

ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СОЗДАНИЯ И МОДИФИЦИРОВАНИЯ БИОПОЛИМЕРНЫХ МАТРИКСОВ

Василец В.Н.¹, Казбанов И.В.², Недосеев С.Л.³, Нистратов В.М.⁴, Шварцкопф П.В.⁵, Севастьянов В.И.²

¹АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», г. Москва

²ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития, г. Москва

³РНЦ «Курчатовский институт», г. Москва

⁴ЗАО «Международный институт прикладной физики и высоких технологий», г. Москва

⁵Московский физико-технический институт (государственный университет), г. Долгопрудный Московской области

В статье анализируются условия, необходимые для успешного функционирования имплантатов на основе полимерных матриц, имеющих структуру хаотической трехмерной сетки. Цели исследования: разработка методик изготовления объемных и двухмерных структурированных матриц из полимерных биосовместимых материалов, разработка методик создания имплантатов из матриц путем электрофизического воздействия на поверхность волокон структурированных матриц с целью управления их биохимической и биологической активностью.

Ключевые слова: пористые полимерные матрицы, плазменная обработка, гель-сублимационный метод

PHYSICAL METHODS OF PRODUCTION AND MODIFICATION OF BIOPOLYMER MATRIXES

Vasilets V.N.¹, Kazbanov I.V.², Nedoseev S.L.³, Nistratov V.M.⁴, Schwartzkopf P.V.⁵, Sevastianov V.I.²

¹Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow

²Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

³Russian Research Center «Kurchatov Institute», Moscow

⁴International Institute of Applied Physics and High Technologies, Moscow

⁵Moscow Physicotechnical Institute (State University), Dolgoprudny, Moscow region

The conditions which are necessary for successful functioning of implants based on polymer matrix having the structure of a chaotic three-dimensional grid are analyzed. The investigation is aimed on the development of techniques for manufacturing the volumetric structured matrixes from polymer biocompatible materials and techniques of implant creation by electro-physical surface treatment of the matrix structure with the purpose of management of their biochemical and biological activity. Morphological characteristics of the matrixes, produced by the method of freeze-drying of the polymeric gel are reported. The complex energy system created for volumetric discharges generation in the structured heterogeneous substances is described.

Key words: scaffolds, plasma treatment, gel sublimation method

Конструирование и создание имплантатов на основе объемных пористых матриц из биodeградируемых полимеров, которые характеризуются высокой

биологической безопасностью, а также возможностью контролировать режим их биорезорбции, является одним из важных направлений в биотехнологии [1].

Статья поступила в редакцию 2.03.09 г.

Контакты: Василец Виктор Николаевич, в. н. с. Института медико-биологических исследований и технологий, г. Москва. Тел. (495) 510-49-30, e-mail: vnvasilets@yandex.ru

Для успешного функционирования полимерный матрикс, имеющий структуру хаотической трехмерной сетки, должен состоять из системы взаимосвязанных ячеек разного размера. Ячейки с размером в десятки и сотни микрон, многократно превышающим размеры имплантируемых клеток, необходимы для их инфильтрации в объем матрикса. Наличие системы ячеек меньшего, микронного и субмикронного, размера необходимо для осуществления диффузии питательных веществ и выведения продуктов жизнедеятельности клеток. Важно, чтобы при этом пространство матрикса, занимаемое твердой фазой, и пустое пространство внутри матрикса были бы односвязными. Это означает, что в объеме матрикса не должно быть замкнутых пустот. Наконец, механические характеристики матрикса должны соответствовать условиям функционирования трансплантированных клеток в живом организме.

Первое представление о сложности физико-химических процессов в имплантате может дать модельная схема создания имплантата из пористого матрикса и его взаимодействия с живой средой (рис. 1).



Рис. 1. Модельная схема создания имплантата из пористого матрикса и его взаимодействия с живой средой

В настоящее время количественные данные о физико-химических процессах, происходящих в имплантате на стадии его биорезорбции в живом органе, практически отсутствуют. Не известно, в какой степени в ходе биорезорбции сбалансированы массо- и газообмен в системе «имплантат – живой организм», как изменяется структура трехмерной сетки матрикса, как изменяется состав жидких и газообразных сред, заполняющих матрикс, как изменяется взаимодействие с твердой фазой имплантата, постепенно заменяемой клеточной культурой и продуктами ее жизнедеятельности в ходе биорезорбции.

На стадии создания матрикса имеется возможность контролировать следующие его характеристики:

- химический состав;
- характерные размеры волокон и пустот, образующих трехмерную сетку матрикса, спектр этих размеров;
- прочность волокон, жесткость структуры сетки;
- физико-химические характеристики поверхности волокон, прежде всего смачиваемость поверхности.

Понятно, что эти характеристики взаимосвязаны, а диапазон возможностей ограничен существующими материалами и технологиями их обработки.

Цель данной работы:

- разработка методик изготовления объемных и двухмерных структурированных матриксов из полимерных биосовместимых материалов;
- разработка методик создания имплантатов из матриксов путем электрофизического воздействия на поверхность волокон структурированных матриксов для управления их биохимической и биологической активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследований предложена методика приготовления биомедицинских матриксов, основанная, в частности, на разработках способов приготовления малоплотных наноструктурных сред и изделий из них, применяемых в исследованиях по управляемому импульсному термоядерному синтезу [3]. Предложенная методика включает в себя приготовление геля из биополимера, введение кондиционирующих добавок, управление газосодержанием геля, отверждение геля, сублимационную сушку заготовки. Микроструктура полученных матриксов показана на рис. 2. Разработаны и используются компьютерные программы для оперативного количественного анализа морфологии матриксов по микрофотографиям их структуры.

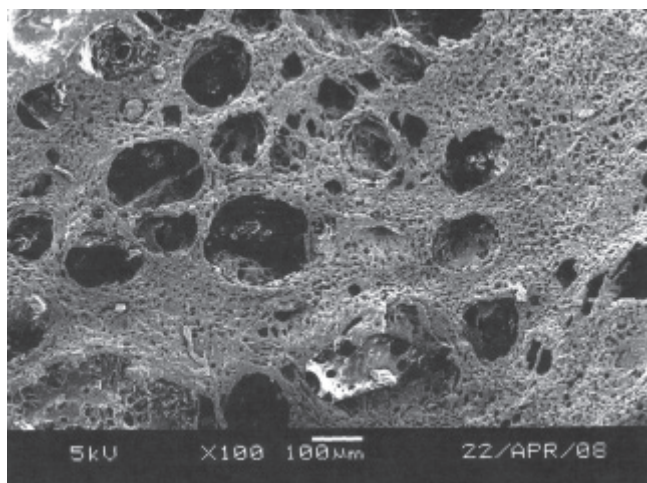


Рис. 2. Микроструктура полимерного матрикса

На основе экспериментальной установки «ЭХО» (рис. 3) создана комплексная энергетическая система для возбуждения объемных разрядов в структурированной гетерогенной среде [2]. К работе с объемными пористыми биомедицинскими матриксами в составе системы адаптированы генератор импульсных электронных пучков (энергия электронов до 4 МэВ, длительность импульса 3–5 мкс, частота повторения импульсов до 300 Гц, средний ток пучка до 0,25 мА) и генератор импульсов электрического разряда (амплитуда импульса напряжения 20 кВ, импеданс согласованной нагрузки 37 Ом,

длительность импульса ~150 нс, частота повторения импульсов до 300 Гц).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Трудность перевода объемного, трехмерного матрикса в биоимплантат состоит в том, что большинство полимеров, применяемых для изготовления пористых трехмерных матриксов, гидрофобны. Это нежелательный фактор, снижающий жизнеспособность клеток. Для нанесения гидрофильных покрытий на поверхность полимерных пленок обычно используют газоразрядную плазму. Однако плазменное нанесение гидрофильных покрытий на поверхность волокон, образующих внутреннюю микроструктуру объемного матрикса, затруднено. Действительно, длина каналов в матриксе составляет миллиметры при микронных диаметрах канала. Газоразрядная плазма, применяемая для обработки открытых поверхностей полимеров, не проникает в такие каналы. Поэтому для проведения направленных плазмохимических процессов в трехмерной гетерогенной среде внутри матрикса, содержащего газовую и твердую фазы, необходимо использовать комплексные электрофизические воздействия.

В нашем исследовании основным действующим фактором является пучок электронов высокой энергии (до 4 МэВ). Энергичные электроны, падающие на поверхность матрикса, легко проникают внутрь его пористой среды, производя первичную иониза-

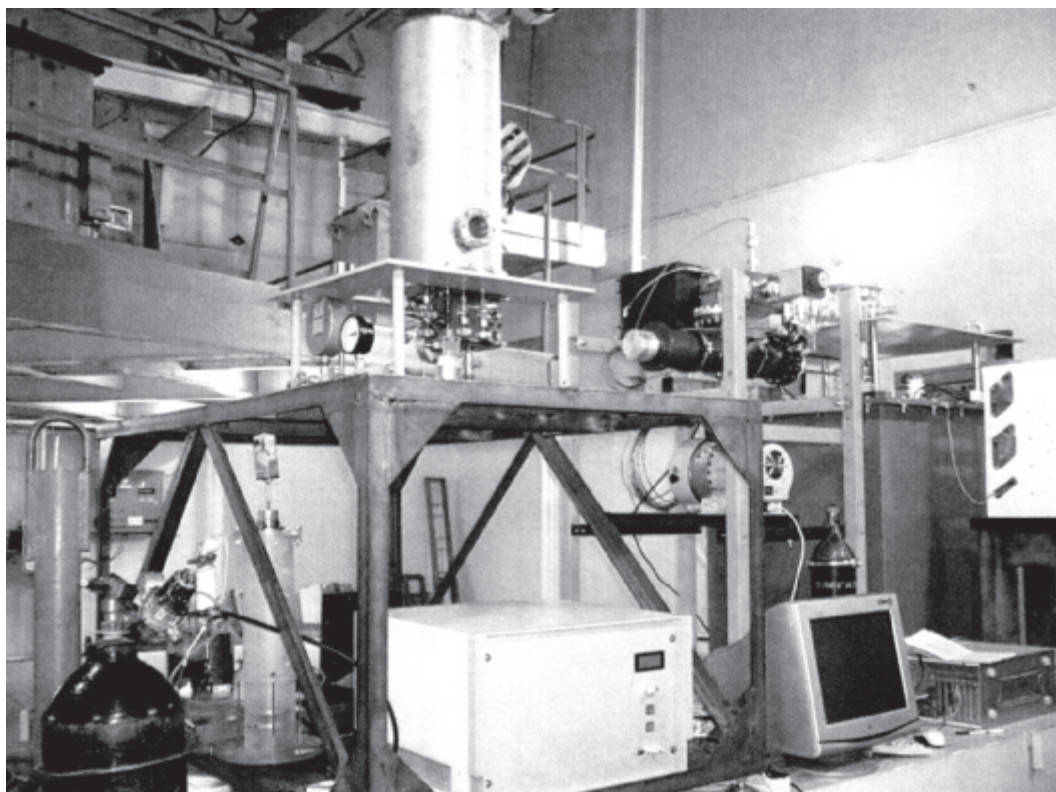


Рис. 3. Общий вид установки «ЭХО»

цию газа, заполняющего ячейки. При одновременном с электронным пучком наложении на матрикс электрического поля внутри матрикса возникает объемный электрический разряд. Газоразрядная плазма действует на поверхность твердотельной сетки внутри матрикса, осуществляя ее модификацию в заданном направлении, например, увеличивая гидрофильность или повышая биосовместимость матрикса с соответствующими биологическими объектами.

Отметим дополнительные факторы и возможности действия пучка энергичных электронов установки «ЭХО».

Объемная стерилизация. Действие пучка электронов высокой энергии установки «ЭХО» позволяет также осуществлять объемную стерилизацию получаемых материалов и препаратов, в том числе полностью упакованных.

Радиационная сшивка полимерных молекул. При лечении гнойно-некротических процессов эффективно сочетание антибактериальной терапии с ферментами, которые осуществляют деградацию белков отмирающих тканей, являющихся питательной средой для развития патогенных микроорганизмов. Для создания наполнителей покровных хирургических материалов, содержащих в своем составе ферменты, наиболее приемлемой композиционной основой являются гидрофильные гели на основе синтетических полимеров с иммобилизованными в геле наночастицами и молекулярными комплексами. При получении гелей из водных растворов синтетических полимеров можно использовать технологию радиационной «сшивки». Эта технология позволяет получать полимерные гидрогели, содержащие лекарственные препараты или биологически активные вещества, которые иммобилизуются в наноразмерной полимерной матрице сетчатой структуры с требуемой плотностью и морфологией, образуемой в результате радиационной «сшивки». Наиболее эффективным средством радиационной сшивки по-

лимеров является их обработка пучком электронов, имеющих энергию в несколько МэВ. Такие электроны проникают в жидкие органические среды на глубину в 1–3 см. Интенсивность электронных пучков, генерируемых ускорителем установки «ЭХО», достаточна для получения необходимых доз облучения за короткое время. В указанном диапазоне энергии электронов пучка в обрабатываемых средах не возникает наведенной радиоактивности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение отметим, что экспериментальная установка «ЭХО», адаптированная к работе с твердотельными имплантатами, способна не только обрабатывать лабораторные образцы, но и обеспечивать электронно-пучковую (радиационную) модификацию опытных партий имплантатов и других биомедицинских препаратов, то есть выполнять технологические задачи.

Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям, госконтракт 02.512.11.2236, и Российского фонда фундаментальных исследований, грант 07-02-12046.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И. Полиоксикалканоаты – биоразрушаемые полимеры для медицины / Под ред. В.И. Шумакова, 2-е изд., дополн. и переработ. Красноярск: Платина, 2006. 288 с.
2. Долгачев Г.И., Масленников Д.Д., Мижирицкий В.И., Недосеев С.Л. Экспериментальная установка «ЭХО» для модифицирования гетерогенных органических сред совместным действием электрического разряда и электронного пучка // Вопросы атомной науки и техники. Сер. «Термоядерный синтез». 2008. Вып. 1. С. 57–68.
3. Медовицков С.Ф., Недосеев С.Л. Способ изготовления лайнера для инерциального термоядерного синтеза. Патент РФ № 2075115 от 10.03.1997.