистентность [76, 43]. Эти разноречивые результаты отчасти можно объяснить различными условиями испытаний.

С другой стороны, исследование производных целлюлозы в строго идентичных условиях [101] позволило сделать вывод, что отрицательно заряженные функциональные группы лишь в том случае придают полимеру тромборезистентный характер, когда поверхность гидрофильна и когда концентрация этих групп невелика (степень замещения 0,1). Причем, в этом случае авторы не отмечали прямой связи между увеличением кислотности (отрицательности) функциональных групп и тромборезистентностью поверхности. К сожалению, авторы не приводят ни результатов длительных испытаний, ни влияния исследуемых полимеров на форменные элементы крови.

Влияние отрицательного заряда на тромборезистентные свойства поверхности проверено на полимерах с устойчивым индуцированным зарядом, так называемых электретных материалах (рис. 3).

Предполагается, что влияние электрета на кровь связано с образованием на его поверхности двойного электрического слоя.

На образцы из фторопласта, поливинилиденхлорида, поликарбоната, полиэтилена и других полимеров различными способами индуцировали и фиксировали заряд, после чего исследовали взаимодействие образцов с кровью [102—105]. Показано, что при высокой плотности заряда (не менее 24 ед./см^2) образцы проявляют удовлетворительную тромборезистентность. По-видимому, эти материалы могут быть применены для кратковременного контакта с кровью.

Создание гепаринсодержащих полимеров открыло возможность получения полимеров, модифицированных добавками поверхностноактивных или физиологически активных веществ, известным образом взаимодействующих с компонентами системы свертывания крови.

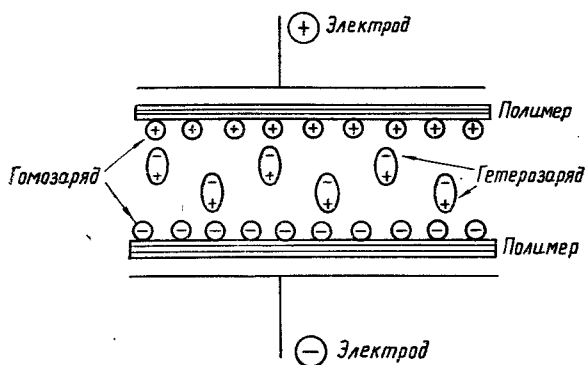
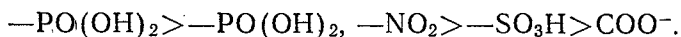


Рис. 3. Электрет

Было обнаружено, что добавка блок-сополимера полноксипропиленполиоксипропилен (Plugonic F-68) в массу эпоксидной смолы при оптимальном соотношении 7:100 позволяет получить временно тромборезистентный полимер [102, 106, 107]. Показано, что сорбция на поверхности полиэтилена и полипропилена таких поверхностноактивных веществ, как цетилпиридинийхлорид, и -бромид, цетиламингидрохлорид, заметно увеличивала время свертывания крови на поверхности обработанных таким способом материалов [31].

Получены и исследованы иониты, на поверхности которых сорбированы ионы редкоземельных элементов, например неодима [108]. Выбор неодима не случаен, так как известно, что растворы солей некоторых редкоземельных элементов применяются в клинической практике, как и гепарин, в качестве антикоагулянтов. Показано, что по прочности связывания неодима иониты располагаются в следующем порядке:



Биохимическое исследование фосфоновокислотных катионитов с сорбированным неодимом подтвердило наличие тромборезистентных свойств, хотя исследование образцов в экспериментах на животных не дало положительных результатов [108].

В последнее время проводятся работы по поверхностной модификации полимеров фибринолитическими ферментами — урокиназой (рис. 4), простагландином-Е, бринолазой [97, 109—111].

Исследование взаимодействия этих поверхностей с кровью подтвердило наличие фибринолитического действия иммобили-

зованной урокиназы. Возможность варьирования различных по своим биологическим свойствам ферментов и успехи в области иммобилизации ферментов делают это направление одним из перспективных в получении гемосовместимых полимеров.



Рис. 4. Иммобилизация урокиназы

Специальную группу полимеров составляют ионные и нейтральные полимерные гидрогели. Термин «полимерный гидрогель» относится к сшитым трехмерным полимерам, содержащим во всем объеме большое количество (35—90%) воды, без растворения в ней полимерного субстрата [112]. Сшивка может быть осуществлена в этих системах водородными, ионными и ковалентными связями. На основе полиоксипропиленметакрилатных гидрогелей Вихтерле удалось разработать нашедшие впоследствии широкое клиническое применение контактные глазные линзы, которые по оптико-механическим свойствам очень напоминают роговицу глаза [113].

С 1969 г. в связи со значительным расширением объема научно-исследовательских работ по программе создания искусственного сердца в США, вновь возрос интерес к гидрогелевым полимерам. С небольшим интервалом появляется целая серия работ, где обсуждается влияние природы мономеров и добавок различных компонентов, особенностей методов синтеза на физико-механические характеристики гидрогелей и их биосовместимость [114—120].

Нейтральные полиакриламидные гидрогели с оптимальными свойствами были получены при содержании мономера от 10 до 53%. Изменение количества сшивающего агента — метиленбисакриламида — в пределах 0,1—5% — существенного влияния на гемосовместимость полимера не оказывало. Применение высших метиленбисакриламидов, а также соответствующих метакриламидов, заметно улучшая механические свойства гидрогелей, несколько уменьшало время свертывания крови (табл. 4).

Применение трижды перекристаллизованного акриламида и метиленбисакриламида в тех же условиях реакции позволило получить полимер, при контакте с которым кровь не свертывалась в течение 24 ч. Таким образом, еще раз было подтверждено, что любые низкомолекулярные, чуждые организму соединения, в данном случае — это побочные продукты синтеза акриламида — β -сульфатопропионамид, акриловая кислота, а

Таблица 4

Гемосовместимость полиакриламидных гидрогелей

Содержание мономера, %	Содержание сшивающего агента метиленбисакриламида, %	Время свертывания крови, мин	Содержание мономера, %	Содержание сшивающего агента метиленбисакриламида, %	Время свертывания крови, мин
10	0,2	45	20	0,1	48
20	0,2	47	30	0,1	45
30	0,2	41	40	0,1	46
40	0,2	37	50	0,1	47
50	0,2	50	10	0,1*	35
10	0,1	56	10	0,1**	30

* сшивающий агент—гексаметиленбисакриламид

** сшивающий агент—гексаметиленбисметакриламид

также примеси таких растворителей, как метанол и этиленгликоль —, существенно ухудшают взаимодействие полимера с живыми тканями вообще и с кровью, в частности.

Изменение свойств полиакриламидного гидрогеля при модификации его слабоосновным диметиламиноэтилметакрилатом (ДМАЭМА) приведено в табл. 5.

Таблица 5

Гемосовместимость модифицированного полиакриламидного гидрогеля

Состав смеси мономеров, %	Время свертывания крови	Состав смеси мономеров, %	Время свертывания крови
ДМАЭМА 0,5	24 ч	ДМАЭМА 1	55 мин
АА* 5		АА 30	
ДМАЭМА 1	24 ч	ДМАЭМА 1	80 мин
АА 10		АА 40	
ДМАЭМА 1	78 мин	ДМАЭМА 2,5	17 ч
АА 20		АА 10	

* Акриламид (АА) перекристаллизован один раз.

В отличие от чистого полиакриламида в этом случае авторы отмечают большое влияние концентрации сшивающего агента (табл. 6).

Замена ДМАЭМА на диметиламиноэтилметакрилат и трет-бутиламиноэтилметакрилат намного снижала время свертывания. Влияние других слабоосновных мономеров на гемосовместимость полиакриламида приведено в табл. 7.

Авторы [121] объясняют наилучшую гемосовместимость поли-4-винилпиридина или его большей основностью по сравне-

Таблица 6

Влияние концентрации метиленбисамида (МБА) на время свертывания

Концентрация МБА, %*	Время свертывания	Концентрация МБА, %*	Время свертывания
0,02	3 ч	0,60	55 мин
0,05	4 ч	0,90	15 мин
0,10	24 ч	1,2%	35 мин
0,30	24 ч		

* Состав мономеров: ДМАЭМА—1%, акриламид—10%. Инициатор—персульфат аммония—диметиламинопропионитрил.

Таблица 7

Влияние винилпиридиновых мономеров на гемосовместимость сополимеров ПАА—ПВП

Состав смеси мономеров, %	Время свертывания, мин	Состав смеси мономеров, %	Время свертывания, мин
2-Винилпиридин 5)	40	2-Метил-5-винилпиридин 5)	77
Акриламид 32)			
4-Винилпиридин 5)	105	Акриламид 39)	480
Акриламид 39)		4-Винилпиридин 5)	
		Акриламид*	

* Трижды перекристаллизованный

нию с двумя другими производными винилпиридина или, что более вероятно, большей доступностью азота пиридинового кольца поли-4-винилпиридина для взаимодействия с компонентами крови.

В качестве анионных сомономеров были исследованы акриловая и метакриловая кислоты, 2-сульфозтилметакрилат и Na-соль последнего. Первые три мономера заметно понижали рН крови и это не дало возможности получить точные результаты. В случае использования Na-соли и 2-сульфозтилметакрилата были получены полимеры с хорошей гемосовместимостью (время свертывания крови превышало 180 мин).

Исследование влияния состава гидрогелей на их тромборезистентные свойства позволило рекомендовать такое оптимальное соотношение исходных компонентов этиленгликольметакрилат : метакриловая кислота : ДМАЭМА = 1 : 1 : 0,1 [121]. Изменение содержания мономера, сшивающего агента и равновесной воды в полиоксизтилметакрилате дает возможность получать гидрогели различной пористости и структуры — гомогенные, микро- и макропористые (рис. 5) [122].

Длительная имплантация образцов этих полимеров в организм животных показала, что оптически однородные гели не

вызывают побочных реакций, образуют спокойную соединительнотканую капсулу. Поведение оптически неоднородных образцов зависело от содержания в них воды. Если в гидрогеле было 50—60% воды, то его поведение не отличалось от гомогенного. При концентрации воды до 80% по краям образца во

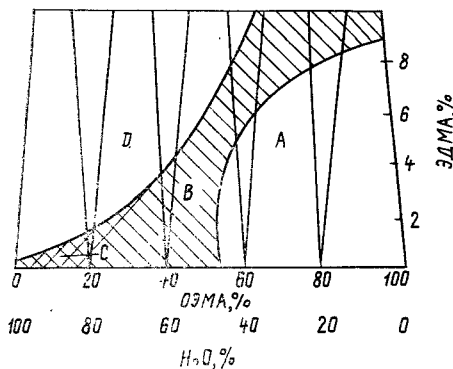


Рис. 5. Зависимость структуры полиоксиэтилметакрилата от состава:

A — оптически однородный, B, C — оптически неоднородные.
D — компоненты не смешиваются (ЭДМА — этилендиметакрилат, ОЭМА — оксиэтилметакрилат)

всех случаях обнаруживался кальций. Увеличение содержания воды свыше 80% приводило к полной кальцификации образцов, т. е. к потере ими исходных физико-механических свойств.

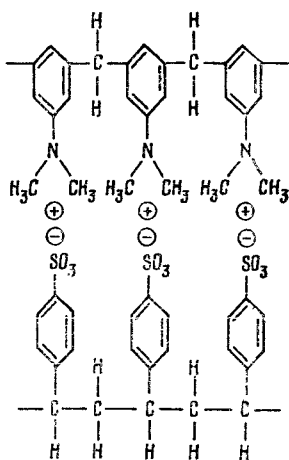
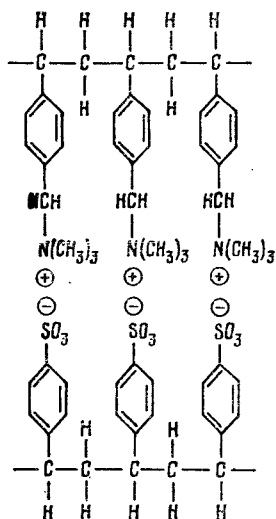
Введение в состав гидрогелей amino- или карбоксильных групп в небольших количествах (до 5%) существенно не изменяло их биосовместимости.

Увеличение содержания диэтиламиноэтилметакрилата свыше 5% вызывало нежелательную реакцию окружающих тканей организма [123].

Показано, что акриловые гидрогели проницаемы для ионов неорганических солей и молекул газов и непроницаемы для белков, причем чем больше гидрофильность гидрогеля, тем более он проницаем для неорганических солей. Таким же образом влияет наличие слабокислых и слабоосновных групп [97, 124].

Получены и исследуются полимерные ионные гидрогели с противоположно заряженными функциональными группами, известные как поликомплексы или полисоли. Их получают при взаимодействии двух линейных сильно ионизованных полиэлектролитов. Из этой группы гидрогелей наиболее исследованы полисоли полистиролсульфоната натрия и поливинилбензилтриметил- или полидиаллилдиметиламмонийхлорида, по-

лучившие фирменное название Iorex [125—128]:



Если отдельно взятые компоненты водорастворимы, то образуемый ими при сливании растворов поликомплекс только ограниченно набухает в воде или в растворах полиэлектролитов. Растворителями для этих гидрогелей являются сложные тройные системы, например вода — ацетон — бромистый натрий или вода — этанол — соляная кислота [127].

По своей полиионной природе поликомплексы напоминают природные белки. По структуре и плотности заряда поликомплексы очень похожи на гепарин. По-видимому, это сходство определяет высокую гемосовместимость Iorex-101 и Iorex-103. Показано, что наилучшей общей биосовместимостью обладают нейтральные полисоли, однако практическое применение, как наиболее гемосовместимый материал, нашел Iorex-101 с небольшим избытком (0,5 мэкв) сульфатных групп и с содержанием равновесной воды 55% [126, 128]. Ионная природа полисолей определяет их чрезвычайно высокую проницаемость для воды, газов и других низкомолекулярных веществ. Так, проницаемость и коэффициент диффузии воды для Iorex-101 в 8—10 раз выше, чем для полиакриламидных и полиоксиэтилметакрилатных гидрогелей [112], а соотношение CO_2 и O_2 при проницаемости через Iorex имеет недостижимую для большинства полимеров величину, равную 20 [126]. Эти свойства и высокая гемосовместимость делают поликомплексы весьма перспективными материалами для мембранных оксигенаторов аппаратов искусственного кровообращения и искусственной почки. Следует отметить, однако, что техно-

логические трудности переработки и сложность стерилизации изделий из поликомплексов может ограничить области их применения.

Мэлони [119] приводит возможное теоретическое обоснование высокой биологической совместимости полимерных гидрогелей и, в частности, их гемосовместимости (рис. 6).

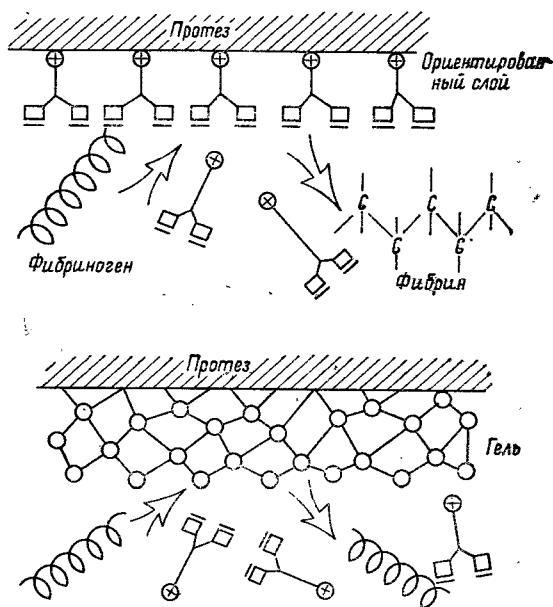


Рис. 6. Взаимодействие фибриногена с жесткой и гелевой поверхностью протеза

Известно, что на границе раздела фаз кровь — газ образуется ориентированный мономолекулярный белковый слой.

Весьма вероятно, что такой слой образуется и на поверхности раздела кровь — полимер. В этом случае он, несомненно, оказывает то или иное влияние на дальнейшее взаимодействие полимера с белковыми компонентами крови и, в частности, с фибриногеном.

Гель предотвращает образование такого ориентированного слоя. Дело в том, что вследствие высокого набухания полимерных гидрогелей в жидких средах организма (в плазме, например) создается непрерывность жидкой фазы крови: гель как бы постепенно, без резкой границы, входит в кровь, что мешает крови «видеть» чужеродную поверхность и соответствующим образом реагировать на нее.

Вода составляет 90% плазмы крови и представляет не

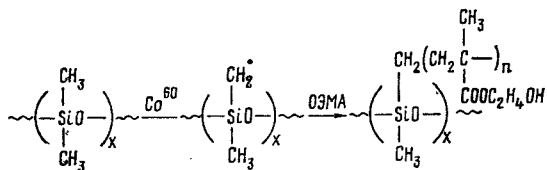
инертную среду, а биологически важный компонент крови. Структура воды в крови имеет свои особенности и отличается от структуры чистой воды. Развивая работы по гидрогелям, Андраде и сотр. [129, 130] объясняет высокую гемосовместимость синтетических гидрогелей наличием в них именно структурированной, так называемой квазиорганизованной воды. Различают три типа воды в полимерном гидрогеле: 1) вода, как основной компонент, 2) вода на границе раздела, 3) гидратационная вода.

Каждый из типов воды имеет, по-видимому, свою структуру и ее роль в гемосовместимости предстоит изучить. Следует иметь в виду, что не все полимерные гидрогели ведут себя при контакте с кровью одинаково хорошо. Поэтому заключение о гемосовместимости каждого данного гидрогеля может быть дано только после тщательного исследования его кратковременного и длительного взаимодействия с кровью.

Химическое строение, чистота исходных мономеров, количество сшивающего агента, уровень поглощения воды — все эти факторы вместе и в отдельности оказывают существенное влияние на гемосовместимость полимерных гидрогелей.

До недавнего времени основным недостатком этой группы полимеров была их низкая механическая прочность, обусловленная самой природой набухающего в жидкостях организма полимера. Армирование сеткой из синтетических волокон и изменение химического состава не дали заметных сдвигов в повышении механической прочности гидрогелей [118, 122, 85].

Использование метода привитой сополимеризации гелеобразующих компонентов на механически прочных полимерных подложках позволило не только решить эту проблему, но и значительно упростило технологические трудности получения различного типа устройств с гемосовместимой поверхностью. Этот метод дал возможность соединить гемосовместимость гидрогелей с механической прочностью модифицируемой поверхности. Первыми в этой группе были получены (Co^{60} , доза облучения 0,7 Мрад, скорость облучения 500 рад/мин) привитые сополимеры оксиэтилметакрилата (ОЭМА), гемосовместимость которого к этому времени уже была доказана, с полидиметилсилоксаном [131].



Показано, что при таких условиях реакции физико-механические свойства подложки не изменяются, а гемосовместимость

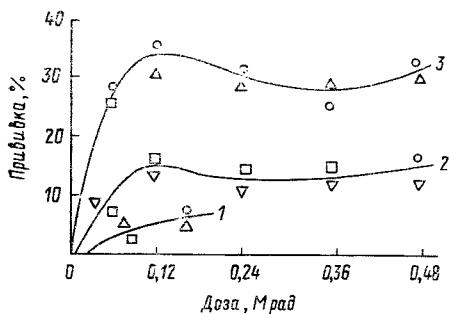


Рис. 7. Зависимость количества привитого на силстик оксиэтилметакрилата от дозы облучения при концентрации раствора мономера, %:
1 — 5, 2 — 10, 3 — 20

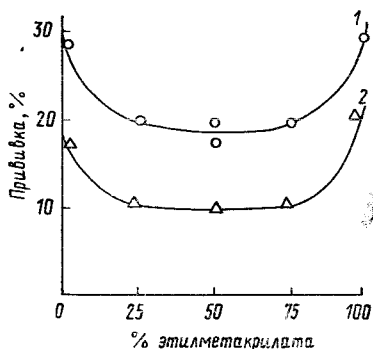


Рис. 8. Зависимость количества привитых сомономеров от содержания этилметакрилата в смеси оксиэтилметакрилат — этилметакрилат (растворитель $C_2H_5OH-H_2O$, доза 0,25 Mrad):
1 — 25%-ный, 2 — 20%-ный раствор мономера

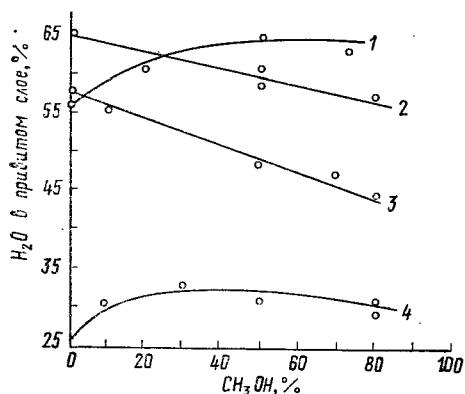


Рис. 9. Зависимость содержания H_2O в привитом слое от количества CH_3OH в смеси CH_3OH-H_2O для различных систем мономеров (N-ВП — N-винилпирролидон, ОЭМА — оксиэтилметакрилат):

1 — 80% растворителя и 20% N-ВП; 2 — 80% растворителя, 15% N-ВП, 5% ОЭМА; 3 — 80% растворителя, 10% N-ВП, 10% ОЭМА; 4 — 80% растворителя, 20% ОЭМА

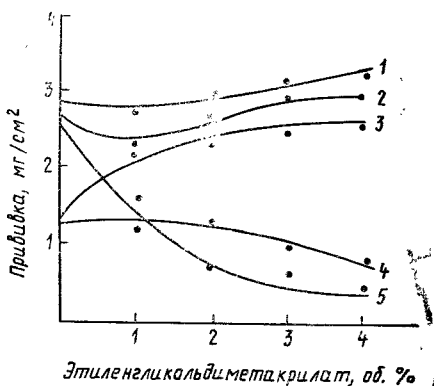


Рис. 10. Зависимость содержания H_2O в привитом слое от количества этиленгликольдиметакрилата для различных систем растворителей: (N-ВП — N-винилпирролидон, ОЭМА — оксиэтилметакрилат):

1 — 10% ОЭМА, 10% N-ВП, 60% CH_3OH , 20% H_2O ; 2 — 20% ОЭМА, 60% CH_3OH , 20% H_2O ; 3 — 20% N-ВП, 60% CH_3OH , 20% H_2O ; 4 — 20% ГЭМА, 80% H_2O ; 5 — 20% N-ВП, 80% H_2O

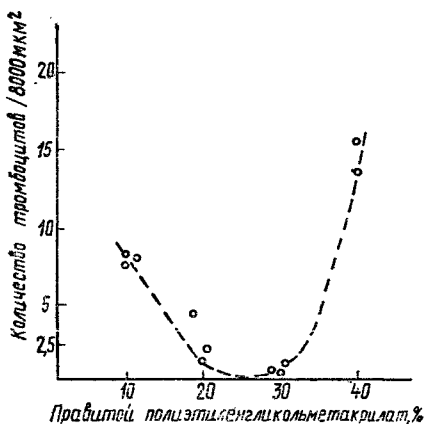


Рис. 11. Зависимость количества адгезированных тромбоцитов от привитого полиэтиленгликольметакрилата

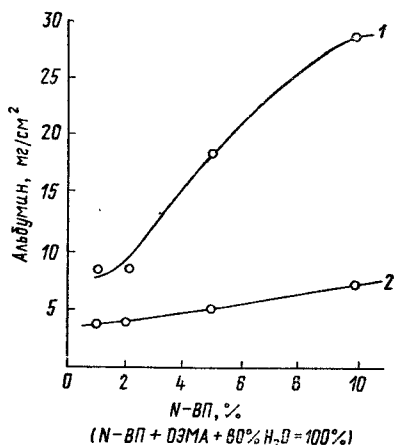


Рис. 12. Зависимость количества присоединенного альбумина от строения гидрогеля (N-ВП—N-винилпирролидон, ОЭМА—оксиптилметакрилат):

1 — прививка N-ВП к полидиметилсилоксану через ϵ -аминокапроновую кислоту; 2 — прививка N-ВП к полидиметилсилоксану

привитого сополимера намного выше, чем контрольного полидиметилсилоксана.

Работы по синтезу самих полимерных гидрогелей определили наиболее перспективные мономеры, такие как оксиптилметакрилат, акриламид, винилацетат, акриловая кислота, винилпирролидон и др.

В качестве подложек для получения привитых сополимерных гидрогелей используют такие гемоинертные полимерные материалы, как полисилоксаны, полиэтилен, полипропилен, полиуретаны. Количество синтезированных и исследованных привитых полимерных гидрогелей непрерывно растет [132—138]. Влияние состава и количества мономеров, растворителей, дозы облучения, содержания равновесной воды на свойства сополимеров приведены на рис. 7—11.

Весьма обнадеживающие результаты испытаний на кратковременную тромборезистентность дают возможность считать привитые гидрогели перспективными материалами для контакта с кровью.

Наличие функциональных групп (ОН, NH₂, COOH), в привитом гидрогеле дает возможность присоединения к ним биологически активных веществ. Эти работы уже начаты [132, 145, 146] и они открывают широкие перспективы получения полимерных материалов со специфическими свойствами (рис. 12, 13).

Полученные данные свидетельствуют о влиянии состава привитого полимера и содержания в нем воды не только на качество иммобилизованного физиологически активного вещества, но и на его активность.

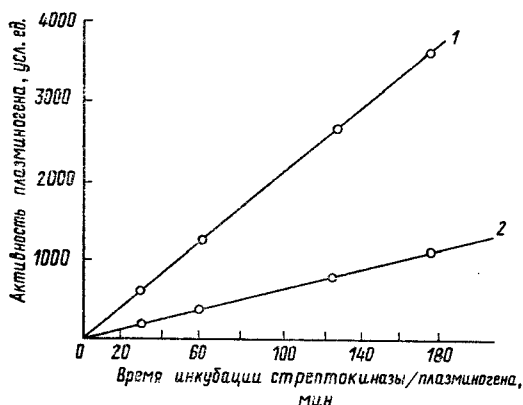


Рис. 13. Биологическая активность иммобилизованной стрептокиназы:

1 — ковалентно связанная стрептокиназа, 2 — физически адсорбированная стрептокиназа

Пока неизвестны результаты испытания привитых гидрогелей при длительном контакте с кровью в условиях живого организма, что позволило бы оценить сопротивление гидрогелей возможному ферментативному гидролизу, механическую прочность привитого слоя по отношению к сдвигающим усилиям потока крови и общую тромборезистентность этой группы полимерных материалов.

В случае положительных результатов этих сложных испытаний трудно представить все области возможного применения привитых полимерных гидрогелей. Это и искусственные кровеносные сосуды с внутренней поверхностью, очень напоминающей естественную интиму; это внутренние полости искусственного сердца, мембраны для оксигенаторов аппаратов искусственного кровообращения и искусственной почки, покрытия для шунтов катетеров, мембран и т. д. и т. п.

В заключение следует сказать, что такое разнообразие подходов к созданию полимеров с тромборезистентными свойствами можно объяснить, в первую очередь, отсутствием точных данных о механизме взаимодействия полимерных материалов с кровью, позволяющих вести направленный синтез полимеров.

В настоящее время основой представления о механизме взаимодействия крови и полимерной поверхности является открытие того факта, что в первые секунды этого взаимодейст-

вия почти на всех полимерах сорбируется белковый слой и в дальнейшем уже не полимер как таковой, а этот белковый слой и определяет характер взаимодействия данной поверхности с кровью (см. рис. 1). Каким образом влияет химическая структура полимера на такие факторы, как избирательность сорбции, толщина адсорбированного слоя, сохранение белка в нативной форме; каковы особенности взаимодействия сорбированных белков с кровью в короткие и длительные сроки наблюдения, как эта поверхность влияет на тромбоциты и другие компоненты крови — ответ на эти вопросы еще предстоит найти. Использование таких современных методов исследования, как электронная сканирующая микроскопия, многократно нарушенное полное внутреннее отражение в ИК-области спектра, эллипсометрия и др., позволило получить некоторые данные по изучению особенностей сорбции белка на полимерные поверхности [139—144]. Но эти данные еще недостаточны. Главное же затруднение состоит в том, что изучение этих процессов, его определяющих факторов натолкнулось на несовершенство известных методик изучения такого взаимодействия. Оказалось, что охарактеризовать склонность материала вызывать или замедлять тромбоз само по себе является сложной проблемой и до сих пор нет единого мнения относительно методов такой оценки. Классические методы биохимии — время свертывания крови во всех своих разновидностях, тромбиновый и протромбиновый индексы, наличие или изменение наиболее важных факторов крови — имеют ряд крупных недостатков: контакт крови с посторонними поверхностями и воздухом, необходимость использования стабилизаторов крови, искусственные условия проведения исследований и др. Эти недостатки и не позволяют получить надежной корреляции между результатами лабораторных исследований и поведением полимеров в условиях организма. И хотя этими методами до сих пор характеризуют тромборезистентность полимеров, большинство исследователей понимает, что получаемые показатели не дают реального представления о свойствах полимеров.

Исследование полимеров в условиях эксперимента на животных дает очень важный, но только конечный итог взаимодействия полимера с кровью, исключая возможность выяснения первопричин того или иного поведения полимерного материала. Необходима разработка методов исследования процессов, происходящих на молекулярном уровне в реологических условиях физиологической среды, когда полимер контактирует с неизменными компонентами крови. По-видимому, перспективными в этом направлении могут быть исследования характера тонких изменений в поведении клеточных элементов крови (имеются в виду не только тромбоциты, но также эритроциты и лейкоциты) при взаимодействии с чужеродной поверхностью.

Таким образом, поиск методов определения тромборезистентных свойств полимеров представляет в настоящее вре-

ма актуальнейшую проблему, от которой в конечном итоге зависит целенаправленный синтез полимеров с такими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hufnagel G. A. «Surgery», 1955, 37, 165
2. Davila J. C. The problem of thrombosis in artificial cardiac valves, Springfield, 1966, 21
3. Johnsson-Hegueli R. J. «J. Biomed. Mater. Res.», 1969, 3, 115
4. Donovan I. I., Zimmerman B. «Blood», 1949, 4, 1310
5. Lyman D. J. «Revs Macromolec. Chem.», 1966, 1, 355
6. Leininger R. J., Epstein M. M., Falb R. D. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1966, 12, 151
7. Доброва Н. Б. Автореф. дисс. докт. мед. наук, М., 1967
8. Musolf M. C., Hulce V. D., Bennett D. R. «Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1969, 15, 18
9. Bokros J. C., Gott V. L. «J. Biomed. Mater. Res.», 1969, 3, 497
10. Boretos J. W., Pierce W. S. «Science», 1967, 58, 1481
11. Доброва Н. Б., Дрогайцев А. Д., Смурова Е. В., Новикова С. П., «Эксп. хирургия и анестезиология», 1974, № 2, 54
12. Перьямов Ю. А. Автореф. дисс. канд. техн. наук, М., 1974
13. Lyman D., Muir W., Lee I. J. «Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1965, 11, 301.
14. Lyman D., Brush J. L., Chaikin S. W., Klein K. J., Carini M., ibid., 1968, 14, 250
15. Lyman D., Brush J. L., Klein K. J. «Proc. Art. Heart Progr. Conf.», 1969, 113
16. Lyman D., Klein K. J., Fritzingler B. K. «Thromb. Diath. Haemor.», 1970, 23, 120.
17. Lyman D., Sung Wan Kim «Fed. Proc.», 1971, 30, 1658
18. Bruck S. D. «Biomat., med. dev., art. organs», 1973, 1, 79
19. Leininger R. J., Epstein M. M., Falb R. D. «Digest of 6-th int. conf. med. electronics and biol. eng. Tokyo, 1965, 22
20. Murphy W. P., Walter C. W., Jessiman A. G. «Surg. Forum», 1951, 37, 289
21. Mirkovitch V., Beck R. E., Andrus P. G., Leininger R. G. «J. Surg. Res.», 1964, 4, 395
22. Edmark K., Davies J., Milligan H. «Tromb. Diath. Haem.», 1970, 23, 286
23. Stoner G. «J. Biomed. Mater. Res.», 1969, 3, 655
24. Matthews D. B. Ibid, 1969, 3, 475
25. Milligan H., Davies K., Edmark K. Ibid, 1968, 2, 51
26. Leininger R. J., Mirkovitch V., Beck R. S., Kolff W. J. «Trans. Amer. Soc. Art. Int. Organs», 1964, 10, 237
27. Salzman E. W., Merriell E. W., Binder A. «J. Biomed. Mater. Res.», 1969, 3, 69
28. Williams D. F. «Fed. Proc.», 1971, 30, 205
29. Sharp W. V. «Trans. Amer. Soc. Art. Int. Organs», 1964, 10, 223
30. Grode G. A., Anderson S. J., Grota H. M. «Trans. Amer. Soc. Art. Int. Organs», 1969, 15, 1
31. Lagergren H., Egberg N., Eriksson J. C. «J. Thorac. Cardiovasc. Surg.», 1968, 56, 3, 381
32. Pierie W. R., Hancock W. D., Starr A. «Ann. N. J. Acad. of Sci. Mat. in Biomed. Eng.», 1968, 146, 345
33. Nose J. «Advances in biomed. engineering and med. plastics». V. 3 «Cardiac engineering», N. J.—London—Sydney—Toronto, 1970, p. 295

34. Nosé J., Kiraly R., Picha G. «Polimer Prepr.», 1975, 16, № 2, 171
35. Kito J., Takagi H., Honda T. «Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1973, 19, 573
36. Шумаков В. И., Чепуров А. К. «Кардиология», 1974, № 11, 93
37. Соболевский М. В., Музовская О. А., Попелева Г. С. Свойства и области применения кремнийорганических продуктов. М., «Химия», 1975, с. 273
38. Raible D. A., Keller D. P. «Rubber Chem. and Technol.», 1966, 39, № 1, 1276
39. Leatherman L. L., Reachman R. D. «J. Thorac. Cardiovasc. Surg.», 1969, 57, 160
40. Mayhan K. G., Biolsi M. E. «J. Biomed. Mater. Res.», 1973, 7, 405
41. Refojo M. F. *ibid.*, 1969, 3, 305
42. Musolf M. C., Metevia V. L., Hulce V. D. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, p. 41
43. Byck J. C., Chow S., Gonsior L. J. *Ibid.*, 1969, 123
44. Райгородский И. М., Савич В. А., Бахаева Г. П., тезисы Всесоюз. симп. «Синтетич. полимеры мед. назначения». Ташкент, 1973, 75
45. Vaughn H. A. «J. Polym. Sci.», 1969, 7, p. B, 569
46. Dean J. W. «J. Polym. Sci.», 1970, 8, p. B, 677
47. Saam J. C., Fearon F. W. «Polym. Prepr.», 1970, 116(2), 455
48. Noshay A., Matzner M. V. *Ibid.*, 1971, 12 (2), 247
49. Björk V. O. «Scand. J. Thorac. and Cardiovasc. Surg.», 1969, 3, 1
50. Kaster R. L., Lillehei C. W. «Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1970, 16, 233
51. Björk V. O. «J. Thorac. Cardiovasc. Surg.», 1971, 5, 87
52. Boretos J. W., Pierce W. S., «J. Biomed. Mater. Res.», 1968, 2, 121
53. Dorson W. J., Meyer B. P., Elgas R. «Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1970, 16, 345
54. Brūsh J. L., Fritzinger B. K., Bruck S. «J. Biomed. Mater. Res.», 1973, 7, 313
55. Boretos J. W., Pierce W. S. «J. Biomed. Mater. Res.», 1971, 5, 373
56. Bokros J. C. Пар. США, № 3526005, cl. 3—1, sept. 1970
57. «J. Thorac. Cardiovasc. Surg.», 1972, 64, 826
58. *Ibid.*, 1973, 65, 180
59. Olcott E. L. «J. Biomed. Mater. Res.», 1974, 8, 209
60. Доброва Н. Б., Дрогайцев А. Д., Смурова Е. В., Зубков Е. В. «Эксп. хирургия и анестезиология», 1974, № 6, 8
61. Юдин А. А., Толпекин В. Е., Крол А. Д. «Эксп. хирургия и анестезиология», 1975, № 1, 6
62. Sawyer P., Reardon J., Ogoniac J. «Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.» 1965, 53, 200
63. Sawyer P. «Ann. N. J. Acad. Sci.», 1968, 146, 1, 49
64. Sawyer P., Stanzewski B., Ramasamy N. «Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1973, 19, 195
65. Sharp W. V. *Ibid.*, 1966, 12, 179
66. Степанов Г. А. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1968
67. Oifner L., Bregger F. «J. Biomed. Mater. Res.», 1968, 2, 43
68. Nossel H. D., Welner G. D. «Nature», 1969, 222, № 5175, 75
69. Gott V. L., Whiffen J. D., Dutton R. C. «Science», 1963, 142, 3592
70. Gott V. L. «J. Surg. Res.», 1966, 6, 274
71. Kramer R. S., Vasco J. S., Morrow A. G. «J. Thorac. Cardiovasc. Surg.», 1967, 53, 130
72. Whiffen J. D., Young W. D., Gott V. L. *Ibid.*, 1964, 48, 317
73. Whiffen J. D., Beechler D. C. *Ibid.*, 1966, 52, 1, 121
74. Falb R. D., Takagasgi M., Grode G. «J. Biomed. Mat. Res.», 1967, 1, 239
75. Usdin V. R., Fourt L. *Ibid.*, 1969, 3, 69
76. Fourt L., Schwartz A. M. «Org. Coating Plast. Prepr. 2» ACS Meeting, 1967, 127

77. Leininger R. J., Cooper C. W. «Science», 1966, 152, 1625
78. Uy S., Kammermeyer K. «J. Biomed. Mat. Res.», 1969, 3, 587
79. Falb R. D., Grode G. A., Leininger R. L. «Rubber Chem. and Technol.», 1966, 39, 1288
80. Grode G., Falb R. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, 19
81. Wallin R. F., Krisik M. «J. Biomed. Mater. Res.», 1972, 6, 49
82. Taylor B. J., Sharp W., Wright J. «J. Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1971, 17, 22
83. Wright J. S., Johnston J. B., Leber L. J. «J. Thorac. Cardiovasc. Surg.», 1966, 52, 5, 740
84. Gott V. L., Ramos F., Majjar J. L. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, p. 181
85. Bruck S. «Polimer Prepr.», 1975, 16, 152
86. Tansawa H., Mori J. «Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1973, 19, 79
87. Merker R. L., Elyash L. J. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, p. 29.
88. Chawla A. S., Chang T. M. «Prepr. of Div. of Org. Coat. and Plastics Chem.», 1973, 33, № 2, 379
89. Dyck M. F. «J. Biomed. Mater. Res.», 1972, 6, 115
90. Wong P. S., Merrill E. W., Salzman E. W. «J. Appl. Physiol.», 1970, 29, № 5, 723
91. Leonard F., Nelson J. «J. Biomed. Mater. Res.», 1969, 3, 455
92. Leonard F. «Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1969, 15, 15
93. Васюков С. А., Карпинская В. М., Новикова С. П. «Эксп. хирургия и анестезиология», 1968, № 2, 51
94. Шумаков В. И., Гершанович А. И., Юдин А. А. Там же, 1971, № 1, 26
95. Доброва Н. Б., Лейкин Ю. А., Смурова Е. В., Новикова С. П. Авт. свид. № 348580; «Бюлл. изобр.», 1972, № 25, 94
96. Смурова Е. В., Зурлова О. М., Сосин С. Л. «Пласт. массы», 1972, № 4, 60
97. Bruck S. D. «Polymer», 1975, 16, 409
98. Byck J. C., Chow S. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, p. 123
99. Bishop E., O'Neil M. Ibid, p. 133
100. Nishigawa E. E., Wynalda D. J., Lednicer D. Trans. Amer. Soc. Art. Int. Organs», 1973, 19, 13
101. Nemchin R. G., Patel A. R., Nale H. J. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, p. 175
102. Gott V. L., Akira Furuse, «Fed. Proc.», 1971, 30, 1679
103. Murphy P. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, p. 199
104. Murphy P., Holly F. «Trans. Amer. Soc. Art. Int. Organs», 1967, 13, 131
105. Казакова Т. И., Беломестная З. М., Чепуров А. К. В сб. «Актуальные проблемы трансплантологии и искусственных органов», М., 1975, 248
106. Falb R. D., Grode G. A. «Fed. Proc.», 1971, 30, 1688
107. Salyer J. O., Weesner W. E. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, 59
108. Новикова С. П., Доброва Н. Б., Лейкин Ю. А. и др. Тезисы Всесоюзн. симп. «Синтетич. полимеры медицинского назначения», Ташкент, 1973, 17
109. Kusserow B. K. «Trans. Amer. Soc. Art. Int. Organs», 1971, 17, 1
110. Kusserow B. K., Larrow R. W., Nicols J. E. Ibid, 1973, 19, 8
111. Nguyen An-Lac, Wilkes G. A. «J. Biomed. Mater. Res.», 1974, 8, 261
112. Bruck S. D. «J. Biomed. Mater. Res.», 1973, 7, 387
113. Wichterle O., Lim D. «Nature», 1960, 165, 117
114. Vačik M., Kliment K., Zavadil M. «J. Biomed. Mat. Res.», 1967, 1, 313

115. Kliment K., Stol M., Fahoum K. Ibid, 1968, 2, 237
116. Tollar M., Stol M., Kliment K. Ibid, 3, 333
117. Halpern B. D., Cheng H., Kuo S. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, 87
118. Maloney J. V., Röner D., Roth E., Latta W. «Surgery», 1969, 66, 275.
119. Thiele H. «Macromol. prepr.», 1971, 1, 554
120. O'Brien W. J., Hermann J. «J. Biomed. Mat. Res.», 1972, 6, 15
121. Смурова Е. В., Доброва Н. Б., Новикова С. П., Клейн Н. П. Тезисы Всесоюзн. симп. «Синтетич. полимеры медицинского назначения», Ташкент, 1973, с. 76
122. Sprincl L., Vačik M., Kopeček J. «J. Biomed. Mat. Res.», 1973, 7, 123
123. Barvic M., Vacik J., Lim D., Zavadil M. Ibid., 1971, 5, 225
124. Kopeček J., Vacik J. «Collection», 1973, 38, 854
125. Markley L. L., Bixler H. J., Cross R. A. «J. Biomed. Mat. Res.», 1968, 2, 145.
126. Cross R. A., Bixler H. J., Marshall D. W. «Art. Heart Progr. Conf. Proc.», 1969, p. 79
127. Michaels A. S., Mickka R. G. «J. Phys. Chem.», 1969, 65, 1765
128. Cross R. A., Michaels A. S. «Macromol. Prepr.», 1971, 1, 570
129. Andrade J. D., Lee H. B., Jhon M. S. «Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs», 1973, 19, 1.
130. Jhon M. S., Andrade J. D. «J. Biomed. Mater. Res.», 1973, 7, 509
131. Andrade J. D., Gough D., Van Wagenon R., Hill D. Ibid, 620
132. Hoffman A. S., Sohmer G. J. «Coagulation, current res. and clinical application». N. Y.—London, 1973, p. 201
133. Kearney J. J., Amara J. «Prepr. of Div. of Org. Coat. and Plastics Chem.», 1973, 33, № 2, 346
134. Rather B. D., Hoffman A. S. Ibid, 386
135. Клейн Н. П., Смурова Е. В., Новикова С. П. и др. Тезисы Всесоюзн. симп. «Физиологически активные полимеры и др. полимеры медицинского назначения». Л., 1975, 36
136. Хакимджанов Б. Ш., Курбанов Ш. А., Мусаев У. Н. и др. Там же, 38
137. Sasaki T., Rather B. D., Hoffman A. S. «Polymer Prepr.», 1975, 16, № 2, 435
138. Lundell E. O., Byck J. S. Ibid, 541
139. Petschek H. E., Madras P. N. «Art. Heart Program Conf. Proc.», 1969, p. 271.
140. Halbert S. P., Ushakov A. S. «J. Biomed. Mater. Res.», 1970, 4, 549
141. Leonard E. F. «Chem. Eng. Symp. Series», 1970, 66, № 99, 21
142. Salzman E. W. «Fed. Proc.», 1971, 30, 1503
143. Lyman D. «Makromol. Prepr.», 1971, 1, 538
144. Lyman D. «Prepr. of Div. of Org. Coat. and Plastics Chem.», 1973, 33, № 2, 341
145. Матросович М. В., Платэ Н. А. Тезисы Всесоюзн. симп. «Физиологически активные полимеры и другие полимеры медицинского назначения». Л., 1975, с. 29
146. Валуев Л. И., Аль-Нури М. А., Баранова Н. А. и др. Там же, 31

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Е. Ф. Разводовский

Полимеры природного происхождения уже несколько десятков лет используются в качестве лекарств в практической медицине. Можно привести несколько примеров: так, трипсин используется для лечения тромбофлебитов, рибонуклеаза для ограничения роста некоторых опухолей, лечения хронического заболевания бронхов; холинэстераза для устранения травматического шока; кокарбоксилаза для расширения сосудов больных церебральным атеросклерозом, для этой же цели используют и коллагеназу. Гормон — инсулин вот уже 50 лет применяют для лечения диабета. Как антикоагулянт широко используется сульфополисахарид — гепарин. Декстраны различных молекулярных весов служат эффективными заменителями плазмы крови. Fe-производные декстранов, альбумина, полимальтозы используют для лечения железодефицитной анемии. Широкое применение находят в практической медицине также и другие высокомолекулярные соединения — γ -глобулины, РНК, ДНК, альбумины, интерферон, прополис, змеиные яды и т. п. Можно привести еще много примеров, но уже из перечисленного видно, что полимеры природного происхождения — вещества в фармакологии не случайные. Следует заметить, что для большинства природных полимеров строения их не известно, а в ряде случаев они представляют собой смесь продуктов различного строения. Почти все полимеры обладают нежелательным побочным действием, а некоторые из них вызывают иммунологические реакции, однако, это не мешает их широкому применению в медицине. Весьма характерно, что фармакологи не разграничивают лекарственные вещества на низкомолекулярные и высокомолекулярные. В медицинской литературе вообще не поднимается вопрос о том, что механизм физиологического действия полимерного соединения может быть принципиально иной, чем низкомолекулярного соединения, хотя на различный механизм действия этих веществ указывает

современная молекулярная биология. В последнее время четко показано, что введенные в организм посторонние для него макромолекулярные вещества выполняют важнейшие специфические функции и что механизм физиологического действия биополимеров может быть совершенно иным, чем низкомолекулярных веществ.

Развитие химии высокомолекулярных соединений привело к созданию большого количества синтетических полимеров промышленного значения. Некоторые из них были использованы в медицине, в частности, в фармакологии. Так поливинилпирролидон (ПВП) и в меньшей степени поливиниловый спирт (ПВС) используют в качестве заменителей плазмы крови, поливинилбутиловый эфир применяют при лечении ожогов. Комплекс ПВП+J₂ является более эффективным антисептиком, чем сам йод. Другие примеры более подробно будут рассмотрены в этой статье.

В ходе исследований и практического применения ряда синтетических полимеров было установлено, что они действуют не только как заменители плазмы крови, но и обладают ярко выраженной физиологической активностью. Так, ПВП, ПВС, декстраны способствуют ускорению выведения из организма различных продуктов метаболизма, т. е. проявляют дезинтоксикационные свойства. В дальнейшем было показано, что подобным действием обладает ряд других полимерных веществ. Было найдено, что одновременное введение в организм ряда водорастворимых полимеров и лекарственных веществ приводит к увеличению длительности физиологического действия последних, т. е. они являются пролонгаторами. Очень важно, что дезинтоксикационное и пролонгирующее действие полимеров проявляется только при наличии полимерной цепочки молекулярного веса от 7000 и выше.

В последние годы началось интенсивное исследование по синтезу и применению физиологически активных синтетических полимеров в фармакологии. Систематические работы проводятся в США, ФРГ, Японии, Италии и других странах. Широкие исследования ведутся в нашей стране. Весьма быстро растет и количество публикаций, посвященных синтезу и исследованию различных физиологически активных синтетических полимеров. Опубликовано несколько обзоров, в которых рассматриваются различные аспекты применения высокомолекулярных веществ в фармакологии [1—17]. Значительная информация содержится в тезисах трех конференций по физиологически активным полимерам, состоявшихся в Риге, Ташкенте, Ленинграде [18—20]. Работы по синтезу и свойствам синтетических ферментов, как возможных физиологически активных соединений, подробно изложены в обзоре [21]. В настоящем обзоре мы не будем рассматривать работы о синтетических аналогах природных физиологически активных олиго- и поли-

пептидов типа грамицидина, вазопрессина, окситоцина и др., а также патентную литературу, поскольку это может представлять интерес для самостоятельного анализа. К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный материал о фармакологическом применении синтетических полимеров. Так, синтезирован ряд полимерных пролонгаторов лекарственных веществ, в которых лекарство связано с полимерной цепью ковалентной связью. Получены полимеры, которые ингибируют развитие силикоза и ряда злокачественных образований. Созданы синтетические антагонисты и заменители гепарина, найдены полимеры, активные против бактерий и вирусов. Накоплен значительный литературный материал по свойствам физиологически активных синтетических полимеров в зависимости от их строения и молекулярного веса. Для удобства рассмотрения этого материала синтетические полимеры можно условно разделить, основываясь на их строении и природе физиологического действия, на три группы.

I. Полимеры, физиологическое действие которых обусловлено главным образом их макромолекулярной природой. Низкомолекулярные аналоги подобным действием не обладают. Это — полимерные N-окиси, полимерные четвертичные соли, мышьяковистые полимеры и ряд других.

II. Полимеры — комплексообразователи. Макромолекулы этого типа образуют за счет солевых, водородных связей, донорно-акцепторного, гидрофобного взаимодействия комплексы с различными лекарственными соединениями и метаболитами в живом организме. Они проявляют пролонгирующие и дезинтоксикационные свойства, т. е. выполняют транспортные функции. Низкомолекулярные аналоги подобным действием не обладают.

III. Полимеры — пролонгаторы действия лекарственных веществ. В этом случае молекулы физиологически активного соединения связаны ковалентной связью с макромолекулой — носителем. Физиологический эффект создается постепенным отщеплением лекарственного остатка от полимера-носителя. Предполагается, что сам полимер-носитель физиологическим действием не обладает, тогда как низкомолекулярный аналог — обладает.

Подобная классификация носит условный характер, поскольку один и тот же полимер может проявлять в зависимости от способа введения или концентраций различную по своей природе физиологическую активность. Так, например, поли-N-окиси, являясь эффективными ингибиторами экспериментального силикоза, одновременно являются дезинтоксикаторами. Различные поликислоты могут вызывать в организме образование интерферона, т. е. блокировать развитие вирусов, а также выполнять «транспортные» функции, пролонгируя действие различных лекарственных соединений основного характера. Кроме того, пролонгаторы лекарственных веществ с ковалент-

ной связью могут обладать и собственной физиологической активностью. Хотя полимеры групп II и III относятся к пролонгаторам, однако, они существенно отличаются по энергии связи полимер — лекарство: так, для группы II она обычно составляет 2—5 ккал/моль, а для группы III — до 80 ккал/моль. Кроме того для полимеров группы II существенное влияние на их поведение имеет рН среды, ионная сила, наличие других низкомолекулярных веществ и макромолекул, которые могут менять как степень связывания, так и конформацию макромолекулы-носителя. Для полимеров группы III определяющим фактором является способность лекарственного вещества отщепляться под действием рН среды или ферментов.

1. ПОЛИМЕРЫ С СОБСТВЕННОЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

К этому кругу полимеров относятся разнообразные по своей химической природе макромолекулярные вещества. Это поли-N-окиси гетероциклических и алифатических аминов, полимерные кислоты, полиамины, полимерные четвертичные соли, полимерные мышьяковистые соединения и ряд других. В отличие от часто используемых обычных лекарственных соединений они имеют очень простое по химическому строению элементарное звено и в общем случае стабильны в условиях организма, т. е. физиологический эффект обусловлен в первую очередь строением и формой цепи, а не продуктами метаболизма.

1.1. Поли-N-окиси аминов

Впервые поли-N-окиси, как физиологически активные вещества, были применены при лечении экспериментального силикоза. Следует заметить, что силикоз — самое распространенное профессиональное заболевание, особенно среди рабочих горнорудной, цементной, стекольной, керамической и других видах промышленности. До недавнего времени среди низкомолекулярных соединений не было найдено сколько-нибудь эффективных препаратов для его лечения и предупреждения. В 1962 г. Шлиппкеттер и Брокгауз показали [22—24], что среди исследованных ими полимеров поли-2-винилпиридин-N-оксид обладает выраженным противосиликозным действием. В дальнейшем изучению противofиброзного действия этого полимера был посвящен ряд работ [9, 15]. Полимер ингибирует развитие фиброза при введении его внутривенно, внутрибрюшинно, а также ингаляционно, но не перорально. Весьма важно, что полимер обладает терапевтическим эффектом при уже развившемся силикозе. Так, введение полимера через 50 дней или даже через 6 месяцев после запыления жи-

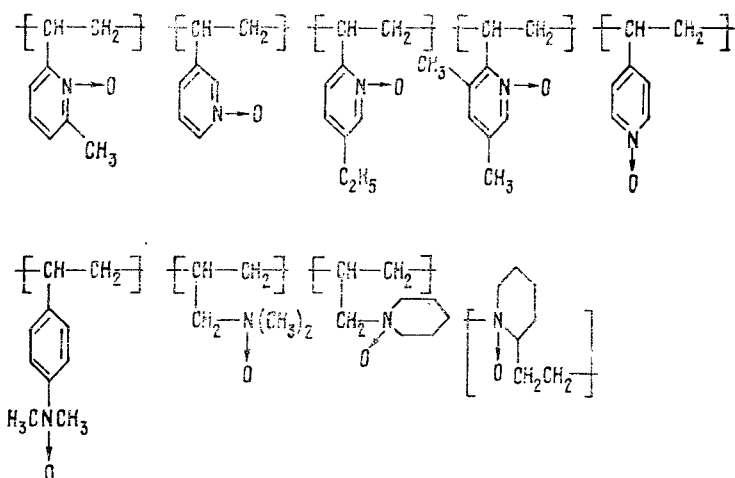
вотных кварцевой пылью привело к выраженной задержке фиброзного процесса. Полимер не обладает высокой токсичностью, он не вызывает существенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания, не освобождает гистамин, не повреждает паренхиму почек. Весьма важно, что отсутствие патологических изменений наблюдается при введении его в дозах, в 10 раз превышающих терапевтические. Однако, до настоящего времени все еще отсутствуют данные о хронической токсикологии полимера. В ряде работ отмечалось, что при его введении наблюдается появление так называемых пенистых клеток, последние образуются также и при введении в организм ряда полимеров карбоцепной природы. По мнению некоторых исследователей, появление пенистых клеток указывает на возможность новообразований, но пока еще нет экспериментальных данных, подтверждающих это предположение. Имеются указания, что через 5 месяцев пенистые клетки в организме почти полностью исчезают [25], т. е. морфологические изменения, вызванные введением препарата, обратимы, хотя и замедлены по времени.

В качестве противосиликозного препарата исследован главным образом поли-2-винилпиридин-N-оксид. Полимер выпускается в настоящее время фирмой Байер (препарат P-204). Однако, для применяемых препаратов не указаны степень окисления полимера и молекулярно-весовое распределение. Известно, что значительный терапевтический эффект достигается при использовании препарата с молекулярным весом от 20 000 до 150 000. По данным советских ученых, противосиликозным эффектом обладает полимер и с молекулярным весом 2000 [26]. Однако, по данным других ученых [27, 28], в ряду полимеров с молекулярным весом 150 000, 50 000 и 2000 последний обладает слабым противосиликозным действием. Существует также предположение, что способность полимера с молекулярным весом 2000 ингибировать развитие экспериментального силикоза связана с наличием в нем высокомолекулярных фракций, а сам полимер неэффективен [29]. Препараты с молекулярным весом более 180 000 обладают рядом побочных реакций и мало ингибируют развитие силикоза. Противофиброзная активность препарата P-204 зависит от степени окисления полимера, а также от пространственного расположения пиридиновых ядер по отношению к главной цепи. Так, наблюдалось существенное различие в противосиликозной активности изотактического и синдиотактического полимеров [9].

Исследования последнего времени показали [5], что поли-4-винилпиридин-N-оксид обладает такой же противосиликозной активностью, как его 2-изомер (P-204), хотя ранее считалось, что активность первого ниже [30, 31]. Противофиброзным действием обладают также и ряд других полимерных N-оксидов различного строения [32].

Ниже приведены формулы элементарного звена полимерных

соединений, исследованных как возможные ингибиторы развития силикоза:



Большинство из этих полимеров действительно являются ингибиторами развития экспериментального силикоза. Следует особенно выделить первое соединение — поли-2-винил-5-метил-N-оксид. Наличие метильной группы около группы $\equiv\text{N}\rightarrow\text{O}$ создает стерические затруднения для образования связи с другим веществом и это соединение оказалось не эффективным против силикоза. Это подтверждает тот факт, что ответственным за химическое взаимодействие является группа $\equiv\text{N}\rightarrow\text{O}$. Особенно же эффективным среди приведенных полимеров оказался последний полимер: поли-N-окись этиленпиперидина. Он так же, как и препарат Р-204, ингибирует развитие экспериментального силикоза, но в меньших дозах, не обладает раздражающим действием, не вызывает образования пенных клеток. Весьма важно, что этот полимер вследствие своей гетероцепной природы способен медленно деструктурировать в организме до низкомолекулярных продуктов, благодаря чему устраняется опасность накопления полимера в организме. Наиболее эффективны препараты с молекулярным весом 20 000—40 000 [33, 34].

Особое место в проблеме лечения силикоза занимает вопрос о механизме противосиликозного действия высокомолекулярных соединений. В настоящее время нет единой точки зрения о патогенезе силикоза и его лечении. По мнению одних исследователей, защитное действие поли-N-окиси обусловлено ее взаимодействием с клеткой, приводящим к стабилизации ее мембраны. По мнению других, полимер взаимодействует с кварцевой частицей и образует на ее поверхности пленку полимер-полимерного комплекса [9], которая препятствует выделе-

нию кремневой кислоты, обладающей цитостатическим действием. В пользу первого и второго механизмов приводится ряд экспериментальных доказательств. Так, предварительная обработка эритроцитов препаратом Р-204 значительно уменьшает гемолиз при действии кварцевой пыли; методом электронной микроскопии показана локализация полимера на поверхности макрофага. Обработка полимером кварцевой пыли перед ее ингаляцией резко уменьшает цитотоксичность последней. Обнаружено также, что в растворе полимер образует комплексы с кремневой или поликремневой кислотами. Образование таких комплексов осуществляется за счет водородных связей. Подробно образование кооперативных комплексов описано в работе [35].

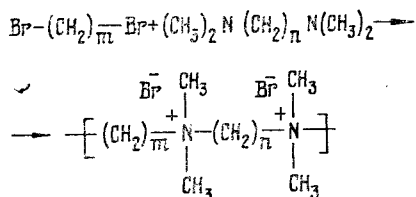
Весьма вероятно, что защитное действие полимера обусловлено одновременным образованием полимерных комплексов как с поверхностью клетки, так и с кварцевой частицей. Для понимания механизма действия очень важен тот факт, что низкомолекулярные аналоги Р-204 не обладают защитным действием, последнее начинает проявляться только при наличии полимерной цепи, содержащей 20—30 звеньев. Это свидетельствует о том, что взаимодействие полимера с клеткой осуществляется, по-видимому, по кооперативному механизму, в котором основную роль играет образование большого количества слабых связей между Р-204 и клеткой, на поверхности которой имеются функциональные группы, способные реагировать с полимером. Комплексы такой же природы образуются при взаимодействии химически комплементарных синтетических макромолекул, например, в случае полиэтиленгликолей и полиакриловой кислоты, полиаминов и поликислот [35]. Аналогичные полимер-полимерные комплексы образуются при взаимодействии препарата Р-204 с кремневой и поликремневой кислотами, находящимися на поверхности кварцевой частицы. Весьма вероятно, что защитное действие полимера связано с образованием полимер-полимерных комплексов с протеолитическими ферментами, которые выделяются из макрофага при повреждении его кварцевой пылью.

Если принять, что ингибирование развития силикоза происходит через стадию образования полимер-полимерных комплексов, кооперативное взаимодействие в которых осуществляется за счет водородных или донорноакцепторных связей, то поли-N-окиси не являются единственными полимерами, способными к такому взаимодействию. К таким реакциям способны, вероятно, и другие полимерные вещества и поиск таких полимеров сейчас проводится в разных странах. Так, оказалось, что полиэтиленгликолевый эфир ионилфенола, сополимеры винилпирролидона с кротоновой кислотой, ряд кремнийорганических полимеров ингибируют развитие силикоза, хотя и в меньшей степени, чем препарат Р-204. Для решения проблемы лечения силикоза важно не только создание новых препаратов, но и

исследование механизма действия этих полимеров, их метаболизма, скорости выведения его из организма, для чего важно иметь препараты с радиоактивными метками. Особенно важен вопрос, с какого молекулярного веса в полимере проявляется «полимерный эффект».

1.2. Полимерные четвертичные соли

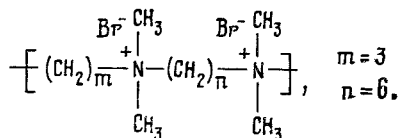
Другим классом полимерных веществ, обладающих собственной физиологической активностью, являются полимерные четвертичные соли. Они получают при взаимодействии алкилирующих реагентов с политретичными аминами, например поливинилпиридинами, полиэтиленпиперидином. В настоящее время имеется ограниченное число доступных полиаминов и поэтому для синтеза полимерных четвертичных солей часто применяют реакцию Меншуткина, используя дигалогениды и диамины:



Подобную реакцию синтеза полимерных четвертичных солей предложено называть «ониевой» [36], а сами полимеры — ионенами [37, 38].

Следует заметить, что большое количество низкомолекулярных лекарственных веществ содержит четвертичную аммониевую группировку, которая увеличивает растворимость и несет лечебные функции. В случае «ионенов» также наблюдалась физиологическая активность, присущая низкомолекулярным четвертичным аммониевым соединениям. Исследования последних лет показали, что ионены обладают антибактериальной и фунгицидной активностью, правда в меньшей степени, чем низкомолекулярные аналоги. Весьма интересно, что антибактериальная активность увеличивается с ростом числа метиленовых групп, разделяющих четвертичные атомы азота. Так ионен-4,10 оказался более сильным бактерицидом, чем ионен-3,3 [39]. Однако для нас наибольший интерес представляет активность, связанная с наличием полимерной цепи, — это антигепариновая активность. Низкомолекулярные аналоги полимерных солей этим свойством не обладают. Гепарин — природный сульфополисахарид широко используется в практической медицине как вещество, препятствующее свертыванию крови. Однако, после операции для нормального свертывания крови необходима его нейтрализация [40]. Для этого используют природные полимеры — протамины. Последние, однако, об-

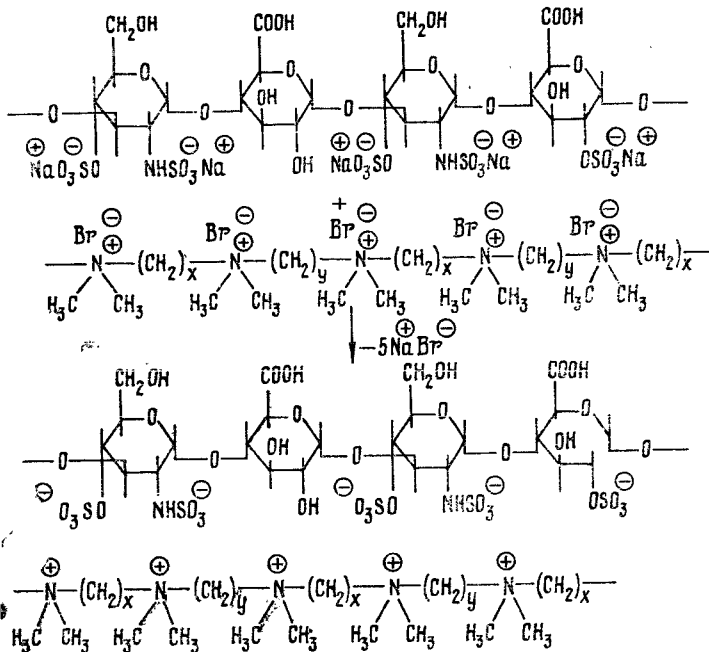
ладают рядом побочных реакций, присущих веществам белковой природы. Особенно опасна передозировка протаминов, в этом случае протамин из антигепарината становится антикоагулянтом, т. е. вызывает ту же реакцию, что и гепарин. Поскольку протамины обладают иммуногенными реакциями, возникла необходимость поиска препаратов, более селективно нейтрализующих действие гепарина и с меньшим количеством побочных реакций. Одним из таких веществ оказался «полибрен» — полимерная четвертичная соль на основе триметилендихлорида и N,N'-тетраметилгексаметилендиамина [41]



В настоящее время в различных странах проводятся широкие исследования по синтезу различных полимерных четвертичных солей, быстро нейтрализующих действие гепарина, но обладающих меньшей токсичностью. Так, исследованиями показано [42], что полимеры типа «полибрена», где $n=2$, а $m=5$ и $n=m=3$, обладают более высокой антигепариновой активностью и одновременно менее токсичны: для них $LD_{50}=60-70$ мг/кг, а для «полибрена» $LD_{50}=20-28$ мг/кг. Показано, что в ряду «ионенов» антигепариновая активность увеличивается с уменьшением количества метиленовых групп, разделяющих четвертичные атомы азота, т. е. с ростом положительного заряда макромолекулы.

В настоящее время появились первые данные о механизме нейтрализующего действия полимерных четвертичных солей. Так, в опытах *in vitro* показано образование кооперативных полимер-полимерных комплексов между различными ионенами и гепарином, в которых соотношение реагирующих компонентов в молях близко к 1 [42]. Нейтрализация гепарина *in vivo* происходит в тех же концентрациях, что и *in vitro* (кролики). Этот факт свидетельствует об очень большой селективности реакции полимерных четвертичных солей и гепарина. Схематически комплекс гепарина с ионами можно представить следующей схемой (см. стр. 70).

Образование полимерных комплексов между различными кислотами и солями изучено в работе [35]. На основании развитых представлений становится ясно, что нейтрализовать гепарин могут и различные полимерные амины, а также полимеры катионной природы — полимерные соли сульфония, арсония, фосфония и другие. Совершенно недавно рядом авторов был показано, что в ряду полиоксикалсульфониевых солей найден препарат, обладающий небольшой токсичностью (сравнима с



ионенами) и нейтрализующий гепарин при соотношении 1,1:1, но при этом не вызывающий агрегации тромбоцитов и не оказывающий существенного влияния на кровяное давление, и не нарушающий свертываемости крови [43]. Полимерные соли, содержащие четвертичный азот в основной цепи, не являются единственными антигепаринатами в ряду четвертичных солей. Так, показано, что четвертичные соли на основе поли-2-винил-5-метилпиридина также способны связывать гепарин [44].

Следует заметить, что хотя «полибрен» и применяется на практике, однако весьма вероятно, что разные исследователи имеют дело с различными по свойствам образцами полимера, о чем свидетельствует разброс данных о нейтрализующей дозе и LD₅₀. Перед химиками стоит задача не только синтезировать новые антагонисты гепарина, но и найти условия синтеза, позволяющие получать полимеры с заданным молекулярным весом и очень узким молекулярно-весовым распределением.

В заключение следует отметить еще одну особенность ионенов — они способны взаимодействовать с ДНК также с образованием кооперативных комплексов. При смешении Na-соли ДНК и бромиды 4,10-ионена образуются осадок, в котором натрий и бром содержатся в незначительных количествах, т. е. наблюдается такая же картина, что и при реакции поликислот с ионенами [44]. И еще одно очень важное свойство ионенов селективно реагировать с раковыми клетками по сравнению с нормальными [45], что вероятно, обусловлено большим

количеством кислых групп на поверхности больной клетки по сравнению со здоровой. Это свойство ионенов предложено использовать для диагностики раковых клеток [39].

1.2.1. Интерферогены

Интерферогенами предложено называть соединения, при действии которых на организм происходит образование белка — интерферона. Последний весьма эффективно ингибирует развитие различных вирусов, а также защищает клетки от бактерий и простейших внутриклеточных паразитов. Интерферогены весьма различны по своей природе. Это вирусы, бактерии, грибки, дрожжи. Число низкомолекулярных соединений, обладающих интерферогенной активностью, весьма ограничено. Имеется многочисленная литература и ряд обзоров [46, 47], посвященных образованию интерферона. При поиске веществ, вызывающих образование интерферона, было найдено, что ряд природных полимеров — полисахариды, гепарин, гиалуроновая кислота и др. ингибируют развитие вирусов табачной мозаики, простого герпеса, гриппа, полиомиелита и др. Наиболее эффективными интерферогенами оказались двунитчатые РНК, полученные путем биосинтеза [48]. Комплексы полирибоинзината с полирибоцитидилатом (поли-И-поли-Ц), полирибогуанилата с полирибоцитидилатом (поли-Г-поли-Ц), полиаденилата с полиурицилатом (поли-А-поли-Ц) блокировали развитие вирусов ящура, герпеса, бешенства и др. В настоящее время подобные комплексы, а также их сополимеры интенсивно исследуются.

Активными индукторами интерферона оказались и синтетические полимеры. Очень важно, что низкомолекулярные аналоги исследованных полимеров такой активностью не обладают. Полиакриловая и полиметакриловая кислоты с молекулярным весом 200 000 подавляли развитие вируса Менго, везикулярного стоматита, а также защищали от действия малярийного паразита [49, 50]. Сополимеры малеинового ангидрида с дивиниловым эфиром, метилвиниловым эфиром, винилацетатом, так называемые «пирановые» полимеры [50], также ингибировали развитие ряда вирусов, причем наибольшей активностью обладал сополимер с дивиниловым эфиром (вирус лейкемии мышей). Весьма эффективными интерферогенами оказались и сополимеры винилпирролидона с кротоновой кислотой и малеиновым ангидридом [54], которые предупреждали гибель мышей от действия вирусов клещевого и шотландского энцефалита. Тормозит развитие вирусов и поливинилсульфат с молекулярным весом 400 000 [52], а также полимерные продукты взаимодействия хлорокиси фосфора или тиохлорокиси фосфора с дифенолами, феноламинами, диаминами [52]. Особенно эффективен против вируса простого герпеса полифлюретин-

фосфат [53, 54]. Существенную роль в противовирусной активности играет химическое строение полимера. Так, было обнаружено, что амидирование на 50% карбоксильных групп в сополимерах малеинового ангидрида с виниловым эфиром резко снижает противовирусную активность, хотя этерификация карбоксильных групп на 50% ее не изменяет. Малоэффективными ингибиторами вирусов оказались сополимеры малеинового ангидрида со стиролом [50]. С другой стороны полиакриламид [55] используется для лечения герпеса глаз у людей (86% положительного исхода). Этот факт указывает, что интерферонагенами могут быть не только полианионы, но и другие классы полимерных веществ.

Весьма характерным для всех этих полимеров и сополимеров полианионной природы является то, что наибольший противовирусный эффект достигается при молекулярных весах 60 000—200 000. Очень важно, что полимеры способны ингибировать развитие вирусов при их предварительном введении. Период интерферогенной активности полимеров может длиться от нескольких дней до 2 ч перед заражением организма вирусами [50]. Так, гидролизированный сополимер дивинилового эфира с малеиновым ангидридом [50] создавал устойчивость у животных к вирусу Менго в течение 60 дней. Полиакриловая кислота 30 дней предохраняла от действия вируса Менго [49].

Это обстоятельство открывает широкие практические возможности для профилактики вирусных инфекций. Введение самого интерферона малоэффективно: он очень быстро разрушается ферментами.

В отношении механизма противовирусного действия синтетических полимеров нет четкого мнения. Очевидно одно — первоначальным местом действия полимера является клетка, на поверхности которой находятся заряженные группы одного или другого знака и полиэлектролит реагирует с биологической мембраной. В дальнейшем, в случае поликатионов возможно воздействие полимера с клеточной ДНК, ответственной за образование интерферона. Тот, факт, что блокада развития вирусов может осуществляться *in vitro* при непосредственном действии полимеров на вирусы, позволяет предположить, что полимеры тормозят репродукцию вируса на стадии освобождения нуклеиновой кислоты вирусов от белковой оболочки. Таким действием обладает, например, поливинилсульфат и другие полимеры.

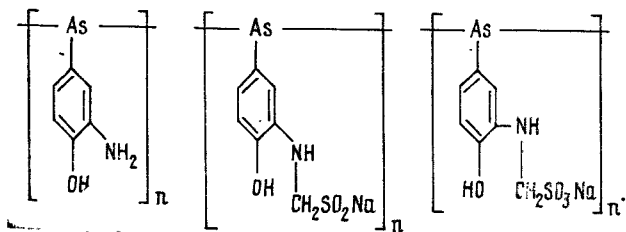
Хотя в области исследования синтетических полимерных ингибиторов вирусов достигнуты значительные успехи, имеются причины, препятствующие практическому применению полимеров. Одна из них — это очень высокая доза вводимого интерферогена: редко 5 мг, чаще 30 мг, а иногда до 200—400 мг/кг. Хотя острая токсичность полимера ниже этой дозы в 10 раз, следует учитывать, что при высоких молекулярных весах и

больших дозах полимер может длительное время находиться в организме, вызывая ряд побочных реакций, отлагаясь в различных органах. Кроме того, при 2—3-кратном введении полимера происходит потеря противовирусной активности и наблюдается образование антител. Не всегда результаты, полученные в эксперименте на мышах и собаках, совпадают с результатами испытания на высших животных и человека. Затрудняют практическое применение синтетических интерферогенов и способы их введения в организм — они вводятся внутривенно, внутривнутрибрюшинно, но не перорально. Найти полимеры, которые могут действовать *per os* очень важная задача.

Совершенно очевидно, что для решения проблемы создания эффективных противовирусных полимеров необходимо проводить исследования по синтезу других малотоксичных и сравнительно быстро выводимых из организма полимеров, или постепенно деструктурирующихся до низкомолекулярных продуктов. Так, пока еще не исследованы различные полимерные четвертичные соли, полибетаны, полиэлектролиты с группировкой $N \rightarrow O$, придающей малую токсичность полимерам, и различные производные полифосфорных кислот, серусодержащие полимеры, а также огромный класс сополимеров. Несомненно, что проблема создания искусственных индукторов интерферона очень сложна, но даже ее частичное решение поможет избавиться от очень тяжелых болезней.

1.3. Другие представители полимеров с собственной физиологической активностью

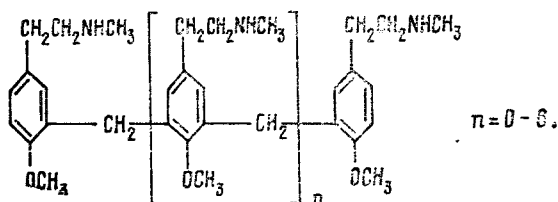
К фармакологически активным полимерам, механизм действия которых обусловлен полимерной природой, относятся и мышьяковистые полимеры: сальварсан, неосальварсан, миосальварсан, применявшиеся ранее при лечении сифилиса [56]:



Низкомолекулярные аналоги этих соединений подобной активностью не обладают. Весьма интересно, что только после 40 лет практического применения сальварсана была доказана его полимерная природа и было обнаружено, что токсичность препарата, появляющаяся при хранении, связана с образованием

низкомолекулярных продуктов деструкции макромолекулярной цепи, в то время как сам полимер малотоксичен.

Известный препарат 48/80 [57] также принадлежит к группе полимерных веществ, вызывающих образование в организме физиологически активных веществ. Он представляет собой олигомерный продукт конденсации эквимолекулярных количеств *l*-метоксифенетилметиламина с формальдегидом



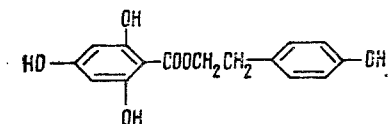
Опытами *in vitro* и *in vivo* было установлено, что полимер действует на тучные клетки млекопитающих, вызывая при этом освобождение гистамина, серотонина. Недавно было показано, что активность препарата увеличивается со степенью полимеризации — пентамер и гексамер обладают большей гипотензивной активностью, чем тример [58], хотя ранее, в многочисленных публикациях, описывающих действие препарата, считалось, что физиологическое действие главным образом производят димеры и тримеры. Совсем недавно рядом советских ученых [59] было показано, что замена метоксигруппы на метилмеркапто-, метил-, сульфогруппу приводит к уменьшению активности или ее полному исчезновению. Это указывает на очень тонкий химический характер взаимодействия между клеткой и препаратом 48/80. Было бы весьма интересно получить полимеры большего молекулярного веса, чем октамер, и проследить в ряду олигомерных продуктов изменение физиологической активности со степенью полимеризации.

Ряд продуктов конденсации различных ароматических соединений с формальдегидом также проявляет физиологическую активность, обусловленную полимерной природой вещества. В основном — это олигомерные продукты. Так, на основе салициловой кислоты и формальдегида (молекулярный вес 800, сохранены гидроксильные и карбоксильные группы) получен препарат, обладающий антибрадикиновой активностью [60]. Водорастворимый продукт конденсации мочевины и формальдегида проявляет активность против широкого круга бактерий, причем препарат нетоксичен [61]. Описаны также водорастворимые полимеры на основе продуктов взаимодействия салициловой кислоты, бутиламина и формальдегида [62].

Следует отметить препарат тритон WR-1339 (*n*-изооктилполиоксиэтиленфенол) [63], представляющий собой полимерное поверхностноактивное вещество. При введении его в организм мышей в количестве 200 мг/кг внутривенно он вызывает

резкое увеличение количества холестерина в плазме. Весьма интересно, что при его инъекции в кровотоки мышей, зараженных туберкулезом, он накапливается в моноцитах и так изменяет природу поверхности микобактерий туберкулеза, что клетка быстро убивает их. Однако практическому применению этого препарата препятствует его высокая токсичность.

Интересным полимером является полифлуретинфосфат — продукт реакции флуретина



с хлорокисью фосфора. Проведение реакции при низкой температуре в среде пиридина позволяет получать водорастворимые полимеры с молекулярным весом $\sim 15\,000$ [64]. Полимер эффективно ингибирует щелочную фосфатазу, гиалуронидазу и ряд других ферментов. Полимер снимал также сократительное действие простагландина [65].

Заканчивая рассмотрение полимеров группы I, следует заметить, что приведенные выше примеры синтетических физиологически активных полимеров являются не единственными. В статье не разбирается вопрос об иммунологических свойствах различных полимеров, которые в настоящее время широко исследуются [66]. Можно ожидать, что в самое ближайшее время будут обнаружены новые аспекты физиологического действия синтетических полимеров.

2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАТЕЛИ

Большое количество исследований посвящено изучению полимеров этого типа, обладающих дезинтоксикационными свойствами и пролонгирующих действие лекарственных препаратов. Литературу по этому вопросу можно найти в обзорах [67—71]. В основе их действия лежит связывание полимерной молекулой-носителем низкомолекулярных и высокомолекулярных соединений, приводящее к изменению физиологической активности последних. Такое взаимодействие может осуществляться путем образования водородных, солевых, координационных связей или гидрофобного взаимодействия между макромолекулой и физиологически активными веществами. Следует отметить, что подобные системы отличаются по своей природе от полимеров-пролонгаторов лекарственных веществ (см. раздел 3), в которых лекарственное вещество связано ковалентной связью с молекулой полимера-носителя. Если в первом случае равновесная концентрация низкомолекулярного вещества в организме определяется рН среды, конформацией макромо-

лекулы носителя, концентрацией электролитов и других соединений, а также других макромолекул, например, альбумина, других белков плазмы крови и иных макромолекул, способных к комплексообразованию, то в случае группы III она зависит главным образом от прочности химической связи полимера с лекарственным веществом.

При использовании полимеров-комплексообразователей не только увеличивается время пребывания лекарства в организме (оно возрастает в ряде случаев в 2—3 раза и больше), но и растет его растворимость в воде и физиологическом растворе, исчезает вкус и запах, и, что особенно важно, уменьшается токсичность. Так в случае поливинилпирролидона было обнаружено уменьшение токсичности для антибиотиков стрептомицина и мономицина (табл. 1).

Таблица 1

Токсичность стрептомицина и мономицина при 5-кратном введении мышам на ПВП и физиологическом растворе [72]

Препарат	Растворитель	LD_{50} , ед/кг
Стрептомицин-сульфат	ПВП МВ* 12 600	612 500±3 000
	» МВ 30 000	537 500±5 000
	» МВ 48 000	425 500±3 250
	Физиологический раствор	400 000±2 500
Мономицин	ПВП МВ — 12 600	487 500±3 000
	» МВ — 30 000	437 500±2 500
	» МВ — 48 000	350 000±4 250
	Физиологический раствор	337 500±5 000

* МВ—молекулярный вес

Пролонгирование действия лекарственных веществ необходимо в тех случаях, когда вещества быстро разрушаются в организме, как это имеет место в случае антибиотиков, или же когда требуется прием больших количеств веществ, например, *n*-аминосалициловой, γ -аминомасляной кислот и ряда других, а также когда требуется уменьшить токсичность препарата.

В качестве пролонгаторов исследованы различные по своей химической природе полимеры: из природных — декстраны, желатина, гепарин, альгиновая кислота; из синтетических — поливинилпирролидон, α -карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоли, полипропиленгликоли, некоторые поликислоты. Молекулярные веса полимеров изменялись в интервале 20 000—80 000. Пролонгирование действия лекарственного вещества увеличивается с увеличением концентрации полимера и величиной мо-

лекулярного веса и зависит как от химического строения полимера, так и лекарственного вещества.

Пролонгирующее действие полимеров было исследовано на 6000 различных лекарственных веществах [71]. В 60-е годы в качестве пролонгаторов исследовались ионообменные смолы сшитого строения, однако, они не нашли пока еще практического применения. В последнее время был расширен круг полимеров комплексообразователей. Синтезирован поли-N-винил-5-метил-2-оксозолидон (Daxlex 130), который пролонгирует действие различных оксibenзойных кислот и барбитуриатов, причем в ряде случаев наблюдается исключительноная-селективность его действия [73]. На основе поли-4-винилпиридина и сарколизина были получены препараты, обладающие противоопухолевой активностью, но с меньшей токсичностью, чем сарколизин [74]. LD_{50} сарколизина 20 мг/кг, а LD_{50} комплекса 42 250 мг/кг. На основе четвертичной соли полидиметиламиноэтилметакрилата получены пролонгаторы действия пенициллина. Контакт между полимером и лекарством в таких системах осуществляется за счет солевых связей [75]. Следует также заметить, что в качестве пролонгаторов и солиubilизаторов широко используются поверхностноактивные вещества. Литература по таким веществам приведена в обзоре [76].

В настоящее время некоторые комплексы полимеров с лекарственными веществами широко используются в практической медицине. Прежде всего таким соединением является комплекс поливинилпирролидона с йодом [78]. Бактерицидное действие 1%-ного раствора комплекса такое же, как и 5%-ного раствора йода, но при этом он не обладает обжигающим действием и не вызывает аллергических реакций [79]. Подобным же бактерицидным действием обладает и комплекс поливинилового спирта с йодом — йодиол [80], однако он более токсичен, чем ПВП+ J_2 . Широко применяются также в различных лекарственных формах ПВП и полиоксиэтиленгликоли (растворы для инъекций, таблетки, мази и т. д.). Следует заметить, что при пероральном применении синтетические полимеры мало токсичны. Так, не было обнаружено патологических изменений в организме собаки, которой в течение двух лет добавляли в пищу в сумме 31,7 кг поливинилпирролидона, при весе собаки 16 кг [81]. При других способах введения полимеры-пролонгаторы с большим молекулярным весом могут отлагаться в органах и тканях, длительное время находиться в организме, вызывая различные нежелательные реакции. Очень важной областью применения полимеров-комплексообразователей является их использование как дезинтоксикаторов.

Полимеры-дезинтоксикаторы вводятся в организм внутривенно, внутривнутрино и там уже образуют комплексы с различными физиологически активными соединениями, в основном токсическими, способствуя их выведению из организма, т. е. они

выполняют те же функции, что белки плазмы крови. Показано, что ПВП может адсорбировать билирубин, цитрин, лактофлавин, эозин, мочевины [82].

В отличие от полимеров-пролонгаторов для целей дезинтоксикации используются полимеры с молекулярными весами 7000—20 000. Полимеры с большим молекулярным весом малоэффективны, поскольку слишком длительное время циркулируют в организме.

В качестве дезинтоксикаторов были исследованы поливиниловый спирт, поливинилпирролидон [81], декстраны, поли-2-винилпиридиноксид [83]. Они оказались очень полезными для устранения интоксикации организма, вызванной бактериями дифтерии, столбняка, ботулизма, скарлатины, гнойными инфекциями, инфекционным гепатитом. Очень важно, что дезинтоксикационные свойства ПВП и ПВС были показаны при широких клинических испытаниях [84, 85] и в ряде случаев они остаются единственными препаратами, устраняющими отравляющее действие патогенных микроорганизмов и ядов. Поли-N-окись винилпиридина устраняла отравляющее действие уретанов и четыреххлористого углерода [29]. В случае ПВП на кроликах показано, что препарат с молекулярным весом 10 000 [86] оказывал дезинтоксикационное действие при отравлении барбитуратами. Механизм действия полимера-дезинтоксикатора также, вероятно, обусловлен образованием водородных, солевых, координационных, гидрофобных связей полимеров с субстратом, хотя по этому вопросу и не проводилось специальных исследований. Следует заметить, что все исследования, проведенные в этой области, сделаны, главным образом, на очень ограниченном числе промышленных полимеров ПВП и ПВС и перед химиками стоит задача синтеза новых полимеров, обладающих большей специфичностью и меньшей токсичностью, особенно в случае полимеров-дезинтоксикаторов. Учитывая, что обычно лекарственные вещества представляют собой полифункциональные соединения, весьма интересными могут быть полимеры, способные одновременно к образованию солевых и донорно-акцепторных комплексов.

Применение полимеров-комплексообразователей в медицине является, на наш взгляд, очень перспективным.

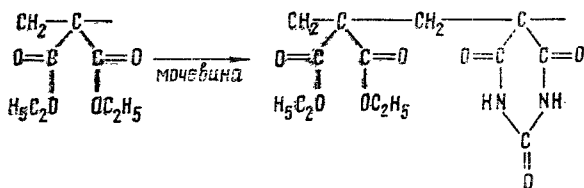
3. ПОЛИМЕРЫ — ПРОЛОНГАТОРЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Значительное число работ посвящено синтезу и исследованию физиологического действия полимерных пролонгаторов лекарственных веществ. Лекарственный остаток в тканях таких соединений связан с полимером ковалентной связью. Особенно интенсивно это направление развивается у нас в стране; основы его заложены Ушаковым и его школой.

Основная идея пролонгирующего действия лекарственного вещества заключается в том, что хорошо зарекомендовавшее себя лекарственное вещество связывается ковалентной связью с инертной макромолекулой. Это осуществляется либо модификацией полимера физиологически активным соединением, либо полимеризацией или сополимеризацией винилового мономера, содержащего остаток лекарственного вещества с каким-либо сомономером, придающим растворимость сополимеру в воде. Такими мономерами чаще всего являются винилпирролидон, акриламид, винилмочевина.


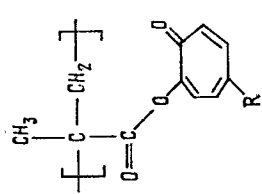
В настоящее время синтезированы полимеры-пролонгаторы различных лекарственных препаратов: эфедрина, фенамина, аспирина, новокаина, тримикаина, сарколизина, сальсолидина, *l*-аминосалициловой кислоты, тубазида и большого числа других.

В табл. 2 приведены структура и данные о физиологической активности ряда полимеров-пролонгаторов. Следует также отметить ряд полимерных веществ, представляющих интерес как потенциально физиологически активные вещества. Так полидиэтилметилмалонат при обработке мочевиной дает продукт, содержащий остатки барбитуровой кислоты [106]

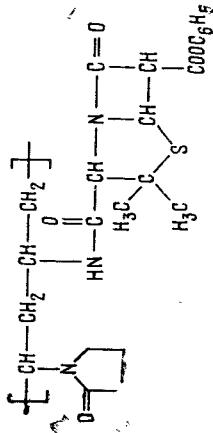
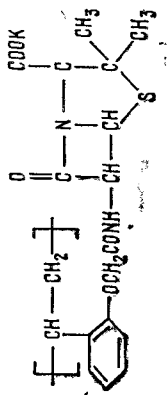


Интересен для исследования физиологической активности, мономер, содержащий остаток 8-оксихинолина (I) [107]. Из 9-*o*-метакрилхилина при действии радикальных инициаторов получен полимер, хлоргидрат которого растворим в воде и метаноле (II) [108]. Водорастворимые полимеры, как возможные противовирусные вещества (III) [109], получены на основе аллиламиноадамонтана. С целью получения канцеролитических препаратов немецкими учеными синтезированы мономеры, содержащие циклофосфамил (IV) и специфический гормон (V) [110]. Водорастворимые полимеры на основе этих мономеров образуются при сополимеризации с винилпирролидоном или акриламидом [111]. С этой же целью синтезированы мономеры на основе акриловой, *N*-винилкарбаминовой и винилсульфоновой кислот с различными гетероциклами (VI). При сополимеризации этих соединений с гидрофильными мономерами получены водорастворимые полимеры. При сополимеризации индол-3-акриловой кислоты (VII) с винилмочевинной получен сополимер, близкий по составу к 1:1 и имеющий LD_{50} 34 мг/кг (мышь) [112]. На основе акрилизотиоурониловой соли

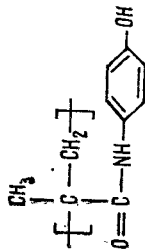
Физиологическая активность некоторых полимерных соединений

Формула полимера, сополимера	Метод синтеза	Величина молекулярного веса	Физиологическая активность	Литература
$\left[\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{NHNH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2 \end{array} \right]$	Действием 5-нитро-фуранальдегида на полиакрилатгидразон	$[\eta] \text{---} 0,26$	Бактерицид, активен против широкого круга бактерий; пролонгирует действие исходного вещества, в 2---3 раза менее токсичен, чем мономер. LD ₅₀ 840 мг/кг	[87]
Полэтоксен $\left[\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{HO} \end{array} \right]$ 	Получают действием γ-излучения на этоксен при низкой температуре	Низкомолекулярный продукт	Обладает такой же канцерогенной активностью, что и этоксен, LD ₅₀ 40 мг/кг	[88] [89]
	Образуется при радиационной полимеризации 2-метакрилоксипропона и его производных	Данных нет	Бактерицид против ряда патогенных бактерий. LD ₅₀ меньше, чем у мономера	[90]

Поли-*o*-винилфеноксиметилпенициллин



Поли-*n*-фенналамид метакриловой кислоты



$[\eta] \sim 0,6$

Образуется при полимеризации *o*-винилфеноксиметилпена на системе $K_2S_2O_8-NaHSO_3$

[91]
[92]

Значительная бактериостатическая активность, максимальная переносимая доза при внутривенном введении 800 мг/кг; при увеличении молекулярного веса активность снижается

Данных нет

Получен действием смешанного ангидрида пенициллина и этоксиуравняной кислоты на сополимер ВП с виниламином. Получены также продукты с эфирной связью

[93]

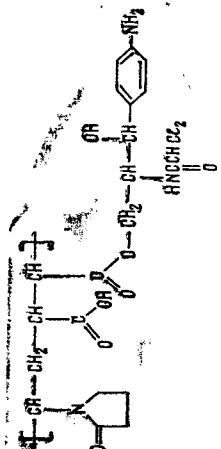
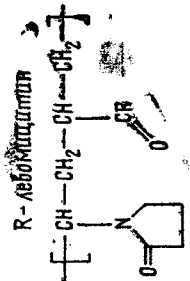
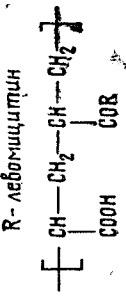
Бактериостатическая активность после гидролиза, пролонгированное действие

20 000

Получен радикальной полимеризацией *n*-окси-фенналамид метакриловой кислоты. Получены сополимеры с *o*-карбок-сифениламидом метакриловой кислоты

[94]

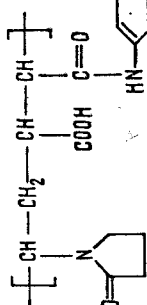


Обладает противопалительным действием

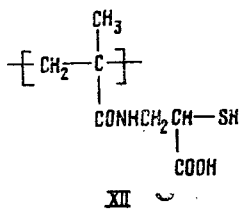
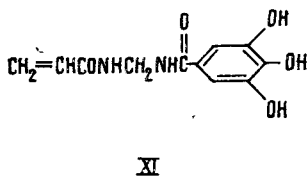
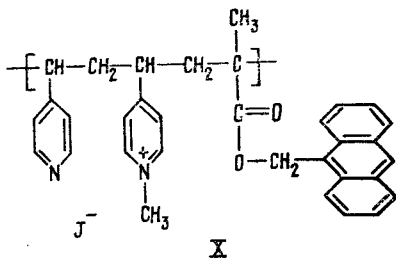
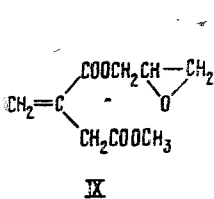
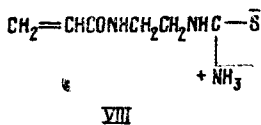
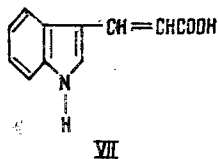
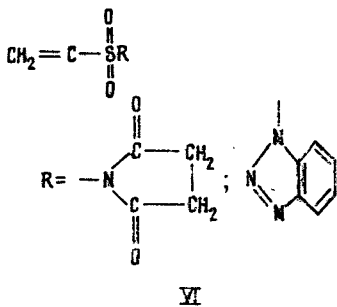
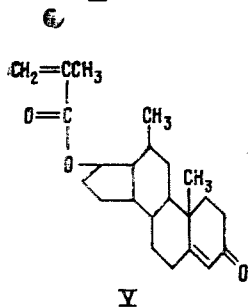
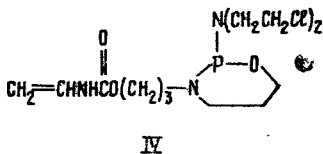
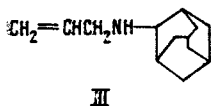
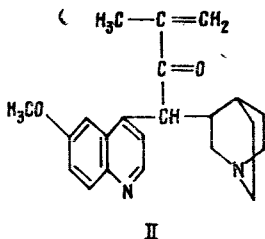
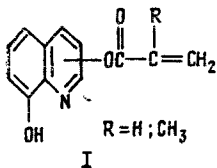
Формула полимера, сополимера	Метод синтеза	Величина молекулярного веса	Физиологическая активность	Литература
	<p>Модификация сополимера винилпирролидона с маленовым ангидридом левоминцином — 35% последнего в сополимере</p>	<p>$[\eta] — 0,31$</p>	<p>Обладает антибактериальной активностью, лечебное действие препарата при коли-бациллярном сепсисе достигает при 1,3—1,5 мг на мышь, активность поддерживалась 6 ч (5 мг на мышь)</p>	[95]
	<p>Модификация сополимера винилпирролидона с акриловой кислотой</p>	<p>$[\eta] — 0,22$ 38 000</p>	<p>То же</p>	[95]
	<p>Ацилирование левоминцина полиакриловым ангидридом или сополимером маленового ангидрида с ВП 10% и 40% соответственно</p>	<p>$[\eta] — 0,27$ $[\eta] — 0,3$</p>	<p>Обладает антибактериальной активностью, возможна противовирусная активность</p>	[96]

Продолжение таблицы 2

формула полимера, сополимера	Метод синтеза	Величина молекулярного веса	Физиологическая активность	Литература
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{O}=\text{C} \quad \text{COOH} \end{array} \right]_n$ $\text{H}_2\text{C} = \text{C}(\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5)$	<p>Через хлорангидрид метакриловой кислоты реакцией с фенолином. Na-соль растворяема в воде. Получен сополимер с метакриловой кислотой</p>	<p>Данных нет</p>	<p>Указано, что сохраняется активность феноламина</p>	<p>[100]</p>
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH} - \text{CH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{COOH} \quad \text{NCH}_3 \quad \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{OH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array} \right]_n$	<p>Использован сополимер винилпирролидона и малеинового ангидрида. Два типа связей через амид или через эфир (в данном случае использована Na-соль фенола)</p>	<p>Данных об исходном сополимере нет</p>	<p>Крысы с разбавленным спиртным мозгом, внутривенно (предварительно вводили атропин); оба препарата обладают одинаковым же пресорным действием, как и мезатон. Нет эффекта пролонгирования</p>	<p>[101]</p>

<p style="text-align: center;">[102] [103]</p>	<p>Противомаларийная активность, антибактериальная, полимер легко гидролизуется в слабощелочной среде с выделением производных салициловой кислоты</p>	<p>Исходный полимер 4000</p>	<p>Обработка поливинилового спирта в среде пиридина хлорангидридом салициловой кислоты или ее галонидпроизводных. Аналогично получены производные 2,5-диоксибензойной кислоты, коричной кислоты</p>	$\left[\text{CH} - \text{CH}_2 \right]$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{C} - \text{R} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ <p style="text-align: center;">R = Cl, Br, J</p>
<p style="text-align: center;">[104]</p>	<p>Противовоспалительное действие, менее токсичен аспирин; не угнетает физиологическую систему крови; может быть введен парентерально</p>	<p>Исходный полимер 7 спуаз</p>	<p>Получается действием салицилового спирта на поливиниловый спирт</p>	$\left[\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \right]$ $\begin{array}{c} \\ \text{O} \\ \\ \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$
<p style="text-align: center;">[105]</p>	<p>Противовоспалительная активность LD₅₀ — 100 мг/кг (крысы)</p>	<p>Данных нет</p>	<p>Гомополимер о-карбоксифениламида метакриловой кислоты получен радикальной полимеризацией — соль растворима в воде</p>	$\left[\text{C} - \text{CH}_2 \right]$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{O} = \text{C} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COOH} \end{array}$

Формула полимера, сополимера	Метод синтеза	Величина молекулярного веса	Физиологическая активность	Литература
$\left[\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \end{array} \right]_n \left[\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{COOH} \\ \\ \text{CH} \end{array} \right]_m$    $\text{O}=\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	<p>Продукт обработки сополимера ВП с малеиновым ангидридом диметиламиноэтилового эфира антрахиноновой кислоты</p>	<p>Данных нет</p>	<p>Противовоспалительная активность LD₅₀ — 1350 мг/кг (крысы)</p>	<p>[105]</p>



VIII) получены полимер и сополимеры, защищающие мышей от γ -излучения [113]. Представляют интерес для фармакологов полимеры и сополимеры на основе глицидил- β -метилтаконовой кислоты (IX) [114]. Весьма перспективен для медицинских целей также сополимер винилпиридина с антриметакрилатом [115], который при действии диметилсульфата переведен в сополимер строения (X), наличие в сополимере флуоресцентной метки дает возможность обнаружить его присутствие в различных органах и тканях.

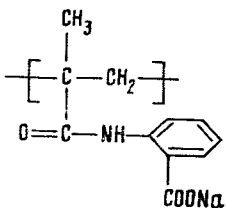
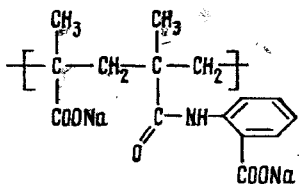
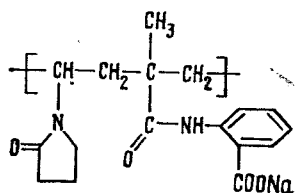
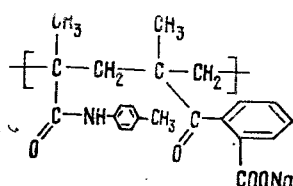
Сополимер, содержащий остаток галловой кислоты, был получен сополимеризацией предварительно полученного мономера из метилолкротонамида и амида галловой кислоты (XI) с винилпирролидоном [116]. Следует также отметить как возможное физиологически активное соединение — поли-N-метакрилцистеин (XII). Он получается при радикальной полимеризации S-бензил-N-метакрилцистеина с последующим омылением образующегося полимера [117].

Характер лечебного действия полимеров-пролонгаторов такой же, как и в случае низкомолекулярного аналога, но время его действия увеличивается в 2—3 раза. Острая токсичность таких полимеров в ряде случаев меньше, чем исходного низкомолекулярного лекарственного вещества. В некоторых случаях физиологический эффект отличен от низкомолекулярного аналога, а иногда пролонгирование вообще не наблюдается, как, например, это отмечалось в случае полимерных производных этоксена [88], новокаина, мезатона [101]. Исследования, проведенные с полимерами-пролонгаторами, позволили выяснить некоторые особенности их фармакологического поведения, связанного со строением, способом введения, видом животного и т. д. Так показано, что в ряду сополимеров *o*-карбоксивиниламида [118] лечебный эффект и LD_{50} существенно зависят от природы сомономера (табл. 3). Токсическая доза в случае новокаина, его полимерного производного на основе карбоксиметилцеллюлозы (это препарат под названием целновокаина уже используется в практической медицине) и смеси новокаина и карбоксиметилцеллюлозы значительно отличаются друг от друга в зависимости от способа введения [119] (табл. 4). Сходная зависимость наблюдается и для LD_{50} в случае полиэтиленимида [120] (табл. 5).

Некоторые из полимеров-пролонгаторов нашли практическое применение. Так, например, пенициллин-полилизин с молекулярным весом 2000—5000 является более чувствительным и специфическим реагентом для обнаружения аллергии, чем пенициллин. Особенно он полезен для обнаружения поздней аллергии, кожной аллергии и так называемой скрытой аллергии [121]. Весьма интересно, что пенициллиназа — фермент, который быстро разрушает свободный пенициллин, не действует на него, когда он связан с макромолекулой.

Несомненно, что использование полимеров-пролонгаторов —

Физиологическая активность
поли-*o*-карбоксивениламида метакриловой кислоты
и его сополимеров — состав ~1 : 1

Строение полимера	Угнетение формалинового отека*, %, за время, ч			LD ₅₀ , мг/кг (внутрибрюшинно)
	4	24	48	
Поли- <i>o</i> -карбоксивениламид метакриловой кислоты 	59	6	—	100
Сополимер с акриловой кислотой 	2	0	—	400
Сополимер с ВП 	22	2	—	350
Сополимер с <i>n</i> -метилфениламидом метакриловой кислоты 	73	60	18	1100

* Воспалительный процесс вызывается введением раствора формалина.

Таблица 4

Вещество	LD ₅₀ , мг/кг		
	внутри- брюшинно	подкожно	внутривенно
Новокаин, 1%-ный раствор	180 (171—189)	800 (708—904)	52 (46—58)
Целновакаин	255 (142—269)	960 (857—1075)	47 (40—54)
Смесь новокаина и карбоксиметилцел- люлозы	200 (183—218)	860 (760—972)	47 (41—53)

Таблица 5

Токсичность полиэтиленамина для мышей и крыс*

Вид животных	Способ введения	LD ₅₀ , мг/кг
Белые мыши	подкожный	43,6 (36,9—51,5)
	внутрибрюшинный	20,0 (15,7—25,4)
	пероральный	360,0 (251—514,8)
Белые крысы	подкожный	135,0 (108,8—167,4)
	внутрибрюшинный	34,0 (24,6—46,9)
	пероральный	1030,0 (700,6—1514,1)

* Степень разветвления полимера в статье не указана.

интересное направление в фармакологии. Однако, следует заметить, что этот подход имеет и ряд существенных ограничений. Во-первых, в мире ежегодно появляются десятки, а то и сотни новых эффективных лекарственных соединений, и естественно, что создание на их основе, полимеров-пролонгаторов потребовало бы усилия огромного количества людей. Поэтому выбор лекарства, которое должно быть химически связано с макромолекулой, должен быть очень обоснован. Во-вторых, из рассмотренного выше материала следует, что все полимеры обладают определенной физиологической активностью, т. е. при введении полимеров-пролонгаторов мы будем иметь физиологический эффект, создаваемый несколькими веществами: самим полимером-пролонгатором, отщепленным от него лекарственным остатком, и исходной макромолекулой. Синергизм такого действия не всегда может быть положительным. Даже те полимеры, которые широко используются в медицине, весьма

Таблица 6

**Степень токсичности некоторых полимеров
(на мышах)**

Полимер	Молекулярный вес	Максимальная доза полимера, дающая 100%-ную выживаемость, мг/кг
Поливинилловый спирт*	10 000	3,2
Поливинилпирролидон	12 000	3,5
*Сополимер винилпирролидона с кротоновым альдегидом**	45 000	2,5
*Сополимер винилпирролидона с кротоновым альдегидом***	20 000	2,5
*Сополимер винилпирролидона с кротоновым альдегидом****	10 000	2,0

* Содержание остаточных винилацетатных 2—3%.

** Содержание кротонового альдегида 5%.

*** Содержание кротонового альдегида 5,4%.

**** Содержание кротонового альдегида 24,9%.

токсичны (табл. 6). В-третьих, как уже отмечалось лекарственный остаток присоединяется к молекуле-носителю, главным образом, через эфирные или амидные связи, т. е. связи, способные в условиях организма гидролизоваться под действием ферментов или других факторов. Вследствие этого макромолекулу пролонгаторов следует рассматривать как соединение с постоянно меняющейся физиологической активностью.

Как и в случае других физиологически активных полимеров, так и при использовании полимеров-пролонгаторов возникает один и тот же вопрос: что происходит с макромолекулой после выполнения своих лечебных функций? Выводится ли она полностью из организма, разрушается ли она на низкомолекулярные фрагменты или частично накапливается в органах и тканях? Ответ на этот вопрос остается открытым, хотя можно ожидать, что в случае полимеров с молекулярным весом выше 30 000—40 000 будет происходить постепенное накопление их в организме. Трудно что-либо сказать о поведении гетероцепных макромолекул-пролонгаторов, поскольку в данном случае мы располагаем очень незначительным материалом, но можно надеяться, что в ближайшее время наши знания в этой области пополнятся новыми данными.

В заключение следует сказать, что полимерная фармакология это еще сравнительно молодая область медицины, имеющая свои особенности и трудности, но несомненно, она через короткое время станет равноправным партнером низкомолекулярной фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ушаков С. Н. «Синтетические полимеры лекарственного назначения». Л., «Медгиз», 1962.
2. Ушаков С. Н. «Вестн. АН СССР», 1964, № 8, 47.
3. Хомяков К. П., Вирник Л. Д., Роговин З. А. «Успехи химии», 1964, 33, 1051.
4. Каргин В. А., Платэ Н. А. «Вестн. АН СССР», 1969, № 6, 74.
5. Полимеры в медицине. Ред. Н. А. Платэ. М., «Мир», 1969.
6. Степаненко Б. Н. «Аптечное дело», 1963, 12, № 2, 3.
7. Тарасов В. Н., Болдасов В. К. «Военно-мед. ж.», 1967, № 9, 34.
8. Тарасов В. Н. «Микробиология, эпидемиология и иммунология», 1965, № 12, 121.
9. Разводовский Е. Ф. Сб. «Успехи химии и физики полимеров». М., «Химия», 1973, 302.
10. Вирник Л. Д. «Успехи химии», 1973, 42, № 3, 547.
11. Иллев И., Георгиева М., Кабаиванов В. «Успехи химии», 1974, 43, № 1, 134.
12. Lupton D. J. «Angew. Chem.», 1974, 86, 4, 145.
13. Алюшин Н. Т. Применение силиконов в медицине. М., «Медицина», 1970.
14. Perotti A. G. «Farmako Ed. prat.», 1970, 25, № 12, 721.
15. Дубовик Б. В., Шадурский К. С., Этлис В. С. «Фармакология и токсикология», 1969, 32, № 2, 226.
16. Сб. «Физиологические и оптические активные полимерные вещества». Рига, «Зинатне», 1971.
17. Овербергер И., Ферраро И., Ортунг П., Ворххеймер Н. «Химия и технология полимеров», 1963, № 4, 39.
18. Тезисы докладов 3-го симпозиума по физиологически активным полимерам и макромолекулярным моделям биополимеров. Рига, «Зинатне», 1971.
19. Тезисы Всесоюзного симпозиума «Синтетические полимеры медицинского назначения». Ташкент, «Феи», 1973.
20. Тезисы симпозиума по физиологически активным и другим полимерам медицинского назначения. Л., 1975.
21. Кабанов В. А. Сб. «Успехи химии и физики полимеров». М., «Химия», 1973, с. 283.
22. Schlipkötter H. W., Brockhaws A. «Klin. Wschr.», 1961, 39, 1182.
23. Schlipkötter H. W. Arbeitmed-Sozialmed. Arbeitshuya, 1967, 2, № 4, 133.
24. Pott F., Schlipkötter H. W., Brockhaws A. «Deutsche Med. Wochenschrift», 1968, 51, 2479.
25. Лушникова Г. А., Дубовик Б. В., Шадурский К. С., Лушников Е. Ф. «Фармакология и токсикология», 1972, 35, № 3, 363.
26. Дубовик Б. В., Шадурский К. С., Этлис В. С., Лушников Г. А., Шевчук А. С., Гробов Л. Н. «Фармакология и токсикология», 1971, № 3, 352.
27. Мухина С. Т., Веретинская А. Г. «Гигиена труда и проф. заболевания», 1974, № 10, 33.
28. Богданская Н. Н., Толстая М. С. «Гигиена и санитария», 1973, № 4, 102.
29. Grünspan M., Schlipkötter H. W. «Jahresber. Med. Inst. Lufthyg Silikoseforsch. Dusseldorf, 1973, S. 154.
30. Безродных А. А., Каспаров Л. А., Кочеткова Т. А., Кривда Г. И., Разводовский Е. Ф., Сидорова Н. В., Томилина Л. А. Сб. «Гигиеническая наука практике». М., 1972, с. 84.
31. Безродных А. А., Каспаров А. А., Мазуров В. И., Разводовский Е. Ф., Кочеткова Т. А., Сидорова Н. В., Куликова Т. П., Замараева Т. В., Галицина И. З. «Гигиена труда и проф. заболевания», 1972, № 12, 20.

32. Marchisio M. A., Chiappino G., Ferrati P. M., Gambini G. T. «Securitas», 1970, 55, № 2/3, 101.
33. Разводовский Е. Ф., Ениколопян Н. С., Пушаева Л. М., Некрасов А. В., Тарасенко Н. Ю., Безродных А. А., Каспаров А. А. Авт. свид. СССР, № 420637
34. Некрасов А. В., Разводовский Е. Ф., Пучкова Н. Г., Эльцефон Б. С., Иванова Л. С., Соколов В. В., Архипова О. Г. Тезисы симпозиума по физиологически активным синтетическим и другим полимерам медицинского назначения. Л., 1975, с. 15
35. Зезин А. Б., Рогачева В. Б. Сб. «Успехи химии и физики полимеров». М., «Химия», 1973, с. 3
36. Берлин А. А., Разводовский Е. Ф. «Докл. АН СССР», 1961, 140, № 3, 598
37. Rembaum A., Baumgarhner W., Eischberg A. «J. Polymer Sci.», 1968, B6, 159.
38. Разводовский Е. Ф., Некрасов А. В., Ениколопян Н. С., «Высокомол. соед.», 1971, 13A, № 9, 1980
39. Rembaum A. «Applied Pol. Symposium», 1973, 22, 229
40. Лакин К. М., Ефимов В. С. «Кардиология», 1970, 10, № 8, 138
41. Preston F. W. «Proc. Central Soc. Clin. Res.», 1952, 25, 63
42. Ефимов В. С., Гуляева Ж. Г., Меньшова Г. И., Разводовский Е. Ф., Зезин А. Б., Лакин К. М. «Фармакология и токсикология», 1974, 6, 688
43. Этилис В. С., Дубовик Б. В., Бадулина В. П., Сушкевич Г. Н., Шомина Ф. Н., Кулемин В. И., Циганкова В. А., Бокова М. Б. см. [19], с. 22
44. Касьяненко В. В., Смирнов А. В., Шабанова Н. В., Ефимов В. С., Фрумин Л. Е., Макарова Г. В., Карпель Т. М., см. [19], с. 24
45. Mogosof M. «Cancer Res.», 1971, 31, № 3, 373
46. Зейтленок Н. А. Сб. «Образование и действие интерферона». Рига, «Зинатна», 1972, с. 7.
47. Тарасов В. Н., Кропачев В. А., Труханова Л. В. «Ж. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол.», 1970, № 11, 89
48. Vausek G., Merigan T., «Virology», 1969, 39, 3, 491.
49. De Clerq E., De Somer P. «Appl. Microbiol.», 1968, 16, 1314.
50. Merigan T., Finkelstein M. S. «Virology», 1968, 35, N 3, 363.
51. Вильнер Л. М., Сидорова Н. С., Кропачев В. А., Коган Э. М., Финогенова Е. В., Родин И. М., Труханова Л. Б. см. [19], с. 27
52. Razaz J. «Acta virol.», 1966, 10, 277
53. Vahezi A. «Acta pathol. et microbiol. scand.», 1964, 171, 1.
54. Vahezi A., Pentlipen K. «Ann. Med. Exptl. Fenn.», 1962, 40, 334.
55. Майчук Ю. Ф., Анджелов В. О., Поздняков В. И., Коева Е. Б., Байкова Л. Е., Хромов Г. Л. Тезисы Всесоюз. конференции «Химиотерапия инфекций и лекарственная устойчивость патогенных микроорганизмов. Л., 1972, с. 30
56. Крафт М. Я., Агачева Е. Б. «Докл. АН СССР», 1955, 100, 279
57. Colebatch H. J. «J. Appl. Physiol.», 1966, 21, 379.
58. Reda G. W., Lanney J. F. «J. Med. Chem.», 1972, 15, № 3, 320.
59. Шевчук А. С., Кулемин В. И., Этлис В. С. Тезисы симпозиума по физиологически активным и другим полимерам медицинского назначения. 1975, 23—24
60. Ciampa G., Micle E. «Rend. Accad. Naz.», 1965—1966, XL, 16—17, 247—254.
61. Haber D. «Nature», 1961, 190, № 4777, 734.
62. Махмудов Т. М., Абдуллаев Ш., Ахмедов Х. С. «Докл. АН УзССР», 1974, № 2, 36
63. Hart P. D., Gordon A. H. «Nature», 1969, 222, № 5, 194, 672.

64. Diczfalusy E., Fernö O., Fex H., Horberg B., Lindderot T., Rosenberg Th. «Acta chem. Scand.», 1953, 7, № 6, 913.
65. Maryvonne Baudorin-Legros, Meyer P., Worcel H. «Brit. J. Pharm.», 1974, 52, № 3, 393.
66. Евдаков В. П., Кабанов В. А. «Докл. АН СССР», 1974, 214, № 4, 970
67. Jurgensen G., Speiser P. «Acta pharmac. succica», 1967, 4, № 3, 185.
68. Os G. A., Azzneimittel-Forsch.», 1966, 16, № 62a, 1428.
69. Simard R. «Int. Z. Klin. Pharmakol, Ther und Toxikol», 1971, 5, № 3, 249.
70. Eldridge R. J. «Proc. Roy Austral Chem. Inst.», 1973, 40, № 5, 143.
71. Keipeff S., Becker I., Schultze H. H., Volgt R. «Pharmazie», 1973, 28, № 3, 145.
72. Кочеткова В. А. «Антибиотики», 1970, 15, № 1, 71
73. Blaug S. M., Rich A. C. «J. Pharm. Sci.», 1965, 54, 30.
74. Зубова О. В., Кирш Ю. Э., Лебедева Т. С., Шорохова Н. А., Силаев А. Б., Кабанов В. А., Каргин В. А. «Докл. АН СССР», 1969, 186, № 2, 477
75. Реди Н. С., Панарин Е. Ф. «Хим.-фармацевт. ж.», 1968, 2, № 12, 18
76. Перцев И. М., Башура Г. С., Алюшин М. Т., Дмитриевский Д. И. «Фармация», 1973, 22, № 5, 67
77. Connell I. «Amer. J. Surg.», 1964, 108, 849.
78. Barsotti I., Greco I., Audurier A. «J. Chir. Taurus et Cent Quest», 1972, 6, № 1, 31.
79. Мартынова Н. Р., Ивлева Е. А., Негушкин А. И. «Тр. ВНИИ дезинфекции и стерилизации», 1971, 1, вып. 21, 171
80. Махнач В. О. Теоретические основы биологического действия галоидных соединений. Л., «Наука», 1968
81. Wessel W., Sehog M. «Azzneimittel-Forsch.», 1971, 21, № 1, 1468.
82. Тарасов В. Н., Болдасов В. К. «Военно-медицинский ж.», 1967, № 9, 34
83. Antweiler H. «Beitz.-Silikose-Forsch.», 1971, 22, № 3-4, 95.
84. Михайлов В. И., Петров Н. В. «Вест. хирургии», 1968, 101, № 10, 46
85. Крылова О. М., Смирнова С. А., Хлебникова И. Н. «Терапевт. архив», 1970, 42, № 5, 19
86. Ruedy I., Chernecki W. «J. Physiol. and Pharmacol.», 1968, 46, № 6, 829.
87. Asoly F., Casini G., Ferrappi M., Turago F. «J. Med. Chem.», 1967, 10, 97.
88. Коршак Ю. В., Тюрина Е. П., Кренцель Б. А. Сб. «Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов». М., «Медицина», 1967, с. 3
89. Тюрина Е. П., Алиев А. Д., Кренцель Б. А. Сб. «Физиологически активные вещества». Рига, «Зинатне», 1971, 55
90. Cornell R. J., Donaguta S. «J. Med. Chem.», 1965, 8, 388
91. Соловский М. В., Панарин Е. Ф., Вершинина Т. М., Кропачев В. А. «Хим.-фарм. ж.», 1974, № 6, 20
92. Панарин Е. Ф., Соловский М. В. «Антибиотики», 1971, № 10, 882
93. Панарин Е. Ф., Соловский М. В., Полякова А. Б. Сб. «Физиологически и оптически активные полимерные вещества». Рига, «Зинатне», 1971, с. 181
94. Мохорт М. А., Котенко С. И. «Фармацевтический ж.», 1974, № 1, 56
95. Трахтенберг М. Г., Соколов Л. Б. «Тр. Ленинград. НИИ антибиотиков», 1972, 9, 112
96. Панарин Е. Ф., Шумихива К. И. «Хим. фармацевт. ж.», 1974, 8, № 9, 16

97. Ушаков С. Н., Конова Т. А. «Докл. АН СССР», 1959, 129, № 6, 1309
 98. Ильченко М. И. Сб. «Химическая технология». Волгоград, 1968, с. 92
 99. Котенко С. И. «Химико-фармацевтический ж.», 1971, 5, № 2, 27
 100. Котенко С. И., Починюк В. Я. «Фармацевтический ж.», 1969, № 5, 24
 101. Лисункин Ю. И., Котенко С. Я. «Физиол. актив. вещества. Респ. межвед. сб.» 1972, вып. 4, 76—80
 102. Covello M., Ciampa G. «Ricerca scient.», 1968, 38, № 10, 933.
 103. Ciampa G., Vittoria A., Manna F. «Ann. chimica», 1969, 59, № 1, 3.
 104. Кропачев В. А., Лаврентьева Е. М., Подгорская К. С., Семенова Т. С. «Высокомол. соед.», 1969, 11Б, 127.
 105. Котенко С. И., Мохорт Н. А., Трохоменко И. С. «Физиол. актив. вещества. Респ. меж.-вед. сб.» 1972, вып. 4, 80,
 106. Endo T., Nagada H., Okawaga H. «J. Chem. Soc. Jap., Chem. and Ind. Chem.», 1972, № 6, 1179.
 107. Кирненко Т., Николаев Л. В. «Химия гетероцикл. соед.», 1969, № 2, 290
 108. Yamauchi K., Rinoshita M., Ymoto M. «Bull. Chem. Soc. Jap.», 1971, 44, № 11, 3186.
 109. Holt P., Thadani Ch. «Macromol. Chem.», 1973, 169, 55.
 110. Batz H. G., Ringsdorf H., Ritter H. 13th Prague microsimposium on macromolecules, 1973, В3—В3/2.
 111. Batz H. G., Franzman G., Ringsdorf H. «Makromol. Chem.», 1973, 172, 27.
 112. Asplund R. O. «J. Polym. Sci.», 1971, А19, № 3, 829.
 113. Barnes I., Esslemont G., Holt P. «Makromol. Chem.», 1975, 176, 275.
 114. Rogero D. I., Bobe S., Disselhoff R. «Die angew. macromol. Chem.», 1974, 36, 199.
 115. Кирш Ю. Э., Павлова Н. Р., Кабанов В. А. «Europ. Polymer J.», 1975, 11, 495.
 116. Ушаков С. Н., Кропачев В. А., Лаврентьева Е. М., Подгорская К. С. «Высокомол. соед.», 1969, 11Б, № 12, 908
 117. Ida T., Nodi K., Tokahashi S., Utsumi I. «Makromol. Chem.», 1964, 73, 215.
 118. Котенко С. И., Махорт Н. А., Трохименко И. С. «Физиол. активн. вещества, респуб. межвед. сб.», 1972, вып. 4, 80
 119. Шустер Я. Я., Калныныш А. Я., Пормале М. Я., Кашкина Н. Л., Макажан Я. Д., Скутенко А. Н. «Изв. АН ЛатвССР», 1973, № 5, 116—121
 120. Залесов В. С., Фридман А. Л., Плаксина Л. Н., Кетов Е. П., Чурилова Н. С. «Науч. тр. Пермск. фармацевт. ин-та», 1971, вып. 4, 31
-

ПОЛИМЕРНЫЕ МЕМБРАНЫ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА И ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ

А. Б. Зезин, Б. С. Эльцефон

1. ГЕМОДИАЛИЗ И ОКСИГЕНАЦИЯ КРОВИ И АППАРАТУРА ДЛЯ ИХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Успехи экспериментальной и клинической медицины в лечении острой и хронической почечной недостаточности [1], трансплантации органов и тканей, сердечно-сосудистой хирургии, реаниматологии и других областях стали возможны в последнее время благодаря успешному развитию методов экстракорпорального кровообращения и, в особенности, гемодиализа [2] и оксигенации крови [3], и связаны с прогрессом в разработке и применении полимеров медицинского назначения [5], особенно полимерных полупроницаемых мембран [4].

В современном варианте гемодиализ — процесс внепочечного очищения крови от метаболитов и токсинов, осуществляется на аппаратах «искусственная почка» [6], снабженных мониторами для контроля и регулирования скорости кровотока, расхода диализата, давления и температуры. Собственно диализ протекает в гемодиализаторах [7] — двукамерных ячейках с мембранами, представляющими собой полупроницаемую перегородку между кровью и диализатом, через которую из-за разности химических потенциалов и осуществляется транспорт растворенных веществ.

Оксигенация крови — процесс насыщения крови кислородом с одновременным выведением углекислого газа — осуществляется на аппаратах «искусственное сердце — легкое», которые принципиально отличаются от аппарата «искусственная почка» тем, что мембрана является полупроницаемой перегородкой на границе жидкость/газ [3, 7].

Конструкционное многообразие аппаратов «искусственная почка» и «искусственное сердце — легкие» [7], которые выпускают в промышленном масштабе практически все экономически развитые страны, направлено на обеспечение эффектив-

ной работы гемодиализаторов и оксигенаторов крови различного типа, т. е. тех ячеек, где осуществляется сам процесс. В мировой практике наибольшее распространение получили гемодиализаторы разового использования пластинчатого или катушечного типа, выполненные целиком из полимерных материалов медицинского назначения и стерилизованные с помощью гамма-лучей или окиси этилена (рис. 1).

В течение длительного времени, начиная с 1944 года, для гемодиализа применялись ячейки многоразового использования, представлявшие собой массивные пластины из органического стекла с открытыми каналами. Между пластинами укладывались попарно плоские мембраны, кровь проходила в мешке, образованном мембраной, а диализат — по каналам. Подобные, но усовершенствованные гемодиализаторы используются и сейчас, однако для их эксплуатации требуются большие затраты труда непосредственно в клинике на подготовку аппаратуры (промывка, стерилизация, сборка, проверка), а стерильность и апиrogenность не могут быть гарантированы.

Увеличение численности хронических больных, нуждающихся в гемодиализе, развитие сердечно-сосудистой хирургии и терапии требуют в настоящее время малогабаритных, высокоэффективных, полностью готовых к использованию, стерильных, апиrogenных гемодиализаторов и оксигенаторов крови в количестве нескольких миллионов штук в год [1]. Наилучшим образом этим требованиям отвечают гемодиализаторы и гемооксигенаторы разового использования, выполненные целиком из полимерных материалов, таких как полиэтилен, полистирол, поликарбонат, поливинилхлорид, кремнийорганический каучук и т. п., выпускаемые на крупных специализированных предприятиях в особых асептических условиях, стерилизуемые радиационным или химическим способами.

Рассмотрим кратко основные принципы конструкций гемодиализаторов и оксигенаторов разового использования. Пластинчатый гемодиализатор разового использования представляет собой набор из 12—16 тонких пластин с продольным рифлением и плоские мембраны, попарно расположенные между пластинами на рамках; весь пакет заключен в герметичный корпус и снабжен коммуникациями для подвода и отбора крови и диализата. Кровь протекает тонким слоем между мембранами, опирающимися на выступающие буртики рифлений, а диализат — по каналам, образованным рифлениями (рис. 1, а).

В катушечном гемодиализаторе разового использования применяется плоская мембрана в виде сложенного рукава, которая опирается на поддерживающую сетку или рифленую по спирали поддерживающую ленту, и вместе с последней мембрана в свернутом виде уложена в закрытый или полуоткрытый цилиндрический контейнер. Кровь протекает внутри рукава, а диализат — в свободном объеме корпуса или по рифлениям

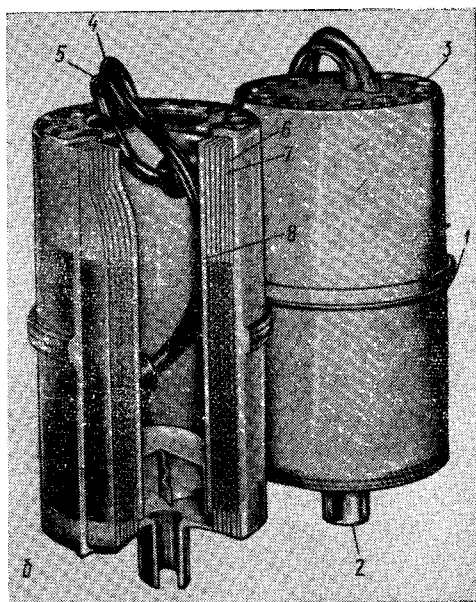
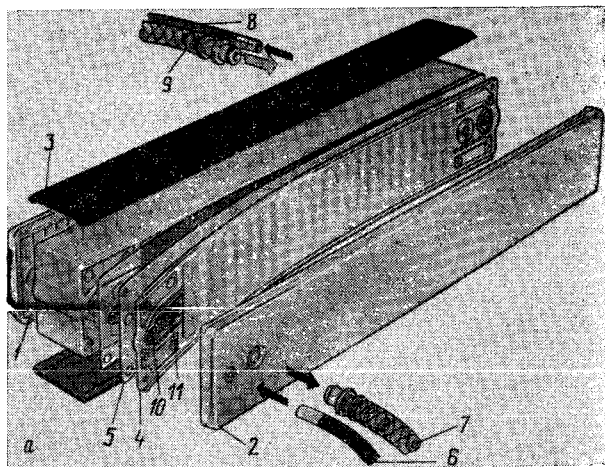


Рис. 1. Гемодиализаторы разового использования из пластмасс:

a — пластинчатого типа фирмы «Гамбро» (Швеция): 1 — основание, 2 — крышка, 3 — боковая стенка, 4 — рифленая пластина, 5 — мембрана, 6 — подача крови, 7 — подача диализата, 8 — отбор крови, 9 — отбор диализата, 10 — кроверазводящая система, 11 — система разводки диализата;
б — катушечного типа фирмы «Экстракорпорал» (США): 1 — корпус, 2 — ввод диализата, 3 — вывод диализата, 4 — подача крови, 5 — отбор крови, 6 — сетка, 7 — мембрана, 8 — катушка

поддерживающей ленты (рис. 1, б). Наиболее распространены гемодиализаторы, имеющие поверхность мембраны около 1 м², вес 2—2,5 кг и объем 2—3 тыс. см³.

Недавно появилась «капиллярная ячейка» [8], которая представляет собой выполняющий роль мембран пакет полых волокон (несколько тысяч штук), зафиксированных параллельно и помещенных в герметичный корпус с входом и выходом для крови и диализата. Протекающая по капиллярам кровь омывается диализатом, циркулирующим в корпусе; диализ осуществляется через стенки капилляров (рис. 2).

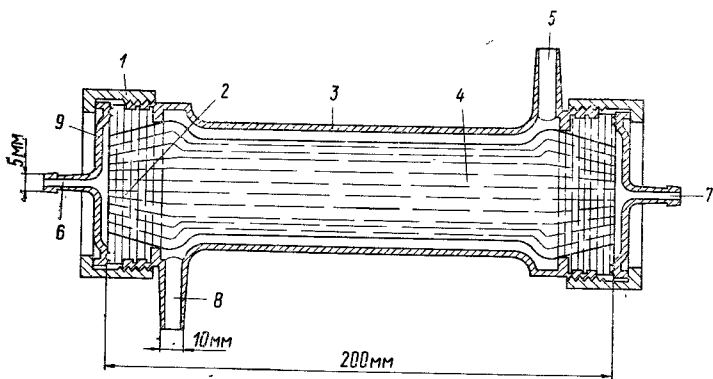


Рис. 2. Гемодиализатор на полых волокнах в разрезе:

- 1 — прижимная гайка, 2 — герметизирующая пробка, 3 — корпус, 4 — пакет полых волокон, 5 — подача диализата, 6 — подача крови, 7 — отбор крови, 8 — отбор диализата, 9 — крышка

Подобные конструкции ячеек разового использования успешно решают ряд важных для гемодиализа задач, а именно, задачу уменьшения исходного и остаточного объемов крови, сокращения времени и увеличения эффективности диализа, полностью гарантируют стерильность и отсутствие пирогенной реакции. Их выпуск составляет несколько миллионов штук в год.

В оксигенации крови за последнее время осуществлен переход от пузырьковых аппаратов прямого насыщения крови кислородом к мембранным [3]. Различают два типа наиболее распространенных в практической медицине гемооксигенаторов разового использования из пластмасс: пластинчатый и рулонный [7].

Пластинчатый гемооксигенатор, так же как и гемодиализатор, представляет собой пакет рифленых пластин в количестве 10—12 штук, переложенных мембранами, образующими мешок, внутри которого протекает кровь. Кислород проходит

по каналам рифлений пластин. Оксигенация и элиминация углекислого газа осуществляются через мембрану (рис. 3, а).

Мембранный гемооксигенатор разового использования, рулонного типа представляет собой камеру (или комплект ка-

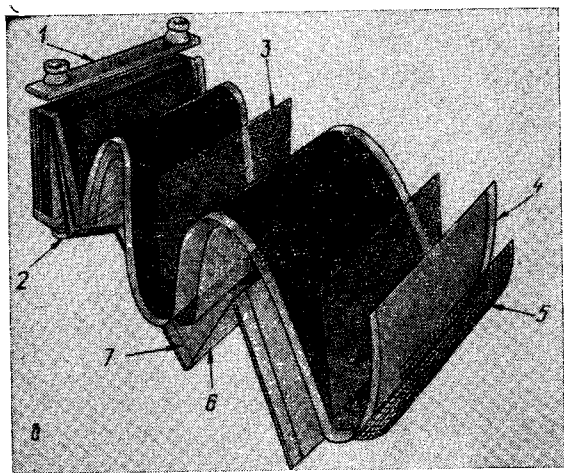
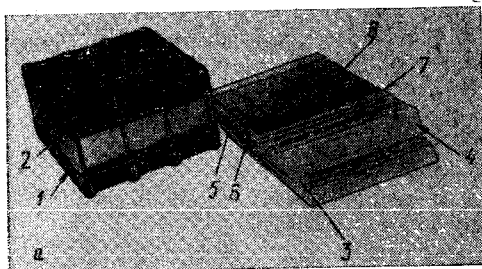


Рис. 3. Оксигенаторы крови разового использования из пластмасс:

- а — пластинчатого типа фирмы «Ландэ-Эдвардс» (США):
 1 — основание, 2 — боковая стенка, 3 — ввод для крови,
 4 — отбор крови, 5 — ввод газа, 6 — выход газа, 7 — пластина,
 8 — мембрана,
 б — рулонного типа фирмы «Травекол» (США), в раскрытом виде: 1 — разводка для крови, 2 — разводка для газа,
 3 — сетка-прокладка, 4 — мембрана, 5 — сетка-основа, 6 — корпус,
 7 — герметизирующая прокладка

мер) из полимерных материалов медицинского назначения. В камеру на сетке-основе вставлена в виде рулона плоская мембрана, переложенная на каждом обороте рамкой-сеткой (рис. 3, б). По внутренней стороне, ограниченной по толщине рамкой-сеткой, циркулирует кровь, с внешней стороны, огра-

нической сеткой-основой, подается кислород. Газообмен осуществляется через мембрану.

Обе конструкции являются модульными. Модуль имеет площадь мембраны 0,75—1 м², объем около 1,5 тыс. см³ и вес около 0,5 кг. На практике чаще всего используются сборки, состоящие из 2—6 модулей. Такие конструкции гемооксигенаторов уменьшают денатурацию белков, резко снижают гемолиз эритроцитов по сравнению с пузырьковой камерой и обеспечивают гарантированную стерильность и апиrogenность, устраняя опасность воздушной эмболии. Объем мирового производства составляет десятки тысяч штук в год [9]. Имеются сообщения о конструкции оксигенаторов крови на полых волокнах [4].

Важное место, которое занимают гемодиализ и оксигенация крови в медицинской практике, и большие объемы промышленного производства аппаратуры для экстракорпорального кровообращения требуют дальнейшего ее совершенствования.

Очевидно, что главным элементом любого аппарата, является мембрана, поэтому от свойств мембраны зависит в конечном итоге то или иное конструктивное решение гемодиализатора или оксигенатора. Конструкции гемодиализаторов и оксигенаторов крови разового использования, опирающиеся на известные промышленные мембраны, в значительной степени исчерпали полезные свойства этих мембран, поэтому прогресс в этой области зависит от успехов в разработке новых полимерных полупроницаемых мембран, наилучшим образом отвечающих условиям гемодиализа и оксигенации крови.

2. МЕМБРАНЫ

Термин мембрана, в некотором смысле, нестрог и имеет различные определения. Это связано, по-видимому, с чрезвычайно широким распространением и разнообразными функциями мембран: от использования в клетках живого организма до применения в разделительных процессах в промышленных аппаратах или в прямо-передаточных радиотехнических устройствах. Мембрана — это протяженное тело, толщина которого существенно меньше других измерений, оно отделяет друг от друга разные среды и обладает задерживающей, трансляционной или трансформационной способностью.

Из всего многообразия мембран в данном случае нас интересуют полимерные мембраны, которые, обладают высокими разделительными свойствами. Подобные мембраны представляются собой пленки малой (до 200 мкм) толщины, отличающиеся от молекулных материалов тем, что их структура на молекулярном или надмолекулярном уровне характеризуется систематической пористостью.

Транспорт через такие мембраны осуществляется в зависимости от химической природы и порометрических характе-

ристик последних, а также природы пенетрантов либо за счет разности химических потенциалов по механизму молекулярной диффузии, либо за счет трансмембранного давления по законам фазового переноса и гидро- или газодинамики, либо по обоим механизмам одновременно с различным вкладом каждого из них. Однако для любого случая проницаемости необходимым условием является наличие в полимерном теле свободного объема, превышающего стандартный объем для полимерной матрицы. При изготовлении мембран межструктурные расстояния обычно увеличивают сверх тех, что характерны для монолитных блочных или пленочных образцов. В качестве примера (рис. 4) приведена

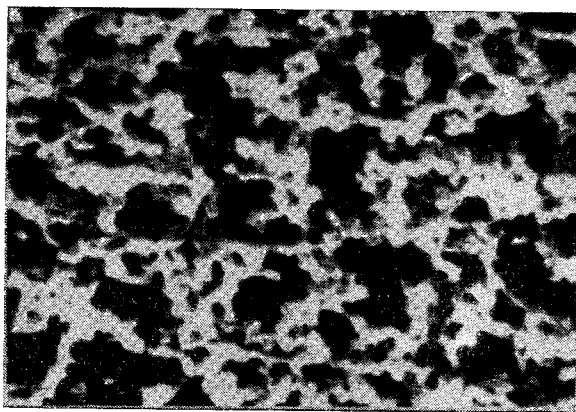


Рис. 4. Микрофотография мембраны из ацетата целлюлозы, полученная на сканирующем электронном микроскопе

микрофотография типичной мембраны из ацетата целлюлозы, полученная на сканирующем электронном микроскопе.

Полупроницаемые мембраны могут быть получены практически из любого полимерного материала [15]. Для этой цели используют как кристаллические, так и аморфные полимеры. Весьма многообразны и способы формирования пористых тел — полимерных мембран. К их числу относятся методы формирования мембран из растворов путем испарения растворителя [10] или путем гелеобразования при действии осадителей [11], спекание порошков или волокон при прессовании [12], вымывание растворимых добавок из заготовок [13], бомбардировка ускоренными ионами пленок с последующим их травлением [14] и многие другие [15—18].

Как указывалось выше, мембрана выступает в роли элемента конструкции аппарата, эффективность которого в конечном

счете имеет наибольшее практическое значение. Между тем оценка эффективности подобных конструкций, являющихся совокупностью многих элементов, и выражение ее в простых терминах представляет сложную задачу. В связи с этим вполне правомерен подход, при котором эффективность инженерной конструкции пытаются оценить, характеризуя основной элемент конструкции — полупроницаемую мембрану, свойства которой определяют, в конечном счете, то или иное инженерное решение. При таком подходе мембрану следует рассматривать как самостоятельную конструкцию с комплексом присущих ей свойств, таких, например, как проницаемость, селективность, механические свойства и др. Как было отмечено, свойства мембраны как конструкции формируются путем осуществления определенных операций с полимерными материалами, составляющими сущность конкретной технологии в пределах, определяемых свойствами полимерного материала, из которого построена мембрана.

2.1. Свойства мембран как конструкций из полимерных материалов

Важнейшими показателями свойств полимерных разделительных мембран являются пористость и размеры пор. Под пористостью понимается выраженный в процентах объем пустот, образованных сквозными каналами, от общего объема образца мембраны, а под размерами пор — площадь их поперечного сечения [19]. Разделительная способность мембраны определяется размерами пор, а их производительность как размерами пор, так и пористостью [5].

Действительно, если под разделительной способностью понимать способность мембраны пропускать частицы определенного размера (целевой продукт — фильтрат) или, напротив их задерживать (целевой продукт — концентрат), то размеры пор должны быть заведомо больше проникающих частиц и меньше задерживаемых. Понимая под проницаемостью [20] перенос массы в единицу времени через единицу поверхности мембраны, легко заключить, что при прочих равных условиях (распределение пор по размерам и их геометрия) определяющей оказывается пористость. Химическая природа полимерного материала в меньшей степени влияет на разделительную способность и производительность полупроницаемых мембран, работающих по механизму фазовой проницаемости, и, напротив, является определяющей для случая диффузионной проницаемости.

Под фазовой проницаемостью понимают такой механизм массопереноса, при котором пенетрант сохраняет свое фазовое состояние в процессе переноса через мембрану, а диффузионная проницаемость рассматривается как сумма последователь-

но протекающих процессов адсорбции и растворения пенетрантов в материале мембраны, активированной диффузии молекул пенетрантов через мембрану и выделения их с обратной стороны [21]. В первом случае роль материала мембраны сказывается главным образом в пристенном эффекте и электрических явлениях, особенно при транспорте электролитов, а во втором — сказывается на всех стадиях проницаемости: сорбции, растворении, диффузии в матрице и десорбции.

Наглядные представления о структуре мембран как пористых полимерных тел дает прямой метод наблюдения — электронная микроскопия [22] в просвечивающем и сканирующем вариантах. Как хорошо видно из рис. 4, мембрана из ацетата целлюлозы, действительно, представляет собой пористое полимерное тело с микропустотами, имеющими форму близкую к сферической, и соединяющимися между собой в извилистые лабиринты; диаметр таких пустот колеблется в данном случае около 0,22 мкм. Из данных электронной микроскопии можно определить средний размер пор, распределение пор по размерам, пористость.

Другим методом измерения размеров пор и их распределения является рассеяние рентгеновских лучей под малыми углами на субмикроскопических неоднородностях [23]. Указанные методы, однако, не позволяют (простым способом) отличить открытые и закрытые поры. Между тем эта проблема представляется исключительно важной, поскольку транспорт осуществляется через «открытые поры». В связи с этим вводится понятие эффективной пористости E , под которой понимают отношение объема открытых пор к общему объему образца мембраны:

$$E = V_{\text{оп}}/V, \quad (1)$$

где $V_{\text{оп}}$ — объем открытых пор и V — объем образца. На практике ее находят, измеряя объем ртути, заполняющей под давлением открытые поры мембраны [24], вместо ртути иногда используют инертные газы [20]. Для быстрой сравнительной оценки эффективной пористости [25] может быть использован метод пропитки изучаемой мембраны и образца с известной пористостью.

Особенно важными показателями мембран, определяющими размеры частиц, способных задерживаться мембраной или, напротив, транспортироваться через нее, являются максимальный и средний размер открытых пор и распределение таких пор по размерам. Максимальный размер пор $r_{\text{макс}}$ в мембранах определяют [16], обычно, по методу вытеснения газом жидкости из пор с наибольшими размерами:

$$P = \frac{2\sigma \cos \theta}{r_{\text{макс}}}, \quad (2)$$

где P — минимальное давление газа, необходимое для вытесне-

ния; θ — угол смачивания полимера жидкостью; σ — коэффициент поверхностного натяжения на границе полимер — жидкость. На опыте фиксируют давление, при котором через мембрану проскакивает первый пузырек газа.

Широкое практическое применение для определения размеров пор в полимерных мембранах нашел метод ртутной порометрии [24, 27]. Это — дилатометрический метод, основанный на измерении давления P импрегнирования ртутью испытуемого образца мембраны, для которого справедливо простое соотношение, аналогичное выражению (2). Распределение пор по размерам может быть также определено по методу капиллярной сорбции [28], при этом измеряют объем сорбированного в порах газа при различном давлении.

На рис. 5 приведены типичные кривые распределения пор по размерам для мембраны «Миллипор» НА.

Рассмотренные методы позволяют судить о свойствах мембраны, как полимерной конструкции вне связи со средой, для работы в которых она предназначена, а также вне связи с явлениями переноса в мембране. Иными словами эти методы следует рассматривать как иллюстративные: они не дают возможности уверенно предсказать поведение мембраны в конкретном разделительном процессе, особенно для сред, где нельзя пренебречь взаимодействием вещества мембраны с пенетрантом. Тем не менее полученные этими методами параметры оказываются практически полезными, когда удается получить корреляции между ними и эффективностью мембраны в конкретном процессе. Поэтому целесообразно рассмотреть некоторые способы оценки эффективности мембран в связи с процессами переноса в них в модельных и реальных условиях.

Простейший модельный подход к описанию транспорта при фазовом переносе через мембрану основывается на представлениях о мембране как идеальном пористом теле [20], в котором поры рассматриваются как цилиндры, причем динамическая вязкость жидкости в них постоянна, а поток ламинарен. В этом случае используют закон Хагена — Пуазейля:

$$q = \frac{\sum r_i^4 \Delta P t}{8 \eta d}, \quad (3)$$

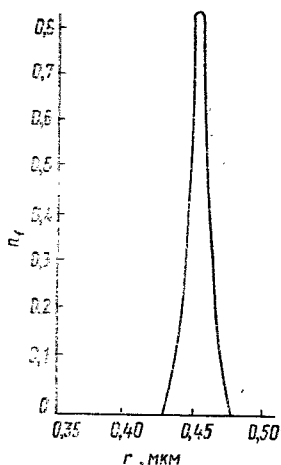


Рис. 5. Распределение пор по размерам для мембраны «Миллипор» НА

где q — объем протекающей жидкости, t — время, $\sum \pi r_i^2$ — площадь сечения пор, d — их длина, ΔP — перепад давления на мембране, η — динамическая вязкость рабочей жидкости. Для газов с учетом их сжимаемости справедлива формула Кнудсена. На опыте измеряют расход жидкости или газа от давления, определяют независимым методом эффективную пористость и рассчитывают средний радиус пор \bar{r} по формуле

$$\bar{r} = \sqrt{\frac{8\eta dq}{\Delta P S t E}}, \quad (4)$$

где $S = \sum \pi r_i^2$.

Следует, однако, иметь в виду, что реальные пористые полимерные тела не являются идеальными системами (рис. 4) и подход к описанию таких систем базируется на анализе неидеальных систем в терминах идеальных законов. Это приводит к необходимости введения эффективных параметров [29] и коэффициентов [30], позволяющих получить соответствие между идеальной и реальной системами.

При экспериментальном изучении транспорта жидкостей через мембраны пользуются эмпирическим соотношением Дарси [20]:

$$\frac{Qd}{St\Delta P} = \text{const}, \quad (5)$$

где Q — объем протекающей жидкости, в см^3 , при постоянной температуре; ΔP — перепад давлений на мембране, $\text{дин}/\text{см}^2$; d — толщина мембраны, см ; S — площадь мембраны, см^2 . Комбинируя (Б) с уравнением (3) и считая, что мембрана имеет N пор на 1 см^2 поверхности, получим

$$\bar{D} = \frac{\pi^4 N}{8\eta d} \left[\frac{\text{см}}{\text{сек}} \cdot \frac{\text{дин}}{\text{см}^2} \right]. \quad (6)$$

Величина \bar{D} — проницаемость позволяет сопоставлять транспортные характеристики мембран как полимерных конструкций, т. е. с учетом их толщины и по отношению к жидкостям, имеющим разную вязкость.

Рассмотренный механизм фазового переноса не является единственным, а во многих случаях и главным. Другим исключительно важным механизмом является диффузионный. Диффузионную проницаемость полимерных мембран определяют для стационарного потока, исходя из первого закона Фика [31]:

$$I = -D \frac{\partial c}{\partial x}, \quad (7)$$

где I — поток вещества, диффундирующего в направлении x , в единицу времени через единицу площади сечения, нормального к x и при концентрации c ; а D — коэффициент диффузии. В наиболее простом случае решение этого уравнения

имеет вид:

$$Q = D \frac{\Delta c}{x} S t, \quad (8)$$

где Q — количество вещества, прошедшего через мембрану толщиной x и площадью S за время t при градиенте концентрации $\Delta c/x$.

Диффузионный механизм проницаемости мембран лежит в основе рассмотрения транспорта газов через мембраны из эластомеров, используемые в процессах оксигенации крови. Важной характеристикой мембраны в этом случае является коэффициент диффузии D , см²/сек. Однако реальные газы обладают существенно различной растворимостью в полимерных материалах, из которых состоят мембраны, в зависимости от химической природы полимера и газа. Растворимость газа в полимере в простейшем случае описывается законом Генри

$$c = \sigma P, \quad (9)$$

где c — равновесная концентрация газа в полимере, см³/см³, при постоянной температуре; P — давление, атм; σ — коэффициент растворимости см³/см³·атм. Очевидно, что проницаемость мембраны для газа тем выше, чем выше коэффициент диффузии и растворимость газа в полимере. Эффективность мембран подобного типа определяется в терминах коэффициентов диффузионной проницаемости

$$\tilde{P} = D\sigma \left[\frac{\text{см}^3 \cdot \text{см}^2}{\text{см}^3 \cdot \text{сек} \cdot \text{атм}} \right]. \quad (10)$$

Рассмотрение процессов диффузионного переноса растворенных в жидкости веществ через мембраны, работающие на границе раздела двух жидкостей, в принципе аналогично приведенному выше для газов. Здесь наибольший интерес представляют явления переноса веществ, растворенных в водных средах. Существенные трудности при описании транспорта через мембраны в этих условиях связаны с влиянием потока растворителя на транспорт пенетранта и со сложностью независимого определения коэффициента растворимости и коэффициента диффузионной проницаемости, имеющего смысл, аналогичный параметру, введенному для проницаемости газов, уравнение (10). Следует отметить, что в ряде случаев, например в работах Ясуда и согр. [38], проведено исследование транспорта растворенного в воде NaCl через гидратированные мембраны. Интерпретация результатов опирается на определение коэффициентов распределения NaCl в растворе и веществе гидратированной мембраны (K), экспериментальное определение коэффициента проницаемости \tilde{P} и расчет коэффициента диффузии D из соотношения:

$$\tilde{P} = KD. \quad (11)$$

Таким образом, видно, что эффективность мембраны в разделительном процессе, осуществляющемся по механизму диффузионного переноса, определяется сродством вещества мембраны к пенетранту, которое в свою очередь определяется коэффициентом растворимости σ для газов или коэффициентом распределения K для растворов.

Поскольку реальные разделительные процессы осуществляют в многокомпонентных системах, возникает понятие селективности мембраны [34]. Коэффициент селективности G_{AB} мембраны для компонента А по отношению к компоненту В дается выражением:

$$G_{AB} = \frac{c_{A_2}/c_{B_2}}{c_{A_1}/c_{B_1}}, \quad (12)$$

где c_{A_1} , c_{B_1} и c_{A_2} , c_{B_2} — концентрации компонентов А и В соответственно до и после завершения процесса.

В реальных процессах, например, при гемодиализе, имеют место оба механизма проницаемости: как фазовый, так и диффузионный, и строгое разделение вкладов, вносимых каждым из механизмов, представляется задачей исключительно сложной [39].

До сих пор мы рассматривали параметры, характеризующие мембрану как конструкцию из полимерного материала. Знание таких параметров позволяет провести сравнительную оценку мембран как пористых полимерных тел, безотносительно к требованиям, предъявляемым к ним конструкциями конкретных аппаратов.

Рассмотрим некоторые параметры, характеризующие мембраны как элементы конструкций. Эти параметры связаны с приведенными выше простыми соотношениями.

Практически важную характеристику мембраны представляет коэффициент ультрафильтрационной проницаемости \bar{K} . Умножив обе части выражения (6) на толщину мембраны d и обозначив правую часть уравнения через \bar{K} , получим:

$$\bar{D}d = \bar{K}, \quad (13)$$

где \bar{K} — коэффициент ультрафильтрационной проницаемости, $\text{см}^2 \cdot \text{сек}^{-1} \cdot \text{дин} \cdot \text{см}^{-2}$, характеризующий мембрану как элемент конструкции, безотносительно к природе протекающей жидкости. Более общей рабочей характеристикой мембраны является удельная проницаемость:

$$\Phi = \bar{K} \eta [\text{см}^2]. \quad (14)$$

Аналогично вводится диализная константа проницаемости \bar{P} [40]

$$\bar{P} = \bar{D}d. \quad (15)$$

В ряде случаев диализные свойства мембран характеризуют также полупериодами переноса, т. е. временем, за которое концентрация пенетранта уменьшается в диализной ячейке вдвое, или «временем диализа», т. е. периодом, за который концентрация пенетранта уменьшается в 10 раз.

Чрезвычайно важным свойством мембран является комплекс их физико-механических характеристик, которые определяют возможность и условия их использования в реальных аппаратах и конструкциях. Деформационно-прочностные характеристики [35] мембран как конструкций из полимерных материалов изучаются в терминах, принятых для исследования физико-механических свойств материалов вообще. Существенными параметрами являются, например, такие как разрывное напряжение и модуль, кгс/см², а также разрывное удлинение в процентах при одноосном растяжении. Следует отметить, что гидратированные мембраны изучают, как правило, в набухшем состоянии.

При описании физико-механических свойств мембран как элементов конструкций вместо указанных параметров используют разрывные напряжения в кгс/см, т. е. механическое усилие относят не к поперечному сечению мембраны, а к линейному размеру образца без учета толщины мембраны. Представляется наиболее правильным проводить испытания мембран непосредственно в тех средах, где они должны использоваться. Это важно, поскольку известно, что даже малые количества веществ, активно взаимодействующих с полимерным материалом [36], могут приводить к значительному, а иногда и катастрофическому изменению физико-механических свойств.

На базе приведенных характеристик можно дать некоторые рекомендации относительно эффективности использования мембран в конкретных процессах.

Поскольку мембрана является главным элементом конструкции всякого мембранного аппарата, например гемодиализатора или оксигенатора крови, его эффективность можно выразить через характеристики мембраны как элемента конструкции [41, 42]. Такой характеристикой является диализуемость D_M при диффузионном механизме переноса:

$$D_M = \frac{c_1 - c_2}{c_1} v_R, \quad (16)$$

где c_1 и c_2 — соответственно концентрация диализуемого вещества на входе и выходе из аппарата, а v_R — объемная скорость диализуемого раствора. При смешанном механизме проницаемости вводится поправка на ультрафильтрацию, и эффективность конструкции оценивается значением клиренса:

$$K_M = \frac{c_1 v_1 - c_2 v_2}{c_1} + v_U, \quad (17)$$

где v_1 — объемная скорость диализуемого раствора на входе, v_2 — объемная скорость диализуемого раствора на выходе из аппарата, а v_y — объемная скорость ультрафильтрации. Диализуемость и клиренс определяют обычно для ионов хлора и натрия, мочевины, мочевой кислоты, креатинина и других метаболитов, как в опытах *in vitro* на конкретных аппаратах со средами, имитирующими физические свойства крови, так и в опытах *in vivo*.

Характеристикой эффективности мембранных оксигенаторов крови служит величина содержания оксигемоглобина в крови, прошедшей оксигенацию. В опыте *in vitro* измеряют в мг % соотношение между гемоглобином и оксигемоглобином на модели крови в конкретных условиях. Тот же показатель определяют *in vivo* в опытах на животных и, приведя данные к стандартным условиям, судят об эффективности аппарата, а значит и самой мембраны, как его главного элемента.

В заключение следует отметить отсутствие единой системы параметров и неустоявшуюся терминологию при описании свойств мембран, что затрудняет сопоставление результатов исследований, проведенных различными авторами.

2.2. Мембраны медицинского назначения

Полупроницаемые мембраны и мембранные фильтры нашли широкое применение в медицине и медицинской технике [43]. Например, в химико-фармацевтической промышленности [44] они используются для очистки инъекционных растворов от суспендированных примесей, для стерилизующей фильтрации лекарственных препаратов [54], для подготовки воды в производстве фармацевтических средств [45], в практике лабораторий бактериального анализа, для концентрирования и очистки биологически активных веществ, фракционирования высокомолекулярных веществ [55] и др.

Для осуществления различных процессов разделения таких, как фильтрация, ультрафильтрация, диализ, обратный осмос, необходимы мембраны с различными свойствами. Современные мембраны имеют эффективную пористость до 80%, перекрывают интервал размеров пор от десятков А до десятков микрометров, и при этом имеют узкое распределение пор по размерам [46].

Одной из главных задач является обеспечение высокой химической и бактериальной стойкости полупроницаемых мембран по отношению к разделяемым средам. Этим требованиям удовлетворяет широкий круг синтетических и искусственных полимерных материалов. В мировой практике нашли применение полупроницаемые мембраны и мембранные фильтры из эфиров целлюлозы [47, 49], (ацетата целлюлозы, нитроцеллюлозы и их смесей), поливинилхлорида [49], сополимеров винилхлорида с акрилонитрилом [48], политетрафторэтиле-

на [46], политрифторхлорэтилена [48], полиамидов [49], полиэтилентерефталата [46], поливинилового спирта [47], политриметилвинилсилана [139], диметилсилоксанового каучука [117] и др.

Помимо технических требований [51] мембраны медицинского назначения должны удовлетворять ряду общих медицинских требований. Наиболее существенными из этих требований являются нетоксичность [50], апирогенность и способность выдерживать стерилизацию [71]. Эти задачи решаются путем использования особо чистых полимеров, целенаправленного создания полимерных материалов на основе безвредных ингредиентов и применением процессов переработки этих материалов в изделия, не приводящих к образованию и накоплению вредных продуктов.

2.3. Медицинские требования к мембранам для гемодиализа и оксигенации крови

Медицинские требования, предъявляемые к мембранам для гемодиализа и оксигенации крови, определяются условиями длительного и многократного контакта мембран с кровью [51]. Наиболее существенными являются атромбогенность и отсутствие разрушающего действия мембраны на форменные элементы крови, в том числе отсутствие существенного гемолиза эритроцитов, хотя умеренный гемолиз эритроцитов на поверхностях мембран компенсируется образованием эритроцитов в кроветворных органах [52, 53].

Исключительно важным требованием является атромбогенность мембран [51]. Это требование тем существеннее, чем длительнее контакт мембраны с кровью. Процесс образования тромбов на границе крови с чужеродными поверхностями обычно трудно контролируется и попадание тромбов в сосудистое русло чрезвычайно опасно. Поэтому борьба с тромбообразованием основывается на профилактике их возникновения, т. е. осуществлении ряда мероприятий, исключающих возможность образования тромбов при контакте крови с чужеродными поверхностями в гемодиализаторах и оксигенаторах крови. На практике в настоящее время эта задача в частности решается путем введения в кровь значительного количества природного антикоагулянта крови — гепарина [57], представляющего собой высоко сульфированный полисахарид — сильный отрицательно заряженный полиэлектролит.

Такой подход связан с глубоким воздействием на кровь, а не на свойства собственно поверхности мембран, и, в этом смысле, не является оптимальным подходом, а вытекает из неудовлетворительного состояния проблемы создания атромбогенных мембран медицинского назначения. Введение гепарина в кровь вызывает нежелательные последствия и в связи с этим требуется эффективная нейтрализация его действия.

Последнее достигается путем введения солей протаминов, что тоже небезразлично для организма, так как протамины, являясь белками, оказывают на организм вредное побочное действие [58].

Рассмотренные выше недостатки используемого на практике метода борьбы с тромбообразованием приводят к необходимости поисков новых, более естественных путей решения этой проблемы. Один из таких путей — создание атромбогенных полимерных материалов и мембран на их основе [59]. Подход к практическому решению этой задачи опирается на химическую модификацию полимеров, предназначенных для изготовления мембран или поверхностей самих мембран с использованием, например, уже упоминавшегося гепарина. Поверхность медицинских мембран обрабатывают гепарином, адсорбируя его на предварительно модифицированной мембране [60]. Для этого на мембране либо адсорбируют поверхностноактивные вещества катионной природы, либо прививают на мембрану поликатионы (обычно азотсодержащие полимеры [61], например, полиэтиленмин). Затем на такие поверхности наносят гепарин, который будучи полианионом, образует с этими поликатионами полиэлектролитные комплексы [62]. В этих случаях, правда, не совсем ясна специфическая роль гепарина как природного антикоагулянта крови, поскольку гепарин, адсорбированный по $>\text{NH}_2$ -группам, должен в значительной степени терять свои специфические свойства, как и при взаимодействии его с известными антагонистами гепарина. В ряде случаев осуществляют прививку гепарина к поверхности мембраны, используя приемы радиационной химии. Попытки использовать в качестве антикоагулянтов синтетические аналоги гепарина и электретное состояние полимеров [63], пока не привели к успешному решению проблемы.

Тем не менее, путь создания негепаринизированных атромбогенных полимерных мембран следует рассматривать как перспективный. Эта проблема может быть решена как средствами химической модификации существующих полимеров, так и созданием новых полимерных материалов и композиций. Так, в работах Фогеля и др. [64] была продемонстрирована атромбогенность ряда мембран на основе полиэлектролитных комплексов. Возможны и другие подходы.

3. ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

3.1. Полимеры для мембран с целью гемодиализа

Потребность в материалах для гемодиализных мембран возникла в период наибольших успехов в химии и технологии целлюлозы и ее производных [65], что и определило на долгие годы пути развития полупроницаемых мембран вообще и

мембран для гемодиализа в частности. К настоящему времени свойства мембран на основе гидратцеллюлозы и эфиров целлюлозы изучены в наибольшей степени. Кроме того, существует развитая технология получения таких мембран, в том числе и мембран медицинского назначения.

Для гемодиализа, как разделительного процесса, главным является выведение из крови пациента низкомолекулярных [1] метаболитов: мочевины, креатинина, мочевой кислоты, воды и ионов натрия, калия, кальция и хлора. Не менее важным требованием является достаточно высокая проницаемость мембраны для вещества средних (350—1500) молекулярных весов. Кроме того, мембраны должны эффективно задерживать белки крови [67].

Рассмотрим вкратце, как удовлетворяют требованиям по выведению этих веществ, а также общим медицинским требованиям мембраны из гидратцеллюлозы. Известны три типа гидратцеллюлозных мембран [68], отличающихся способами получения: медноаммиачные — купрофан, ксантогенатные — целлофан и получаемые омылением ацетата целлюлозы. Купрофановые мембраны получили наибольшее распространение в клинической практике гемодиализа [69]. Это обусловлено тем, что для плоских купрофановых мембран достигается большая степень ориентации, и вследствие этого лучшие прочностные характеристики. Последнее позволяет использовать мембраны меньшей толщины, а следовательно и большей проницаемости. Свойства купрофановых мембран целесообразно проиллюстрировать на примере мембраны марки РТ-150, нашедшей в последние годы наибольшее применение в аппаратах для гемодиализа фазового использования [70]. Эти мембраны состоят из гидратцеллюлозы, пластифицированного глицерином. Пластификация мембран необходима из-за их значительной хрупкости в воздушно-сухом состоянии. Толщина таких пластифицированных мембран приблизительно 11 мкм в воздушно-сухом состоянии. В аппаратах мембраны работают в равновесно-набухшем состоянии, набухаемость в воде до 50% по весу, соответственно при этом толщина увеличивается до 23—25 мкм, разрывное напряжение в равновесно-набухшем состоянии вдоль оси ориентации 150 кгс/см², а в перпендикулярном оси ориентации — 32 кгс/см². Диализные характеристики такой мембраны приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, мембрана из купрофана обладает достаточно высокой диализной проницаемостью к низкомолекулярным метаболитам и значительно худшей проницаемостью по отношению к веществам среднего молекулярного веса. Причем, как показано в работе [70], проницаемость зависит следующим образом от молекулярного веса пенетранта:

$$\ln \frac{1}{P} = 0,861 \ln M - 0,733, \quad (18)$$

где $1/\bar{P}=R$ — сопротивление мембраны, M — молекулярный вес. Коэффициент ультрафильтрации по воде для купрофановых мембран \bar{P} , равный $5,6 \cdot 10^{-9}$ см³/сек·атм, и производительность 0,03 мл/мин·м²·мм рт. ст. представляются недостаточно высокими. Средний эффективный гидродинамический размер пор оценен в 40 А. Подробно изучены также особенности проницаемости купрофана [72] как пористой полимерной мембраны в отношении воды и растворенных в ней мочевины, глюкозы и сахарозы. Показано, что фазовый механизм проницаемости дает основной вклад в общую проницаемость. Относительная селективность купрофана объясняется тормозящим действием в отношении ряда веществ.

Таблица 1

Диализные характеристики мембраны купрофан РТ-150 при 37°
в изотоническом солевом растворе

Соединение	Молекулярный вес	Проницаемость 10 ⁹ см·мин ⁻¹	Эффективное значение коэффициента диффузии, см ² ·сек ⁻¹
Гуанидин	59,1	65,7	2,78
Мочевина	60,1	62,9	2,65
Метилгуанидин	73,0	54,6	2,32
Молочная кислота	90,1	35,1	1,48
Бензиловый спирт	108,1	34,4	1,45
Креатинин	113,1	34,7	1,47
Валин	117,1	25,6	1,08
Креатин	131,1	27,5	1,16
Метронион	149,2	23,8	1,00
Мочевая кислота	168,1	27,4	1,16
Ацетилсалициловая кислота	180,1	23,2	0,985
Глюкоза	180,1	22,0	0,928
Триптофан	204,0	29,9	0,885
Фенобарбитал	232,2	20,2	0,858
Сахароза	342,3	13,5	0,573
Бензилпенициллин	372,2	12,5	0,512
Бромсульфаталейн	837,8	0,724	0,308
Витамин В ₁₂	1355,4	0,422	0,178

Значительное распространение в клиническом гемодиализе получили также мембраны из регенерированной целлюлозы, полученные по ксантогенатному методу — «Нефрофан» [73]. Мембраны из этого материала обнаружили проницаемость по мочеvine и креатинину такую же, как купрофановые мембраны, а по мочевой кислоте в полтора раза меньшую. Сравнительно высокая проницаемость нефрофана объясняется высокой пористостью в набувшем состоянии, которая была подтверждена электронномикроскопически [74]. Некоторым недостатком мембран из нефрофана [77] по сравнению с мембранами из купрофана является их более высокая проницаемость для аминокислот [75]. Сравнительное изучение ряда мембран [76] также подтвердило высокую (в 2 раза выше купрофана)

ультрафильтрационную проницаемость мембран из нефрофана по воде и наличие пор размером до 20 нм. Это обстоятельство может привести к нарушению белкового обмена при гемодиализе. Кроме того нефрофан менее прочен, чем купрофан: разрывное напряжение в направлении оси ориентации составляет 1150 кгс/см^2 у сухого и лишь 110 кгс/см^2 у набухшего в воде материала.

В отечественной практике гемодиализа используются гидратцеллюлозные мембраны из пленки № 100, которые имеют в воздушно-сухом состоянии толщину 26 мкм, набухаемость в воде до 50% и соответственно толщину в равновесно-набухшем состоянии 50 мкм. Разрывное напряжение мембраны в равновесно-набухшем состоянии в направлении оси ориентации 270 кгс/см^2 , в перпендикулярном направлении 240 кгс/см^2 . Диализная константа проницаемости по мочеvine $12 \cdot 10^{-3} \text{ см} \cdot \text{мин}^{-1}$, по креатинину $8 \cdot 10^{-3} \text{ см} \cdot \text{мин}^{-1}$, константа ультрафильтрационной проницаемости по воде порядка $1 \cdot 10^{-15} \text{ см}^2$. Рассмотренные мембраны не проницаемы для белков крови: таких как цитохром *c* (молекулярный вес, МВ, 13 000), лизоцим (МВ 15 000), альбумин сыворотки крови (МВ 60 000). Гидратцеллюлозные мембраны, полученные по ксантогенатному методу, имеют [78] бóльшую набухаемость и меньшую упорядоченность, чем купрофановые. Это определяет их более высокую проницаемость по воде и низкомолекулярным метаболитам. Однако по тем же причинам целлофановые мембраны имеют меньшую механическую прочность, чем купрофановые, и поэтому на практике приходится использовать более толстые мембраны, что приводит к потерям по проницаемости.

Рассмотренные плоские мембраны в определенной мере решают первоочередные проблемы гемодиализа [7]. На их основе созданы и успешно работают гемодиализаторы разового использования. Имеющийся значительный опыт их клинического использования свидетельствует о том, что они удовлетворяют общим медицинским требованиям — отсутствию токсичности, способности подвергаться стерилизации. Как было указано выше, они обладают высокими диализными характеристиками по отношению к низкомолекулярным метаболитам и удовлетворительными физико-механическими свойствами. Кроме того, мембраны изготавливаются из доступного сырья и имеют сравнительно невысокую стоимость. Однако применение гидратцеллюлозных мембран не решает проблемы совместимости с кровью. Их использование всегда сопряжено с гепаринизацией крови со всеми вытекающими отсюда нежелательными последствиями. Кроме того, к недостаткам таких мембран следует отнести низкую проницаемость к метаболитам средних молекулярных весов, а также сравнительно низкие ультрафильтрационные характеристики при разумных перепадах давления на мембране.

Отмеченные недостатки существующих мембран заставляют искать пути создания мембран, более полно удовлетворяющих как общим, так и специальным медико-техническим требованиям.

Можно выделить два основных пути решения этой проблемы: один из них направлен на совершенствование мембран из целлюлозы и ее производных, другой — на создание новых полупроницаемых мембран на основе широкого ряда синтетических и природных полимеров. В рамках первого направления целесообразно рассмотреть ряд общих приемов повышения производительности мембран и конструкций на их основе. Одним из таких приемов является уменьшение толщины мембраны и в конечном счете создание ультратонких мембран. Поток вещества через мембрану как в случае фазовой, так и диффузионной проницаемости обратно пропорционален толщине [79, 80].

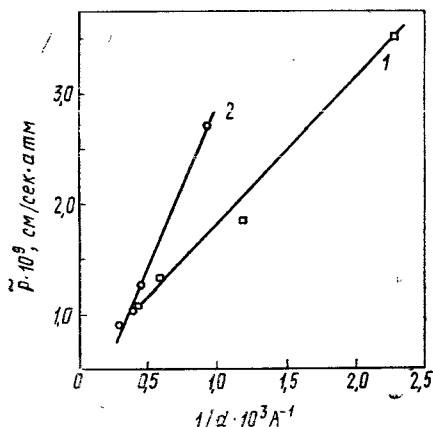


Рис. 6. Влияние толщины мембраны на константу проницаемости:

1 — температура отжига — 38°, 2 — температура отжига — 50°

Как видно из табл. 2 и рис. 6, уменьшая толщину мембраны удается достигнуть существенного повышения проницаемости. Однако при рассмотрении мембраны как элемента конструкции этот эффект в значительной мере снижается (см. табл. 3) из-за сопротивления пристенных слоев жидкости и поляризации концентрации. С другой стороны уменьшение толщины мембран сопровождается существенным ухудшением их физико-механических характеристик. В связи с этим для плоских мембран, имеющих толщину порядка мкм, возникает необходимость в использовании поддерживающих конструкций. К таким конструкциям относятся внешние опорные сетки [82] и высокопористые под-

Таблица 2

Диализная проницаемость мембран по хлористому натрию

Мембрана	Толщина в сухом виде, мкм	Диализная проницаемость $10^8 \text{ см} \cdot \text{мин}^{-1}$
Купрофан	20,6	59
Ультратонкая целлюлоза	1,5	1000

Таблица 3

Сравнительные данные по диализной проницаемости, см/мин, в ячейке с перемешиванием для купрофана (толщина 20,6 мкм) и тонкой целлюлозной мембраны (толщина 1,5 мкм)

Соединение	Купрофан	Целлюлоза
Хлористый натрий	35	78
Мочевина	43	84
Креатинин	29	52
Мочевая кислота	10	22
Альбумин	0	0

ложки. Иногда опорные элементы могут быть непосредственно связанными с полупроницаемой мембраной, выполняя роль армирующего каркаса (рис. 7). Одним из способов усиления

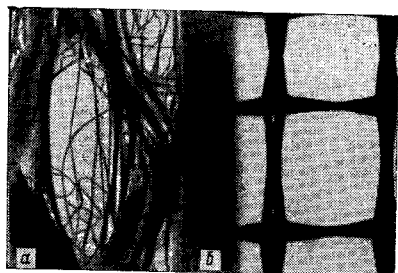


Рис. 7. Поддерживающие конструкции мембран:

а — нетканый материал, б — сетка



Рис. 8. Микрофотография среза полого волокна из омыленного ацетата целлюлозы, полученная на сканирующем электронном микроскопе

мембран является получение ультратонких ($<0,3$ мкм) мембран, опирающихся на высокопористую, сравнительно толстую (>50 мкм) подложку из того же материала [86]. Такие мембраны называют асимметрическими. Их проницаемость определяется свойствами ультратонкого слоя, а механические свойства — свойствами толстого пористого слоя. Как было отмечено, в реально существующих аппаратах полупроницаемые мембраны всегда используются вместе с поддерживающими конструкциями. Очевидно, что применение тех или иных опорных элементов всегда приводит к уменьшению эффективной поверхности мембраны, причем чем тоньше мембрана, а следовательно и хуже ее механические свойства, тем большая часть поверхности оказывается блокированной опорными эле-

ментами. Снижение диализной проницаемости мембраны как элемента конструкции при использовании поддерживающего элемента видно из табл. 4 [79]. Эффективным способом повы-

Таблица 4

Диализная проницаемость мембран по хлористому натрию (поддерживающий элемент из ацетата целлюлозы)

Мембрана	Толщина мембраны, мкм	Проницаемость, 10^2 см·мин ⁻¹	
		наблюдаемая с поддерживающим элементом	скорректированная с учетом сопротивления поддерживающего элемента
Купрофан	20,6	35	59
Ультратонкая целлюлоза	1,5	78	1000

шения производительности конструкций, использующих мембраны, является изменение геометрии мембраны. Этот способ направлен на увеличение отношения поверхности мембраны к объему разделительного элемента конструкции и, в конечном счете, на создание компактных разделительных устройств. Например, переход от аппаратов, использующих плоские мембраны, к аппаратам, в которых применяются мембраны в виде полых волокон [33, 83] (рис. 3), позволяет при одинаковой общей поверхности мембраны создать аппараты на 1,5—2 порядка более компактные (см. табл. 5).

Таблица 5

Компактность аппаратов в зависимости от геометрии мембран

Тип аппарата	Компактность, м ² /м ³
С плоскими элементами	100—200
Трубчатого типа	80—100
Рулонного типа	600—1000
С полыми волокнами	3000—5000

В настоящее время разработаны способы получения полых волокон на основе целлюлозы [84] и ее эфиров [85], полиакрилонитрила и др. Такие волокна, предназначенные для гемодиализа, имеют внутренний диаметр около 100 мкм и толщину стенки 20 мкм. На рис. 8 приведена микрофотография среза полого волокна из омыленного ацетата целлюлозы. Само полое волокно представляет собой фактически тоже асимметрическую мембрану с тонким фильтрующим внутренним слоем и опорной

крупнопористой конструкцией во внешнем слое. Направление, связанное с созданием мембран в виде полых волокон, представляется, безусловно, перспективным, и можно думать, что в будущем развитие мембранной разделительной техники будет опираться на полые волокна. Дальнейшие успехи в создании полых волокон, главным образом, связаны с достижениями в технологии формования волокон вообще.

Проблема повышения эффективности мембран как конструкций из полимерных материалов и как элементов конструкций в аппарате, конечно, не исчерпывается рассмотренными выше подходами. Эта комплексная проблема включает задачу создания полимерных материалов заданной структуры и свойств с использованием, например, приемов химической и структурной модификации полимеров и задачу формования мембран с оптимальными свойствами, например, с оптимальными диализными характеристиками, ультрафильтрационными свойствами, физико-механическими характеристиками и желаемой геометрической формы. Решение таких сложных задач методом проб и ошибок затруднено. В последнее время для экспериментального решения таких задач разработаны подходы, основанные на методах планирования эксперимента и получившие название методов оптимизации. Оптимизация осуществляется как поиск наилучшего сочетания свойств мембраны при варьировании нескольких параметров, таких как молекулярный вес полимера, содержание различных добавок и режима формования мембраны.

Так, при оптимизации целлюлозной мембраны [87] для гемодиализа формуемой из раствора в медноаммиачном комплексе, проведен количественный анализ влияния молекулярного веса полимера, концентрации раствора, толщины поливочного слоя, введения ряда добавок, таких как хлористый цинк, диметилсульфоксид, глицерин, полипропиленгликоль, при фиксированных условиях проведения эксперимента [88] на диализные характеристики этих мембран. Результаты эксперимента проанализированы с помощью ЭВМ, и было показано, что наилучшими диализными характеристиками по хлористому натрию и мочеvine обладает мембрана из гидратцеллюлозы, независимо от молекулярного веса последней приготовленная из 2%-ного по весу раствора медноаммиачного комплекса при толщине поливочного слоя 80 мкм, пластифицированная глицерином (20%) и обработанная 25%-ным раствором $ZnCl_2$ в воде в течение 17 мин (табл. 6.). Эффективность оценивали по времени десятикратного снижения концентрации вещества в диализате (ВД).

Лучшая проницаемость оптимизированной мембраны по сравнению с купрофановой объясняется ее структурной модификацией, которая приводит к разупорядочению структуры материала. На возможность оптимизации гидратцеллюлозных мембран путем специальной обработки поверхности, химиче-

Таблица 6

**Эффективность оптимизированной мембраны
из целлюлозы по сравнению со стандартной
купрофановой**

Мембрана	ВД, мин	
	Мочевина	Хлористый натрий
Купрофан	175	185
Целлюлоза	25	54

ского травления, ориентации и отжига указывается также в работе [89]. Метод оптимизации может применяться не только при создании мембран как конструкций из полимерных материалов, но и при создании мембран как элементов конструкций и самих конструкций.

Как указывалось выше, существенным недостатком гидрат-целлюлозных мембран является их тромбогенность [91]. Показано, что практически эта проблема решается путем гепаринизации поверхности мембраны. В качестве примера можно привести асимметричные мембраны из смеси взятых в равных отношениях ацетата целлюлозы и диэтиламиноэтилцеллюлозы (ДЭАЭ-целлюлоза) [90]. Наличие третичного атома азота в цепях позволило гепаринизировать поверхность таких мембран. Как видно из табл. 7, эти мембраны обладают лучшими

Таблица 7

**Эффективность гепаринизированных мембран
в сравнении со стандартным купрофаном**

Мембрана	Скорость ультра- фильтрации, мл/см ² ·ч·мм рт. ст.	Коэффициент проницаемости, 10 ⁵ см ² /мин		
		NaCl	Мочевина	Креатинин
Купрофан	1,4	11,2	9,5	5,4
Асимметричная мембрана на основе ДЭАЭ-целлюлозы и ацетата цел- люлозы (50 : 50)	60	38,7	36,3	20,2

ультрафильтрационными и диализными характеристиками, чем купрофан (скорость ультрафильтрации в 30 раз выше). При одной и той же толщине мембран коэффициенты проницаемости для хлористого натрия, мочевины и креатинина в 3,5; 3,0 и 3,8 раз выше чем у купрофана. Эти мембраны оказа-

лись проницаемыми также для метаболитов сравнительно высокого молекулярного веса, например, инулина (МВ 5000) и непроницаемы для альбумина (МВ 67 000). Имеются сообщения [92] об атромбогенных мембранах из целлюлозы и ее эфиров, полученных путем гепаринизации аминоэфиров, образующихся по реакции полимера с солянокислым 2-хлорэтилдиэтиламино. Полученные поливом из водного раствора с добавлением диметилформамида и метиленбромида мембраны обладали и достаточно высокими транспортными характеристиками.

Изложенные выше подходы позволяют, однако, лишь частично решить проблему и главным образом направлены на увеличение производительности целлюлозных мембран. При этом в заметной мере не устраняются недостатки, присущие этому классу материалов (см. выше). В связи с этим возникает необходимость поиска мембран на основе других синтетических и природных полимеров, не уступающих гидратцеллюлозным мембранам по уже достигнутым показателям, но более полно удовлетворяющих общим и медицинским требованиям.

Из полимеров природного происхождения в первую очередь обратимся к коллагену. Коллаген является структурным белком и обладает очень низкой антигенностью. Разделительные мембраны из коллагена показали лучшие диализные характеристики для мочевины и креатинина, чем целлофановые мембраны [93, 94]. Недостатком таких мембран является их относительно невысокая механическая прочность, которую, однако, можно повысить путем армирования. Следует особо подчеркнуть, что армированные коллагеновые мембраны оказались значительно превосходящими (в 4 раза) купрофановые мембраны по скоростям ультрафильтрации при небольших трансмембранных давлениях [97]. Однако коллагену присущи все недостатки природных полимеров: нестандартность свойств, трудности выделения и очистки, ограниченные сырьевые ресурсы.

Обращаясь к синтетическим полимерам, следует заметить, что материалы на их основе должны быть гидрофильными, т. е. сами полимеры должны содержать полярные группы. Только выполнение этого условия приводит к получению мембран, ограниченно набухающих в воде, что обеспечивает эффективные транспортные характеристики. К числу таких гидрофильных полимеров относятся полиакриламид, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоли, поливинилпирролидон, сополимеры на их основе, полиэлектролиты и др. Учитывая, что перечисленные полимеры хорошо растворяются в воде, создание мембран на их основе предполагает сшивание таких полимеров или заключение их в матрицу другого нерастворимого полимера. Однако, в этом случае малая частота сшивок часто не обеспечивает достаточной механической прочности при высоких транспортных характеристиках, а увеличение частоты

сшивок приводит к существенному ухудшению транспортных характеристик мембран. Рассмотрим мембраны на основе гидрогелей. Так, на основе поли-2-оксиэтилметакрилата с использованием в качестве сшивающего агента тетраэтиленгликольдиметакрилата в присутствии этиленгликоля, сернисто-кислого натрия и надсернистого аммония были получены мембраны с различной степенью сшивки [95]. Как видно из рис. 9, относительная проницаемость мочевины через мембрану несколько падает с увеличением содержания сшивающего

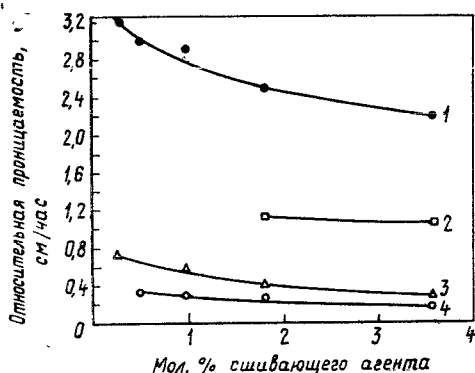


Рис. 9. Относительная проницаемость мембран из оксиэтилметакрилата в зависимости от степени сшивки: 1 — по мочевины (0,117M), 2 — хлористому натрию (0,115M), 3 — глицину (0,101M), 4 — глюкозе (0,039M)

агента. Гидрогели на основе поли-2-оксиэтилметакрилата обладают высокими транспортными характеристиками по отношению к метаболитам низкого молекулярного веса. Имеются указания относительно их приличной совместимости с кровью, поэтому эти материалы следует рассматривать как перспективные для создания гемодиализных мембран, хотя, как указывают авторы [95], они недостаточно изучены. Имеются сообщения [96] о получении мембран в виде гидрогелей полиэтиленгликольметакрилата и их эффективности при гемодиализе.

Другим примером ограниченно-набухающих мембран для гемодиализа являются мембраны из частично сшитого нагреванием в присутствии окисленного крахмала поливинилового спирта [98]. Установлено, что подобные мембраны имеют более высокую проницаемость в отношении мочевины, глюкозы, L-пролина и тиамин, чем купрофан.

Интересным приемом получения водонабухающих и в то же время достаточно прочных мембран является включение гидрофильного полимера в матрицу другого полимера, обеспечивающего прочность такой полимерной конструкции. В качестве

примера [99] можно привести мембраны из поливинилового спирта и радиационно-химически полимеризованного аллилметакрилата. В зависимости от молекулярного веса поливинилового спирта и степени сшивки были получены мембраны, проницаемые для пенетрантов с МВ в интервале 300—600. Подобным же образом с использованием обычных технологических приемов получены мембраны из поливинилпирролидона в матрице нитрата целлюлозы [100]; ацетата целлюлозы [101], полиакрилонитрила [102, 103]. При толщине 20 мкм подобные мембраны имеют удовлетворительные прочностные свойства. Отмечена [100] высокая проницаемость таких мембран в отношении мочевины, мочевой кислоты, сахарозы и витамина В₁₂, инулина и непроницаемость в отношении альбумина при некотором содержании поливинилпирролидона. Это обстоятельство открывает возможность регулирования как проницаемости, так и селективности путем варьирования химической природы и состава композиции. Следует однако заметить, что непременным условием выбора водорастворимого полимерного компонента является его нетоксичность и совместимость с кровью. Поскольку круг таких полимеров узок, это накладывает определенные ограничения на использование рассматриваемого метода.

Перспективный способ получения мембран на основе синтетических полимеров основан на применении как статистических, так и блок-сополимеров [104] из сомономеров различной полярности. В частности получены и исследованы мембраны, у которых один блок является гидрофобным и придает мембране механическую прочность, а другой — гидрофильный и обеспечивает смачиваемость и разделительную способность. Эти подходы не являются новыми, однако, их перспективность заключается в том, что появляется возможность регулировать не только проницаемость, но и селективность за счет изменения соотношения гидрофильных и гидрофобных сегментов и изменения химической природы этих сегментов [105].

Таблица 8

Сравнительные характеристики некоторых мембран на основе блок-сополимеров

Мембрана	Полупериоды переноса, мин			
	Мочевина	Креатинин	Мочевая кислота	Глюкоза
Купрофан	99	22	471	318
Блок-сополимер этилентерефталата и окиси этилена	57	150	240	298
Блок-сополимер окиси этилена и уретана	137	354	518	1282

Как видно из табл. 8, перенос низкомолекулярных соединений через мембраны из блок-сополимеров этилентерефталата и окиси этилена осуществляется несколько быстрее, чем через купрофан, причем такие мембраны проявляют некоторую избирательность. Отчетливо это видно при замене гидрофобного сегмента этилентерефталата на уретан для случая переноса глюкозы.

Чрезвычайно интересным является использование полимерных материалов на основе полиакрилонитрила для создания полупроницаемых мембран в виде полых волокон для гемодиализа [107]. Целью этих работ является получение мембран с атромбогенными свойствами при удовлетворительной проницаемости в отношении мочевины и высокой ультрафильтрационной проницаемости по воде. Для придания поверхности мембран атромбогенных свойств использован один из описанных выше способов гепаринизации. Полиакрилонитрил был модифицирован введением четвертичных аммонийных групп, с которыми гепарин образует полиэлектролитный комплекс.

Таблица 9

Диализные и ультрафильтрационные характеристики полых волокон из модифицированного полиакрилонитрила

Испытуемый объект	Внутренний диаметр, мкм	Площадь, см ²	Толщина стенки, мкм	Диализная проницаемость, 10 ⁻⁴ см ³ ·мин ⁻¹	Ультрафильтрационная проницаемость, мл ² ·мин ⁻¹ ·м ⁻²	Трансмембранное давление, мм рт. ст.
Полое волокно	250	185	50	60	12	45
Полое волокно	250	184	60	100	50	280
Модуль с полыми волокнами	250	3000	60	100	—	300—400
Прототип аппарата на полых волокнах	250	2200	60	100	50	280
Плоская мембрана Для сравнения:	—	90	100	500—1000	300	25
Целлофановая мембрана	—	90	100	300	5	25

В табл. 9 приведены данные испытаний таких мембран. Как следует из табл. 9, использование полых волокон позволяет обеспечить при малом объеме заполнения кровью и небольшом перепаде давления удовлетворительную проницаемость по мочеvine и хорошие ультрафильтрационные характеристики для воды. Те же преимущества были выявлены и при клинических испытаниях.

Заслуживает внимания создание мембран для гемодиализа из полимеров на основе сополимерных электролитов, содержащих в цепях анионные группы. В частности, интерес представляют мембраны из сополимеров акриловой кислоты и алкил-

метакрилатов [108], например бутилметакрилата. Высокомолекулярные сополимеры подобного типа получают эмульсионной полимеризацией. Свойства таких мембран приведены в табл. 10.

Таблица 10

Проницаемость анионных мембран на основе сополимеров акриловой кислоты и бутилметакрилата

Содержание акриловой кислоты в сополимере, %	Время полупереноса, мин				
	Мочевина	Креатинин	Мочевая кислота	Глюкоза	Фосфат
20	310	330	1800	Нет переноса	
30	310	210	600	1800	1200
40	105	90	190	260	500
45	105	115	100	250	520
50	160	100	—	—	—

Как видно из табл. 10, проницаемость существенно зависит от содержания анионных групп в сополимере. Наряду с достаточно высокими транспортными характеристиками эти мембраны имеют приемлемые физико-механические показатели, приведенные в табл. 11.

Таблица 11

Физико-механические показатели анионных мембран

Содержание акриловой кислоты в сополимере, %	Разрывные напряжения кгс·см ⁻²		Относительное удлинение при разрыве, %	
	Сухая	Набухшая	Сухая	Набухшая
20	305	95	2,0	2,2
30	100	29	0,8	2,4
40	300	45	2,4	16
45	250	30	1,2	25

Мембраны в сухом состоянии имеют удовлетворительные прочностные показатели, которые однако, резко снижаются для мембран в набухшем состоянии, что ограничивает возможность их использования для гемодиализа. К важным преимуществам мембран подобного типа относятся высокая ультрафильтрационная проницаемость по воде, равная $54 \cdot 10^{-6}$ мин⁻¹·см²·мм рт. ст., и проницаемость по метаболитам среднего молекулярного веса (рис. 10). Механические свойства подобных мембран удается повысить путем химической сшивки [108], ее осуществляют путем обработки мембран окисью этилена, одновременно выполняющей роль стерилизующего агента. Сшивка в этом случае приводит к некоторому повышению прочности мембран в набухшем состоянии и одновременно к уменьшению проницаемости.

Заслуживает так же внимания работа тех же авторов [109], посвященная получению катионной мембраны на основе диметиламиноэтилметакрилата, акрилонитрила и метилметакрилата, где было показано, что для обеспечения приемлемого

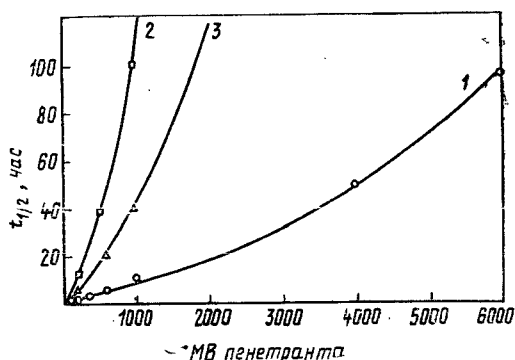


Рис. 10. Проницаемость мембраны из сополимера акриловой кислоты и бутилакрилата в зависимости от МВ пенетрантов в сравнении со стандартным купрофаном: 1 — мембрана из сополимера, 2 — мембрана из купрофана РТ-300, 3 — мембрана из купрофана РТ-150

контакта с кровью необходимо понизить потенциал мембраны путем введения электроотрицательного заместителя.

Наиболее успешной оказалась попытка создания мембран для гемодиализа из сополимера акрилонитрила с металлсульфонатом натрия, материала полиэлектролитной природы [110]. Такое сочетание мономеров в сополимере обеспечивает материалу мембраны при достаточно высокой водонабухлости удовлетворительные физико-механические свойства. Из этого материала получена мембрана толщиной в набухом состоянии 30 мкм; прочность на разрыв в направлении оси ориентации составляла $0,9 \text{ кгс}\cdot\text{см}^{-1}$, относительное удлинение при разрыве в том же направлении 80%, те же показатели в направлении, перпендикулярном оси ориентации 0,3 $\text{кгс}\cdot\text{см}^{-1}$ и 200% соответственно. Материал мембраны достаточно химически стоек и выдерживает стерилизацию. Мембраны испытаны на проницаемость по отношению к широкому ряду метаболитов и веществ различного молекулярного веса (табл. 12) в сравнении с купрофаном РТ-150. Мембрана непроницаема по отношению к альбуминам и обладает высокими ультрафильтрационными свойствами. Ультрафильтрационная проницаемость полиэлектролитной мембраны составляет $0,34 \text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}\cdot\text{мм}^{-1}$ рт. ст. против $0,03 \text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}\cdot\text{мм}^{-1}$ рт. ст. у купрофана, что открывает новые возможности в гемодиализе, опирающиеся на регулируемую ультрафильтрацию. Практически это

Таблица 12

Сравнительные значения диализной проницаемости мембран
из полиакрилонитрила и купрофана РТ-150

Вещество	Молекулярный вес	Проницаемость, 10^{-3} см·мин ⁻¹		Отношение проницаемости полиакрилонитрил/купрофан
		Полиакрилонитрил	Купрофан	
Мочевина	60	95,2	66,6	1,4
Креатинин	113	55,5	33,3	1,6
Глюкоза	180	45,4	22,2	2,0
Сахароза	340	31,2	11,7	2,6
Билирубин	584	28,8	7,4	3,2
Витамин В ₁₂	1 355	14,3	3,7	3,8
Трифальгиновая кислота	2 910	7,1	1,4	5,0
Инулин	5 200	4,1	0,4	10,0
Цитохром с	13 000	0,69	—	—
Лизоцим	15 000	0,35	—	—

осуществляется в аппаратах с замкнутыми для диализата и крови системами, где ультрафильтрация регулируется скоростью отбора диализата. Рассмотренные мембраны, как это следует из табл. 12,

Таблица 13

Свойства мембран на основе полипептидов

Мембрана	Коэффициент ультрафильтрации, 10^{-9} см ² /сек·ат	Коэффициент диффузии, 10^{-6} см ² /сек		
		NaCl	Мочевина	Креатинин
Купрофан	5,6	97,0	108,0	62,6
Сополимер DL-лейцина (38%) и DL-метионина (15% S-групп, 18% SO ₂ -групп, 29% SO-групп)	10,3	45,1	54,8	19,3
Сополимер DL-лейцина (32%) и DL-метионина (0,5% S-групп, 45% SO-групп, 23% SO ₂ -групп)	235,5	426,0	485,0	237,0

обладают высокой проницаемостью по веществам со средним молекулярным весом. Их высокая эффективность была подтверждена клинически при лечении хронической почечной недостаточности. Отмечена также их роль в снижении парасихозов, часто сопровождающих длительное лечение гемодиализом [111].

Успешной явилась попытка создания полупроницаемых мембран из синтетических полипептидов, обладающих очень низкой антигенностью и хорошо совместимых с кровью [112]. Были созданы мембраны на основе сополимеров DL-лейцина и

DL-метионина. Для увеличения проницаемости этих мембран сополимеры метионина были окислены до сульфоновых (SO_2) и сульфоксидных (SO) производных метионина. Как видно из табл. 13, применение синтетических полипептидов в качестве материала мембраны позволяет достичь высоких транспортных характеристик, а путем изменения степени окисления метионина можно значительно изменять параметры мембран. Полученные мембраны, моделирующие белковые, были успешно испытаны для гемодиализа и оксигенации крови [113].

В заключение следует отметить, что круг материалов на основе синтетических полимеров, пригодных для создания гемодиализных мембран, непрерывно расширяется. В результате работ в последние 5—7 лет накоплен большой объем ценной и новой информации о свойствах мембран из синтетических полимеров. Это в значительной степени стимулировало развитие теоретических представлений о механизме массопереноса [114, 115] через полупроницаемые мембраны. Однако, в настоящее время из широкого круга полимеров еще нельзя выделить какого-то одного полимера или узкой группы полимеров, обладающих неоспоримыми преимуществами, которые позволили бы занять им то место, которое в настоящее время занимает гидратцеллюлоза. Тем не менее, успехи, достигнутые к настоящему времени, демонстрируют перспективность исследований в этом направлении и позволяют надеяться на то, что такие материалы займут лидирующее положение в области создания мембран для гемодиализа.

3.2. Полимеры и мембраны для оксигенации крови

Практическое осуществление оксигенации крови через мембрану было реализовано много позже, чем гемодиализ, лишь в шестидесятые годы текущего столетия. Это было связано с успехами метода прямого (без мембраны) насыщения крови кислородом, применяемого на практике и до настоящего времени, и трудностями, возникшими перед мембранным методом. Однако, недостатки метода прямого насыщения, главными из которых являются повышенная тромбогенность, гемолиз эритроцитов, осаждение белков крови и опасность воздушной эмболии (что обусловлено прямым контактом крови и кислорода), заставили искать пути осуществления оксигенации крови с использованием разделительных мембран [129] на границе газ/жидкость. Мембраны должны одновременно удовлетворять общим медицинским и техническим требованиям, рассмотренным на стр. 111, и обеспечивать транспорт около 250 мл/мин кислорода в кровь и выведение такого же приблизительно количества углекислого газа [3]. Обеспечить выполнение комплекса таких требований — задача сама по себе чрезвычайно сложная, и ее решение стало возможным лишь в

последние годы. Успехи в мембранной оксигенации крови неразрывно связаны с достижениями в химии кремнийорганических полимеров, большая роль в создании которых принадлежит советским ученым [116]. Кремнийорганические полимеры, и в первую очередь полидиметилсилоксан, обладают исключительно высокой газопроницаемостью (табл. 14).

Газопроницаемость полимеров при 20° С Таблица 14

Полимер	Коэффициент проницаемости, $10^8 \text{ см}^2 \cdot \text{сек}^{-1} \cdot \text{см}^3 \cdot \text{см}^{-3} \cdot \text{атм}$		
	Азот	Кислород	Двуокись углерода
Полидиметилсилоксан	188	380	1635
Полиизопрен	5,9	15,9	98
Полиэтилен низкой плотности, $d = 0,92$	0,6	1,9—2,6	7,3—9,9
Полиэтилен высокой плотности, $d = 0,96$	0,13	0,3—0,5	2,8—4,2
Гидратцеллюлоза:			
сухая	—	0,0004	0,0015
влажная	—	0,014	0,028

Как следует из табл. 15, проницаемость полидиметилсилоксана по кислороду и углекислому газу, т. е. как раз по тем газам, которые обмениваются при оксигенации крови, на 1—1,5 порядка превышает проницаемость полиизопрена, не говоря уже о жесткоцепных полимерах. Кроме того, полидиметилсилоксан обладает селективностью в пользу CO_2 , его коэффициент селективности около 4,3, что чрезвычайно важно для выведения двуокиси углерода из крови, где она находится в растворенном состоянии. Важным преимуществом кремнийорганических полимеров по сравнению с другими полимерами, контактирующими с кровью, является их более высокая тромборезистентность. Правда, использование даже лучших по этим показателям фторированных полисилоксанов не снимает необходимости применения гепарина как антикоагулянта крови [117]. Кремнийорганические полимеры обладают также хорошими гигиеническими свойствами, они не токсичны, выдерживают стерилизацию.

Таким образом, высокая газопроницаемость по кислороду и углекислому газу, селективность в пользу CO_2 , связанные как с высокой растворимостью, так и с аномально большими коэффициентами диффузии этих газов в кремнийорганических полимерах, нетоксичность и тромборезистентность выдвинули их в первый ряд материалов, предназначенных для изготовления гемооксигенаторных мембран, работающих по диффузионному механизму проницаемости [118]. Тем не менее линейные полиорганосилоксаны, в том числе и полидиметилсилоксан, не

свободны от недостатков, главным из которых является их низкая когезионная прочность, обусловленная слабым межмолекулярным взаимодействием. Это создает затруднения при получении и эксплуатации тонких мембран и заставляет искать пути упрочнения мембраны как полимерной конструкции или как элемента конструкции. Другой недостаток — слипаемость кремнийорганических полимеров, также затрудняет получение и эксплуатацию мембран.

Для предотвращения слипания мембран между ними укладывают сетки из полимеров или посыпают их тонким порошком поваренной соли. Для упрочнения же кремнийорганических оксигенаторных мембран используют два основных подхода: первый аналогичен подходу, используемому для гемодиализных мембран (стр. 116) и предполагает усиление мембраны путем армирования материала мембраны сетками или создания полимерных конструкций, состоящих из механически прочной высокопористой основы с тонким покрытием, выполняющим роль мембраны, или включение кремнийорганических полимеров в матрицу другого полимера, или, наконец, химическую сшивку макромолекул кремнийорганических полимеров с образованием статистической сетки. Другой подход ведет к созданию блок- и смешанных полимеров кремнийорганических мономеров и олигомеров с карбо- или гетероцепными мономерами, когда кремнийорганические блоки обеспечивают высокую газопроницаемость, а другие блоки — удовлетворительные физико-механические свойства.

При использовании методов химической модификации полимеров эффективность мембран повышается и за счет увеличения их селективности в отношении углекислого газа при сохранении высокой проницаемости по CO_2 , являющейся лимитирующей для диффузионно-проницаемых гемооксигенаторных мембран. Дело в том, что в рамках осуществляемого процесса гораздо легче управлять проницаемостью кислорода через мембрану, например, изменяя его давление, чем проницаемостью углекислого газа, нормальное содержание которого в артериальной крови 50—60% по объему и определено условиями существования и функциями крови как живой ткани организма.

Мембраны, полученные по первому направлению, уже нашли широкое практическое применение, а мембраны, полученные из специально синтезируемых для этой цели сополимеров, находятся еще в стадии разработки и уже дают обнадеживающие результаты при испытаниях.

Остановимся на описании нескольких примеров полупроницаемых мембран для оксигенации крови. В медицинской практике наибольшее распространение получили мембраны из композиций на основе полидиметилсилоксана [119], упрочненные химической сшивкой перекисями или алкоксисиланами. Путем сшивки с использованием перекисных соединений удается по-

лучить мембраны толщиной 20 мкм, имеющие разрывное напряжение до 100 кгс/см² и относительное удлинение при разрыве до 1000%. Так, сшивкой перекисью бис-(2,4-дихлорбензила) (1,5—3,0 вес %) высокомолекулярного полидиметилсилоксана, наполненного 30% двуокиси кремния, получают мембраны [120], транспортные свойства которых приведены в табл. 15.

Таблица 15

Эффективность мембраны из полидиметилсилоксана
(Свежая кровь, рН = 6,3—6,8, гемоглобин 11,8—12,9, исходная степень насыщения гемоглобина 60—65%, температура 20—22°, толщина мембраны 100 мкм)

Показатель	Скорость кровотока, л·мин ⁻¹ ·м ⁻²		
	0,5	1,0	1,5
Проницаемость кислорода, см ³ ·мин ⁻¹ ·м ⁻²	24	31	42
Насыщение гемоглобина, прирост %	28	21	18

Заметим, что переход к полиметилфенилсилоксану и полиметилвинилсилоксану не приводит к улучшению свойств мембран [121]. Тонкие и прочные мембраны с активным наполнителем [122] удается получить вулканизацией полидиметилсилоксана ультрафиолетовым облучением. Проницаемость таких мембран в опытах *in vitro* с деоксигенатором проведена в табл. 15

Как видно из табл. 15, подобные мембраны как элементы конструкции обнаруживают высокую проницаемость по кислороду и обеспечивают необходимое насыщение гемоглобина кислородом. При этом увеличение скорости кровотока приводит к росту проницаемости, по-видимому, за счет улучшения перемешивания и уменьшения прироста насыщения гемоглобина из-за ускорения распада оксигемоглобина в деоксигенаторе. Проницаемость по СО₂ имеет такой же характер, как и проницаемость по кислороду. Указанные ценные свойства мембран из полидиметилсилоксана позволили успешно использовать их в конструкциях оксигенаторов крови разового использования (см. рис. 3, а и 3, б). Однако применение подобных мембран не решает некоторых важных проблем оксигенации крови, так же как и использование купрофановых мембран не решает многих проблем гемодиализа.

Важнейшими являются проблемы создания гемооксигенаторной мембраны с атромбогенной поверхностью [117] для исключения гепаринизации крови и проблема повышения проницаемости мембран по отношению О₂ и СО₂ и повышения селективности в пользу углекислого газа при одновременном улучшении прочностных показателей для компактизации аппаратов. Опыты *in vitro* и *in vivo* показали, что мембраны из полидиметилсилоксана обладают умеренной гемолитической

активностью по отношению к эритроцитам крови, но вызывают заметное осаждение тромбоцитов.

Проблема придания поверхности мембран антитромбогенных свойств рассматривалась на стр 111. Остановимся на задаче повышения проницаемости мембран для гемоксигенации. Как уже указывалось на стр 116 одним из возможных путей повышения проницаемости мембран является уменьшение ее толщины. Однако, поскольку при этом падает прочность, то приходится армировать мембраны упрочняющими элементами. Так, в работе [123] использован прием упрочнения полидиметилсилоксана одновременно путем его сшивки метилтриацетоксисилоаном и армирование капроновой сеткой, на которую наносилась лаковая композиция на основе СКТН-1. Толщина такой полимерной конструкции вместе с сеткой составляла в среднем 140 мкм, а толщина мембраны в ячейках сетки от 25 до 65 мкм. Ниже приведены результаты испытаний подобной мембраны.

Разрывная прочность при взаимно перпендикулярном переплетении к оси деформации	То же под углом 45°	Константа проницаемости по кислороду	То же по CO ₂
550—570 кгс/см ²	220—230 кгс/см ²	$3 \cdot 10^{-4} \text{ см}^3 \cdot \text{см}^2 \cdot \text{сек}^{-1} \cdot \text{атм}^{-1}$	$16 \cdot 10^{-4} \text{ см}^3 \cdot \text{см}^2 \cdot \text{сек}^{-1} \cdot \text{атм}^{-1}$

Как следует из этих данных, мембрана как элемент конструкции обладает значительной механической прочностью и имеет транспортные характеристики, которые обеспечивают возможность ее применения для оксигенаторов крови.

Разновидностями армированных мембран являются мембраны «вафельного» строения, армирующий каркас которых состоит из моноволокна, в 5 и более раз превышающего в диаметре толщину мембраны. Подобные мембраны [124] получают путем полива на поверхность ртути растворов полимеров, их последующей сушки и отверждения полидиметилсилоксана. Более простым является способ [127] внедрения под давлением преформованной тонкой полидиметилсилоксановой пленки в сетку с последующим сшиванием. По своей эффективности мембраны аналогичны рассмотренным выше.

Рассмотрим пути получения тонких мембран с использованием пористых подложек. Интересны мембраны с очень тонким рабочим слоем из сшитого полидиметилсилоксана, получаемые путем нанесения на пористую подложку из бумаги на основе синтетических полимеров и последующего отверждения α, ω -диоксидиметилсилоксана [126]. При этом удается получить рабочий слой толщиной 5—7 мкм, а сама мембрана при

удовлетворительных физико-механических показателях обладает диффузионной проницаемостью по кислороду $3 \cdot 10^{-3} \text{ см}^3 \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. Уменьшение толщины рабочего слоя за счет снижения расхода поливочного раствора (меньше 5 г/м^3) приводит к образованию пористой структуры, и такая мембрана обладает фазовой проницаемостью. Несмотря на то, что мембрана обнаруживает проницаемость меньшую, чем равная по толщине из полидиметилсилоксана, она перспективна для использования в оксигенаторах крови.

Другой способ получения тонких (до 10 мкм) мембран на пористых подложках состоит в преформовании на поверхности жидкости кремнийорганической резины, которую затем с помощью вакуума и нагрева закрепляют на основе [127]. Так, на микропористую подложку, состоящую из смеси коллоидного графита и политетрафторэтилена, наносили сшитый полидиметилсилоксановый каучук и получали мембрану [128], эффективно работающую как элемент конструкции. Подобные мембраны, у которых газ протекает со стороны пористой подложки, обеспечивают транспорт кислорода до $70 \text{ см}^3 \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$.

Таким образом, тонкие полимерные мембраны для оксигенации крови, полученные из материалов на основе полидиметилсилоксана, армированные сетками или нанесенные на пористые подложки, весьма эффективны в существующих конструкциях аппаратов (стр. 100), хотя и не решают проблемы контакта с кровью и задачи компактизации аппаратов.

Как уже отмечалось ранее, задача компактизации аппарата решается путем изменения геометрии мембран, например, переходом от плоских мембран к трубчатым элементам, в частности к полым волокнам. Для целей оксигенации крови из сшитого полидиметилсилоксана получены полые волокна [130] с внутренним диаметром 312 и 625 мкм, толщиной стенки 160 мкм и длиной 300 мм. Сборка из 850 штук в объеме $\sim 25 \text{ см}^3$ (ток кислорода внутри капилляров) обеспечивала обмен кислорода и углекислого газа при протекании крови со скоростью 0,5 л/мин. Отмечалась, правда, несколько худшая эффективность в отношении элиминации CO_2 . Полые волокна из кремнийорганических резин получают толстостенными из-за трудностей переработки последних и невысоких физико-механических показателей, что в значительной мере снижает их транспортные характеристики.

Еще одна возможность получения тонких и достаточно прочных мембран для оксигенации крови опирается на создание внутренней армирующей сетки из полимера, совместимого с полиорганосилоксанами, т. е. на разработку композиционных материалов из смесей полимеров, в которых жесткоцепной, но достаточно газопроницаемый материал образует структурную сетку и обеспечивает хорошие физико-механические свойства, а другой — полидиметилсилоксан, заполняющий матрицу, высокую

газопроницаемость и селективность. Большим технологическим достоинством подобных композиций является возможность получения пленок и полых волокон путем переработки их расплавов. В качестве примера остановимся на плоских мембранах и волокнах, полученных из полимерной композиции поли-4-метилпентен-1-полидиметилсилоксан [131]. Композиция из указанных полимеров в соотношении 1:1 по весу, приготовленная путем введения в расплав полиолефина высокомолекулярного или олигомерного полидиметилсилоксана, обнаружила весьма хорошие показатели. Так, мембраны в виде полых волокон с внутренним диаметром 50 мкм и толщиной стенки 10 мкм показали, что они обладают 85% проницаемости полидиметилсилоксана, в то время как плоские мембраны — лишь немногим более 55%. Разрывное напряжение для таких полых волокон составило 50 кгс/см². Эти достаточно высокие показатели открывают перспективу использования композиционных мембран для оксигенации крови. Их эффективность была подтверждена в опытах на животных, причем вымывания полидиметилсилоксана из мембраны при циркуляции крови отмечено не было [132].

Для рассмотренных до сих пор мембран в качестве исходного материала был использован полидиметилсилоксан. Мембраны из этого материала получали, как было показано, путем химической сшивки макромолекул или олигомеров, включения в полимерную матрицу другого материала, усиления их армирующими сетками или пористыми подложками. Подобные решения привели к определенному успеху — созданию мембранных аппаратов, работающих в клиниках (см. стр. 100 и рис. 3), однако отмеченные выше (стр. 132) недостатки заставили искать новые пути создания мембран для гемооксигенации.

Таким путем, как отмечено выше, является химическая модификация кремнийорганических полимеров, получение блок- и смешанных сополимеров кремнийорганических мономеров и олигомеров с карбо- и гетероорганическими полимерами и мембран на их основе, обладающих высокой газопроницаемостью, селективностью, повышенной тромборезистентностью и удовлетворительными прочностными свойствами.

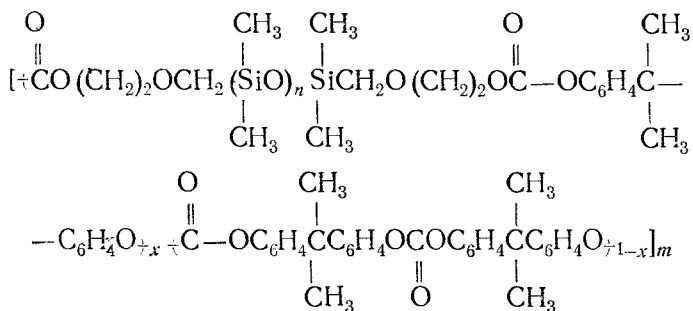
При модификации кремнийорганических полимеров следует иметь в виду, что проницаемость газоразделительных мембран, в первую очередь, определяется гибкостью макромолекул и их взаимодействием с пенетрантом, а возможность использования в аппаратах связана с физико-химическими и физико-механическими свойствами материала, которые, в свою очередь, зависят от природы макромолекул и структуры полимера. В связи с этим главное направление модификации предполагает получение таких полимерных структур, для которых высокая подвижность цепей полиорганосилоксанов, обеспечивающая высокую газопроницаемость, сочеталась бы со структурной нестатистической сеткой, обеспечивающей необходимую проч-

ность, а также с наличием химических групп, ответственных за атробогенность.

К числу сополимеров, представляющих в настоящее время наибольший интерес, относятся — поликарбонатсилоксаны, полиуретан-силоксаны и некоторые другие.

Поликарбонатсилоксаны получают обычно реакцией фосгена с многоатомными спиртами и органохлорсилоксанами в присутствии акцепторов хлористого водорода. Варьируя природу спирта и органосилоксановой цепочки, а также меняя условия проведения реакции, удается получить линейные или трехмерные, блочные или смешанные сополимеры такого типа. Для получения газоразделительных мембран наибольшее значение приобрели линейные, смешанные и блок-поликарбонат-силоксаны, получаемые поликонденсацией бифункциональных оксиддиметилсилоксанов или олигомерных силоксанов с силанольными группами по концам и органических бисхлорформатов.

Авторы работы [133] осуществили синтез поликарбонатсилоксановых сополимеров межфазной поликонденсацией бисхлорформатосилоксанов с 2,2-бис-(4-оксифенил)-пропаном и 2,2-бис-(4-хлорформиатофенил)-пропаном и получили ряд сополимеров общей формулы:



При достаточно высоком молекулярном весе силоксанового блока из сополимера удается получить прочные и эластичные пленки. Предел прочности при растяжении составляет 140—180 кгс/см², а относительное удлинение при разрыве 60—90% в зависимости от мольной доли силоксановых блоков.

Плоские мембраны, полученные из описанных сополимеров [134], показали достаточно высокую проницаемость по кислороду и углекислому газу, лишь в 2—3 раза уступающую проницаемости пленок из полидиметилсилоксанового каучука. Поликарбонатсилоксановые мембраны обнаружили удовлетворительные свойства и при контакте с кровью. Сообщается также [135] о получении карбонатсилоксановых сополимеров, которые в зависимости от состава проявляют свойства эластомеров или жестких пластиков. Эти материалы могут быть переработаны

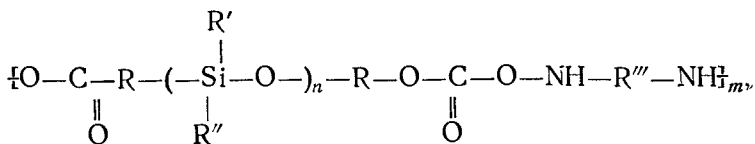
в пленки экструзией или поливом из растворов. Мембраны, полученные из этих материалов, обладают газопроницаемостью, вдвое меньшей чем мембраны из полидиметилсилоксана при прочих равных условиях. Однако лучшие физико-механические свойства позволяют поднять давление кислорода на мембрану и тем самым увеличить ее производительность.

Из сополимера, содержащего 55% по весу полидиметилсилоксановых и 45% поликарбонатных блоков, была изготовлена мембрана [136], имеющая рифления в виде конусообразных выступов на расстоянии 1 мм друг от друга для лучшего перемешивания потоков крови. Проницаемость такой мембраны площадью 0,25 м² составила около 55 см³/мин·м² при потоке крови 1—2 л/мин. Для обеспечения сердечной деятельности взрослого человека, как считают, необходимо 4—5 таких мембран. Подобные мембраны позволяют уменьшить травмирование форменных элементов крови и сократить ее объем в подмембранном пространстве.

Из материалов на основе полисилоксанкарбонатов были получены также мембраны [137] в виде полых волокон с внутренним диаметром 150 мкм и толщиной стенки 25 мкм. Пакет таких полых волокон с эффективной поверхностью 1 м² при скорости кровотока 1,4 л·мин·м² обеспечивает транспорт 50 см³/мин·м² кислорода и 66 см³/мин·м² углекислого газа при допустимом уровне тромбирования крови.

Приведенные примеры иллюстрируют перспективность работ в направлении получения сополимерных силоксан-карбонатов и мембран для оксигенации крови на их основе. Некоторым недостатком сополикарбонатсилоксанов является их сравнительно невысокая гидролитическая стойкость, что сразу же создает проблемы токсикологического плана. Однако, эти проблемы могут быть, по-видимому, решены путем варьирования состава сополимера.

Другой путь модификации полиорганосилоксанов для гемоксигенаторных мембран направлен на получение блок-сополимеров и сополимеров смешанного строения с полиуретанами [134]. Среди многочисленных реакций получения полиуретанов наибольшее применение для синтеза линейных полиорганосилоксануретанов нашли реакции кремнийорганических диолов с органическими, в том числе и кремнийорганическими диизоцианатами и реакции кремнийорганического бисхлорформата с органическими или кремнийорганическими диаминами [135]. В результате удается получить полимеры общей формулы:



где R, R', R'', R''' — алифатические, ароматические, а R'''' и кремнийорганические заместители; n и m — сотни и тысячи.

Подобные линейные полисилоксануретаны можно термически сшить в присутствии катализаторов и воды за счет непрореагировавших изоцианатных групп. Так при поликонденсации α - ω -бис-(β -оксиэтоксиметил)-полидиметилсилоксанов с ароматическими диизоцианатами получены сополимерные силоксануретаны, содержащие до 20 диметилсилоксановых звеньев в цепи. Материалы на основе полисилоксануретанов обнаруживают хорошие физико-химические свойства: разрывное напряжение составляет 300 гкс/см^2 , а относительное удлинение при разрыве 350%. Газопроницаемость пленок из сополимеров зависит от степени их кристалличности, длины силоксанового фрагмента и составляет 30—50% от газопроницаемости пленок из полидиметилсилоксанового каучука. Удовлетворительные свойства сополимеров при контакте с кровью позволяют использовать их для изготовления мембран для аппаратов оксигенации крови [134]. В литературе имеются также указания на возможность использования полифениленсилоксанов и их сополимеров [137].

Большой интерес представляют работы, направленные на получение диффузионных газоразделительных мембран из полимеров и сополимеров кремнийорганических соединений силонового ряда [139]. Так, для мембраны толщиной 10 мкм, полученной из поливинилтриметилсилана, величина проницаемости по кислороду составляет $200 \text{ см}^3 \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{атм}^{-1}$, а по углекислому газу $1000 \text{ см}^3 \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{атм}^{-1}$. Для улучшения механических свойств полимера были предприняты попытки химической модификации поливинилтриметилсилана. Мембраны, полученные из сополимеров на основе винилсиланов, обладали удовлетворительными физико-механическими показателями, однако при этом падали газопроницаемость и селективность. В этом случае успешными оказались попытки создания асимметричных мембран, имеющих опорный пористый слой толщиной 50—100 мкм и рабочий слой менее 1 мкм.

Таким образом основные направления поисков материалов для гемооксигенаторных мембран связаны с модификацией кремнийорганических полимеров и ведут к получению полисилоксанкарбонатов, полисилоксануретанов, полисилоксанфениленов, сополимеров силанов и некоторых других. Эти направления перспективны, поскольку удастся решить важную для оксигенации крови задачу — упрочнение мембран при сохранении достаточно высокой проницаемости и селективности. Однако в связи с тем, что превзойти проницаемость полидиметилсилоксана, по-видимому, трудно, задача компактизации аппаратов остается по-прежнему актуальной.

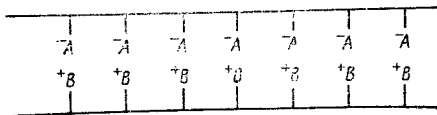
Рассмотренные направления не решают также проблемы тромборезистентности. Принципиальные подходы к решению этой проблемы в оксигенации близки к подходам, рассмотрен-

ным на примере мембран для гемодиализа (стр. 112). Как уже отмечалось, полидиметилсилоксан обладает несколько меньшей тромбогенностью, чем большинство других синтетических полимеров. Атромбогенность можно повысить путем введения электроотрицательных заместителей к атому кремния [140]. Так, полисилоксан, содержащий трифторпропильные заместители у атома кремния, обнаружил заметное улучшение атромбогенности по сравнению с полидиметилсилоксаном: в опытах *in vitro* и *in vivo* установлена меньшая сорбция на поверхности мембран тромбоцитов, клеточных ферментов, липидов и микросгустков. Эффективным в смысле атромбогенности оказывается и введение фенильных ядер у атома кремния [141], а также сульфирование поверхности кремнийорганических мембран. Полидиметилкарбонатсилоксаны [142], которые можно рассматривать как полимеры с электроотрицательными группами в цепи, также обладают повышенной атромбогенностью. Мембраны в виде полых волокон, выполненных из этого сополимера, не осаждали заметно белки плазмы и ферменты и лишь в небольшой степени тромбировали венозную кровь. Наконец, гепаринизация поверхности кремнийорганических мембран [143], так же как и для гемодиализных мембран, неизменно приводит к улучшению их атромбогенных свойств.

3.3. Полиэлектролитные комплексы и мембраны для гемодиализа и оксигенации крови

Из изложенного в двух последних разделах следует, что для гемодиализа и оксигенации крови практические задачи настоящего и ближайшего будущего успешно решаются в рамках существующих аппаратов с использованием мембран, изготовленных как из традиционных синтетических и природных полимеров, так и модифицированных полимеров. Однако не менее интересным и перспективным подходом к решению проблем гемодиализа и оксигенации крови является создание новых полимеров и полимерных материалов, например, на основе полиэлектролитных комплексов [145, 62].

Полиэлектролитные комплексы представляют собой продукты взаимодействия противоположно заряженных полиэлектролитов:



Такие поликомплексы стабилизированы электростатическими взаимодействиями между противоположно заряженными ионными группами и гидрофобными взаимодействиями неполяр-

ных участков макромолекул, образующих комплекс. В полиэлектролитные комплексы могут быть введены ионогенные поверхностноактивные соединения, также способные эффективно взаимодействовать с цепочками полиэлектролитов [146]. Такие поверхностноактивные вещества можно рассматривать как модели липидов, и тогда природа и характер взаимодействий, осуществляющихся в полиэлектролитных комплексах между компонентами, будут соответствовать тем, которые реализуются в природных мембранах.

Полиэлектролитные комплексы следует отнести к композиционным полимерным материалам, состоящим из двух или более химически комплементарных совместимых полимеров. Комплекс свойств таких материалов, приобретаемый в результате химического взаимодействия полимерных компонентов, существенно отличен от свойств исходных полимеров. Так, будучи построенными из водорастворимых полиэлектролитов, полиэлектролитные комплексы представляют собой ограниченно набухающие в водных средах материалы, обладают хорошими транспортными характеристиками и удовлетворительными механическими свойствами, а также биосовместимостью.

В настоящее время известны не только способы получения самих полиэлектролитных комплексов, но и способы формования из них изделий различной формы, в частности, мембран. Так из полиэлектролитного комплекса на основе полистиролсульфоната натрия и поливинилтриметилбензиламмонийхлорида удается путем полива получить из трехкомпонентного раствора тела (вода — спирт — соль) — прочные и жесткие в сухом состоянии и набухающие в воде мембраны [147, 148].

Эти мембраны имеют определенные преимущества перед традиционными мембранами из целлофана и купрофана. Как видно из рис. 11, первые обладают существенно лучшей проницаемостью по отношению к таким низкомолекулярным соединениям, как мочевины, креатинин и мочевины кислоты [149], особенно важно, что проницаемость этих мембран для веществ не слишком малого молекулярного веса, например бацитрацина (МВ 1500) оказывается более чем на порядок лучшей. Значительно лучше ультрафильтрационная проницаемость мембран из полиэлектролитных комплексов и для воды (рис. 12). Это очень важно, так как механизм ультрафильтрации широко используется природой для выведения из организма токсических низкомолекулярных соединений. В то же время эти мембраны непроницаемы для высокомолекулярных соединений таких, как белки.

Общим недостатком мембран из полиэлектролитных комплексов является, правда, сравнительно невысокая механическая прочность. В табл. 16 приведены механические характеристики такой мембраны в сравнении с механическими характеристиками купрофана и полигидроксиэтилметакрилата.

Сравнительные свойства мембран из комплексов сильных полиэлектролитов

Мембраны	Разрывное напряжение, кгс/см ²	Модуль, кгс/см ²	Разрывное удлинение, %
Целлофан (55% H ₂ O)	287	308	92
Полигидроксиэтилметакрилат (45% H ₂ O)	4,2	70	140
Полиэлектролитный комплекс: Полистиролсульфонат натрия — поливинилтриметилбензиламмонийхлорид (55% H ₂ O)	56	560	18

На основе полиэлектролитных комплексов созданы и испытаны мембраны «Диафло» [151]. Как следует из данных, приведенных в табл. 17 [150], мембрана «Диафло» обладает высокой проницаемостью по низкомолекулярным метаболитам и, напротив, высокой задерживающей способностью для сахаров и белков, которые должны оставаться в плазме крови.

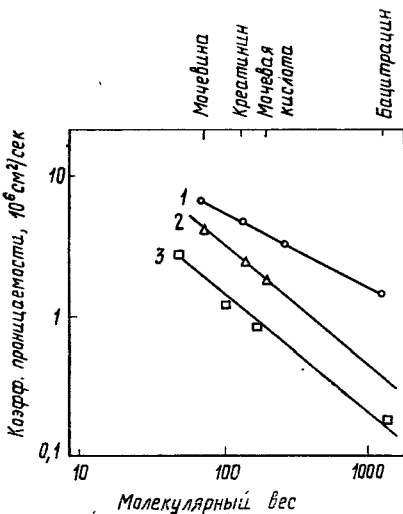


Рис. 11. Проницаемость полиэлектролитных мембран по метаболитам различных молекулярных весов в сравнении с целлофаном:

1 — нейтральный полиэлектролитный комплекс, 2 — анионный полиэлектролитный комплекс, 3 — целлофан

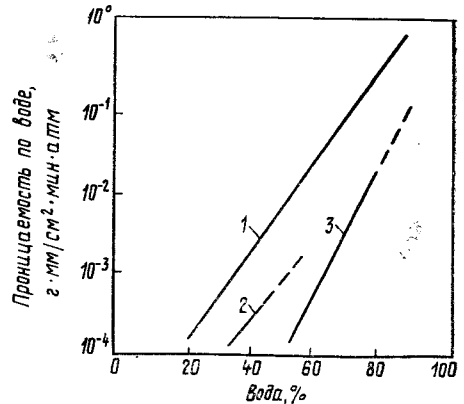


Рис. 12. Ультрафильтрационная проницаемость разных типов мембран по воде в зависимости от степени их набухания:

1 — полиэлектролитный комплекс, 2 — полиоксипропилендиметакрилат, 3 — целлофан

Таблица 17

Проницаемость мембраны «Диафло» по сравнению с другими мембранами

Вещество	Молекуляр- ный вес	Задержание, %			
		плазма		водный раствор	
		гломеру- лярная	Диафло	Диафло	целлофан 7,5% воды
Мочевина	60	0	0	0	0
Креатинин	113	0	0	0	0
Мочевая кислота	168	0	0	0	0
Глюкоза	180	0	0	0	0
Сахароза	342	0	25	0	2
Раффиноза	594	0	60	0	10
Инулин	5 000	2	>99	70	20
Альбумин	69 000	>99	>99	>90	>90

Высокая ультрафильтрационная проницаемость подобных мембран позволила сформулировать новые принципы гемодиализа как процесса с преобладающей ультрафильтрацией. Такой процесс, получивший название диафильтрации [152] и заключающийся в предварительном разбавлении крови специально подготовленной стерильной и апиrogenной водой с последующей ультрафильтрацией, был осуществлен в опытах на животных с мембранами из полиэлектролитных комплексов, а также из сополимера акрилонитрила с винилхлоридом и полисульфона. Мембраны выполнены в виде полых волокон анизотропной структуры с внутренним диаметром 150—200 мкм и толщиной стенки 75—100 мкм, они решают с высокой эффективностью задачи выведения метаболитов среднего молекулярного веса и задачу компактизации аппарата. Следует, однако, заметить, что при диафильтрации через такие мембраны наблюдается некоторая потеря белков. Метод диафильтрации требует значительных количеств специально подготовленной воды и более сложных установок для его осуществления, тем не менее преимуществ метода диафильтрации с применением мембран, например, из полиэлектролитных комплексов делают его весьма перспективным. Еще одним важным преимуществом мембран из полиэлектролитных комплексов является их атромбогенность. Это позволяет рассчитывать на успехи в создании атромбогенных поверхностей благодаря специфической химической природе полиэлектролитных комплексов и в, конечно счете, перейти к экстракорпоральному кровообращению без использования антикоагулянта — гепарина.

Для мембран из полиэлектролитных комплексов установлена [153] довольно высокая проницаемость по кислороду и углекислому газу, и хотя их газопроницаемость уступает газопроницаемости полидиметилсилоксана, по-видимому, нет принципа-

альных ограничений ее повышения, а преимущества полиэлектролитных комплексов в отношении контакта с кровью делают их перспективными и для гемооксигенации.

В этой связи представляет интерес работа, в которой описаны свойства и изучены условия формирования анизотропных мембран из поликомплексов на основе полистиролсульфоната натрия и поли-1,2-диметил-5-винилпиридинметилсульфата [154]. Такие мембраны представляют собой достаточно толстый опорный крупнопористый слой с тонким «рабочим» слоем на поверхности и обладают высокими диализными и ультрафильтрационными свойствами [155]. Этот пример иллюстрирует применимость общих методов увеличения производительности мембран для мембран из полиэлектролитных комплексов, перспективных для экстракорпорального очищения крови.

Большие возможности, на наш взгляд, открывают полиэлектролитные комплексы на основе пар слабых полиэлектролитов. Широкий круг слабых полимерных кислот и оснований, получаемых из промышленно доступных мономеров, позволил расширить ассортимент водонабухающих полупроницаемых мембран, обладающих разнообразными физико-химическими свойствами. Мембраны, приготовленные из таких комплексов, как правило, однородны, прозрачны и ограничено набухают в воде и в солевых растворах. Обычно имеется возможность в достаточно широких пределах варьировать относительное содержание в мембране поликатионов и полианионов, что, в свою очередь, приводит к значительному изменению свойств мембран.

Так, в работе [156] изучены свойства мембран из полиэлектролитных комплексов полиакриловой и полиметакриловой кислот с поли-N,N-диметиламиноэтилметакрилатом, полиэтиленпиперидином, полиэтиленпиперазином, линейным и разветвленным полиэтиленимином, полученных из аммиачных или муравьинокислых растворов методом полива [157]. При получении

Таблица 18

Сравнительные характеристики транспортных свойств мембраны из полиакриловой кислоты—полиэтиленпиперазина.

Мембрана	Толщина набухшей в воде мембраны, мкм	Набухание, %	Перепад давления на мембране, мм рт. ст.	Константа проницаемости по воде, 10^{-4} см ³ /см ² ·см·сек. ·мм рт. ст.	Диализная проницаемость мочевины, 10^3 см·мин ⁻¹
Пленка 100	41	40	113	0,096	13,7
Купрофан РМ-150	36	64	122	0,503	15,6
Поликомплекс	64	50	12	2,33	10,8

мембран из кислых растворов на первой стадии — удалении растворителя происходит формирование сплошного полимерного тела из смеси слабо взаимодействующих полиэлектролитов, а сам комплекс образуется на второй стадии — отмывке кислоты водой. Образование поликомплекса происходит задолго до формирования сплошного полимерного тела. В табл. 18 приведены свойства мембраны из поликомплекса полиакриловой кислоты и полиэтиленпиперазина. Мембраны непроницаемы для альбумина и обнаруживают совместимость с кровью. Физико-механические свойства мембран из полиэлектролитных комплексов изучали [158] непосредственно в жидких средах. На рис. 13 приведены деформационно-прочностные кривые для такой мембраны, имеющие S-образную форму. Введение низкомолекулярного электролита в раствор заметно снижает прочность мембраны.

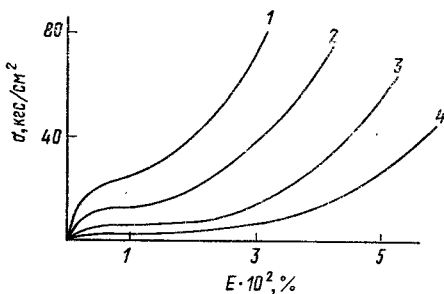


Рис. 13. Деформационно-прочностные кривые мембран в воде из полиэлектролитных комплексов на основе полиакриловой кислоты — полиэтиленпиперазин при температурах: 1—10°; 2—20°; 3—30°; 4—40°

Мембраны из рассмотренных поликомплексов обладают физико-механическими свойствами, которые обеспечивают возможность их испытаний как мембран для гемодиализа. Тем не менее для эксплуатации в аппаратах известных конструкций мембраны нуждаются в упрочнении. Для упрочнения мембран из пар слабых полиэлектролитов могут быть использованы те же приемы, что и для мембран из других материалов.

Мембраны из полиэлектролитных комплексов во многом удовлетворяют требованиям, предъявляемым к мембранам для гемодиализа и оксигенации крови, а также общим медицинским требованиям. Это, по-видимому, в значительной мере связано с подобием рассмотренных систем биологическим мембранам.

Следует заметить, что природные мембраны [144] построены главным образом из липидов и белков, связанных в сложные комплексы. Существующие модели мембран опираются на

представления о двойном слое липидов, полярные и ионогенные группы которых обращены наружу и окружены слоем белков. Такая структура, напоминая слоеный пирог, стабилизирована электростатическими взаимодействиями между ионогенными группами белков, — полиамфолитов, и ионогенными группами липидов, а также гидрофобными взаимодействиями углеводородных частей липидных молекул друг с другом и с неполярными участками белковых молекул.

Таким образом природные мембраны и полиэлектролитные комплексы имеют много общего и в связи с этим поиск и исследование мембран, в которых используются принципы, заложенные природой [159, 163], следует рассматривать как перспективное и практически важное направление.

4. ПЕРСПЕКТИВЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОЧИЩЕНИЯ И ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ

Внепочечное очищение крови и гемооксигенация при экстракорпоральном кровообращении являются, как можно убедиться, сложной комплексной проблемой. Действительно, в рамках этой проблемы приходится решать большой комплекс медицинских, биологических, биохимических, физико-химических, технологических и инженерных задач, главные из которых приковывают постоянное внимание исследователей и требуют упорного и длительного труда для их разрешения [160]. К числу таких задач относятся: клиническое изучение эффективности и отдаленных последствий гемодиализа и оксигенации крови; влияние экстракорпорального кровообращения на поведение форменных элементов крови, изучение поведения белков и липидов организма и изменения физико-химического состава крови [161], подвергнутой диализу и оксигенации; определение метаболитов, подлежащих выведению, и метаболизма; создание атромбогенных поверхностей; синтез полимеров и разработка полимерных материалов, контактирующих с кровью [162], разработка на их основе полупроницаемых мембран; создание конструкций аппаратов для экстракорпорального кровообращения; технология производства и, наконец, промышленное производство и клиническое использование аппаратов экстракорпорального кровообращения.

Уже одно даже неполное перечисление этих задач дает представление о сложности проблемы. Эта сложность определена весьма жесткими и специфическими требованиями, выдвигаемыми медициной к разделительным процессам при экстракорпоральном кровообращении. В нашей статье мы рассмотрели лишь один аспект этой проблемы — мембраны для гемодиализа и оксигенации крови, и убедились на многочисленных примерах, что удовлетворить этим требованиям чрезвычайно трудно.

Мембрану целесообразно рассматривать как конструкцию из полимерного материала, а также как элемент конструкции аппарата и непосредственно в аппарате во взаимодействии со всеми элементами конструкции. Между мембраной и инженерной конструкцией осуществляются прямые и обратные связи, мембрана определяет конструкцию аппарата, в то же время конструкция аппарата определяет производительность мембраны, используя в большей или меньшей степени ее полезные свойства.

Дальнейшие пути совершенствования мембран связаны с синтезом и модификацией полимеров, обеспечивающих более полное удовлетворение медицинских требований. Так, создание мембран из сополимерных электролитов привело к новому решению во внепочечном очищении крови — диализу с регулируемой ультрафильтрацией [164], обеспечивающей выведение метаболитов средних молекулярных весов [165, 166] и улучшающей клиническую картину [167], а получение мембран из полиэлектролитных комплексов дало возможность осуществить диафильтрацию [152], также обеспечивающую высокую эффективность при очистке крови. Эти направления являются особенно перспективными, так как имеются предпосылки создания на основе полиэлектролитных комплексов атромбогенных материалов. Однако, большинство из рассмотренных в этой работе путей решения некоторых важных проблем разделения при экстракорпоральном кровообращении идут от технологических процессов разделения в рамках инженерных конструкций, учитывающих лишь конечный результат работы естественного органа. В этом собственно и заключается ограниченность такого подхода. Так, например, почка выполняет экскреторную функцию в две стадии: на первой по механизму фазовой проницаемости выводит из крови большое количество воды, солей, метаболитов, белков, витаминов и образует первичную мочу по составу, близкую к плазме крови, а на второй стадии по механизму активного транспорта возвращает в кровь все ценные вещества — воду, соли, белки и витамины в нужных количествах. Аппарат «искусственная почка», как мы видели, работает по совершенно иному принципу — диализу, поэтому диализ с регулируемой ультрафильтрацией и диафильтрация являются некоторым приближением к естественному процессу и в этом смысле перспективны.

Далеко несоизмеримыми являются имеющиеся в настоящее время аппараты и естественные органы по эффективности. Пациент буквально привязан к гемодиализатору или оксигенатору крови. Отсюда возникает задача компактизации аппаратов и установок в целом, что в перспективе должно привести к созданию портативных «искусственных органов».

В рамках гемодиализа в связи с этим приобретает большое значение задача регенерации диализата. Эта задача решается

различными способами, главными из которых являются сорбция продуктов обмена на неспецифических сорбентах — активированных углях [174, 171], сорбция электролитов ионообменными смолами [173], разложение метаболитов ферментами [173, 177] с последующей сорбцией продуктов и комбинации этих методов.

Компактизация аппаратов достигается также путем миниатюризации элементов конструкций, например, пластин, кровепроводящих систем и мониторов, переходом к безнасосным схемам и некоторым другим. Тем не менее, несмотря на то, что путей повышения эффективности аппаратов много, главным, как мы видели, является создание наиболее полно отвечающей медицинским и техническим требованиям мембраны, которая определяет конструкцию.

Повышение эффективности мембран, как было показано, достигается различными способами. К ним относятся методы получения ультратонких мембран, усиленных арматурой или химической сшивкой, анизотропных мембран. Перспективным является способ повышения эффективности за счет изменения геометрии мембраны, например, переход к мембранам в виде полых волокон и, конечно, повышение эффективности путем химической модификации материалов мембран и совершенствования способов их получения методами оптимизации.

Таким образом, представляется реальным появление в ближайшие годы портативного аппарата для гемодиализа, использующего мембрану в виде полых волокон и работающего в режиме регулируемой ультрафильтрации с регенерацией диализата путем разложения метаболитов иммобилизованными ферментами и сорбцией продуктов распада на активированных углях и ионообменных смолах.

В области оксигенации крови можно ожидать появления компактного аппарата с высокопроницаемой мембраной, работающей как в режимах диффузионной, так и фазовой проницаемости, с поглотителем CO_2 , одновременно поддерживающим необходимый рН крови.

Возможные пути очищения и оксигенации крови при экстракорпоральном кровообращении не ограничены только методами, при которых мембрана является элементом конструкции. Возможным способом очищения крови является колоночная сорбция метаболитов на неспецифических сорбентах [180], например, активированных углях [175] (в этом случае, правда, возникает ряд неприятных последствий), на ионообменных смолах или специфических поглотителях [176]. Другую возможность открывает использование техники микроинкапсулирования для совмещения в одном объеме ферментов и адсорбентов для продуктов ферментативного разложения метаболитов [170, 178, 179]: с применением уреазы и креатининкиназы удастся вывести из крови мочевину и креатинин [169]. Такие способы внепочечного очищения крови успешно испытываются, главным

образом, для оказания экстренной помощи, например, при отравлениях экзогенными ядами [179]. Однако, рассмотренные пути экстракорпорального очищения и оксигенации крови также нуждаются в полупроницаемых мембранах на границах между кровью и сорбентом или ферментом [181, 182]. Требования к таким мембранам, за исключением их прочностных показателей, мало чем отличаются от медицинских и технических требований к мембранам для гемодиализа и оксигенации крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leonard E. F., Dedrick R. L. «Chem. Eng. Progr. Symp. Sci.», 1968, **64**, № 84, 15—31.
2. Hölzenbein F. Apparative und klinische Grundlagen der extracorporalen Hämodialyse. Hrsg. F. Enke. Stuttgart (BRD), 1969, S. 273.
3. Mienes K. «Kunststoffe», 1970, **10**, 796.
4. Jille J. P. «Bull. phys.-path. resp.», 1974, № 10, 373—410.
5. Kesting R. E. Synthetic polymer membranes. McGraw-Hill B. C. USA, 1971.
6. Muir W. M. «Proc. Eur., Dial. and Transp. Ass.», 1971, **8**, 359.
7. Эльцефон Б. С. Тез. докл. Всесоюз. совещания «Результаты и перспективы научных исследований в области технологии переработки полимерных материалов в изделия медицинского назначения в 1975—1980 гг.», ЦВНТИ-Медпром, 1975, стр. 11—14.
8. Pinggera W. F., Cotton K., Nelson M., Makony J. «Vien. med. Wochenschr.», 1971, **121**, № 42, 737.
9. Birubaum E., Eisman W. «J. Thorac. Cardiovasc. Surg.», 1972, **64**, 441—452.
10. Англ. пат. № 1345349 (1974).
11. Пат. США, № 3852388 (1974).
12. Франц. пат., № 2222200 (1974).
13. Франц. пат., № 2222114 (1974).
14. Флеров Г. Н., Барашенков В. С. «Усп. физ. наук», 1974, **114**, вып. 2, 351—373.
15. Пат. США, № 3349046 (1967).
16. Пат. США, № 3376238 (1968).
17. Пат. США, № 3408315 (1968).
18. Пат. США, № 3567809 (1971).
19. Коллинз Р. Течение жидкости через пористые материалы. М., «Наука», 1964.
20. Manegold E. «Allgem. und angew. Kolloid-Kunde», 1967, **1**, 131.
21. Yasuda H., Peterlin. «J. Appl. Polymer Sci.», 1973, **17**, 433—442.
22. Preusser H. J. «Kolloid-Z. Polymere», 1967, **218**, 129—136.
23. Кузин Ю. А., Сыромолотов Е. Н., Плавник Г. М., Дубинин М. М. «Докл. АН СССР, сер. физика», 1968, **182**, № 5, 1114.
24. Hopold E., Skan E. L. «Science», 1954, **120**, 805.
25. Лаврентьев В. В., Корневская Н. С. «Мед. техника», 1968, № 1, 45.
26. Kpöll H. «Kolloid-Z.», 1940, **90**, 189.
27. Авт. свид. СССР, № 365632 (1973).
28. Carman P. C. «Proc. Roy. Soc.», 1951, **A209**, 69.
29. Снегирева Н. С., Буланова Е. Л. «Хим. фарм. ж.», 1974, **9**, 51.
30. Altenschmidt W., Jeger F. «Pharm. Industrie», 1971, **33**, № 2, 72.
31. Рейтлингер С. А. Проницаемость полимерных материалов. М., «Химия», 1974.
32. Michaels A., Vieth W., Barry J. «J. Appl. Phys.», 1963, **34**, № 1, 13.

33. Пат. США, № 3888771 (1975).
34. — Membrans à perméabilité sélectiv. Paris, 1969, p. 250.
35. Гуль В. Е., Кулезнев В. Н. Структура и механические свойства полимеров. М., «Высш. школа», 1966.
36. Зуев Ю. С. Разрушение полимеров под действием агрессивных сред. М., «Химия», 1972, стр. 228.
37. Peterlin A., Yasuda H. «J. Polym. Sci.», 1974, 12, 1215.
38. Yasuda H., Lamaze C., Peterlin A. «J. Polym. Sci.», 1971 (A-2), 9, 1117—1131.
39. Paul D. R., Ebra-Lima. «J. Appl. Pol. Sci.», 1971, 15, 2199—2210.
40. Manegold E. «Kolloid-Z.», 1929, 49, 372.
41. Козлов Ю. Г., Хайтлин А. И. Тез. докл. 1-й Всесоюзной конференции по мембранным методам разделения. М., 1973, стр. 207.
42. Michaels A. S. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1966, 12, 387.
43. Michaels A. S. «Chem. Eng. Progr.», 1968, 64, 31—35.
44. Эльцефон Б. С., Снегирева Н. С. Тез. докл. 2-й Всесоюзной конференции по механизации и автоматизации технологических процессов в химико-фармацевтической промышленности. Л., 1974.
45. Treille P. «Actual. Chim.», 1973, № 1503, 38—41.
46. Millipore katalog MK/1, 1972.
47. Мембраны и мембранные фильтры «Зейц». Каталог, 1973.
48. Filter appl. rep. Gelman Instr. Comp., 1974.
49. Sartorius membranfilter. Catalog, 1970.
50. Stoll H. K., Veller W. «Kunststoffe», 1974, 15, 12.
51. Lyman D. J. Полимеры в медицине. М. «Мир», 1969, стр. 39—44.
52. Blackshear P. L., Dorman F. D., Steinbach J. H. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1965, 11, 112.
53. Bernstein E. F., Castaneda A. R., Varco R. L. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1965, 11, 118.
54. Presswood W. G., Group L. R. «Appl. Microb.», 1973, 26, № 3, 332.
55. Marze M. «Informs Chem.», 1974, № 135, 177—179.
56. Boretos W. Concise guide to biomedical polymers. Springfield, Thomas, 1973, 179 pp.
57. Biggs R., MacFarlan R. Human blood coagulation and its disorders. Blockwell, Oxford, England, 1962, p. 313.
58. Ефимов В. С., Гуляева Ж. Г., Меньшова Г. И., Разводовский Е. Ф., Зезин А. Б., Лакин К. М. «Фармакология и токсикология», 1974, 37, № 6, 688.
59. Merril E., Salzman E., Lipps B., Gilliland E., Austen W., Joison J. Полимеры в медицине. М., «Мир», 1969, стр. 71.
60. Gott V., Whiffen J., Dutton R. «Science», 1963, 142, 1297.
61. Leininger R., Epstein M., Falb R., Grode G. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1966, 12, 151.
62. Зезин А. Б., Рогачева В. Б. Успехи химии и физико-химии полимеров. М., «Химия», 1973, стр. 3.
63. Murphy P., Holly F., van Someren L., Bankole M., Sings S., Bernhard F. Полимеры в медицине. М., «Мир», 1969, стр. 152.
64. Vogel M. K., Cross R. A., Bixter H. J. «J. Macrom. Sci. Chem.», 1970, A4, № 3, 675.
65. Роговин З. А. Химия и технология целлюлозы и ее производных. М., «Химия», 1971.
66. Dzúric R., Vožek P., Rezmíček J. X Congress Europ. Dial Transp Assoc. Abstracts, 1973, p. 37.
67. Лапаткин Н. А., Кучинский И. Н. Лечение острой и хронической почечной недостаточности. М., «Медицина», 1972, стр. 37, 170.
68. Klinkmann H., Lyman D. J., Kirkham R. L., Kulshreshtha V. K., Koff W. J. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1970, 16, 121.

69. Lyman D. J., Rim Sung Wam, Biomater. «Med. Devices, Art. Organs», 1973, 1, № 3, 431.
70. Farell P. C., Babb A. «J. Biomed. mater. res.», 1973, 7, 275—300.
71. Bruck S. D. «J. Biomed. Mater. Res.», 1971, 5, 139—158.
72. Fritzing B., Brauman S., Lyman D. «J. Biomed. mater. res.», 1971, 5, 3—16.
73. Klinkmann H., Holt M., Willgerodt W., Wilke G., Schockfelder D. «Proc. Europ. Dial. und Transpl. Assoc.», 1968, 5, 78.
74. Klinkmann H., Lyman D. J., Kirkham R. L., Kulshrestha V. K., Kolff W. J. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1970, 16, 121.
75. Klinkmann H., Holtz, Wiechert P. «Deutsch. Gesundheits», 1974, 29, № 2, 54—58.
76. Muir W., Gray R., Courtney J. «Med. Biol. Eng.», 1970, 8, № 4, 395—401.
77. Klinkmann H., Holtz M. «Proc. Europ. Dial. Trans. Assoc.», 1972, 9, 402.
78. Monk D. V., Wellisch E. «J. Appl. Polym. Sci.», 1974, 18, № 10, 2875.
79. Rozelle L., Petersen R., Cornelissen R. «Appl. polym. Symp.», 1970, № 13, 181.
80. Rozelle L., Cadott J., McClure D. «Appl. polym. Symp.», 1970, № 13, 61.
81. Rogan T. M. «Appl. polym. Symp.», 1970, № 13, 251.
82. Weber D., Kon T., Mrava G., Nose J. «Appl. polym. Sump.», 1970, № 13, 197.
83. Stancell A. F. «Polymer Sci. and Mater», 1971.
84. Ohta K., Shimoji T., Saito A., Fuiusaki Y. X Congress Europ. Dial. Transp. Ass., Abstracts, 1973, p. 57.
85. Stewart R. D., Lipps B. J., Baretta E. D., Piering W. R., Roth D. A., Sargent J. A. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1968, 14, 121.
86. Пат. ФРГ, № 2301553 (1973).
87. Stake A., Bock F., Endres A., Meltzer T. «Appl. polym. Symp.», 1970, № 13, 285.
88. Meltzer T. H., Gutfreund K., Kulshrestha V. K., Stake A. M., «Trans. Amer. Soc. Art. Int. Organs», 1968, 14, 12.
89. Klinkmann H. «Proc. Thomas Graham Membr. Symp.», 1971, 2, 731—745.
90. Martin F., Shuey H. «J. Macrom. Sci. Chem.», 1970, A4, № 3, 635.
91. Muir W. M., Martin A. M., Courtney J. M., Gray R. A., Gaylor J. D. S. «Proc. Eur. Dial. Transp. Ass.», 1971, 8, 445.
92. McDermalt J. Industrial membranes desing and applications. New-York, 1973, p. 233.
93. Mrava G., Kon D., Weber D., Nose Y. «Appl. Polym. Symp.», 1970, № 13, 235.
94. Rubin A., Miyata T. «J. Macrom. Sci. Chem.», 1969, A3, № 1, 113.
95. Ratner B. D., Miller I. F. «J. Biomed. Mater. Res.», 1973, 7, 353—367.
96. Spačec P., Kybin M. «J. Biomed. Mater. Res.», 1973, 7, 201—204.
97. Kon T., Mrava G. L., Weber D. C., Nose Y. «J. Biomed. Mater. Res.», 1970, 4, 13—23.
98. Nozawa Y., Yano N., Higashida F. «Yakuzaigaku», 1973, 33, № 3, 119.
99. Odlan M., Leonard E. F. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1968, 14, 19.
100. Watanabe A., Nakabayashi N., Masuhara E. «Iyo Kizai Kenkyusho Hokoku, Tokyo Ika Shika Daigaku», 1973, 7, 1—6.
101. Пат. США, № 3847822 (1974).
102. Япон. пат., № 7371378 (1973).
103. Watanabe A., Nakabayashi N., Masuhara F. «Iyo Kizai Kenkyusho Hokoku, Tokyo Ika Shika Daigaku», 1972, 6, 13—17.

104. Lyman D. L., Loo B. H., Muir W. M. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1965, 11, 91.
105. Lyman D., Loo B., Muir W. M. Полимеры в медицине. М. Мир, 1969, стр. 50
106. Lyman D. J., Kim S. W. «J. Polym. Sci.», 1973, part C, № 41, 139—144.
107. Salyer I., Ball G., Bumsterboer G. «J. Biomed. Mater. Res.», 1972, 6, 59.
108. Muir W. M., Gray R. A., Courtney J. M., Ritchie P. D. «J. Biomed. Mater. Res.», 1973, 7, 3—37.
109. Muir W. M., Courtney J. M., Gray R. A., Ritchie P. D. «J. Biomed. Mater. Res.», 1971, 5, 415—445.
110. Sausse A., Gronenberger A., Funk-Brentano M. Y. L. «Nouv. Pres. med.», 1974, 3, № 15, 957.
111. Sausse A., Man N. K., Gronenberger M., Funck-Brentano M. I. L. Abstracts X Congress Europ. Dial. Transp. Assoc. Vena, 1973, p. 58.
112. Klein E., May P., Smith J. «Biopolymers», 1971, 10, 647.
113. Martin E. C., May P. D., McManon W. A. «J. Biomed. Mater. Res.», 1971, 5, 53—62.
114. Beck R. E., Schultz J. S. «Biochim. et biophys. acta», 1972, 255, 273.
115. Lauger P. «Angew. Chem.», 1969, 81, № 2, 56—68.
116. Андрианов К. А. Полимеры с неорганическими главными цепями молекул. М., АН СССР, 1962.
117. Leiniger R., Epstein M., Falb R., Grode G. Полимеры в медицине. М., «Мир», 1969, стр. 126.
118. Райгородский И. М., Савин В. А. «Пластические массы», 1975, № 11, 26
119. Lande A. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1970, 16, 352.
120. Melrose P. «Biomed. Technik», 1972, № 1, 30.
121. Watson V. «Rubber», 1970, 1, 78.
122. Пат. США, № 3819772 (1974).
123. Савин В. А., Райгородский И. М., Бахаева Г. И., Быкова С. И., Гольдберг Э. Ш., Хренов В. Н. Тез. докл. 1-й Всесоюзной конференции по мембранным методам разделения смесей. М., 1973, стр. 182.
124. Пат. США, № 3445321 (1969).
125. Франц. пат., № 2044570 (1969).
126. Lantier A. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1969, 15, 144.
127. Dontourtz P. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1969, 15, 138.
128. Galletti P. «J. Biomed. Mater. Res.», 1971, № 1, 129.
129. Галлетти П., Бригер Г. Основы и техника экстракорпорального кровообращения. М., 1966.
130. Ratan R. «J. Thorac. Card. Sarg.», 1967, 53, 519.
131. Coton J. Artif. heart progr. conference. Washington, 1969.
132. Shiene W. «J. Biomed. Res. Simp.», 1971, 1, 135.
133. Райгородский И. М., Бахаева Г. И., Махарова Л. И., Савин В. А., Андрианов К. А. «Высокомолекулярное соединение», 1975, А 17, № 1, 84—90.
134. Райгородский И. М., Савин В. С., Бахаева Г. И., Гольдберг Э. Ш., Мисина В. Н., Макарова Л. И. Всес. симп. «Синтетические полимеры медицинского назначения». (Тезисы докладов). Ташкент, 1973, стр. 75.
135. Франц. пат., № 2082095 (1972).
136. Pierce E. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1968, 14, 220.
137. Dutton R. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1971, 17, 337.
138. Авт. свид. СССР № 454229 (1974); Бюлл. изобр., 1974, № 47,
139. Густов В. Ф., Чекалов Л. Н., Галажики О. Т., Иващенко Р. А., Дургарьян С. Г., Новицкий Э. Г., Тез. докл. 1-й Всес. конф. по мембранным методам разделения смесей. М., 1973
140. Musolf M. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1969, 15, 18.

141. Пат. США, № 3508959 (1970).
142. Brack S. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1972, 18, 1.
143. Uj S., Kommermejer K. «J. Biomed. Mater. Res.», 1969, 3, № 4, 587.
144. Бергельсон Л. Д. Биологические мембраны. М., 1975.
145. Michaels A. «Encycl. Polym. Sci. and Technol.», 1969, 10, 765.
146. Зезин А. Б., Фельдштейн М. М., Мерзлов В. М., Милетина И. И. «Молекулы биол.», 1973, 7, 174.
147. Michaels A. «Ind. Eng. Chem.», 1965, 57, 32.
148. Nakayima A., Sato H. «Rep. Progr. Pol. Phys. Japan», 1969, 12, 35.
149. Vogel M., Cross R., Bixler H. «J. Macrom. Sci. Chem.», 1970, A 4 (3), 675.
150. Bixler H. J., Nelsen L. M., Bluemle L. W. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1967, 14, 99.
151. Henderson L. W., Besarab A., Michaels A., Bluemle L. W. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1967, 13, 216.
152. Henderson L. W., Ford C., Colton C. K., Bluemle L. W., Bixler H. J. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1970, 16, 107.
153. Markley L. L., Bixler H. J., Cross R. A. «J. Biomed. Mater. Res.», 1968, 2, 145—155.
154. Кузнецова Н. Л., Штейнберг Л. А., Яворская Е. С. Докл. на симп. «Полимеры-73». Варна, 1973, стр. 56.
155. Кузнецова Н. Л., Богоино Н. А., Цивинская Л. К., Яворская Е. С. «Высокомол. соед.», 1974, А-16, № 11, 245.
156. Венгерова К. А., Рудман А. Р., Эльцефон Б. С., Калюжная Р. И., Вольтский А. Л., Разводовский Е. Ф., Зезин А. Б. Тез. докл. Всесоюзного симпозиума «Синтетические полимеры медицинского назначения». Ташкент, 1973, стр. 19.
157. Калюжная Р. И., Рудман А. Р., Венгерова Н. А., Разводовский Е. Ф., Эльцефон Б. С., Зезин А. Б. «Высокомол. соед.», 1975, А17, 2786.
158. Калюжная Р. И., Вольтский А. Л., Рудман А. Р., Венгерова Н. А., Разводовский Е. Ф., Эльцефон Б. С., Зезин А. Б. «Высокомол. соед.», 1976, А 18, 71.
159. Cattell W. R. «Biomed. Eng.», 1970, 17, 580.
160. Muir W. M. «Proc. Eur. Dial. Trans. Ass.», 1971, 8, 387.
161. Zucker W. H., Shinoda B. A., Mason R. G. «Amer. J. Pathol.», 1974, 75 (1), 139—160.
162. Bruck S. D. «J. Biomed. Mater. Res.», 1972, 6, 173—183.
163. Abbrecht P. H. «Chem. Eng. Progress symp. Series», 1968, 64, № 84, 1, 196.
164. Funck-Brentano J. L., Sausse A., Man N. K., Gronenberger A., Pondon-Nucete M., Zingraff J., Jungers P. «Proc. Eur. Dial. Trans. Ass.», 1972, 9, 55.
165. Dall'Anglio P., Buzio C., Cambi V., Arisi L., Migone L. «Proc. Eur. Dial. Trans. Ass.», 1972, 9, 409.
166. Man N. K. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1973, 19, 320—324.
167. Babb A., Farrel P., Uvelli D., Scribner B. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.», 1972, 18, 98.
168. Ichiro Ch., Tetsuda T. «Chem. Ind. (Jap.)», 1974, 25, № 11, 1225.
169. Conlet P. R., Julliard J. H., Gautheron D. C. «Biotechn. and Bioeng.», 1974, 16, № 8, 1055.
170. Mehall J. R., Koenig J. Z., Lindan O., Sparks R. «J. Biomed. Mater. Res.», 1969, 3, № 3, 529.
171. Фесенко О. И., Артемова Ю. В., Вирник А. Д., Яковлев В. А., Роговин З. А. «Ж. Всес. хим. об-ва», 1974, 19, № 5, 594.
172. Salemm R. M., Litt M. H., Lindan O., Sparks R. «Chem. Eng. Progr. Symp. Ser.», 1971, 67, № 114, 133.
173. Akagame K., Allan G. «J. Jap. Soc. Colour. Mater.», 1973, 46, № 11, 617.

1174. Maeda K., Manji T., Kamagachi S., Kabajashi K. Abstracts. X Congress Eur. Dial. Tr. Ass. Viena, 1973, p. 63.
 175. Andrade J. D., Kopp K., van Vagene R., Chen C., Rolff W. «Proc. Eur. Dial. Trans. Ass.», 1972, 9, 290.
 176. Nakabayashi N. «Kobuushi», 1973, 22, № 12, 659.
 177. Levis W., Middleman St. «AIChE Journal», 1974, 20, № 5, 1072.
 178. Chang T. M. «Sci. Tools», 1969, 16, 3.
 179. Chang T. M., Coffey J., Barre P., Gonda A. «Canad. Med. Appl. J.», 1973, 108, 17, 429.
 180. Chang T. M., Gonda A., Dirks J., Coffey J., Liew-Burns T. «Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs», 1972, 18, 465.
 181. Wang S. S., Vieth W. V. «Biot. and Bioeng.», 1973, 15, № 1, 83.
 182. Mogensen A. O., Vieth W. K. «Biot. and Bioeng.», 1973, 15, № 3, 467.
-

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ МЕХАНИКИ БИОПОЛИМЕРОВ И СОЗДАНИЯ ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

И. В. Кнетс, Б. А. Пуриня, Х. А. Янсон, Ю. Ж. Саулгозис

1. ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 10—15 лет во многих странах мира проводятся интенсивные поиски новых синтетических материалов, из которых можно было бы изготовить надежные и долговечные аналоги биологических тканей. Требования к аналогам, применяемым в реконструктивной хирургии, очень жестки и весьма разнообразны. Аналоги должны:

1) соответствовать своему прототипу в отношении механического поведения. Здесь необходимо учитывать такие показатели, как модуль упругости, предел текучести, максимальная деформация и максимальное напряжение при разрушении, коэффициент поперечной деформации, твердость, характеристики вязкости и другие параметры;

2) обладать износостойкостью и долговечностью, т. е. способностью успешно служить до конца жизни человека;

3) иметь физиологическую и химическую инертность по отношению к постоянно меняющейся внутренней среде человеческого тела, быть тканесовместимыми и неканцерогенными;

4) достаточно легко обрабатываться при изготовлении и стерилизоваться перед имплантацией.

Каждое из этих требований в свою очередь состоит из целого ряда компонентов, которые в общем и определяют пригодность нового синтетического полимерного материала в качестве аналога данного вида живых тканей. Так, например, при оценке прочности имплантата важно знать разрушающее напряжение не только при одном виде нагружения, но весь спектр прочностей при различных видах нагружения как в статических, так и в динамических режимах. Необходимо также знать, как меняется прочность во времени и как на нее влияет физиологическая среда. В табл. 1 приведены данные об изменении прочности при растяжении и максимальной деформации при разры-

Таблица 1

**Изменение прочности и деформируемости при растяжении
аллопластических материалов в организме во времени**

Материал имплантата	Прочность при растяжении, кгс/мм ²	Понижение прочности при растяжении, %	Максимальная деформация при разрыве, %	Понижение максимальной деформации при разрыве после имплантации, %	
Нейлон	I*	6,54	80,8	550	292
	II	3,66		140	
Политетрафторэтилен	I	2,07	-20,7	320	28
	II	2,62		250	
Полиэтилентерефталат	I	12,87	4,9	100	0
	II	12,26		100	
Полиэтилен	I	1,90	39,9	780	86
	II	1,36		420	
Силастик	I	0,67	2,1	800	Возрастание на 10%
	II	0,65		890	

* I—в исходном состоянии; II—после 17 месяцев имплантации в организме.

ве различных аллопластических материалов после 17 месяцев их пребывания в организме. Среди этих материалов наибольшее понижение прочности установлено у нейлона — 80,8%. У него же наблюдается наибольшее понижение максимальной деформации разрыва — на 292%, т. е. материал становился почти в три раза менее деформируемым. Наиболее постоянным в этих двух вышеупомянутых характеристиках оказался майлар, один из материалов на основе полиэтилентерефталата, который в прочности терял только 4,9%, а свою растяжимость не менял. Своеобразно поведение политетрафторэтилена (тефлона) — в отличие от других материалов у него прочность повысилась на 20,7%, однако максимальная деформация при разрыве после 17 месяцев пребывания в организме понизилась на 28%.

Из-за большого разнообразия требований к новым полимерным материалам медицинского назначения их разработка и проверка требуют совместной работы представителей различных отраслей науки — химиков и биологов, механиков и медиков и др. Однако такое творческое содружество не всегда пока наблюдается. Это приводит к тому, что некоторые вновь созданные материалы, разработанные представителями одной узкой специальности, хорошо соответствуют только тем требованиям, которые понятны их создателям, но не удовлетворяют всему комплексу требований к аллопластическим материалам. В ре-

зультате новый материал не может быть надежно использован в качестве аналога живых тканей.

Настоящий обзор посвящен некоторым аспектам реконструкции только двух видов биологических тканей — кровеносных сосудов и компактной костной ткани.

В разделах 2.1 и 2.2 обсуждаются актуальность и основные виды реконструктивных операций больших кровеносных сосудов человека. Более подробно рассматриваются только те операции, в которых используются синтетические протезы. Для возможности выполнения требования о соответствии имплантата своему прототипу в отношении механического поведения, при изготовлении надежного аналога необходимо хорошо знать механические свойства самих сосудов. Именно этому вопросу посвящена остальная часть раздела 2.

Анализируются основные предположения исследователей относительно физической нелинейности, анизотропии и несжимаемости материала стенки сосуда и толстостенности самого сосуда как конструкции. Оценивается изменение ряда характеристик механических свойств сосудов в зависимости от их локализации и возраста. Обсуждается вкратце связь между показателями механических свойств и количественным содержанием основных биохимических компонентов сосудов.

В разделе 3 обсуждаются преимущества и недостатки тех материалов, из которых изготавливаются аналоги костной ткани, и анализируется механическое поведение самой компактной костной ткани человека. Знание характеристик механических свойств костной ткани дает возможность сформулировать условия для создания рациональной и надежной конструкции ее заменителя. Подробно изложены только те вопросы, которые связаны с анизотропией механических свойств, т. е. зависимости механического поведения от направления нагружения относительно осей координат, причем приведенные результаты являются усредненными по поперечному сечению кости. Необходимо отметить, как это показано в [1,2], что кость фактически является неоднородной конструкцией как по биохимическому составу, так и по механическому поведению. Это обстоятельство необходимо принимать во внимание при проектировании аналога самой кости или ее сегмента.

2. ПРОБЛЕМЫ РЕКОНСТРУКЦИИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Средняя продолжительность жизни людей во всем мире увеличивается главным образом за счет резкого снижения детской смертности и ликвидации многих инфекционных болезней. Однако, в экономических развитых странах смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения всех возрастов резко возросла, причем наибольшая смертность при атеросклерозе коронарных сосудов сердца в настоящее время

наблюдается в США, Англии, Канаде, Австралии и Финляндии. В этих странах смертность при данной патологии с 1955 г. по 1964 г. увеличилась: в возрасте 35—44 года — в среднем на 60%, в возрасте 45—64 года — на 16—39% и даже среди молодых мужчин (до 31 года) — на 5—15% (данные Всемирной организации здравоохранения, 1969).

Проблемой социального значения стала вазо-ренальная гипертония. Этим заболеванием поражены значительные контингенты населения в странах с высокоразвитой индустрией и большой интенсификацией труда. Установлено, что от 28 до 48% от всех случаев артериальной гипертонии возникали в результате поражения почечных артерий атеросклерозом [3].

Известно, что атеросклероз магистральных сосудов, в том числе коронарных, почечных, мезентериальных, экстракраниальной и интракраниальной частей мозговых сосудов и артериальных сосудов конечностей, наблюдается уже на втором и третьем десятилетиях жизни. С увеличением возраста частота случаев заболевания атеросклерозом с каждым десятилетием возрастает более чем на 20% [4]. По мере совершенствования методов диагностики число больных, у которых выявляется патология магистральных сосудов, увеличивается. Установлено, что процесс атеросклероза в магистральных сосудах долгое время остается сегментарным, что делает возможным провести в среднем до 34% реконструкцию пораженного сегмента сосуда [5]. Следует указать, что восстановление магистрального кровотока необходимо и при травматических повреждениях крупных сосудов, которые составляют до 2% от всех травм [6].

Из сказанного вытекает, что проблема сердечно-сосудистой патологии занимает ведущее место среди медицинских проблем современности. Частично эта проблема может быть разрешена усовершенствованием реконструктивной хирургии сосудов. Целью оперативных вмешательств при сегментарных окклюзирующих поражениях магистральных сосудов является восстановление полноценного кровотока и устранение опасности выраженной недостаточности кровообращения в бассейне патологически измененного участка сосуда.

2.1. Виды реконструктивных операций

Почти 20-летняя разработка реконструктивных сосудистых операций на аорте и ее ветвях показала, что в лечении различной патологии сосудов не может быть одной универсальной операции. В настоящее время существуют следующие виды реконструктивных операций: 1) постоянное обходное шунтирование синтетическими сосудистыми протезами; 2) замещение резецированного пораженного участка артерий; а) аллопластическим материалом, б) собственной резецированной большой

подкожной веной; 3) эндартерэктомия. Часто применяются комбинации этих операций (протез, эндартерэктомия, использование целого сегмента аутовены или аутоартерии или пластика заплатой из аутовены).

Рассмотрим более подробно первые два вида операций, так как в них используются искусственные кровеносные сосуды.

Постоянное обходное шунтирование синтетическими сосудистыми протезами (тефлон, дакрон, лавсан), применяющееся уже многие годы, технически легко выполнимое, не разрешило проблему выбора операционного метода, поскольку в ближайшем и в отдаленном послеоперационных периодах наблюдались осложнения в виде тромбоза протеза, доходившие до 50% случаев. Причиной этого являлось уменьшение продольной и поперечной эластичности протеза в процессе вживления, особенно, если протез проходил через места физиологических сгибов. Кроме того не менее важной причиной тромбоза могли быть гемодинамические сдвиги в протезе, из-за выше находящегося стеноза в близлежащем сосуде. Об этом факте оперирующие хирурги часто забывают.

При замещении резецированной бифуркации аорты и подвздошных артерий синтетическими бифуркационными протезами из дакрона, тефлона, лавсана, фторлон-лавсана или электропроводящими протезами относительно хорошие послеоперационные результаты получаются у 60% оперированных больных [7]. Как было подчеркнуто на I Всесоюзной конференции по сердечно-сосудистой хирургии (Москва, 1975 г.), этот вид операции в настоящее время применяется при восстановлении кровотока по грудной и брюшной частям аорты, в том числе бифуркации аорты, и подвздошными артериями. Данный вид протезирования применяется в случаях распространенности патологического процесса с выраженной деструкцией всех слоев артериальной стенки. Однако в более отдаленном послеоперационном периоде все же и здесь явилось до 40% случаев ретромбозы всего бифуркационного протеза или одной ветви протеза. Если не принимать во внимание технические ошибки выполнения проксимального или дистальных анастомозов, то остается ряд причин, вызывающих ранний или более поздний тромбоз протеза. Синтетические сосудистые протезы, в том числе бифуркационные, изучаются и применяются более 15 лет, но до сих пор ни один из них не явился идеальным [8—11]. Внимание исследователей все эти годы было обращено в основном на изучение проницаемости, антитромбогенных и антибактериальных свойств протезов, а также явлений, которые возникают вследствие разной проницаемости различных видов протезов и их врастания в окружающую ткань. Только в 1972 году было обращено внимание на турбулентные завихрения, возникающие в пересаженных бифуркационных протезах, которые способствуют тромбообразованию [12]. Конструкция современных бифуркационных протезов та-

кова, что диаметр дочерних ветвей составляет 50% от диаметра основного ствола протеза. Тогда, при включении магистрального кровотока, скорость тока в дочерних ветвях в два раза превышает скорость в основном стволе. Это неожиданное увеличение скорости кровотока ведет к турбулентным завихрениям при сравнительно небольшой скорости кровотока в аорте, составляющей 35 см/сек. Возможность возникновения турбулентного течения может быть снижена увеличением соотношения диаметров ветвей и главного ствола в конструкции протеза. Используя теоретические расчеты и анализ анатомических параметров, установили [13], что в организме отношение диаметра общей подвздошной артерии к аорте составляет 0,6, наружной подвздошной артерии к аорте 0,47 и бедренной артерии к аорте 0,45. Следовательно, для протеза бифуркации диаметр отходящих подвздошных артерий при диаметре аорты 12 мм должен быть 7,2 мм, а при диаметре аорты 14 мм должен составлять 8,4 мм. На основании этих исследований были изготовлены два новых типа протеза бифуркации диаметром отходящих стволов 7 и 8 мм при диаметре основного ствола 12 и 14 мм соответственно. Эти протезы были внедрены в клиническую практику. Бифуркационные протезы, которые применяются в клиниках Советского Союза, имеют пока только одно соотношение между диаметром отходящих стволов и основным стволом, составляющее величину 0,55.

Самым грозным послеоперационным осложнением при протезировании магистральных артерий является расслаивание или разрыв артериальной стенки на месте линии шва с синтетическим протезом [14] вследствие концентрации напряжений на месте соединения артериального сосуда с протезом. Многими исследователями [15—22] доказано, что магистральные артерии являются системой с эластическими свойствами. В то же время в работах [23, 24] установлено, что протезы, которые широко применяются в сердечно-сосудистой хирургии, имеют жесткую структуру. Ангиографические исследования показали [25, 26], что в живом организме во время сердечного цикла диаметр крупной артерии по сравнению с ее диаметром во время диастолы меняется больше чем на 10%, а диаметр синтетического протеза только на 1%. Соотношение между изменениями размера аорты собаки по длине и по ее окружности во время сердечного цикла установлено как 1:10. Установлено также, что во время сердечного цикла и во время вдоха удлиняется часть грудной аорты и одновременно укорачивается брюшная аорта.

Уже в 1960 году [27] было указано, что при протезировании крупных артерий диаметр протеза в полтора раза должен превышать диаметр самого сосуда. Теоретические подсчеты [28] показали, что соотношение между диаметром протеза и соответствующего сосуда должно быть от 1,4 до 1,5.

Из вышесказанного следует, что в реконструктивной хирургии магистральных сосудов еще много нерешенных проблем. Исследования в этой области должны быть направлены в первую очередь на улучшение послеоперационных результатов. Это возможно, если будут усовершенствованы существующие и созданы оптимальные сосудистые протезы, правильно подобраны сегменты собственных сосудов больного для замещения пораженных. Эти проблемы не могут быть решены без знания механических свойств стенок тех сосудов человека, которые при реконструкции должны быть замещены.

2.2. Влияние различных факторов на механическое поведение кровеносных сосудов

Уже в течение ряда лет исследователи отмечали существенное влияние механических свойств стенок кровеносных сосудов на гемодинамические процессы в системе кровообращения человека, однако только в последние годы было получено более реальное представление об этих свойствах и их роли. В основном такая задержка была вызвана большими экспериментальными трудностями проведения исследований механических свойств крупных артерий и вен *in vivo*.

В клинической практике деформативные свойства артерий определяются по артериальной осциллографии, регионарному максимальному артериальному давлению крови, скорости распространения пульсовой волны, объемной скорости притока артериальной крови и по ряду реографических показателей, в том числе реоэнцефалографических показателей для церебрального кровообращения. Предполагается, что по данным этих видов инструментальных исследований можно судить об упругих и деформативных свойствах стенок магистральных сосудов исследуемого бассейна. Описаны попытки оценить состояние сосудистых стенок артерий с помощью ультразвуковых методов. Однако существующие методы клинических исследований являются только косвенными показателями этих свойств крупных артерий человека и не позволяют с полной уверенностью судить об их механических свойствах.

В условиях эксперимента вне организма, т. е. *in vitro*, или в неживом теле, но без отделения сосудов от окружающих тканей, т. е. *in situ*, имеются также прямые методы оценки упругих, деформативных и прочностных свойств артериальных и венозных сосудов. Для этого в основном применяются два метода: 1) метод растяжения полосок, вырезанных из стенки сосуда, и 2) раздувание и растяжение цилиндрических сегментов сосуда.

Большинство исследователей в своих экспериментах по оценке основных показателей механических свойств как вырезанных полосок, так и цилиндрических сегментов сосудов ис-

пользовали артерии и вены различных животных. В качестве экспериментального материала чаще всего использовали аорту (восходящей, грудной и брюшной частей) и общую сонную артерию. Сравнительно часто одновременно с изучением механических свойств стенок сосудов устанавливали и их биохимический состав. Гораздо реже исследовали бедренную, подвздошную и коронарные артерии и большую подкожную вену. Только отдельные исследователи [29] в своих экспериментах использовали все системные артерии одного и того же животного. Эксперименты ставились на сосудах практически здоровых животных, без учета их возраста или соответствующих возрастных изменений.

Поскольку продолжительность жизни, статика тела, патофизиология кровообращения и биохимический состав артериальных и венозных сосудов животных и человека резко отличаются, то установленные параметры механических свойств сосудистых стенок животных нельзя использовать для оценки идентичных параметров у человека. Тем более их нельзя принимать во внимание при создании различных аналогов сосудистой системы человека.

В первых работах по описанию связи между напряжением и деформацией в стенке кровеносного сосуда часто использовалось допущение об изотропности материала и применимости теории малых деформаций [30—33], что в данном случае является весьма грубым приближением. Кроме того принималось, что стенка сосудов является однородной и несжимаемой средой [34—37]. Однако кровеносные сосуды испытывают большие деформации и поэтому правильное описание поведения сосудов может быть сделано только на основе теории больших деформаций [34, 35, 38—42]. К тому же микроморфологические исследования [43, 44] показывают, что стенка артериального сегмента имеет сложную внутреннюю структуру, а анализ механических свойств кровеносных сосудов указывает на то, что по классу анизотропии артерии и вены должны рассматриваться как цилиндрически ортотропные материалы.

Предположения о несжимаемости стенок кровеносных сосудов в настоящее время являются общепринятыми, что значительно упрощает теоретические расчеты, хотя в работе [39] рентгенографически было показано, что стенки сосудов сжимаемы. Однако в более детальном исследовании [45] было еще раз установлено, что стенки практически несжимаемы, а выводы работы [39] вызваны неточностью использованного метода измерения.

В ряде исследований по теоретическому описанию связи между напряжением и деформацией в артериях предполагалось, что сосуд является тонкостенным. Однако при физиологических нагрузках в крупных кровеносных сосудах отношение толщины стенки к ее срединному радиусу составляет только 1:10

[46]. Анализ деформаций аорты методом конечных элементов с учетом толстостенности стенки показывает [41], что по толщине стенки имеются значительные градиенты напряжений. Наряду с этим в [47] отмечается, что неоднородность распределения удельной энергии деформирования по толщине сосуда может влиять также на перемещение макромолекул липопротеинов. Поэтому в настоящее время расчет напряженно-деформированного состояния крупных кровеносных сосудов ведется с учетом их толстостенности [42, 46, 48, 49].

Теория больших деформаций основывается на существовании функции удельной энергии деформирования, представляющей собой упругую энергию, накопленную в единице объема материала при переходе от недеформированного состояния к деформированному. В работе [49] на основе экспериментальных данных однородного двухосного растяжения образцов стенки брюшной аорты человека (взятых при аутопсии) двух возрастных групп установлено, что величины напряжений (σ_r , σ_θ , σ_z) и функции удельной энергии деформирования имеют нелинейный характер изменения по толщине стенки. С увеличением внутрисосудистого давления до 180 мм рт. ст. эта нелинейность возрастает. Максимальные значения вышеупомянутые величины имеют на внутренней эндотелиальной поверхности кровеносного сосуда. Отсюда следует, что с возрастом, когда внутрисосудистое давление обычно повышается, возможность заболевания атеросклерозом увеличивается из-за возрастания напряжения и функции удельной энергии деформирования на внутренней поверхности стенки сосуда по сравнению со значением в срединном слое и на наружной поверхности стенки сосуда. Это в какой-то мере объясняет развитие раннего атеросклероза сосудов, в частности брюшной аорты в зоне ответвлений висцеральных и почечных артерий и интракраниальной части мозговых сосудов.

Ввиду большой практической важности подбора соответствующего материала для восстановительных операций и создания оптимальных видов реконструкции сосудов многие исследователи стали определять упругие, деформативные и прочностные свойства стенок системных артерий и вен человека, принимая во внимание его возраст. Но в этих работах имеются различия как в экспериментальных результатах, так и в их интерпретации. Они вызваны главным образом техническими трудностями проведения эксперимента, сложностью самого материала и отсутствием единого подхода для описания упругого поведения кровеносных сосудов человека при нагружении. Остаются нерешенными также некоторые принципиальные вопросы описания их механических свойств. Один из них связан с установлением начальной ненагруженной длины образца. Обычно эта длина экспериментального образца определялась как расстояние между зажимами до начала растяжения [39, 50] или по диаграмме

усилие-перемещение, снимаемой испытательной машиной [51, 52]. Однако первый подход не выдерживает критики, так как образец между зажимами до нагружения может находиться как в искривленном виде, так и в натянутом состоянии. Второй подход точнее, но допускает ошибку в измерениях, особенно в начале нагружения. Если принять начальную длину как расстояние между зажимами в момент приложения нагрузки, последующее удлинение окажется больше на величину, равную длине, выскользывающей из зажима части образца. В работе [50] было установлено, что удлинение образцов мягких тканей уже в самом начале нагружения, т. е. при очень малых нагрузках, почти на 100% превышает его начальную длину, определенную на свободно висящих образцах до начала нагружения.

В экспериментах [53] на вырезанных полосках бедренных артерий и больших подкожных вен человека, которые подвергались одноосному растяжению, была применена более достоверная методика определения начальной длины полоски стенки кровеносных сосудов человека. По этой методике стенки сосудов закреплялись в специально разработанных зажимах, которые исключали выскользывание и имели систему самоцентрировки. До нагружения измерялось расстояние между зажимами испытательной машины (L_0). Для определения фактической начальной длины (L_0^f) и измерения деформации в начале нагружения образца использовали электротензометрический измеритель деформации с базой измерения $l_0 = 10$ мм. Чувствительность такова, что 50% деформации измерителя вызывается нагрузкой 2 гс. Эта нагрузка значительно меньше той, которая необходима для достижения такой же деформации полоски стенки сосуда. При нагрузках до 50 гс силу растяжения определяли электротензометрическим динамометром. Электротензометрические измерения деформации и силы регистрировали на шлейфовом осциллографе и с полученных записей определяли деформацию при нагрузке 50 гс:

$$\tilde{\epsilon}_{11} |_{P=50\text{гс}} = \frac{\Delta l_{50}}{l_0},$$

где l_0 — база измерения в средней части лоскута стенки, Δl_{50} — удлинение базы измерения при нагрузке $P = 50$ гс. Такая же деформация должна быть и для фактической начальной длины

$$\epsilon_{11} |_{P=50\text{гс}} = \frac{\Delta L_{50}^f}{L_0^f} = \tilde{\epsilon}_{11} |_{P=50\text{гс}}, \quad (1)$$

где L_0^f — фактическая начальная длина образца; ΔL_{50}^f — фактическое удлинение образца при нагрузке 50 гс. Фактическая начальная длина будет равна

$$L_0^f = L_0 + \Delta L_{50} - \Delta L_{50}^f, \quad (2)$$

где L_0^f — расстояние между зажимами перед нагружением; ΔL_{50}^f — удлинение L_0 при нагрузке 50 гс.

Из (1) и (2) имеем

$$\frac{\Delta L_{50}}{l_0} = \frac{\Delta L_{50}^f}{L_0 + \Delta L_{50} - \Delta L_{50}^f},$$

откуда

$$\Delta L_{50}^f = L_0 \left(\frac{1 + \frac{\Delta L_{50}}{L_0}}{1 + \frac{\Delta L_{50}}{L_0}} \right) \frac{\Delta L_{50}}{l_0},$$

Начальную длину образца, на основе (2) и (3), определяли по зависимости

$$L_0^f = L_0 \left(\frac{1 + \frac{\Delta L_{50}}{L_0}}{1 + \frac{\Delta L_{50}}{L_0}} \right), \quad (3)$$

В дальнейшем от точки, где нагрузка $P=50$ гс, к началу записи откладывали расстояние ΔL_{50}^f и получали начало отсчета фактического удлинения — точку O^f . Приращения длины образца, измеренные от точки O^f (рис. 1), относили к L_0^f и определяли величины относительной деформации ϵ_{11} .

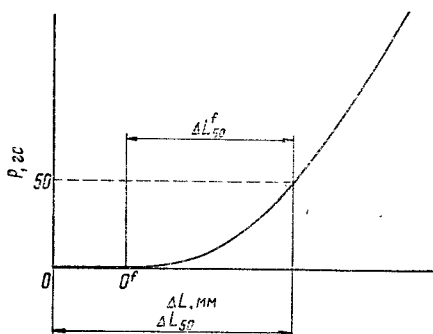


Рис. 1. Схема определения L_0^f по экспериментальной зависимости «нагрузка — удлинение»

В литературе нет единого мнения о том, что принимать за исходное состояние образцов мягких биотканей в начале эксперимента, и описано большое разнообразие приемов хранения и подготовки сосудов человека к эксперименту после изъятия из организма. Уточнение вопросов режимов хранения, в частности температуры среды, и их влияния на механические свойства биоматериала крайне важны для практической реконструктивной хирургии, так как все ткани и органы человека, предназначенные к трансплантации, определенное время сохра-

няются при сравнительно низких температурах (от +4 до —0°). Практически все исследователи экспериментальный материал хранят в физиологическом или рингеровском растворе. Большинство исследователей [30, 53—58] хранят их при температуре от 4 до 10° в течение 4—24 ч, и таким образом снимается вязко-упругая деформация, которую стенке сосуда придает гладкомышечная ткань. Имеются указания также [59], что величины параметров механических свойств тканей уже спустя сутки после смерти организма несколько снижаются. Следовательно, исследования, проведенные в первые сутки после смерти, могут считаться достаточно достоверными [30, 59]. Что же касается влияния низкой температуры, то [60] в экспериментах со свежей и замороженной фасцией бедра человека существенных изменений в их механических свойствах не установлено. Правда, в работе [61] установлено статистически достоверное снижение упругих свойств сухожилий животных после длительного охлаждения материала.

Известно, что все сосуды как в живом, так и в мертвом организме находятся в определенном напряженном состоянии. Установлено [58], что в мертвом организме человека *in situ* бедренная артерия имеет напряжение в продольном направлении $2,5 \pm 0,5$ гс/мм². Для большой подкожной вены это напряжение оказалось $1,8 \pm 0,4$ гс/мм². Этими же авторами на изолированных сегментах сосудов установлено, что при повышении температуры среды в интервале от 10 до 45° сегмент бедренной артерии сокращается и одновременно напряжение возрастает на 40—45%. В отличие от артерий, для сегментов вен повышение температуры вызывает релаксацию напряжения.

Возраст человека оказывает существенное влияние на характер кривых напряжение — температура [58]. В возрасте до 15 лет установлена линейная связь между температурой и напряжением в сосудах. В более пожилом возрасте (60 лет) эта зависимость имеет четко выраженный нелинейный характер. Различия в поведении артерии и вены при изменении температуры, а также артерии 15- и 60-летнего человека авторы объясняют разным соотношением в их тканях эластина, коллагена и мышечных элементов.

Напряженное состояние сосудов в организме *in situ* обуславливает сокращение сегментов, особенно артериальных, после того как они перерезаны. По данным [62, 63], бедренная артерия человека (мышечный тип кровеносного сосуда) после того, как ее вырезали, сокращается от 40 до 24% в молодом и пожилом возрасте соответственно. Артериальные сосуды эластического типа (грудная и брюшная аорта и сонная артерия человека) сокращаются гораздо меньше — от 30 до 15% соответственно возрасту. По данным [64], сократимость вырезанных участков аорты человека в возрасте до 30 лет составляет в среднем 14—20% первоначальной длины, а у людей

старше 50 лет на 1,0—1,5%, т. е. в 10—15 раз меньше. При резко выраженных атеросклеротических поражениях сосудистой стенки последняя вообще не сокращается. Экспериментальные данные по относительному сокращению артериальных сосудов животных [30] свидетельствуют, что последнее больше соответствующих величин для магистральных артерий человека, что также объясняется различным относительным содержанием эластина, коллагена и гладкомышечной ткани стенок артериальных и венозных сосудов человека и животных [65, 66].

В связи с описанным сокращением артериальных сегментов многие авторы [57, 58] начальную длину экспериментального образца измеряют и отмечают на сосуде до его вырезки. После аутопсии сегмент сосуда вытягивают до установленной начальной длины, тем самым создавая определенное напряженное состояние стенки [67—71]. В этих работах установлено принципиальное значение влияния функционального состояния гладких мышц артерий на их упругие свойства. Найдено, что ход диаграммы «давление — объем» сосуда для активно напряженного (под действием адреналина) сосуда резко отличается от хода ее для адаптированного мертвого сосуда. У адаптированного сосуда растяжение является тонизирующим фактором, а у сокращенного — наоборот. В опытах с многократными циклическими напряжениями сегментов аорты и различных артерий человека [69, 72, 73] установлено, что площадь петли гистерезиса заметно уменьшается при втором и последующих циклах, т. е. адаптация сосуда приводит к уменьшению вязкости стенки.

В работе [74] рассмотрено явление композиционного состава стенок сонной артерии собаки и пупочной артерии человека на релаксацию напряжений при внутреннем давлении. Сокращение сегментов кровеносных сосудов, вызванное их удалением из организма, снималось нагреванием образцов, хотя долгое их хранение или нагревание при температуре 45° снижало способность к релаксации. Установлено, что релаксация напряжения является результатом проявления жизненных функций в тканях и она особенно выражена в артериях мышечного типа.

Влияние активного состояния гладкомышечной ткани сосудистой стенки на ее упругие свойства отмечают и многие другие авторы [75—78]. Ими установлено, что модуль упругости сосудистой стенки при определенном внутрисосудистом давлении зависит от контракционного состояния гладкой мускулатуры стенки.

2.3. Основные механические свойства крупных кровеносных сосудов человека

Несмотря на большое число работ по исследованию механических свойств вырезанных полосок [30, 51, 53, 58, 79—91] или циркулярных сегментов [25, 31, 32, 36, 37, 39, 40, 50, 56, 62, 64,

92—100], стенок магистральных сосудов человека и животных (собак, телят, свиней) вопрос о том, в каком направлении изменяются деформационные свойства стенок сосудов человека в зависимости от их локализации, до настоящего времени еще не решен.

Чтобы уменьшить возрастное влияние [19, 51, 53, 62, 79, 101—103] исследованы [104] магистральные сосуды (передняя и задняя части аорты, общая и внутренние сонные артерии, общая подвздошная и бедренная артерии и большая подкожная вена) человека в относительно узком возрастном диапазоне — от 39 до 49 лет. Основные параметры механических свойств указанных артерий определены при одноосном растяжении вырезанных полосок стенок аутопсийного материала. Установлены большие индивидуальные отклонения от средних величин, что затрудняет установление строгих закономерностей. Результаты исследований представлены в табл. 2.

Зависимость между напряжением σ_{11} и относительной деформацией ϵ_{11}^* для магистральных сосудов человека показана на рис. 2. В ряду артерий самая высокая максимальная относительная деформация ϵ_{11}^* и предел прочности в продольном направлении σ_{11}^* установлены у общей сонной артерии. Прочность большой подкожной вены в 1,5 раза превышает прочность любой артерии, но она меньше других кровеносных сосудов способна к деформации.

Касательные модули упругости E_{11}^h при напряжении 0,005 кгс/мм² характеризует материал при напряжениях, практически соответствующих состоянию сосудов в организме. Установлено [104] (табл. 2, рис. 3), что модули упругости отдельных кровеносных сосудов при этом напряжении различаются незначительно (несколько больше значения для бедренной и общей подвздошной артерий). Это различие возрастает по мере повышения напряжения.

Следует заметить, что в литературе обычно авторы не указывают, при каких уровнях напряжения рассчитаны модули упругости, и это в значительной мере затрудняет правильную интерпретацию экспериментальных данных.

Вследствие физической нелинейности деформационных свойств сосудистой стенки ее поведение нельзя предсказать на основе данных, полученных при одноосном растяжении [36, 37, 71]. Последнее дает возможность установить зависимость между напряжениями и деформациями только вдоль оси нагружения [50, 53]. Для более полного исследования механических свойств стенки кровеносного сосуда, его необходимо изучать при плоскостной ориентации, что соответствует напряженному состоянию стенки сосуда в организме человека.

Плоскостное напряженное состояние в экспериментальном образце можно создать:

- 1) раздуванием циркулярного кровеносного сосуда внутрен-

Характеристики механических свойств и толщина стенок кровеносных сосудов

Кровеносные сосуды	σ_{11}^* , кгс/мм ²	ε_{11}^*	Толщина стенок, мм	E_{11}^K , кгс/мм ² , при σ_{11} , кгс/мм ²			
				0,005	0,01	0,02	0,04
Аорта							
передняя стенка	0,111±0,011	0,455±0,027	2,35±0,13	0,084±0,007	0,136±0,008	0,252±0,022	0,389±0,020
задняя стенка	0,071±0,009	0,419±0,035	2,26±0,15	0,100±0,014	0,172±0,018	0,244±0,023	0,345±0,029
Артерия							
общая сонная	0,199±0,027	0,607±0,035	1,66±0,10	0,078±0,019	0,125±0,007	0,249±0,022	0,424±0,032
внутренняя	0,156±0,020	0,524±0,121	1,59±0,10	0,082±0,016	0,131±0,019	0,251±0,115	0,422±0,144
общая подвздошная	0,186±0,039	0,390±0,040	1,63±0,12	0,097±0,019	0,170±0,023	0,311±0,052	0,565±0,078
бедренная	0,132±0,018	0,400±0,029	1,89±0,11	0,101±0,008	0,168±0,015	0,314±0,030	0,536±0,050
Большая подкожная вена	0,329±0,0109	0,373±0,064	1,52±0,12	0,213±0,044	0,346±0,071	0,530±0,100	0,850±0,132

ним давлением, исходя из предположения о его тонкостенности [39];

2) поперечным нагружением образца сосудистой стенки, закрепленной по контуру [36, 37];

3) двухосным растяжением образца [71, 89, 105—107].

В работе [107] оценены основные характеристики свойств инфраренальной части стенки брюшной аорты человека при ее

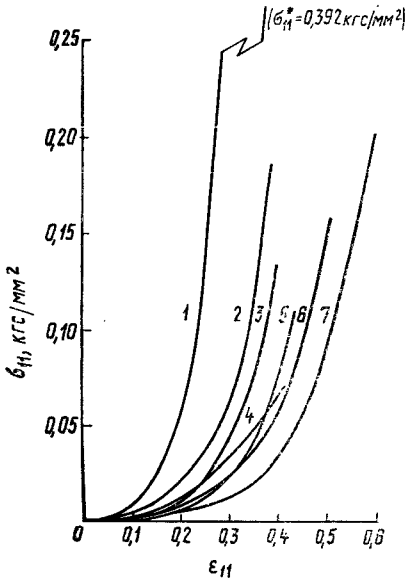


Рис. 2. Зависимость между напряжением σ_{11} и относительной деформацией ϵ_{11} для:

1 — большой подкожной вены, 2 — общей подвздошной артерии, 3 — белой артерии, 4 — задней стенки брюшной аорты, 5 — передней стенки брюшной аорты, 6 — внутренней сонной артерии, 7 — общей сонной артерии

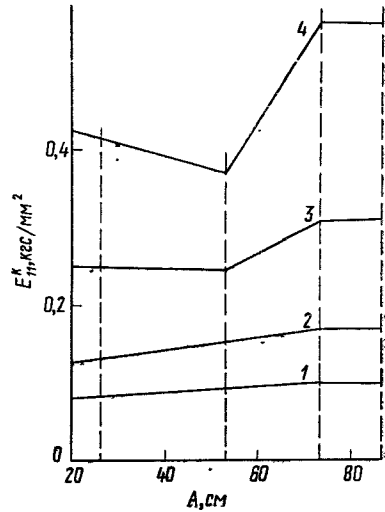


Рис. 3. Зависимость между касательным модулем упругости E_k кровеносных сосудов и их расстоянием от сердца A при уровнях напряжений:

1 — $\sigma_{11} = 0,005$ кгс/мм², 2 — 0,01, 3 — 0,02, 4 — 0,04

двухосном растяжении вдоль главных осей анизотропии материала. Брюшная аорта была взята, исходя из соображений, что именно данный сосуд чаще всего подвергается реконструкции для восстановления нормального кровотока в чревной, верхней и нижней брыжеечных и почечных артериях жизненно важных органов. Схема расположения образцов на развертке продольно разрезанной брюшной аорты человека показана на рис. 4. Эксперименты проведены в двух возрастных группах: от 17 до 35 лет и от 40 до 57 лет. В первой возрастной группе исследования проведены с сосудами без видимых поражений стенки аорты атеросклерозом. Во второй возрастной группе —

с видимым наличием липоидных пятен и полосок на внутренней поверхности стенки брюшной аорты.

Напряжения, возникающие в экспериментальных образцах, определяли с учетом фактической площади поперечного сечения. Из условия несжимаемости кровеносного сосуда $\lambda_1\lambda_2\lambda_3=1$ следует, что

$$\lambda_3 = \frac{1}{\lambda_1\lambda_2}, \quad (4)$$

где $\lambda_1\lambda_2\lambda_3$ — степени главных удлинений по осям. Фактическая площадь образца при одноосном растяжении вдоль одной оси в общем случае: $F_i^f = F_i^0\lambda_j\lambda_k$ ($i, j, k=1, 2, 3; i \neq j \neq k$), или с учетом формулы (4): $F_i^f = \frac{F_i^0}{\lambda_i}$ ($i=1, 2$), где F_i^0 — начальная

площадь поперечного сечения полоски вдоль оси. При растяжении полоски образца вдоль одной оси: $\lambda_1=l/l_0>1$; $\lambda^2=b/b_0<1$, где l_0, b_0 — начальная длина и ширина образца соответственно. Для плоского напряженного состояния $\lambda_i>1$ ($i=1, 2$).

Интенсивность напряжения, возникающего в середине образца при двухосном растяжении, определяется по известной формуле

$$\sigma_i = \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2} - \sigma_1\sigma_2,$$

где σ_1, σ_2 — напряжения в образце по осям 1 и 2 соответственно.

Из анализа экспериментальных результатов установлено, что в поперечном направлении стенка брюшной аорты деформируется в среднем на 10,9% больше, чем в продольном, для обеих возрастных групп. С увеличением возраста эта способность стенки аорты уменьшается как в продольном, так и в поперечном направлениях (с средним на 10,7%). Секущие модули упругости при низких уровнях интенсивности напряжения в поперечном и продольном направлениях практически не различаются. Но при более высоком уровне интенсивности напряжения ($\sigma_i=0,03$ кгс/мм²) секущие модули упругости в поперечном направлении на 10—15% ниже, чем в продольном. Это объясняется тем, что в поперечном направлении с увеличением интенсивности напряжения стенка брюшной аорты деформируется в большей степени, чем в продольном.

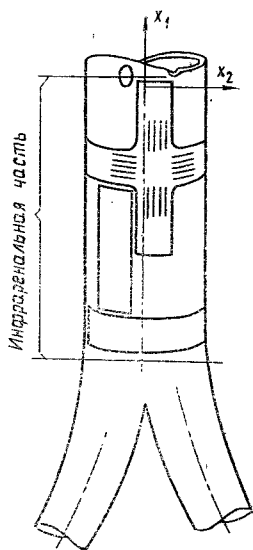


Рис. 4. Схема расположения образцов на развертке продольно разрезанной брюшной аорты человека

Существуют многочисленные наблюдения, которые показывают, что различные элементы сердечно-сосудистой системы, в том числе и большая подкожная вена человека, с момента рождения и до глубокой старости подвергаются постоянным изменениям [108—111], которые происходят в результате приспособления к условиям гемодинамики и старческим изменениям с возрастом. Большая подкожная вена человека постоянно подвергается действию относительно высокого гидростатического давления и в связи с этим имеет хорошо выраженный соединительнотканый каркас и сильно развитую гладкомышечную ткань [112, 113]. Однако уточнение одной гистологической структуры и биохимического состава стенки венозных сосудов не дает еще однозначного представления о сущности формирования комплекса механических свойств их стенок [114, 115].

В связи с этим ряд авторов [56, 87, 89, 99, 100, 116—119] провели исследования механических свойств стенки большой подкожной вены человека в норме и при ее первичном варикозе. В [120] указывается, что первичный варикоз большой подкожной и бедренной вен является следствием высокого гидростатического давления и недостаточности (несостоятельности) клапанов в системе подкожных и глубоких вен нижних конечностей. В работе [121] высказывалось мнение, что в основе первичного варикоза лежит повышенная растяжимость стенок самих вен. Сообщалось [122, 123], что варикоз может явиться также следствием врожденного патологического состояния соединительнотканной системы.

Уточнение вопросов этиологии и патогенеза варикозной болезни у людей, а главное — установление правильности и надежности применения аутовенозного трансплантата большой подкожной вены самого больного в замещении пораженного артериального сегмента стимулировали исследования механических свойств именно большой подкожной вены человека.

В [87, 88, 89, 118] оценены механические свойства образцов стенок больших подкожных вен (аутопсионный и операционный материалы) в возрасте от 22 до 67 лет при растяжении в продольном (x_1) и поперечном (x_2) направлениях и образцов операционного материала при двухосном растяжении (x_1, x_2). Установлены их различия с возрастом и в зависимости от направления действия нагрузки. Все образцы разделены на три возрастные группы: А — от 22 до 39 лет (14 образцов), Б — от 40 до 49 лет (23 образца) и В — от 50 до 67 лет (13 образцов). Толщина ненагруженной венозной стенки с возрастом меняется: $1,47 \pm 0,09$ мм, $1,25 \pm 0,08$ мм и $1,51 \pm 0,08$ мм для групп А, Б и В соответственно. При малой силе нагружения (50 гс) исходя из экспериментов по одноосному растяжению установлено, что стенка вены обладает способностью к большим деформациям в поперечном направлении ($25,43 \pm 2,41$, $26,36 \pm 3,02$, $35,86 \pm 4,72\%$ для групп А, Б и В соответственно), чем в продольном ($24,79 \pm$

$\pm 2,31$, $13,69 \pm 1,63$, $10,52 \pm 1,84\%$ по возрастным группам соответственно). Максимальная степень удлинения при продольном растяжении λ_1 для возрастной группы А равна $1,74 \pm 0,07$, для группы Б — $1,46 \pm 0,04$ и для группы В — $1,42 \pm 0,04$. При поперечном растяжении $\lambda_2 = 1,93 \pm 0,03$, $1,88 \pm 0,04$ и $1,82 \pm 0,02$ для групп А, Б и В соответственно. При двухосном растяжении в поперечном направлении стенка вены обладает большей способностью к деформированию: для возрастной группы Б степень удлинения в продольном направлении равна $1,47 \pm 0,06$, а в поперечном — $1,57 \pm 0,06$ ($p < 0,05$). Максимальное напряжение при продольном растяжении венозной стенки составляет $0,371 \pm \pm 0,056$, $0,373 \pm 0,039$, $0,408 \pm 0,058$ кгс/мм² для возрастных групп А, Б и В. Максимальные напряжения образцов при нагружении в поперечном направлении отличаются незначительно от максимальных напряжений стенки в продольном направлении ($p > 0,05$).

Максимальное напряжение для вены при двухосном растяжении превышает напряжение для брюшной аорты. При этом же виде нагружения как продольная, так и поперечная деформация у образцов вены выше, чем у образцов аорты.

В [56] при исследованиях циркулярных сегментов большой подкожной вены с внутренним давлением установлено, что при первичном варикозе стенка этой вены человека более растяжима (на 15%) и ее радиус больше, чем в случаях нормальной вены (рис. 5, 6). Данное явление авторы объясняют наличием в стенках варикозных вен незрелого или патологически измененного эластина.

В работах [99, 100] определены «квазиравновесные» и некоторые релаксационные свойства продольных полосок стенки большой подкожной вены человека и установлены их различия для сравнительно молодой (от 20 до 45 лет) и более пожилой (от 60 до 95 лет) возрастных групп и при варикозной болезни. Во всех трех группах образцы были получены с верхней трети бедра и нижней трети голени. «Квазиупругие» и релаксационные характеристики материала стенки большой подкожной вены изучены с помощью релаксометра [124]. По методике авторов после того, как образец вены был закреплен в зажимах релаксомера, задавалась деформация в 45% от начальных размеров и спустя 20 мин регистрировалось «квазиравновесное» значение напряжения. Из полученного значения «квазиравновесного» напряжения по известной формуле

$$E_{p(t)} = \frac{3f(t)980}{A \left(\lambda^2 - \frac{1}{\lambda} \right)} \quad (\text{дин/см}^2)$$

рассчитывался «квазиравновесный» релаксационный модуль. Здесь $f(t)$ — усилие, зарегистрированное спустя время t после растяжения образца, гс; A — начальная площадь поперечного се-

чения образца, см^2 ; λ — коэффициент растяжения. Для образцов вен с верхней трети бедра первой возрастной группы $E_{p(20')} = (0,96 \pm 0,25) \cdot 10^8$ дин/см²; для второй возрастной группы $E_{p(20')} = (1,04 \pm 0,46) \cdot 10^8$ дин/см²; при варикозной болезни $E_{p(20')} = (1,32 \pm 0,47) \cdot 10^8$ дин/см². Для образцов с нижней трети голени: $E_{p(20')} = (1,15 \pm 0,32) \cdot 10^8$ дин/см², $E_{p(20')} = (1,35 \pm 0,46) \cdot 10^8$ дин/см² и $E_{p(20')} = (1,30 \pm 0,46) \cdot 10^8$ дин/см² по всем трем

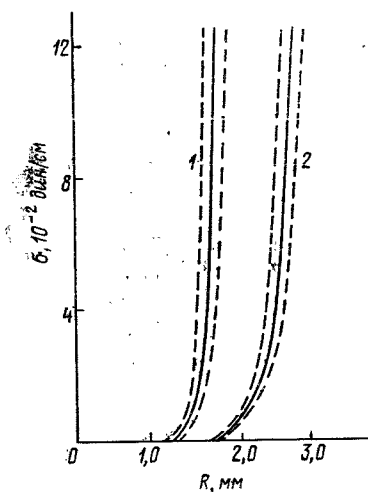


Рис. 5. Зависимость между напряжением и радиусом для большой подкожной вены:

1 — в норме и 2 — при варикозной болезни; прерывистые линии — ошибка средних кривых

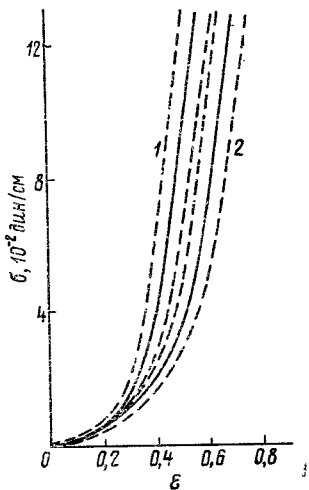


Рис. 6. Зависимость между напряжением и относительной деформацией для:

1 — нормальной и 2 — варикозной большой подкожной вены; Прерывистой линией обозначены ошибки средних кривых

группам вен соответственно. Во всех группах, как видно из величин среднеквадратичных отклонений, обнаружен сильный разброс величины «квазиравновесного» релаксационного модуля. Установлено, что для полосок вен, взятых с верхней трети бедра, средние значения релаксационных модулей E_p в обеих возрастных группах нельзя считать различными, в то же время средние значения релаксационных модулей молодой возрастной группы и при варикозной болезни достоверно ($p=0,95$) различаются, показывая большие величины в группе варикозных вен.

Для всех образцов вен кривые растяжения и сокращения не накладывались одна на другую и образовывали восходящую и нисходящую ветви петли гистерезиса. Более того, при повторении циклов растяжение — разгрузка с одним и тем же образцом и при одном и том же максимальном коэффициенте растяжения площадь петли гистерезиса уменьшалась с каждым

циклом, главным образом за счет сдвига восходящей ветви петли вправо. Практически неизменная петля образовалась уже после пятого цикла растяжение — разгрузка.

2.4. Связь между механическими свойствами и биохимическим составом кровеносных сосудов

Количественные данные по биохимическому составу стенки аорты человека, имеющиеся в литературе [125—128], отличаются известной вариабельностью.

Таблица 3

Количественный состав биохимических компонентов стенки брюшной аорты человека, г на 100 г сухой ткани

Возрастные группы	Эластин	Коллаген	Тирозин	Гексозамин	Гексуроновые кислоты
А	19,32±1,98	36,83±5,73	3,25±0,15	1,06±0,04	0,46±0,10
Б	19,83±1,53	30,78±2,63	3,03±0,03	1,13±0,03	0,56±0,10

Средние данные [129] (табл. 3) по концентрации в стенке аорты фибриллярных белков соединительной ткани — эластина и коллагена, а также общих гликопротеидов и гликозаминогликанов не выходят за пределы величин, имеющих в литературе. При двухосном растяжении крестообразного образца стенки брюшной аорты установлена обратная пропорциональная зависимость между концентрацией в ткани коллагена и максимальной степенью удлинения в продольном направлении. Между концентрацией коллагена и секущим модулем упругости в продольном направлении $E_{11}^{\text{сек}}$, кгс/мм², при более высоких уровнях напряжения ($\sigma_i = 0,02$ и $0,03$ кгс/мм²), выявлена прямая зависимость. Такой результат полностью соответствует данным [130] о высоком модуле упругости коллагена.

В этих экспериментах [129] обращает на себя внимание факт существования одновременной обратной зависимости между общим количеством коллагена, общим количеством гексозамина в стенках брюшной аорты человека и максимальной степенью удлинения в продольном и поперечном направлениях как при одноосном, так и при двухосном растяжениях, но в условиях одноосного растяжения в продольном направлении главным фактором, препятствующем удлинению, являются коллагеновые фибриллы, а в поперечном направлении — гликопротеидные компоненты. Вследствие этого отчетливо проявляется ухудшение деформационных свойств стенки аорты под влиянием накапливающихся при развитии атеросклероза гликопротеидов. Это подтверждает представления [131] о роли одной из групп гликопротеидных молекул соединительной ткани — богатых гексозаминами структурных гликопротеинов — в обеспечении струк-

турной стабилизации коллагеновых фибрилл и, следовательно, их механических свойств.

В немногочисленных работах, посвященных взаимосвязи биохимического состава и механических свойств стенки аорты в нормальных [130] и патологических [127, 132] условиях, анализируется исключительно роль фибриллярных белков — коллагена и эластина. В работе [130] стенки аорты рассматриваются как двухфазный материал, биомеханические характеристики которого определяются соотношением прочности на разрыв и модуля упругости этих двух белков. Полученные в работе [129] данные дают основания считать эти представления недостаточными. Выявленные взаимозависимости механических свойств и биохимического состава свидетельствуют об участии нефибриллярных биополимеров — гликопротеидов, в том числе структурных гликопротеинов и гликозаминогликанов (протеогликанов), в формировании механических свойств стенки аорты. Это участие скорее всего не является непосредственным. Более вероятно, что гликопротеидные компоненты осуществляют свои механические функции, взаимодействуя с коллагеном и эластином, обеспечивая на оптимальном уровне структурную стабилизацию макромолекул и надмолекулярных образований (фибрилл) этих белков. Известно, например, что гликозаминогликаны могут влиять на механические свойства коллагеновых волокон по типу так называемого пластифицирующего эффекта [133].

Во всяком случае, каким бы ни был конкретный механизм участия нефибриллярных компонентов в формировании биомеханических свойств стенки аорты, эту ткань, как и другие виды соединительной ткани, следует считать не двухфазной, а многофазной системой, для обеспечения оптимального функционирования которой необходимы высокий уровень структурной организации и слаженность молекулярной архитектуры, выработанной в процессе эволюции.

Существует довольно распространенное мнение, что в основе развития варикозной болезни большой подкожной вены человека лежит количественное изменение коллагенового компонента, что в свою очередь влияет на деформационные свойства самой стенки вены [134]. Для проверки этого мнения в работе [100] измерения релаксационного модуля $E_{p(20')}$ осуществляли таким образом, чтобы выявить влияние именно коллагенового компонента. Поэтому в опытах, принимая во внимание указания [135, 136, 137], после того как образец вены был закреплен в зажимах релаксометра, задавали деформацию, равную 45% от первоначальной *in situ*.

Обнаружены уже описанные различия в величинах $E_{p(20')}$ для образцов с бедренного и с дистального участков больших подкожных вен. В то же время количество коллагена, установленное в венозной стенке для тех же самых групп и участков

[138], оказалось практически одинаковыми и не зависело от локализации сегмента вены или от возрастной группы, а количество эластина в стенке вены увеличивалось с возрастом и при варикозной болезни. Авторы [100] заключают, что величина релаксационного модуля $E_{p(20)}$, по-видимому, не связана с количеством коллагена и, возможно, определяется содержанием эластина в стенке вены.

Высказанное авторами [100, 137] мнение подтвердили работы [139, 140], в которых на большом экспериментальном материале изучены зависимости между результатами количественного биохимического анализа (коллаген, эластин, неколлагеновые белки, гликопротеины, гликозаминогликаны) и биомеханическими исследованиями стенки большой подкожной вены, удаленной при операциях у людей в возрасте от 31 года до 48 лет. Установлено, что взаимосвязи между биохимическими и биомеханическими параметрами стенки вены резко различаются при растяжении образцов в продольном и поперечном направлениях. При растяжении в продольном направлении ведущую роль в формировании биомеханических параметров играют концентрация коллагена и эластин, а при растяжении в поперечном направлении большую роль в механических свойствах стенки вены играют гликопротеиды (гексаамины) и гликозаминогликаны (гексуроновые кислоты).

При растяжении образцов вены в поперечном направлении доказана прямая зависимость между концентрацией неколлагеновых белков и секущим модулем упругости и между концентрацией гликозаминогликанов и относительным удлинением образца. Одновременно установлена обратная зависимость между концентрацией неколлагеновых белков и максимальной деформацией образца венозной стенки.

Следовательно, авторами [129, 139, 140] показано, что в формировании прочностных и деформационных свойств стенок как артериальных, так и венозных сосудов человека существенное механохимическое значение имеют не только фибриллярные соединительнотканые протеины — коллаген и эластин, сравнительно хорошо изученные в биохимическом отношении, но и гликопротеидные компоненты основного связующего вещества, в том числе гликозаминогликаны. Дело, очевидно, в том, что каждый из тканевых биополимеров действует в ткани не сам по себе, а в составе сложной биологической структуры высшего порядка — молекулярной архитектоники ткани.

3. ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ АНАЛОГОВ КОМПАКТНОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ

Заполнение или замещение крупных дефектов длинных диафизарных костей человека пока еще представляет собой большие и непреодолимые трудности для травматологов-ортопедов

и хирургов. Тканевая и механическая несовместимость приводит к патологической перестройке используемых массивных костных трансплантатов [141]. Лучшие результаты наблюдаются при замещении расщепленными костными пластинками [142] или при использовании методики трансплантации с учетом механической совместимости костей донора и реципиента [143]. Одним из важнейших путей решения задачи следует считать использование искусственных аналогов кости — эндопротезов. В медицинской литературе описаны некоторые более или менее успешные наблюдения по восстановлению функции пораженных диафизарных отделов костей конечностей с применением искусственных материалов (табл. 4). Из ограниченного числа

Таблица 4

Клинические наблюдения эндопротезирования крупных дефектов костей человека при однократном наблюдении

Материал для протеза	Анатомическая локализация	Литература
Сплавы металлов		
Коррозионностойкая сталь	Локтевая кость — тотальная	[144]
»	То же	[145]
Титан	0,75 от длины плечевой кости	[146]
Титан	То же	[147]
Титан	Проксимальная треть бедренной кости	[148]
	Проксимальная треть плечевой кости	[148]
Сплав хром—кобальт—молибден	Дистальная треть бедренной кости	[149]
Армированные полимеры		
Пластмасса (Hostaform CR) с титановым центральным стержнем	0,7 проксимального отдела плечевой кости	[150, 151]
Аморфные полимеры		
Акрилат	Дистальный отдел бедренной кости	[152]
	Проксимальный отдел бедренной кости	[153]
Полиэтилен	Проксимальный отдел плечевой кости	[148]
Керамика		
Cerosium	Средний отдел плечевой кости (удельные культя)	[154]

проведенных операций только в одном случае тотальный стальной эндопротез локтевой кости служил 33 года, после чего наступил усталостный его перелом [145]. Все остальные протезы в организме находились значительно меньшее время: от 4—6 ме-

сяцев до 5—6 лет. Основными причинами неудач были — биологическая несовместимость, потеря несущей способности протеза и снижение жесткости фиксации к материнской кости. В результате возникла ситуация, когда в практической хирургии и травматологии операции замещения крупных дефектов костей проводятся только в исключительных случаях и притом без какой-либо уверенности в благополучном отдаленном результате. К сожалению, пока следует признать справедливым мнение известного английского ортопеда Роафа [155], что при крупных дефектах большеберцовой кости человека (после травм, после удаления костных опухолей или гнойного расплавления кости) лучше сделать ампутацию, чем замещение кости эндопротезом из имеющихся доступных материалов.

Несмотря на широко проведенные эксперименты и изыскания, проблема создания искусственного аналога диафизарных костей человека остается далеко не решенной. В последние годы проводятся интенсивные исследования механических свойств анизотропных, конструкционных естественных биоматериалов — большеберцовой и бедренной кости человека (см. с. 181), изучаются характер и величина нагрузки на большеберцовую кость человека в условиях повседневной физиологической активности [156, 157]. Проведенные исследования позволили сформулировать более общие принципы построения эндопротеза кости, которые могут быть поставлены в основу при разработке нового материала или новых конструкций [158, 159].

3.1. Материалы для изготовления имплантатов

Все предложенные для имплантации материалы можно разделить на три большие группы: 1) металлы, 2) пластики, 3) керамика [160]. Кроме того, имеются более совершенные комбинированные конструкции — предполагаемые искусственные аналоги кости.

В каждой группе материалов только ограниченное количество их оказалось пригодными для целей замещения дефектов длинных трубчатых костей. В то же время следует подчеркнуть, что пока ни один из специально экспериментально созданных и изученных материалов или конструкций не использован в клинической практике.

Металлы. Примененные хирургами металлические эндопротезы оказались тяжелыми, трудносоединимыми с материнской костью. Кроме того, модуль упругости сталей, кобальта, титана на порядок выше модуля упругости кости. В связи с этим основное внимание было обращено на создание пористых материалов.

Основные преимущества пористых материалов: 1) более низкий модуль упругости; 2) более низкий удельный вес;

3) облегчение частичного срастания с окружающими тканями, в том числе с прилегающими отделами костного ложа.

Была разработана технология создания таких материалов, включающая: 1) прессование из порошка [161], 2) прессование мелких отрезков проволоки с последующим их спеканием под воздействием высокой температуры (1100—1300°) в вакууме [162—166].

В качестве исходных материалов были использованы: коррозионнотойкая сталь [161, 167], порошковый титан [161, 168—170], титан — в виде проволоки [162—166], патентованный сплав виталлиум в виде проволоки [166], сплав кобальта хрома [171], порошок кобальта [170].

Изучались возможности использовать пористый титан для покрытия поверхностей сплошных металлических конструкций [169, 172]. В зависимости от созданного уровня плотности механические свойства таких материалов значительно отличались между собой (табл. 5). Оптимальным вариантом прессо-

Таблица 5

**Предел прочности при сжатии пористого титана
(прессованный из порошка) [170]**

Плотность		Предел прочности σ^* , кгс/мм ²
г/см ³	% от теоретического	
2,94	65,3	2,31
3,15	69,9	3,99
3,32	73,8	5,46
4,00	88,9	10,70
4,21	93,5	19,50

ванного титана оказался материал с пористостью около 75%, и удельным весом 3,4 [170].

В 1971 году был запатентован [173] сплав титана и циркония (1:1 по весу). Такой сплав обеспечивал высокую устойчивость нового материала к коррозии и главное — модуль упругости его был близок к модулю упругости кости. Аналогичными преимуществами обладали прессованные и сплавленные материалы из металлической проволоки толщиной 0,19—0,3 мм [162—166]. Упругая относительная деформация этого материала составляла 2—4%, а модуль упругости после предварительного нагружения порядка 300 кгс/мм². Пористая поверхность материала с отверстиями диаметром 170—350 мкм обеспечивала достаточно хорошее сцепление с костью. В то же время и материал, и имплантат по своей структуре и ряду механических свойств были очень далеки от естественного биополимера — компактной костной ткани.

3.1.1. Пластики и композиционные материалы

Чистые полимерные материалы из-за низкой прочности и малого модуля упругости вряд ли найдут применение для замещения крупных костей. Описанные попытки использовать полиэтилен [148] или полиакрилаты [153] раньше или позже кончались неудачами. Поэтому большое внимание было уделено пористым модификациям некоторых материалов: полипропилена [174], полиэтилена [174, 175], полиоксиэтилметакрилата [176], поливинилхлорида [177, 178], полиуретана (патентованное название «костомер») [179], чтобы выявить возможности применения их для частичного замещения краевых дефектов костей и обеспечения сращения их с окружающими тканями. Многообещающим может оказаться композиционный материал из эпоксидной смолы с графитом или кварцем в качестве наполнителя [180]. Модуль упругости этого материала близок к модулю упругости кости, однако более подробная информация о нем отсутствует. На Киевском протезном заводе разработан способ изготовления протеза кости из пластизоля путем вспенивания и повторной термообработки [181]. Наиболее совершенной разработкой среди патентованных протезов кости из этой группы материалов пока является предложение [182]. Протез выполнен из более жесткого центрального упрочняющего элемента (из силиконового каучука) и пропитанного эластомером волокнистого тканевого покрытия из дакронового вельюра. Поверхность эндопротеза пористая и имеет также средства крепления к материнской кости, однако его практическое применение в медицинской литературе еще не описано. Хотя протез предназначен для замещения костей, несущих нагрузку, следует отметить, что его жесткость и модуль упругости значительно ниже этих же материалов для компактной кости.

Исследовались возможности применения полимеров арми-

Таблица 6

Механические и физические свойства некоторых армирующих материалов [185]

Материал	Прочность при растяжении σ^* , кгс/мм ²	Модуль упругости E , кгс/мм ²	Диаметр волокон, мкм	Плотность, г/см ³
Стекловолокно — E	350	7 350	10	2,55
Стекловолокно — S	455	8 820	10	2,50
Кварц (SiO ₂)	595	7 350	10	2,19
Окись алюминия, корунд (Al ₂ O ₃)	210	17 500	25	3,15
Графит (Thornel 40)	143	24 500	5	1,51
Нитрид бора (BN)	140	9 100	7	1,90
Карбид бора (B ₄ C)	231	49 000	—	2,36
Карбид кремния (SiC)	252	42 700	76	4,09

рованных углеродными волокнами [183], смеси эпоксидной смолы с гипсом [184]. Возможные волокнистые материалы, которые могли бы быть использованы для усиления связующих, приведены в табл. 6 Однако некоторые из них (нитриды и карбиды бора) пока еще дороги и малодоступны.

3.1.2. Керамические эндопротезные материалы

Это большая группа материалов, которые отличаются высокой прочностью, химической и биологической инертностью, пористой структурой, но в то же время имеют серьезный недостаток — высокую хрупкость. Многочисленные исследования последних лет привели к созданию или отбору целого ряда как чистых керамических материалов, так и в виде тех или иных композиций, которые в будущем могут быть использованы не только в экспериментах на животных, но и в клинической практике. Механизм сцепления этих материалов с материнской костью рассматривается во многих исследованиях, выполненных при помощи растровой электронной микроскопии [186, 187], специализированной гистологической техники [168, 188—198], путем изучения микроциркуляции крови [188]. Из материалов наибольшее распространение получили корунд (Al_2O_3) [160, 186, 193, 194, 199—201], стеклокарбонат [168, 189, 202, 203], алюминат кальция [195, 200, 204—207], стеклокерамика [187, 190, 208], чистый углерод [195, 202], порцелан в комбинации с корундом [209]. Кроме перечисленных соединений, образующих стойкие или пассивные материалы, изучались соединения, которые в организме со временем могут быть заменены естественными тканями или подвергаться частичному рассасыванию или перестройке. Среди последних можно назвать эндопротез из прессованных кристаллов фторапатита [210], комплексные соединения оксида кальция и оксидов алюминия — $CaO \cdot Al_2O_3$; $12CaO \cdot 7Al_2O_3$; $3CaO \cdot Al_2O_3$ [204, 205], порозный фосфат кальция [211, 212]. По мнению Хулберта (1970) [213], наибольшие надежды следует возложить на окись алюминия, так как легко создать различные модификации этого материала, отличающиеся степенью пористости и прочности. Этот керамический материал имеет также высокую степень биологической совместимости с местными тканями и технологичен при изготовлении. При изгибе чистая окись алюминия выдерживает напряжение до 30 кгс/мм^2 , т. е. по этому параметру превышает сопротивляемость кости.

Излишнюю хрупкость керамики пытались уменьшить путем пропитывания более вязкими составляющими. Одним из таких материалов является «Cerosium» [214, 215] — окись алюминия, пропитанная эпоксидной смолой. Дальнейшие исследования [216] показали, что новый материал в течение 6 месяцев в организме теряет до 45% первоначальной прочности, он слиш-

ком мелкопористый и плохо сцепляется с окружающими тканями [185].

Разрабатывались также другие комбинации керамики с покрытием из композиционного материала [217] или с пропитыванием и последующей полимеризацией метилметакрилата [218—220]. Последняя комбинация является искусственной костью, запатентованной Комиссией по атомной энергии США.

3.2. Анизотропия механических свойств компактной костной ткани

Рассмотрим более подробно анизотропию механических свойств влажной компактной костной ткани длинных трубчатых костей нижних конечностей взрослого человека.

Экспериментально установленный нелинейный характер кривой деформирования костной ткани [221—224] указывает на непрерывное уменьшение ее жесткости и, тем самым, увеличение податливости при возрастании напряжения. Следовательно, компактную костную ткань в активном процессе нагружения необходимо рассматривать как нелинейный композиционный материал. Линейность кривых напряжения σ_{ii} — деформация ϵ_{ii} ($i=1, 2, 3$) можно принять только до такого уровня напряженного состояния, который составляет не более 15—20% разрушающего напряжения (рис. 7).

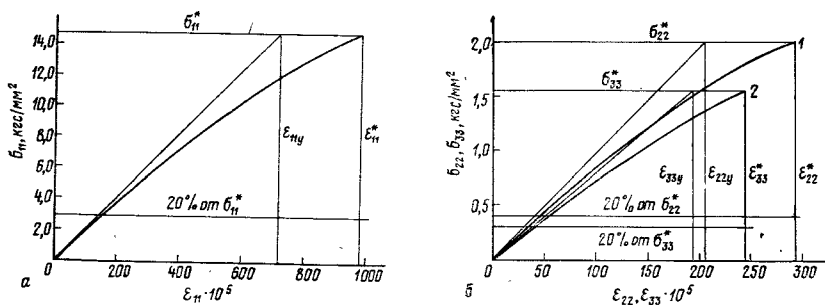


Рис. 7. Зависимость σ_{ii} — ϵ_{ii} при одноосном нагружении образцов костной ткани:

a —напряжение приложено вдоль оси x_1 ; b —напряжение приложено вдоль осей: 1— x_2 , 2— x_3 ; ϵ_{iiy} —упругая, ϵ_{ii}^* —максимальная относительная деформация кости; σ_{ii}^* —разрушающее напряжение.

Аналитически такую кривую, полученную при одноосном нагружении, можно описать посредством неполного тензорального полинома:

$$\epsilon_{ii} = a_{iiii}\sigma_{ii} + a_{iiii..ii}^{(2n+2)}\sigma_{ii}^n, \quad (i=1, 2, 3), \quad (5)$$

где a_{iiii} , $a_{iiii..ii}^{(2n+2)}$ — компоненты тензоров податливости

четвертого и $(2n+2)$ -го рангов соответственно; n — степень физической нелинейности материала. Зависимости подобной формы были приняты также для описания поперечных деформаций [225] и деформирования костной ткани при кручении [2].

Путем аппроксимации экспериментальных данных методом наименьших квадратов установлены степень нелинейности ($n=3$) и величина компонентов тензора податливости четвертого и восьмого рангов компактной костной ткани диафиза большеберцовых костей [1, 2, 225]. Их средние значения по поперечному сечению кости приведены в табл. 7 [226]. Индексы опре-

Таблица 7

Компоненты тензора податливости
компактной костной ткани человека [226]

Компонента тензора 4-го ранга	Величина компоненты, 10^{-3} (кгс/мм ²) ⁻¹	Компонента тензора 8-го ранга	Величина компоненты, 10^{-5} (кгс/мм ²) ⁻³
a_{1111}	53,42	$a_{11111111}$	0,7
a_{2222}	115,34	$a_{22222222}$	6,54
a_{3333}	142,10	$a_{33333333}$	13,64
a_{1122}	-16,40	$a_{11222222}$	-1,81
a_{1133}	-16,83	$a_{11333333}$	-6,62
a_{2211}	-16,40	$a_{22111111}$	-0,029
a_{2233}	-71,74	$a_{22333333}$	-8,87
a_{3311}	-16,90	$a_{33111111}$	-0,034
a_{3322}	-69,32	$a_{33222222}$	-2,69
a_{1212}	38,4	$a_{12121212}$	0,213
a_{2323}	80,7	$a_{23232323}$	0,410
a_{3131}	67,6	$a_{31313131}$	0,153

делены согласно принятой системе координат, в которой ось x_1 направлена вдоль продольной оси кости, ось x_2 проведена по касательной, а ось x_3 — к центру тяжести поперечного сечения кости. Все оси взаимно перпендикулярны.

Следует отметить, что в литературе существует весьма обширный экспериментальный материал по исследованию механических свойств компактной костной ткани человека (см., например, обзоры [227—234]). Однако, анализ этого материала дает возможность получить представление о поведении костной ткани при ее нагружении только вдоль продольной оси кости. Изучение костной ткани длинных трубчатых костей человека при нагружении вдоль осей x_2 и x_3 представляет большие технические трудности, так как оно связано с испытанием миниатюрных образцов. Поэтому так мало работ по исследованию анизотропии механических свойств костной ткани.

Результаты испытаний обычно приводятся в технических постоянных материала (модули упругости и сдвига, коэффициенты поперечной деформации и т. д.), которые связаны следую-

щим образом с компонентами тензора податливости:

$$E_{ii} \equiv E_i = \frac{1}{a_{iiii}}; \quad \nu_{ij} = -\frac{a_{jjii}}{a_{iiii}}, \quad G_{ij} = \frac{1}{4a_{ijij}};$$

$$E_{ii}^{\text{сек}} \equiv E_i^{\text{сек}} = [a_{iiii} + a_{iiii...ii}^{(2n+2)} \sigma_{ii}^{n-1}]^{-1};$$

$$\nu_{ij}(\sigma_{ii}) = -\frac{a_{jjii} + a_{jjii...ii}^{(2n+2)} \sigma_{ii}^{n-1}}{a_{iiii} + a_{iiii...ii}^{(2n+2)} \sigma_{ii}^{n-1}}; \quad (6)$$

$$G_{ij}^{\text{сек}} = \frac{1}{4} [a_{ijij} + 2^{n-1} a_{ijij...ij}^{(2n+2)} \sigma_{ij}^{n-1}]^{-1} \quad (i, j = 1, 2, 3; i \neq j).$$

Рассмотрим величины технических констант компактной костной ткани как анизотропной среды.

Модули упругости. Средние величины модулей упругости влажной компактной костной ткани диафиза костей взрослого человека представлены в табл. 8. Согласно [221, 235—237],

Таблица 8

Модуль упругости E_i (кгс/мм²) компактной костной ткани человека

Кость	Вид нагружения	E_1	E_2	E_3	Литература	
Большеберцовая	Растяжение	1872	876	704	[226]	
Бедренная, большеберцовая	Сжатие	± 105	± 80	± 79	[221]	
		885,9	427,5	383,9		
Бедренная	»	± 161	± 143	± 82	[235—237]	
		1710	850	870		
»	»	± 172	± 144	± 112	[238]	
»		1497,5	907,6	—		
Большеберцовая	Вибрационные испытания, частота 0,5—3,5 кгц	1999	1581	—	[239]	
		Прозвучивание ультразвуковым, частота 1670 кгц	3196	2054	1834	[226]
			± 180	± 140	± 172	

модули упругости в трансверсальной плоскости костей, т. е. в плоскости, перпендикулярной оси x_1 , одинаковы. При этом эксперименты были проведены при сжатии миниатюрных образцов костной ткани, а деформацию образцов измеряли как расстояние между сжимающими плитами испытательной машины. Известно, что такой способ измерений при испытании материалов не точен и приводит к существенному разбросу экспериментальных данных. В [1, 226, 240] приведены результаты исследований компактной костной ткани большеберцовой кости при растяжении. В этих экспериментах сперва прямоугольные

образцы прозвучивались ультразвуком по направлению всех трех осей кости, а далее обрабатывались на фрезерном станке до получения образцов с более тонкой рабочей частью. На последнюю наклеивали тензодатчики сопротивления (с базой 1 мм), при помощи которых во время растяжения измеряли деформацию. Таким путем удалось исключить неточности, вносимые в измерение деформации по расстоянию между зажимами, и уменьшить ошибку измерений. В результате статистической обработки экспериментальных данных установлено, что между модулями упругости, определенными вдоль всех трех осей кости, имеются статистически значительные различия [226]. Оказывается, что отношения модулей упругости E_2/E_3 и $E_{2(1670)}/E_{3(1670)}$ (индекс в скобках показывает, что модули установлены при прозвучивании костной ткани ультразвуком с частотой 1670 кГц) по всему поперечному сечению большеберцовой кости больше единицы (рис. 8). Следовательно, трансвер-

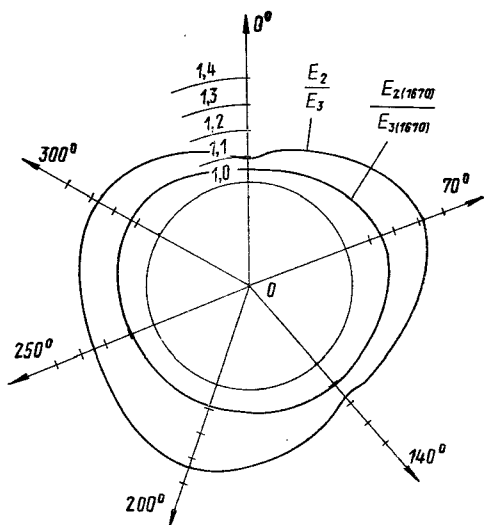


Рис. 8. Анизотропия модулей упругости в трансверсальной плоскости большеберцовой кости; 0° — 300° — углы ориентации образцов в кости.

сальную плоскость кости нельзя рассматривать как плоскость изотропии механических характеристик.

Изменение модулей упругости при нагружении костной ткани характеризуется секущим модулем упругости $E_i^{\text{сек}}$ (см. уравнение (6)). В процессе нагружения секущие модули упругости понижаются [1, 224]. В момент разрушения, т. е. при $\sigma_{\langle ii \rangle} = \sigma_{\langle ii \rangle}^*$ ($\sigma_{\langle ii \rangle}^*$ — разрушающее напряжение), $E_1^{\text{сек}} =$

$= 1538 \text{ кгс/мм}^2$, $E_{2\text{сек}} = 769 \text{ кгс/мм}^2$ и $E_{3\text{сек}} = 625 \text{ кгс/мм}^2$, что соответственно на 17,8; 11,3 и 11,2% ниже начальных модулей упругости E_1 , E_2 и E_3 (определенных при $\sigma_{\langle ii \rangle} = 0$; по индексам в угловых скобках суммирования нет). Характерно, что анизотропия модулей упругости сохраняется как в процессе нагружения, так и в момент разрушения компактной костной ткани [1].

Коэффициенты поперечной деформации. Первые работы, где изложены данные исследований поперечных деформаций компактной костной ткани как анизотропной среды, были опубликованы только в начале 70-х годов [225, 226, 235—237]. Величины экспериментально установленных коэффициентов поперечной деформации представлены в табл. 9. Между значениями

Таблица 9

Коэффициенты поперечной деформации компактной костной ткани человека

Кость	Вид нагружения	μ_{12}	μ_{21}	μ_{23}	μ_{32}	μ_{31}	μ_{13}	Литература
Большеберцовая Бедренная »	Растяжение	0,307 $\pm 0,026$	0,142 $\pm 0,013$	0,622 $\pm 0,057$	0,488 $\pm 0,044$	0,119 $\pm 0,011$	0,315 $\pm 0,029$	[225]
	Сжатие	0,50 $\pm 0,045$	0,25 $\pm 0,015$	—	0,05	—	—	[235—236]
	»	0,26 $\pm 0,023$	0,13 $\pm 0,014$	—	0,32 $\pm 0,044$	—	—	[237]

коэффициентов, определенных нагружением ткани вдоль осей x_1 , x_2 и x_3 кости, имеются статистически значительные различия [226, 235].

Изменение аналитически установленных коэффициентов поперечной деформации в процессе нагружения в [225] описывается уравнением

$$\mu_{ji}^{\text{ан}}(\sigma_{jj}) = \mu_{ij}(\sigma_{ii}) \frac{E_j^{\text{сек}}}{E_i^{\text{сек}}} + [a_{jjii\dots ii}^{(2n+2)} - a_{iijj\dots jj}^{(2n+2)}] \sigma_{ii}^{n-1} E_j^{\text{сек}} \quad (i, j = 1, 2, 3). \quad (7)$$

При $\sigma_{\langle ii \rangle} = 0$ $\mu_{ji}^{\text{ан}} = \mu_{ji}^{\text{ан}}(\sigma_{jj})$ и уравнение (7) переходит в $\mu_{ji}^{\text{ан}} = \mu_{ij} E_j / E_i$. В начале нагружения были получены следующие коэффициенты поперечной деформации: $\mu_{21}^{\text{ан}} = 0,143$, $\mu_{32}^{\text{ан}} = 0,487$ и $\mu_{13}^{\text{ан}} = 0,315$.

Для характеристики поведения физически нелинейного ортотропного материала в процессе нагружения введен приведенный коэффициент поперечной деформации [225], определенный при одном и том же уровне напряжения ($\sigma_{11} = \sigma_{22} = \sigma_{33} = \sigma_{\langle ii \rangle}$):

$$\mu_0(\sigma_{\langle ii \rangle}) = \frac{\mu_{12}(\sigma_{11}) + \mu_{13}(\sigma_{11})}{E_1^{\text{сек}}} + \frac{\mu_{23}(\sigma_{22}) + \mu_{21}(\sigma_{22})}{E_2^{\text{сек}}} + \frac{\mu_{31}(\sigma_{33}) + \mu_{32}(\sigma_{33})}{E_3^{\text{сек}}} \cdot (8)$$

$$2 \left(\frac{1}{E_1^{\text{сек}}} + \frac{1}{E_2^{\text{сек}}} + \frac{1}{E_3^{\text{сек}}} \right)$$

Величины аналитических и приведенных коэффициентов поперечной деформации близки к экспериментально установленным значениям коэффициентов как в начале нагружения, так и в процессе деформирования. С увеличением нагрузки коэффициенты поперечной деформации увеличиваются и их анизотропия

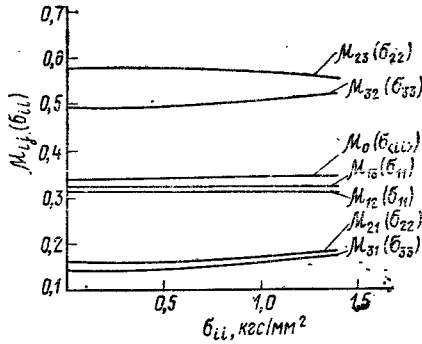


Рис. 9. Изменение коэффициентов поперечной деформации компактной костной ткани при нагружении [225]

сохраняется (рис. 9). Исключением являются только коэффициенты $\mu_{23}(\sigma_{22})$, которые уменьшаются. Значения экспериментально определенных коэффициентов поперечной деформации компактной костной ткани большеберцовой кости согласуются с ограничением [241]:

$$|\mu_{ij}| \leq \sqrt{\frac{E_i}{E_j}} \text{ и } \mu_{12}\mu_{23}\mu_{31} \leq 0,05.$$

При $\sigma_{<ii>} = 0$ для компактной ткани

$$\mu_{12}\mu_{23}\mu_{31} = 0,022.$$

Коэффициенты поперечной деформации $\mu_{ij}(\sigma_{ii})$ физически нелинейного материала не отражают величины затраченной энергии, но дают представление лишь о конечных значениях поперечной и продольной деформации при данных уровнях напряжения. Однако различные материалы могут достигнуть одного и того же напряженно-деформированного состояния с затратой разного количества энергии. Поэтому для характеристики степени поперечного деформирования физически нелинейного ортотропного материала вводится параметр $\bar{\mu}_{ij}(\sigma_{ii})$ [225], который при данном уровне напряжения определяется соотношением площадей на диаграмме работы материала при дефор-

мировании в поперечном и продольном направлении:

$$\bar{\mu}_{ij}(\sigma_{ii}) = \frac{\sigma_{ii}\varepsilon_{jj} - \int_0^{\sigma_{ii}} \varepsilon_{jj} d\sigma_{ii}}{\sigma_{ii}\varepsilon_{ii} - \int_0^{\sigma_{ii}} \varepsilon_{ii} d\sigma_{ii}}, \quad (9)$$

что в технических постоянных имеет следующий вид:

$$\bar{\mu}_{ij}(\sigma_{ii}) = \frac{\mu_{ij} \frac{\mu_{ij}(\sigma_{ii})}{\mu_{ij}} - \frac{(n-1)E_i^{cek}}{2nE_i}}{1 - \frac{(n-1)E_i^{cek}}{2nE_i}}, \quad (10)$$

где

$$\mu_{ij} = \mu_{ij}(\sigma_{ii})|_{\sigma=0}.$$

При рассматриваемом уровне напряжения σ_{11} площадь под кривой $\sigma_{11} - \varepsilon_{11}$ характеризует затраченную удельную энергию деформирования U_{11} . При той же величине σ_{11} имеется площадь также под кривой $\sigma_{11} - (-\varepsilon_{22})$, однако эта площадь не имеет прямого энергетического смысла. Ее условно можно рассматривать как фиктивную удельную энергию деформирования, затраченную на изменение поперечных размеров образца при продольном нагружении.

Экспериментально определенные при различных напряжениях значения параметров поперечной деформации компактной костной ткани большеберцовой кости приведены в табл. 10.

Таблица 10

Параметры $\bar{\mu}_{ij}(\sigma_{ii})$ кости при различном напряжении

Обозначения	Напряжение, кгс/мм ²					Предел прочности σ^* , кгс/мм ²
	0	1,0	1,4	7,0	10,0	
$\bar{\mu}_{12}(\sigma_{11})$	0,300	0,300	0,306	0,316	0,333	0,359
$\bar{\mu}_{21}(\sigma_{22})$	0,127	0,133	0,141	—	—	0,144
$\bar{\mu}_{23}(\sigma_{22})$	0,611	0,584	0,559	—	—	0,546
$\bar{\mu}_{32}(\sigma_{33})$	0,482	0,522	—	—	—	0,538
$\bar{\mu}_{31}(\sigma_{33})$	0,098	0,177	—	—	—	0,196
$\bar{\mu}_{13}(\sigma_{11})$	0,307	0,307	0,307	0,319	0,334	0,353

С увеличением нагрузки все параметры также увеличиваются, за исключением $\bar{\mu}_{23}(\sigma_{22})$, который уменьшается. Анизотропия параметров поперечной деформации сохраняется как в начале нагружения, так и в процессе деформирования, кроме $\bar{\mu}_{12}(\sigma_{11})$

и $\bar{\mu}_{13}(\sigma_{11})$ между которыми различий нет, и параметров $\bar{\mu}_{23}(\sigma_{22})$ и $\bar{\mu}_{32}(\sigma_{33})$, между которыми в начале нагружения имеется существенное различие, а при разрушении — различия нет.

Модуль сдвига. В работах [2, 226, 240, 242] установлена анизотропия экспериментально определенных модулей сдвига компактной костной ткани большеберцовой кости, а в работах [235—237] — анизотропия модулей сдвига, рассчитанных теоретически (табл. 11). Между величинами модулей сдвига G_{12} , G_{13}

Таблица 11

Модули сдвига G_{ij} (кгс/мм²) компактной костной ткани человека

Кости	Способ определения или расчета	G_{12}	G_{13}	G_{23}	Литература
Бедренная	Теоретический расчет по сжатию	—	450	415	[235]
»	То же	—	515	330	[237]
Большеберцовая	Кручение	650 ± 57	370 ± 28	310 ± 25	[226]
»	Прозвучивание ультразвуком, частота 450 кгц	476 ± 40	474 ± 45	345 ± 18	[242]
»	То же	531 ± 32	370 ± 30	343 ± 22	[226]

и G_{23} установлены статистически значимые различия [225]. В процессе деформирования модули сдвига уменьшаются, но степень анизотропии сохраняется [2].

На существенную анизотропию механических свойств компактной костной ткани указывают величины таких мало изученных характеристик костной ткани, как удельная энергия деформирования и модуль объемной деформации.

Удельная энергия деформирования. Эта характеристика показывает затраченную в процессе деформирования энергию, отнесенную на единицу объема образца. Для физически нелинейного материала, каким является компактная костная ткань, удельная энергия деформирования, затраченная при продольном нагружении, определяется по зависимости [1]

$$U_{ii} = \sigma_{ii}^2 \left[\frac{1}{2} a_{iiii} + \frac{n}{n+1} a_{iiii\dots ii} \sigma_{ii}^{n-1} \right] \quad (i=1, 2, 3). \quad (11)$$

При сдвиге удельная энергия деформирования определяется по зависимости [2]

$$U_{ij} = 2\sigma_{ij}^2 \left[a_{ijij} + \frac{2^n n}{n+1} a_{ijij\dots ij} \sigma_{ij}^{n-1} \right] \quad (12)$$

($i, j=1, 2, 3; i \neq j$).

Удельная энергия деформирования компактной костной ткани большеберцовой кости при разрушающей растягивающей

нагрузке, приложенной вдоль оси x_1 кости, составляет $6130 \cdot 10^{-5}$ кгс/мм² [1]. Из-за меньших пределов прочности по направлениям x_2 и x_3 , удельная энергия деформирования U_{22}^* и U_{33}^* , затраченная на разрушение образцов, меньше по сравнению с U_{11}^* ($U_{22}=220 \cdot 10^{-5}$ кгс/мм²; $U_{33}^*=150 \cdot 10^{-5}$ кгс/мм²).

Модуль объемной деформации. Для характеристики сжимаемости компактной костной ткани удобно пользоваться модулями объемной деформации или коэффициентами сжимаемости (обратная величина модулю объемной деформации) [225, 226, 235, 237, 243].

Модуль объемной деформации при одноосном нагружении K_i ($i=1, 2, 3$) характеризует, какое должно быть напряжение вдоль оси, чтобы объем образца изменился на 100% [225].

$$K_i = [a_{iiii} + a_{jjii} + a_{kkii} + (a_{iiiiii} + a_{jjjjii} + a_{kkkkii}) \sigma_{ii}^2]^{-1} \quad (i, j, k=1, 2, 3). \quad (13)$$

Наибольшее изменение объема компактной костной ткани большеберцовой кости происходит при нагружении растяжением образцов вдоль оси x_3 , так как модуль K_3 наименьший ($K_1=4949$ кгс/мм²; $K_2=3390$ кгс/мм²; $K_3=1831$ кгс/мм²) [225, 243]. В процессе нагружения модуль K_i уменьшается: например, K_2 в момент разрушения понижается на 22,6% по сравнению с величиной K_2 в начале нагружения.

Модуль объемной деформации при всестороннем нагружении K показывает, какая должна быть величина гидростатического давления, чтобы объем образца изменился на 100%. Для компактной костной ткани в начале нагружения модуль K можно определить на основе данных о сжимаемости при одноосном нагружении из зависимости [243]:

$$K^{-1} = K_1^{-1} + K_2^{-1} + K_3^{-1}. \quad (14)$$

Среднее значение K для компактной костной ткани большеберцовой кости при растяжении равно 950 кгс/мм² [226, 243].

При сжатии компактной костной ткани диафиза бедренной кости получены следующие модули объемной деформации [235]: $K=620$ кгс/мм²; $K_1=\infty$; $K_2=K_3=1240$ кгс/мм². Значение $K_1=\infty$, по мнению авторов, указывает на постоянство объема компактной костной ткани при нормальной функциональной нагрузке, что, правда, отличается от данных других авторов [243—245].

Анизотропия разрушающих напряжений для компактной костной ткани изучена недостаточно (табл. 12), несмотря на то, что испытанию прочностных характеристик костной ткани посвящен ряд интересных работ [246—251 и др.].

Разрушающее напряжение при растяжении и сжатии. При экспериментальных исследованиях компактной костной ткани большеберцовой кости установлено, что анизотропия прочности

Таблица 12

Разрушение напряжения σ_{ii}^* (кгс/мм²) компактной костной ткани человека

Кость	Вид нагружения	σ_{11}^*	σ_{22}^*	σ_{33}^*	Литература
Большеберцовая	Растяжение	9,67±2,74	1,0±0,29	—	[250]
	»	8,88±2,89	1,34±0,70	1,54±0,41	[251]
	»	13,1±1,22	1,73±0,17	1,32±0,14	[1,226]
Бедренная	»	13,6±1,28	3,20±0,50	—	[237]
	»	29,2±2,18	15,7±0,31	16,7±0,78	[235—237]
Большеберцовая	Сжатие	13,36±2,28	10,78±1,97	11,94±3,23	[221]

при растяжении значительно выше ($\sigma_{11}^*/\sigma_{22}^*=7,58$; $\sigma_{11}^*/\sigma_{33}^*=9,85$), чем при сжатии ($\sigma_{11}^*/\sigma_{22}^*=1,37$; $\sigma_{11}^*/\sigma_{33}^*=1,52$) [226]. Средние показатели анизотропии прочности в трансверсальной плоскости большеберцовой кости при растяжении $\sigma_{22}^*/\sigma_{33}^*=1,3$, а при сжатии $-\sigma_{22}^*/\sigma_{33}^*=1,1$. Это свидетельствует о существенной анизотропии прочности компактной костной ткани, что особенно выражено при растяжении. Если рассматривать отношение разрушающего напряжения, установленного при сжатии к разрушающему напряжению, выявленному при растяжении как показатель способности структуры материала сопротивляться механическим нагрузкам, то для компактной костной ткани большеберцовой кости: $\sigma_{11}^{*сж}/\sigma_{11}^{*раст}=1,27$; $\sigma_{22}^{*сж}/\sigma_{22}^{*раст}=7,96$; $\sigma_{33}^{*сж}/\sigma_{33}^{*раст}=7,06$.

Максимальные деформации при растяжении и сжатии. Между значением деформации ϵ_{11}^* и значениями деформаций ϵ_{22}^* и ϵ_{33}^* установлено статистически значащее различие [226, 235] (табл. 13). Не установлено статистически значащих различий.

Таблица 13

Максимальные относительные деформации ϵ_{ii}^* (%) компактной костной ткани человека

Кость	Вид нагружения	ϵ_{11}^*	ϵ_{22}^*	ϵ_{33}^*	Литература
Большеберцовая	Растяжение	0,858±0,088	0,230±0,027	0,213±0,022	[1, 226]
Бедренная	Сжатие	2,8±0,09	4,3±0,43	5,0±0,61	[235]

между величинами максимальных деформаций растяжения и сжатия в трансверсальной плоскости и бедренной и большеберцовой костей. Отношения $\epsilon_{ii}^{*сж}/\epsilon_{ii}^{*раст}$ для компактной костной ткани следующие ($\epsilon_{ii}^{*сж}$ — по работе [235], а $\epsilon_{ii}^{*раст}$ — по работе [1]: $\epsilon_{11}^{*сж}/\epsilon_{11}^{*раст}=3,3$; $\epsilon_{22}^{*сж}/\epsilon_{22}^{*раст}=18,7$; $\epsilon_{33}^{*сж}/\epsilon_{33}^{*раст}=$

=23,8). Если рассматривать эти отношения как показатели способности структуры материала сопротивляться деформациям, то можно предположить, что компактная костная ткань разрушается при достижении предельных деформаций.

Пределы прочности при кручении. При кручении образцов круглого поперечного сечения разрушение материала происходит от одновременного воздействия двух касательных напряжений. При кручении компактной костной ткани вокруг оси x_1 действуют напряжения σ_{12}^* и σ_{13}^* ; вокруг оси x_2 — σ_{23}^* и σ_{21}^* , а вокруг x_3 — σ_{31}^* и σ_{32}^* [2]. Однако существующие методы экспериментального исследования пока не позволяют различать, которая из двух величин касательных напряжений достигла своего предела. Поэтому для характеристики прочности компактной костной ткани при кручении вокруг оси i ($i=1, 2, 3$), можно пользоваться величиной τ_i^* . Анизотропия прочности при кручении компактной костной ткани исследована в работах [2, 226, 252]. По [226] для компактной костной ткани большеберцовой кости человека $\tau_1^* = 9,08 \pm 0,74$ кгс/мм²; $\tau_2^* = 6,49 \pm 0,88$ кгс/мм²; $\tau_3^* = 6,41 \pm 0,65$ кгс/мм². Между величинами τ_1^* и τ_2^* , τ_3^* установлены статистически значащие различия; между значениями τ_2^* и τ_3^* различий не установлено. Характерно, что величина $\tau_1^* = 9,08$ кгс/мм² близка к величине максимального напряжения сдвига $\sigma_{12}^* = 9,82$ кгс/мм² (определен при кручении стержня прямоугольного поперечного сечения).

Показатели анизотропии прочности при кручении $\tau_1^*/\tau_2^* = 1,40$ и $\tau_1^*/\tau_3^* = 1,42$ близки к показателям анизотропии прочности, установленных при сжатии $\sigma_{11}^*/\sigma_{22}^* = 1,38$; $\sigma_{11}^*/\sigma_{33}^* = 1,50$, но значительно ниже показателей, определенных при растяжении ($\sigma_{11}^*/\sigma_{22}^* = 7,57$; $\sigma_{11}^*/\sigma_{33}^* = 9,92$) [226].

Максимальная деформация сдвига. При кручении образцов круглого поперечного сечения вокруг каждой из осей x_1 , x_2 и x_3 установлена анизотропия максимальных деформаций сдвига компактной костной ткани большеберцовой кости: $\gamma_{12}^* = 0,0449$ рад; $\gamma_{23}^* = 0,0471$ рад; $\gamma_{31}^* = 0,0333$ рад [2]. γ_{23}^* на 4,7% выше γ_{12}^* и на 29,3% выше γ_{31}^* , что указывает на значительно меньшую анизотропию максимальных деформаций сдвига, чем это имеет место для максимальных деформаций разрушения при растяжении.

Параметры сопротивляемости разрушению. Для более полной характеристики разрушения компактной костной ткани введены параметры [253]:

$$\eta_{ii}^* = \frac{U_{ii}^*}{\sigma_{ii}^*} = \sigma_{ii}^* \left[\frac{1}{2} a_{iii} + \frac{n}{n+1} a_{iii \dots ii}^{(2n+2)} \sigma_{ii}^{n-1} \right],$$

$$\eta_{ij}^* = \frac{U_{ij}^*}{\sigma_{ij}^*} = 2\sigma_{ij}^* \left[a_{ij;j} + \frac{2n}{n+1} a_{ijj \dots ij}^{(2n+2)} \sigma_{ij}^{n-1} \right]$$

($i, j = 1, 2, 3; i \neq j$).

(15)

С физической точки зрения параметр сопротивляемости разрушению можно интерпретировать как относительную максимальную деформацию, которая, будучи умноженной на величину разрушающего напряжения, при которой она установлена, определяет затраченную удельную энергию деформирования.

Параметр сопротивляемости разрушению при растяжении η_{ii}^* для компактной костной ткани большеберцовой кости зависит от направления нагружения [1]: $\eta_{11}^* > \eta_{22}^* > \eta_{33}^*$ (их средние величины по поперечному сечению диафиза кости равны $476 \cdot 10^{-5}$; $125,7 \cdot 10^{-5}$ и $112,5 \cdot 10^{-5}$ соответственно).

Из вышеизложенного следует, что компактная костная ткань длинных трубчатых костей человека является физически нелинейным сжимаемым биополимерным материалом с классом симметрии не выше ортотропии. Значения прочностных характеристик также свидетельствуют о существенной анизотропии костной ткани. Предполагается, что анизотропия механических свойств компактной костной ткани является следствием функциональной адаптации к нормальным физиологическим условиям и должна учитываться при создании синтетических аналогов компактной костной ткани человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кнетс И. В., Саулгозис Ю. Ж., Янсон Х. А. «Мех. полимеров», 1974, № 3, 501—506.
2. Кнетс И. В., Пфафрод Г. О., Саулгозис Ю. Ж., Лайзан Я. Б., Янсон Х. А. «Мех. полимеров», 1973, № 5, 911—918.
3. Князев М. Д. «Хирургия», 1973, № 8, 29—36.
4. Вихерт А. М., Седов К. Р., Соколова Р. М. «Cor et vasa», 1970, 12, № 1, 11—23.
5. Захарова Г. Н., Лосев Р. З., Фролов Е. И., Гаврилов В. А. В кн.: Первая Всесоюзная конф. сердечно-сосудистых хирургов. М., 1975, с. 116—118.
6. Лыткин М. И., Коломиец В. П. Острая травма магистральных кровеносных сосудов. Л., «Медицина», 1973.
7. Князев М. Д., Белорусов О. С., Шабалин А. Я. В кн.: Первая Всесоюзная конф. сердечно-сосудистых хирургов. М., 1975, с. 102—105.
8. Harrison I. H. «Amer. J. Surg.», 1958, 95, 16.
9. Szilagyí D. E., Rodriguez F. J., Smith R. J., Elliot J. P. «Arch. Surg.», 1970, 101, № 6, 721—733.
10. Курбангалеев С. М. «Вест. ин-та хирургии им. Грекова», 1971, 106, № 3, 63—66.
11. Добрава Н. Б. Аллопластика при реконструктивных операциях на сердце и сосудах. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1967.
12. Newman D. L., Gosling R. G., King D. H., Bowden N. L. R. «J. Surg. Res.», 1972, 13, № 2, 63—66.
13. Buxton V. F., Wukasch C., Martin C., Liebig W. J., Hallman G. L., Cooley D. A. «Amer. J. Surg.», 1973, 125, № 3, 288—293.
14. Benson J. R., Wheelen T. J., Cohen A., Spencer F. C. «Ann. Surg.», 1966, 163, 121—130.
15. Arndt J. O., Klauske J., Mersch F. «Pflügers Archiv», 1968, 301, № 3, 230—240.

16. Arndt J. O. «Arch. Kreislaufforsch.», 1969, 59, № 1—2, 153—197.
17. Arndt J. O., Kober G., Pflügers Archiv», 1970, 318, 130—146.
18. Arndt J. O., Stegall H. F., Wicke H. J. «Circul. Res.», 1971, 28, № 6, 693—704.
19. Gozna E. R., Marble A. E., Holland J. G., Shaw A. J. In: Abstracts of contributed papers IV internationale congress of biophysics. Bd. 4. M., 1972, p. 178—179.
20. Gozna E. R., Marble A. E., Shaw A. J., Winter D. A. «Can. J. Surg.», 1972, 15, 113—117.
21. Gozna E. R., Marble A. E., Shaw A. J., Winter D. A. «Cardiovasc. Res.», 1973, 7, № 2, 261—265.
22. Marble A. E., McDonald A. S., Holland J. G., Hilliard W., Miller C. H., Winter D. A. «Med. and Biolog. Eng.», 1973, № 1, 39—42.
23. Hokanson D. E., Strandness D. E. «Surg. Gynec. Obstet.», 1968, 127, № 1, 57—60.
24. Schultz R. D., Hokanson D. E., Strandness D. E. «Surg. Gynec. Obstet.», 1967, 124, № 6, 1267—1276.
25. Patel D. J., Mallos A. J., Fry D. L. «J. Appl. Physiol.», 1961, 16, № 2, 293—299.
26. Gozna E. R., Dolan F. G., Mason W., Marble A. E., Winter D. A. In: Proc. 24th Conf. on Eng. in Medicine and Biology, Las Vegas, 1971, p. 124.
27. Szilagyi D. E., Whitcomb J. G., Schenker W., Waibel P. «Surgery», 1960, 47, 55—73.
28. Paasche P. E., Kinley C. E., Dolan F. G., Gozna E. R., Marble A. E. «J. Biomechanics», 1973, 6, 253—259.
29. Tanaka Toshiyuki T., Fung Y. C. «J. Biomechanics», 1974, 7, № 4, 357—370.
30. Bergel D. H. «Lab. Pract.», 1961, 15, № 1, 45—49.
31. Bergel D. H. «J. Physiol.», 1961, 156, № 3, 458—469.
32. Patel D. J., Defreitas F. M., Greenfield J. C., Fry D. L. «J. Appl. Physiol.», 1963, 18, № 6, 1111—1117.
33. Dobrin P. B., Rovick A. A. «Amer. J. Physiol.», 1969, 217, № 6, 1644—1651.
34. Opatowski I. «J. Appl. Physiol.», 1967, 23, № 5, 772—778.
35. Crisp J. D. C. «Microvasc. Res.», 1968, 1, 35—37.
36. Hildebrandt J., Fukaya H., Martin C. J. «J. Biomechanics», 1969, 2, № 4, 463—467.
37. Hildebrandt J., Fukaya H., Martin C. J., «Biophys. J.», 1969, 9, № 5, 781—791.
38. Грин А., Адкинс Дж. Большие упругие деформации и нелинейная механика сплошной среды. М., «Мир», 1965.
39. Tickner E. G., Sacks A. H. «Biorheology», 1967, 4, № 4, 151—168.
40. Patel D. J., Fry D. L., «Circul. Res.», 1969, 24, № 1, 1—8.
41. Simon B. R., Kobayashi A. S., Strandness D. E., Wiederhielm C. «Trans. ASME», 1971, D93, № 2, 138—145. Discuss., 145—146.
42. Simon B. R., Kobayashi A. S., Strandness D. E., Wiederhielm C. A. «Circul Res.», 1972, 30, № 4, 491—500.
43. Wolinsky H., Glagov S. «Circul. Res.», 1964, 14, № 5, 400—413.
44. Wolinsky H., Glagov S. «Circul. Res.», 1967, 20, 99—111.
45. Carew T. E., Vaishnav R. N., Patel D. J. «Circul. Res.», 1968, 23, № 1, 61—68.
46. Doyle J. M., Dobrin P. B. «J. Biomechanics», 1973, 6, 631—639.
47. Fry D. L. «Circulation», 1969, 40, (suppl. IV) 38.
48. Vaishnav R. N., Young J. T., Patel D. J. «Circul. Res.», 1973, 32, № 5, 577—583.
49. Касьянов В. А. «Мех. полимеров», 1974, № 5, 874—884.
50. Fung Y. C. «Amer. J. Physiol.», 1967, 213, № 6, 1532—1544.

51. Roach M. R., Burton A. C. «Can. J. Biochem. Physiol.», 1959, 37, 557—570.
52. Azuma T., Hasegawa M. «Japan. J. Physiol.», 1971, 21, № 1, 27—47.
53. Пуриня Б. А., Вилка Г. Л., Вилкс Ю. К., Касьянов В. А., Цедерс Э. Э. «Мех. полимеров», 1974, № 1, 129—136.
54. Arter J. T. In: Biomechanics. Its foundations and objectives. Eds Y. C. Fung, N. Perrone, M. Anliker. Prentice-Hall, Englewood cliffs, 1972, p. 217—235.
55. Herlihy J. T., Murphy R. A. «Circul. Res.», 1973, 33, № 3, 275—283.
56. Bocking J. K., Roach M. R. «Can. J. Physiol., Pharmacol.», 1974, 52, № 2, 153—157.
57. Hayashi K., Sato M., Handa H., Moritake K. «Experimental mechanics», 1974, 14, № 11, 440—444.
58. Вилкс Ю. К., Саулгозис Ю. Ж., Янсон Х. А. «Мех. полимеров», 1975, № 5, 911—916.
59. Иоффе И. Л., Черномашенцев А. Н., Ярцев Ю. А. «Тр. Саратовского мед. ин-та», 1971, 75 (92), 383—404.
60. Thomas E. D., Gresham R. B. «Surg. Forum», 1963, 14, 442—443.
61. Matthews L. S., Ellis D. «J. Biomechanics», 1968, 1, 65—71.
62. Learoud B. M., Taylor M. G. «Circul. Res.», 1966, 18, № 3, 278—292.
63. Петров А. П. «Экспер. хир. и анестезиол.», 1971, № 5, 24—25.
64. Ярцев Ю. А. «Мех. полимеров», 1975, № 4, 730—736.
65. Buddecke E. «Z. physiol. Chem.», 1960, 318, 33—54.
66. Kresse H., Filipovic I., Iserlon A., Buddecke E. «Angiologica», 1970, 7, 321—332.
67. Мошкин Е. А. Клинико-экспериментальное изучение упруговязких свойств и тонуса сосуда. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Л., 1955.
68. Мошкин Е. А. «Тр. Военно-мед. ордена Ленина акад. им. С. М. Кирова», 1958, 82, 50—59.
69. Мошкин Е. А. «Тр. Военно-мед. ордена Ленина Академии им. С. М. Кирова», 1958, 82, 60—65.
70. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Изд. 2-е. Л., Медгиз, 1963, с. 403.
71. Фанг Я. Ч. «Мех. полимеров», 1975, № 5, 850—867.
72. Remington J. W., «Amer. J. Physiol.», 1955, 180, № 1, 83—95.
73. Stacy R. W. In: Tissue elasticity. Ed. R. W. Remington, Washington, Amer. Physiol. Soc., 1957, p. 131—137.
74. Zalzman M., Stacy R. W., Randall J., Eberstein A. «Amer. J. Physiol.», 1954, 177, 299—302.
75. McWilliam J. A. «Proc. Roy. Soc.», 1962, 70, 109.
76. Bader H., Kapel E. «Z. Biol.», 1957, 109, 250.
77. Hardung V., Laszt L. «Nature», 1960, 187, 330.
78. Laszt L. «Angiologica», 1968, 5, № 1, 14—27.
79. Roy Ch. S. «J. Physiol. (London)», 1880, 3, 125—159.
80. Grafka J. «Amer. J. Physiol.», 1939, 125, 1—14.
81. Lawton R. W. «Circul. Res.», 1954, 2, 344—353.
82. Lawton R. W. «Circul. Res.», 1955, 3, 403—408.
83. Hardung V. «Helv. physiol. acta», 1953, 11, 194—211.
84. Peterson L. H., Jensen R. E., Parnell J., «Circul. Res.», 1960, 8, № 3, 622—639.
85. McDonald D. A. Blood flow in arteries. London, Edward Arnold Ltd., 1960, p. 146—176.
86. Arnold G., Harring I., Zech M. «G-I-T Fachzeitschrift für Laboratorium», 1974, 18, № 6, 627—630.
87. Пуриня Б. А., Вилка Г. Л., Киетс И. В. В кн.: «Тезисы докладов XII научной сессии НИИПК РСФСР», Ч. 2. Новосибирск, 1972, 218—219.
88. Пуриня Б. А., Касьянов В. А., Цедерс Э. Э., Вилка Г. Л. В кн.: «Всесоюзный симпозиум. Синтетические полимеры медицинского назначения». Ташкент, 1973, с. 61.

89. Пурия Б. А., Кнетс И. В., Касьянов В. А. «Мех. полимеров», 1975, № 1, 153—159.
90. Годлевска М. А. В кн.: «Биомеханика. Труды Рижского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии.» Вып. 13. Рига, 1975, с. 137—141.
91. Годлевска М. А. «Издв. АН ЛатвССР», 1975, № 5, (334) 93—99.
92. Хвиливцевская М. И. «Труды 8-го Всесоюзн. съезда терапевтов. Л., 1926, с. 371.
93. Greenfield J., Patel D. J., «Circulat. Res.», 1962, 10, 778—781.
94. Patel D. J., Janicki J. S., Carew T. E. «Circulat. Res.», 1969, 25, № 6, 765—799.
95. Patel D. J., Janicki J. S. «Circulat. Res.», 1970, 27, № 2, 149—158.
96. Doyle J. M., Dobrin P. B. «Microvascular Res.», 1971, 3, № 4, 400—415.
97. Бранков Г., Рачев А., Стойчев С. «Биомеханика (София)», 1974, № 1, 27—35.
98. Стойчев С., Петров В. «Биомеханика (София)», 1974, № 1, 36—45.
99. Синицын А. А. Дисс. канд. биол. наук. М., 1975, 165 с.
100. Синицын А. А., Лаврентьев В. В., Фирсов Н. Н. «Мех. полимеров», 1975, № 4, 711—721.
101. Vader H. «Circulat. Res.», 1967, 20, № 3, 354—361.
102. Goldman R. «J. Amer. Geriatr. Soc.», 1970, 18, № 10, 765—779.
103. Boughner D. R., Roach M. R. «Circulat. Res.», 1971, 29, 136—144.
104. Цедерс Э. Э., Пурия Б. А. «Мех. полимеров», 1975, № 2, 320—325.
105. Fung Y. C. In: VI^e Congress International de Rheologie, I^{er} Congres International de Biorheologie. Lyon, 1972, 1, 81.
106. Sharma M. G. Biomechanics symposium. Atlanta. 1973, 2, 17—21.
107. Цедерс Э. Э., Касьянов В. А., Пурия Б. А. «Мех. полимеров», 1974, № 3, 507—513.
108. Аничков Н. Н. В кн.: Частная патологическая анатомия. Вып. 2. М., 1940, 262—310.
109. Савич Г. А. «Уч. зап. 2-го Московск. мед. ин-та», 1951, № 2, 142—149.
110. Яровая И. М. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1972, 24 с.
111. Зотова Л. А. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1973, 25 с.
112. Stöhr Ph., von Möllendorf W., Goerttler K. Lehrbuch der Histologie. Jena, 1959.
113. Svejcar J., Prerovsky I., Linhart J. In: Metabolismus parietis vasorum. Praha, 1961, p. 881—884.
114. Frasher K. A. In: Biomechanics (Proc. Symp. ASMe), N. Y., 1969, p. 1—19.
115. Prerovsky I., Kruszewska E., Linhard J., Hlanova A. «Angiologica», 1969, 6, № 6, 354—361.
116. Zsoster T., Moore S., Keon W. «J. Appl. Physiol.», 1967, 22, № 3, 505—508.
117. Зотова Л. А., Синицын А. А., Чекарева Г. А., Думпе Э. П., Фирсов Н. Н. «Кардиология», 1973, 13, № 7, 116—121.
118. Rouginya V. A., Kasyanov V. A., Ceders E. E. In: Abstracts European Society of Cardiovascular Surgery. XXIII Congress Oslo, July 3-th—6th 1974, p. 100.
119. Иоффе И. Л., Черномашенцев А. Н., Ярцев Ю. А. В кн. «Биомеханика. Труды Рижского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии.» Вып. 13. Рига, 1975, с. 174—176.
120. Lundbrook J., Beale G. «Lancet», 1962, 1, 79—81.
121. Zsoster T., Cronin F. P., «Can. Med. Assoc. J.», 1966, 94, 1293—1297.
122. Prerovsky I., Linhart J., Dejdar R., Svejcar J., Krumi J., Vavrej V. «Rev. Czech. Med.», 1962, № 8, 171—178.
123. Бондарчук А. В. Заболевания периферических сосудов. Л., 1969, с. 519.
124. Лаврентьев В. В., Айвазов А. Б., Садов Б. Д. В кн.: Резина — конструкционный материал современного машиностроения. М., 1967, p. 251—256.

125. Hosoda I., Minoshima I. «Angiology», 1965, 16, № 6, 325—331.
126. Grant R. A. «J. Atheroscler. Res.», 1967, 7, № 6, 463—472.
127. Sumner D. S., Hokanson D. E., Strandness D. E. «Surg., Gyn., Obstet.», 1970, 130, 459—466.
128. Wagh P. V., Roberts B. I., White H. J., Read R. C. «Atherosclerosis», 1973, 18, № 1, 83—91.
129. Цедерс Э. Э., Слуцкий Л. И., Пуриня Б. А. «Мех. полимеров», 1975, № 4, 722—729.
130. Glagov S., Wolinsky H. «Nature», 1963, 199, 606—607.
131. Moczar M. «Arch. Biochem. Cosmetol.», 1970, № 123, 7—20.
132. Brown R. G., Button G. M., Smith J. T. «Biochem. et Biophys. acta», 1965, 101, № 2, 361—363.
133. Milch R. A. «Nature», 1966, 210, № 5040, 1041—1042.
134. Prerovsky I., Svejcar J., Kruml J., Linhart J. In: Metabolismus parietis vasorum. Praha, 1961, p. 892—894.
135. Hoeve C. A. J., Plory P. J. «J. Amer. Chem. Soc.», 1958, 80, № 24, 6523—6526.
136. Arter J. T., Rabinowitz M., Cummings D. H. «Circulat. Res.», 1966, 19, № 1, 104—121.
137. Arter J. T. «Circulat. Res.», 1967, 21, № 6, 901—918.
138. Зотова Л. А., Карпов Ф. Ф. Материалы научн. метод. конф. 2-го Московск. мед. ин-та. М., 1972, с. 141—144.
139. Пуриня Б. А., Слуцкий Л. И., Касьянов В. А., Цедерс Э. Э., Вилка Г. Л. «Мех. полимеров», 1974, № 2, 316—327.
140. Слуцкий Л. И., Пуриня Б. А., Касьянов В. А., Цедерс Э. Э. В кн.: Рефераты научных сообщений III Всесоюзного биохимического съезда. Том 2. Рига, 1974, 328.
141. Виноградова Т. П., Лаврищева Г. И. Регенерация и пересадка костей. М., Медицина, 1974, с. 246.
142. Волков М. В. В кн.: Труды I Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов. М., 1965, с. 414—418.
143. Калнберз В. К., Янсон Х. А., Закис Э. М. Авт. свидет. № 445419 от 18 IV 1973 г. Открытия изобретения, пром. образцы. товарные знаки, 1974, № 37, 11.
144. Nicod L. «Helv. chir. acta», 1945, 12, 331.
145. Тайар В. «Ортопед. травматол.», 1975, № 5, 6—11.
146. Poirier H. «J. Bone Jt. Surg.», 1968, 50—B, № 1, 158—160.
147. Seddon J., Scales J. «Lancet», 1949, 795.
148. Scales J., Duff-Barclay J., Jackson Burrows H. In: Biomechanics and Related Bioengineering Topics. Oxford, Pergamon Press, 1965, p. 205—239.
149. Aston J. N. «J. Bone Jt. Surg.», 1958, 40-B, № 3, 514—518.
150. Mathys R. «Act. traumatologie», 1973, 3, № 4, 253—257.
151. Mathys R. Isoelastic-Joints. Fabrik für Chirurgie-Instruments. (Schweiz). Technical Report.
152. Kraft G., Levinthal D. «J. Bone Jt. Surg.», 1954, 36-A, 368.
153. Creyssel J. (1963). Цит. по: «Lyon chir.», 1973, 69, № 3, 227—229.
154. Mooney V., Predecki P., Renning J., Gray J. «J. Biomed. Mater. Res.», 1972, № 1, 143—159.
155. Williams D., Roaf R. Implants in surgery. London, Philadelphia, Toronto, 1973, p. 598.
156. Kalnberzs V., Jansons H., Vilka G., Goldsteins I., Puritis Yu. Abstracts SICOT XIII World Congress, Copenhagen, 1975, 97—98.
157. Янсон Х. А. Биомеханика нижней конечности человека. Рига, Зинатне, 1975, с. 324.
158. Кнетс И. В., Янсон Х. А., Саулгозис Ю. Ж. В кн.: «Применение полимерных материалов в травматологии и ортопедии.» М., 1974, с. 21—22.

159. Janson H., Knets I., Saulgozis Yu. *Proceed. 7-th Annual Internat. Biomater. Symp., Clemson, 1975, (in press).*
160. Cini L., Paltrinieri M., Pizzoferrato A., Sandrolini S., Trentani C. «*Chir. org. movim.*», 1972, 60, № 4, 423—430.
161. Nilles J., Lapitsky M., «*Biomed., Mater. Res.*», 1973, 7, № 3, 63—84.
162. Galante J., Lemberg E., Rostoker W. «*Clinical Orthop.*», 1972, № 87, 303—310.
163. Galante J., Rostoker W., Lueck R., Ray R. «*J. Bone Jt. Surg.*», 1971, 53-A, № 1, 101—114.
164. Galante J., Rostoker W. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1973, 7, № 3, 43—61.
165. Galante J., Rostoker W. In: *Internal structural prostheses. National Academy of Sciences. Washington D. C., 1973, 58—67.*
166. Rostoker W., Galante J., Shen G. «*J. Testing Evaluation*», 1974, 2, № 2, 107—112.
167. Petersen C., Miles J., Clive S., Predecki P., Stephens J. «*J. Bone Jt. Surg.*», 1969, 51-A, 805.
168. Colette J., Niles J. L., Fry L. R. «*J. Bone Jt. Surg.*», 1971, 53-A, № 4, 799—800.
169. Hahn H., Polich W. «*J. Biomed. Mat. Res.*», 1970, 4, 571—577.
170. Hirschhorn J., McBeath A., Dusstoor M. «*J. Biomed. Mater. Res.*» 1972, № 1, 49—67.
171. Lueck R., Galante J., Rostoker W., Ray R. «*Surg. Forum*», 1969, 20, 456.
172. Pilliar R., Cameron H., Stapleton K., Macnab I. *Proceed. 26-th, ACEMB, Minneapolis, 1973, Paper № 164.*
173. Straumann R. Франц. пат. 2101599 (12.07.1971).
174. Cestero H., Salyer K., Toronto I. «*J. Biomed. Mater. Res. Sympos.*», 1975, № 6, 1—7.
175. Bagwell J., Klawitter J., Sauer B., Weinstein A. *Proceed. 6-th Annual Internat. Biomater. Symp., Clemson, 1974.*
176. Winter G. D. «*Proc. Roy. Soc. Med.*», 1970, 63, № 11, 1111—1115.
177. Struthers A. «*Reconstruct. Surg., Traumatol.*», 1955, 15, 274—289.
178. Bryan R., Jones J., Grindley J. «*Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*», 1958, 33, 453—457.
179. Mandarino M., Salvatore J. «*J. Bone Jt. Surg.*», 1959, 41-A, № 8, 1542.
180. Musikant S. In: *Proceed. Symposium on medical application of plastics. ACS Division on Polymer Chemistry and collid and surface Chemistry, Toronto, 1970, (цит. по [185]).*
181. Гусев Л. С., Гладштейн Р. Л., Матлина Н. А., Ваврушкин Ю. А., Сапожников М. Я. Авт. свид. № 380321 (19.05.71). Открытия изобретения промышленные образцы, товарные знаки, 1973, № 21, 17—18.
182. Stemmer A., Kahn P., Stubetad J. Пат. США 3683422 (16.06.1969).
183. Hastings G., Thuy N. *Proceed. 6-th Annual Internat. Biomater. Symp., Clemson, 1974.*
184. Gourley J., Arnold J. «*Amer. J. Veterinary Res.*», 1960, 1119.
185. Levine S. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1972, № 1, 5—16.
186. Andrian-Werburg H., Griss P., Krempien B., Heimke B. «*Z. Orthop.*», 1973, 111, 577—579.
187. Blencke B., Pfeil E., Brömer H. «*Z. Orthop.*», 1974, 112, 978—980.
188. Rhinenlander F., Rouweyha M., Milner J. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1971, 5, 81—112.
189. Stanitski C. L., Mooney V. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1973, 7, № 3, 97—108.
190. Piotrowski G., Hench L., Allen W., Miller G. «*J. Biomed. Mater. Res. Sympos.*», 1975, № 6, 47—61.
191. Beckham C., Greenlee T. Jr., Crebo A. «*Calc. Tiss. Res.*», 1971, 8, 165—171.

192. Richardson W., Hulbert S., Klawitter J. *Proceed. 6-th Annual Internat. Biomater. Symp.*, Clemson, 1974.
193. Geduldig D., Dörre E., Happel M., Lade R., Prussner P., Wilert H., Zichner L. *Abstracts AICOT XIII World Congress. Copenhagen, 1975*, 75.
194. Hulbert S., Cooke F., Klawitter J., Honard R., Sauer B., Moyle D., Skinner H. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1973, 7, № 3, 1—23.
195. Homsy Ch., Cain Th., Kessler F., Anderson M., King J. «*Clinical Orthop.*», 1972, № 89, 220—235.
196. Weinstein A. *Proceed. 7-th Annual Internat. Biomater. Symp.*, Clemmenson, 1975.
197. Griss P., Krempien B., Andrian-Werburg von H., Heimke G. *Proceed. 5-th Annual Biomater. Symp.*, Clemson, 1973.
198. Karbe E., Koster K., Kramer H., Heide H., Kling H., König R. *Proceed. 7-th Annual Internat. Sump.*, Clemson, 1975.
199. Heimke G., Büssler H., Andrian-Werburg H., Griss P., Krempien B. «*Ber. Dtsch. keram. Ges.*» (50 Kongress), 1973, 4—8.
200. Hall C. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1972, № 1, 1—4.
201. Hentrich R., Graves G., Stein H., Bajpai P. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1971, 5, 25—51.
202. Benson J. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1972, № 1, 41—47.
203. Bhaskar S., Brady J., Getter U., Grower M., Driskell T. «*J. Oral Surg.*», 1971, 32, 336.
204. Graves G. «*J. Biomech. Mater. Res. Sympos.*», 1975, № 6, 17—22.
205. Graves G., Hentrich R., Stein H., Bajpai P. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1972, № 1, 91—115.
206. Hulbert S., Klawitter J., Talbert C. In: *Research in dental and medical materials*. Ed. E. Korostoff. New York, London, 1969, 19—67.
207. Debrunner H., Eulenberger J. «*Akt. traumatologie*», 1974, 4, № 4, 277—280.
208. Hench L., Paschall H. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1973, 7, № 3, 25—42.
209. Riska E. «*Acta orthop. Scand.*», 1971, 42, 457—459.
210. Levitt S., Crayton Ph., Monroe E., Condrate R. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1969, 3, 683—684.
211. Driskell T. «*Med. Klin.*», 1972, 67, 1742 (information).
212. Driskell T., Hassler C., McCoy L. *Proceed. 26-th ACEMB, Minneapolis, 1973, Paper № 21.2*
213. Hulbert S., Young F., Mathews R., Klawitter J., Talbert C., Stelling F. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1970, 4, 433—456.
214. Smith L. «*Arch. Surg.*», 1963, 87, 653—661.
215. Smith L., Brown J., Irwin W. «*J. Bone Jt. Surg.*», 1964, 46-A, № 5, 1155.
216. Welsh R., Macnab J. «*J. Biomed. Mater. Res.*», 1972, № 1, 231—249.
217. Bortz S., Rechter H., Reynolds W., Bazell S. *Пат. США 3662405 (12.03.1969)*.
218. Auskern A. *Пат. США 3713860 (31.08.2970)*.
219. *Англ. пат. 1314468 (26.07.1971)*.
220. *Франц. пат. 2106242 (31.08.1971)*.
221. Dempster W. T., Liddicoat R. T. «*Amer. J. Anat.*», 1952, 93, № 3, 331—362.
222. Evans F. G., Lebow M. «*Amer. J. Surg.*», 1952, 83, 326—331.
223. Lindahl O., Lindgren A. G. H. «*Acta orthop. Scand.*», 1967, 38, 141—147.
224. Саулгозис Ю. Ж., Кнетс И. В., Янсон Х. А., Пфафрод Г. О. «*Мех. полимеров*», 1971, № 5, 940—946.
225. Саулгозис Ю. Ж., Кнетс И. В., Янсон Х. А. «*Мех. полимеров*», 1973, № 6, 1089—1100.
226. Саулгозис Ю. Ж. *Дисс. канд. техн. наук. Рига, 1975, 142 с.*

227. Evans F. G. Mechanical properties of bone. Charles C. Thomas, Springfield, 1973, 322.
 228. Kraus H. In: Advances in biomedical engineering and medical physics. Vol. 2. Ed. S. N. Levine. New-York, Interscience Publishers, 1968, 169—204.
 229. Welch D. O. In: Recent advances in engineering science, 5, part I. Ed. A. C. Eringen. Princeton University Press, Princeton, 1970, 245—262.
 230. Kummer B. K. F. In: Biomechanics. Its foundations and objectives. Eds Y. C. Fung, N. Perrone, M. Anliker. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, 1972, 237—271.
 231. Yamada H. Strength of biological materials. Ed. F. G. Evans. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1970, 297.
 232. Currey J. D. «Orthop.», 1970, № 73, 210—231.
 233. Evans F. G. «Bull. New-York Acad. Med.», 1973, 49, № 9, 751—764.
 234. Reilly D. T., Burstein A. H. «J. Bone Jt. Surg.», 1974, 56-A, № 5, 1001—1022.
 235. Утенькин А. А., Свешникова А. А. «Проблемы прочности», 1971, № 3, 40—44.
 236. Утенькин А. А., Свешникова А. А. «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии», 1971, 61, № 10, 45—50.
 237. Утенькин А. А. Дисс. канд. техн. наук. Рига, 1974, 199 с.
 238. Sweeney A. W., Byers R. K., Kroon R. P. «ASME Paper, № 65—WA/HUF—7», 1965, 1—17.
 239. Smith R. W., Keiper D. A. «Amer. J. Medic. Electronics», 1965, 4, № 4, 156—160.
 240. Саулгозис Ю. Ж., Слудский Л. И., Кнетс И. В., Янсон Х. А. «Мех. полимеров», 1973, № 1, 138—145.
 241. Lempriere V. M. «AIAA Journal», 1968, 6, № 11, 2220—2221.
 242. Пфафрод Г. О., Саулгозис Ю. Ж., Кнетс И. В., Янсон Х. А. «Мех. полимеров», 1972, № 4, 697—705.
 243. Янсон Х. А., Кнетс И. В., Саулгозис Ю. Ж. «Мех. полимеров», 1974, № 4, 695—703.
 244. Haines D. J. «J. Biomechanics», 1968, 1, 117—125.
 245. Piekariski K. Proceed. 23-rd ACEMB, Washington, 1970, 12, 59.
 246. Ackermann D., Catel W., Hörmann P. K., Kern H., «Z. Zellforsch.», 1972, 124, 12—38.
 247. Amtmann E. «J. Biomechanics», 1968, 1, 271—277.
 248. Sedlin E. D. «Acta orthop. Scand.», 1965, Suppl. 83, 1—77.
 249. Vinz H. «Nova acta Leopoldina», 1970, 35, № 192, 1—114.
 250. Dempster W. T., Coleman R. F. «J. Appl. Physiol.», 1961, 16, № 2, 355—360.
 251. Evans F. G. In: Bone and tooth symposium. Ed. H. J. J. Blackwood. Oxford, Pergamon Press, 1964, 319—331.
 252. Пфафрод Г. О., Кнетс И. В., Саулгозис Ю. Ж., Крегерс А. Ф., Янсон Х. А. «Мех. полимеров», 1975, № 3, 493—503.
 253. Кнетс И. В., Янсон Х. А., Саулгозис Ю. Ж., Пфафрод Г. О. «Мех. полимеров», 1971, № 6, 1084—1091.
-

СОДЕРЖАНИЕ

А. Б. Давыдов. Биосовместимые полимерные материалы для эндопротезирования	5
1. Особенности поведения биосовместимых полимерных материалов в системе полимер — живой организм	8
1.1. Растворение полимера без изменения молекулярного веса	10
1.2. Деструкция полимерных материалов под воздействием сред организма	11
2. Природа физиологической активности биосовместимых полимеров	16
3. Возможные пути регулирования свойств биосовместимых полимеров в процессе их разработки	23
3.1. Регулирование устойчивости основной цепи полимерной макромолекулы введением «слабых» звеньев	24
3.2. Регулирование биодegradационной устойчивости полимерной молекулы изменением химической природы боковых группировок	24
3.3. Регулирование гидрофильно-гидрофобного баланса макромолекул путем сополимеризации мономеров, которые при гомополимеризации образуют водорастворимые и водонерастворимые гомополимеры	25
3.4. Структурирование водорастворимых полимеров и сополимеров	26
Литература	28
Е. В. Смурова, Н. Б. Добрава. Создание полимерных материалов с тромборезистентными свойствами	30
Литература	57
Е. Ф. Разводовский. Фармакологически активные полимерные вещества	61
1. Полимеры с собственной физиологической активностью	64
1.1. Поли-N-окиси аминов	64
1.2. Полимерные четвертичные соли	68
1.2.1. Интерфероногены	71
1.3. Другие представители полимеров с собственной физиологической активностью	73
2. Синтетические полимерные комплексообразователи	75
3. Полимеры — пролонгаторы действия лекарственных веществ	78
Литература	92
А. Б. Зезин, Б. С. Эльцефон. Полимерные мембраны для гемодиализа и оксигенации крови	96
1. Гемодиализ и оксигенация крови и аппаратура для их осуществления	96
2. Мембраны	101
2.1. Свойства мембран как конструкций из полимерных материалов	103
2.2. Мембраны медицинского назначения	110
2.3. Медицинские требования к мембранам для гемодиализа и оксигенации крови	111
3. Полимерные материалы	112
3.1. Полимеры для мембран с целью гемодиализа	112

3.2. Полимеры и мембраны для оксигенации крови	128
3.3. Полиэлектrolитные комплексы и мембраны для гемодиализа и оксигенации крови	138
4. Перспективы экстракорпорального очищения и оксигенации крови	144
Литература	147
И. В. Кнетс, Б. А. Пурния, Х. А. Янсон, Ю. Ж. Саулговис. Некоторые вопросы механики биополимеров и создания их синтетических аналогов	153
1. Введение	153
2. Проблемы реконструкции кровеносных сосудов	155
2.1. Виды реконструктивных операций	156
2.2. Влияние различных факторов на механическое поведение кровеносных сосудов	159
2.3. Основные механические свойства крупных кровеносных сосудов человека	165
2.4. Связь между механическими свойствами и биохимическим составом кровеносных сосудов	173
3. Проблемы создания аналогов компактной костной ткани	175
3.1. Материалы для изготовления имплантатов	177
3.1.1. Пластики и композиционные материалы	179
3.1.2. Керамические эндопротезные материалы	180
3.2. Анизотропия механических свойств компактной костной ткани	181
Литература	192

Редактор *Н. Я. Мирошина*

Технический редактор *А. М. Мартынова*

Сдано в набор 31/V-1976 г. Подписано в печать 23/IX-1976 г. Т-17356 Формат 60×90^{1/16}
 Печ. л. 12,75 Уч.-изд. л. 13,09 Тираж 1000 экз. Цена 1 руб. Заказ 5664

Производственно-издательский комбинат ВИНТИ, Люберцы, Октябрьский проспект, 403

УДК 678.06:616-77

А. Б. Давыдов. **Биосовместимые материалы для эндопротезирования.** «Химия и технология высокомолекулярных соединений» (Итоги науки и техники), 1976, 10, с. 5—29, библи. 70

Рассмотрены свойства биосовместимых полимеров, возможные области их применения в медицине, деструкция полимерных материалов под воздействием сред организма, природа физиологической активности биосовместимых полимеров, пути регулирования свойств этих полимеров в процессе их разработки.

УДК 678.06:615.45

Е. В. Смурова, Н. Б. Доброва. **Создание полимерных материалов с тромборезистентными свойствами.** «Химия и технология высокомолекулярных соединений» (Итоги науки и техники), 1976, 10, с. 30—60, библи. 146

Характеризуется влияние на тромборезистентность таких характеристик полимеров, как шероховатость и текстура поверхности, смачиваемость, заряд, химическая структура и состав полимерного материала. Рассмотрены способы получения и области применения полидиметилсилоксанов, полиуретанов, пиролизованного углерода, полимеров с добавками физиологически активных веществ, отрицательно заряженных полимеров, ионных и нейтральных полимерных гелей.

УДК 678.06:615

Е. Ф. Разводовский. **Фармакологически активные полимерные вещества.** «Химия и технология высокомолекулярных соединений» (Итоги науки и техники), 1976, 10, с. 61—95, библи. 120

Разбирается проблема создания лекарственных препаратов на основе синтетических полимеров. Дана классификация лекарственных полимеров в зависимости от механизма их действия.

УДК 678.06:612.1

А. Б. Зезин, Б. С. Эльцефон. **Полимерные мембраны для гемодиализа и оксигенации крови.** «Химия и технология высокомолекулярных соединений» (Итоги науки и техники), 1976, 10, с. 96—152, библи. 182

Рассмотрены проблемы создания мембран медицинского назначения, методы исследования мембран и требования, предъявляемые медициной к мембранам из полимерных материалов. Обсуждаются свойства мембран, перспективы развития мембран и мембранной техники для экстракорпорального кровообращения.

УДК 678.06:577.1

И. В. Кнетс, Б. А. Пуриня, Х. А. Янсон, Ю. Ж. Салгозис. **Некоторые вопросы механики биополимеров и создания их синтетических аналогов.** «Химия и технология высокомолекулярных соединений» (Итоги науки и техники), 1976, 10, с. 153—199, библи. 253

Обсуждаются проблемы реконструкции кровеносных сосудов и создания аналогов компактной костной ткани. Прослежено влияние различных факторов на механические свойства кровеносных сосудов и синтетических аналогов кости.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Всесоюзный институт научной и технической информации (ВИНИТИ) Государственного комитета Совета Министров СССР по науке и технике и Академии наук СССР издает информационный сборник обзорного типа «Итоги науки и техники», серия

«ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

Том 9».

Сборник содержит четыре обзора.

Член-корреспондент АН СССР В. А. Кабанов, кандидат химических наук В. П. Зубов «Успехи в области радикальной полимеризации».

Кандидат химических наук К. С. Казанский «Реакционная способность центров в процессах анионной полимеризации гетероциклов».

Кандидат химических наук К. Л. Маковецкий «Полимеризация циклоолефинов с раскрытием циклов».

Кандидат химических наук В. Я. Варшавский «Композиционные материалы на основе углеродных волокон».

Научный редактор сборника член-корреспондент АН СССР Н. С. Ениколопов.

Сборник представляет интерес для специалистов, работающих в области химии и технологии высокомолекулярных соединений.

Цена сборника 1 р. 70 к.

Читателям, не оформившим в срок подписку через «Союзпечать», сборник может быть выслан Отделом распространения Производственно-издательского комбината ВИНИТИ наложенным платежом из имеющихся в наличии.

Сборник рассылается по мере выхода из печати.

Заказы от организаций и индивидуальных подписчиков направлять по адресу: 140010, г. Люберцы, 10 Московской обл., Октябрьский проспект, 403, Производственно-издательский комбинат ВИНИТИ, Отдел распространения; тел. 553-56-29; телеграмм 205425.