

УДК 03-620, 04-280, 04-350

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ ИЗ ПОЛИУРЕТАНА: СИНТЕЗ, ПОВЕРХНОСТНАЯ МОДИФИКАЦИЯ, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ *

Д.Э. Якушева, *Институт технической химии УрО РАН*
Т.И. Карпунина, *Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера*
А.П. Годовалов, *Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера*
С.А. Астафьева, *Институт технической химии УрО РАН*
А.И. Слободинюк, *Институт технической химии УрО РАН*

Для цитирования:

Якушева Д.Э., Карпунина Т.И., Годовалов А.П., Астафьева С.А., Слободинюк А.И. Имплантируемые медицинские изделия из полиуретана: синтез, поверхностная модификация, биосовместимость // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2021. – № 1. – С. 19–36. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2021.1.2>

Синтезированы 4 вида полиуретановых материалов, структура которых подтверждена методом спектроскопии ИК НПВО. Биосовместимость исходных материалов оценивалась по гемолизу *in vitro* фотометрическим методом. Показано, что наиболее гемосовместимым материалом является полиуретанмочевина на основе олиготетраметиленоксидпропиленоксиддиола – СПУМ-1. Разработаны две группы методик поверхностной модификации, получен ряд образцов СПУМ-1 с привитыми на поверхность органическими группами и радикалами. Обнаружено, что при $C_{NaCl} = 0,450\%$ лизис эритроцитов в присутствии на поверхности альдегидных и алкильных радикалов снижается на 20–25% по сравнению с исходным образцом. Методом микропланшетной фотометрии исследовано биопленкообразование на полиуретановых образцах. Обнаружено, что присутствие на поверхности химически связанной четвертичной соли диоктиламмония приводит к значительному снижению количества адгезированной биопленки по сравнению с исходным образцом, так как содержание белка на поверхности после инкубации в 10 раз меньше, чем в случае исходного образца. Проведены исследования биосовместимости исходного и модифицированного СПУМ-1 в виде шнура *in vivo* на подопытных животных (крысах). Разработан инновационный метод имплантации полимерных образцов в организм подопытных животных, снижающий травмирование и исключаящий развитие послеоперационных осложнений.

* Статья подготовлена при финансовой поддержке гранта РФФИ №17-43-590904 «Разработка методов и подходов для повышения биосовместимости и антибактериальных свойств имплантируемых медицинских изделий из полиуретана».

По результатам гистологического анализа лучшим, с точки зрения биосовместимости, является образец с альдегидными группами в структуре поверхностного слоя. Биосовместимость имплантируемых материалов исследована дополнительно по оригинальной методике с использованием лейкоцитов крови человека путем определения индекса стимуляции как отношения удельной продукции основных провоспалительных цитокинов. Из исследованных модифицированных материалов наилучшие результаты показал образец с иммобилизованными частицами оксида цинка. Зарегистрированы различия индивидуальной реактивности клеток крови разных доноров.

Ключевые слова: полиуретанмочевина, поверхностная модификация, ионно-лучевая обработка, адгезия микроорганизмов, биосовместимость *in vivo*, гемосовместимость *in vitro*, лизис эритроцитов, продукция цитокинов.

Введение

Полиуретан (далее – ПУ) является одним из самых распространенных материалов в кардиоваскулярной хирургии благодаря тому, что ПУ – один из самых био- и кровесовместимых материалов, диапазон его применения в медицине необычайно широк – от катетеров до искусственного сердца. Чаще всего структурной основой ПУ медицинского назначения являются домены, состоящие из простых и сложных полиэфиров или поликарбонатов. Основная проблема при использовании полиуретановых материалов в медицинских целях – тромбообразование, приводящее к обструкции сосудов. Наиболее частым подходом, использующимся для предотвращения неспецифической адгезии белков, улучшения гемосовместимости и продления срока службы искусственных сосудов является физическая или химическая поверхностная модификация. В последние годы было разработано несколько групп методов модификации [1]: физическое осаждение активных соединений, приводящее к нанесению покрытий; ковалентная иммобилизация полимерных цепей; прививка полимерных цепей на активированную физическими методами поверхность; создание биологически-активных покрытий; комбинированный биомиметический подход. В [1] сделан вывод, что для увеличения потенциала полиуретановых материалов необходим стратегический подход и что, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в

этой области в последние годы, потребность в разработке и исследовании новых материалов остается актуальной.

Помимо тромбообразования существует еще одна проблема, связанная со способностью патогенных микроорганизмов прикрепляться к поверхности полимерных изделий и образовывать на них структуры, скрепленные межклеточным матриксом, так называемые биопленки. Хронические инфекции при имплантации медицинских устройств, связанные с попаданием фрагментов биопленки в организм, могут привести к развитию сепсиса и смерти пациентов, особенно лиц с ослабленным иммунитетом. Поиск и изучение средств, способных предотвратить образование биопленок, является актуальной задачей современного здравоохранения. Известно немало разработок для покрытия синтетических материалов, протезов, имплантируемых устройств. Например, в литературе описан механический сердечный клапан, покрытый слоем металлического серебра. Однако, по данным целого ряда авторов [2, 3], эффективность серебрения протеза достаточно низка. Было показано, что обработанные препаратом серебра коллагеновые манжеты втрое меньше подвержены колонизации микроорганизмами и четырехкратно снижают частоту бактериемии, чем обычные катетеры, при этом катетеры, покрытые только серебром, клинически неэффективны, а покрытые хлоргексидином и сульфадиазином серебра – обеспечивают недолгую защиту [4].

К настоящему времени предложено несколько стратегий предотвращения развития биопленок на венозных катетерах: использование антибактериальных мазей, уменьшение длины катетера, использование фильтров для жидкостей, поступающих в катетер, покрытие стенок просвета катетера антибактериальными препаратами [5]. Однако на практике дополнительное применение антибактериальных агентов не обеспечивает полной защиты от связанных с катетеризацией инфекций [6]. Хотя полиуретановые материалы медицинского назначения [7–9] исходно обладают достаточной биосовместимостью, по-прежнему актуальной является задача повышения их гемосовместимости и антибактериальных свойств, решению которой посвящено огромное количество исследований [10, 11]. Предложено немало способов решения проблемы адгезии бактериальной биопленки к медицинским изделиям. Один из наиболее очевидных способов – введение антибиотика – описан в [12], а в [13] изучены антибактериальные свойства по отношению к *S. aureus* композитных полиуретановых волокон, содержащих антибиотик ципрофлоксацин.

Другим направлением поиска антибактериальных материалов с полиуретановой матрицей является получение нанокомпозитов, наполненных частицами серебра или неорганических оксидов, способных под воздействием света генерировать синглетный кислород. Так, получен нанокомпозит с наноразмерным оксидом титана, химически связанным с полимерной матрицей посредством бифункционального мономера и доказана его существенная антибактериальная активность по отношению как к грамположительным, так и грамотрицательным бактериям [14]. Покрытия из полиуретана, наполненного наночастицами оксида цинка (27 нм) также показал высокую антибактериальную активность, особенно в отношении бактерий *Escherichia coli* [15].

Среди соединений, обладающих антибактериальным эффектом, особое место занимают четвертичные аммониевые

соединения (ЧАС), воздействующие в основном на грамположительные микроорганизмы. Исследователи часто используют ЧАС в целях предотвращения адгезии микроорганизмов, например, разработан антибактериальный материал на основе волокнистой полиуретановой мембраны методом плазменной обработки с последующей прививкой 4-винилпиридина и кватернизацией привитых групп гексилбромидом [16]. Одним из важных аспектов работ по профилактике и предотвращению колонизации микроорганизмами поверхности материалов является выбор и проверка методов качественной и количественной оценки толщины биопленки, локализации и размеров колоний бактерий [17].

Достоинствами реализованных в настоящем исследовании способов модификации поверхности изделий из полиуретана является комплексный подход, сочетающий методы активации поверхности и дальнейшее введение разнообразных функциональных групп. В обзорных статьях часто отмечается, что одним из основных направлений исследований должно стать упрощение и удешевление методов модификации поверхности, направленных на повышение биосовместимости. Предложенные нами методики иммобилизации функциональных групп и частиц с целью повышения биосовместимости соответствуют современным трендам мировой науки и в то же время отличаются эффективностью и простотой лабораторного осуществления. Разработанные методы оценки биосовместимости полимерных образцов *in vivo* и *in vitro*, общая комплексная методология и предложенный подход, учитывающий индивидуальные особенности организма, несомненно вносят вклад в существующие методы и представления современной имплантологии.

Экспериментальная часть

1. *Получение полимерных образцов и измерение их физико-механических характеристик.* Для изучения биосовместимости были синтезированы эластомеры следующих составов:

СПУМ-1 – гетерогенная полиуретанмочевина на основе олиготетраметиле-ноксиддиола (ОТМО) с молекулярной массой $M \sim 1\,000 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$, 2,4-толуиленидиизоцианата (ТДИ), и 4,4-дихлор-4,4-дифенилметандиамина (продукт Диамет X);

СПУМ-2 – гетерогенная полиуретанмочевина на основе олиготетраметиле-ноксидпропиленоксиддиола (ПФ-015) (соотношение тетраметиле-ноксидных блоков к пропиленоксидным 85:15), ТДИ и Диамета X.

СПУ-3 – полиуретан на основе простого полиэфира – олигопропиленоксиддиола $M \sim 1\,050 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ (Лапрол 1 050), метиленидифенилдиизоцианата (МДИ) и 1,4-бутандиола;

СПУ-4 – полиуретан на основе сложного полиэфира – продукта взаимодействия 1,4-бутандиола и адипиновой кислоты (П6), МДИ и 1,4-бутандиола.

Все полиуретановые образцы изготавливали двухстадийным способом. На первой стадии были синтезированы полиуретановые форполимеры. Форполимеры ФП-1 и ФП-2 были получены в результате взаимодействия ПФ-015 и ОТМО с ТДИ, соответственно. ФП-3 и ФП-4 получены в результате взаимодействия Лапрола-1 050 с МДИ и П6 с МДИ, соответственно. Соотношение NCO/OH для ФП-1 и ФП-2 составляло 2,05, для ФП-3, ФП-4-2,2. Синтез форполимеров проводили при перемешивании при поддержании температуры реакционной смеси 60°C в течение 1 часа, затем 8 часов при 70°C .

На второй стадии полученные макродиизоцианаты отверждали 3,3'-дихлор-4,4'-диаминодифенилметаном (ФП-1 и ФП-2) или 1,4-бутандиолом (ФП-3 и ФП-4) при перемешивании в течение 72 часов при 90°C . Отверждение проводили в стальных пресс-формах, покрытых антиадгезионным составом. Полноту прохождения реакции (конверсию) контролировали методом ИК-спектроскопии по исчезновению характеристической полосы поглощения изоцианатной группы при $2\,270 \text{ см}^{-1}$. Контроль достижения постоянного содержания изоцианатных групп в

макродиизоцианатах производили методом обратного титрования в соответствии с ASTM D2572-080. После отверждения получали образцы в виде пластин размером $150 \times 95 \times 2,5 \text{ мм}$.

Механические характеристики: условную прочность при растяжении σ_k (максимальное напряжение, рассчитанное на начальное сечение образца), относительную критическую деформацию ϵ_k , условный модуль упругости E_{100} при деформации 100% определяли на универсальной испытательной машине INSTRON-3 365 при температуре 25°C и скорости растяжения $0,28 \text{ с}^{-1}$.

Температуру стеклования T_g и температуру плавления $T_{пл}$ полимерной матрицы в случае ее частичной кристаллизации определяли методом ДСК на дифференциальном сканирующем калориметре DSC 822° фирмы METTLER TOLLEDO при скорости сканирования $0,08 \text{ град} \cdot \text{с}^{-1}$.

В качестве объектов сравнения использовали полиуретаны медицинского назначения из комплектов для катетеризации марок ZKDN (BALTON, Польша) Certofix Mono 430 (BRAUN, Германия) и ДШВ-1 Рекорд-Луер (Медполимер, Санкт-Петербург), применяемые в лечебных учреждениях г. Перми.

2. *Активация поверхности полиуретановых образцов методом ионно-лучевой обработки (ИЛО).* Для проведения ИЛО образцы помещались в вакуумную камеру ионно-лучевой установки (разработка Института электрофизики УрО РАН) и обрабатывались ионами азота в импульсно-периодическом режиме.

Ионная обработка проводилась при различных флюэнсах ионов азота, значение флюэнса зависит не только от числа импульсов, но и от других параметров ИЛО, например длительности импульса и тока в пучке. Соответствие между количеством импульсов и флюэнсом при использованных параметрах дано в табл. 1.

Методы исследования структуры поверхностного слоя. Поверхность полиуретанового шнура исследовалась методом сканирующей электронной микро-

Значения флюэнса ионов азота при различных количествах импульсов
(ускоряющее напряжение 30 кВ, длительность импульса 0,3 мс, ток в пучке 0,2 А)

Количество импульсов	500	1 000	1 500	2 000	3 000
Флюэнс, ион/см ²	$1,9 \cdot 10^{15}$	$3,7 \cdot 10^{15}$	$5,6 \cdot 10^{15}$	$7,5 \cdot 10^{15}$	$1,5 \cdot 10^{15}$

скопии на микроскопе FEI Quanta FEG 650 при увеличениях при ускоряющем напряжении 2 кВ и увеличении $\times 5\ 000$ и $\times 30\ 000$.

Поверхность пластин изучалась на оптическом микроскопе «Olympus BX51» в поляризованном свете.

Химическая структура поверхностного слоя модифицированных образцов устанавливалась методом спектроскопии ИК НПВО на ИК-Фурье-спектрометре «Vertex 80V» (Bruker, Германия).

Определение гемосовместимости по осмотической резистентности эритроцитов

Для исследований гемосовместимости использовалась кровь, взятая не позднее 12 часов до начала эксперимента. В качестве тест-объекта при проведении скрининговых исследований гемосовместимости использовали эритроциты человека 1-й группы крови, так как известно, что мембраны форменных элементов наиболее чувствительны к повреждающим факторам. Методика основывается на методе Идельсона, который позволяет определить осмотическую резистентность эритроцитов. Были использованы суспензии эритроцитов в дистиллированной воде, при концентрации хлорида натрия 0,225%, 0,450% и физиологической концентрации 0,900%.

Для определения максимальной ответной реакции была выбрана концентрация 0,450% натрия хлорида, которая находится в зоне, где наблюдались достоверные различия показателей гемолиза изучаемых образцов крови [18]. Интенсивность гемолиза определяли путем фотометрического измерения оптической плотности раствора при длине волны 450 нм в планшетном ридере.

Тестирование биосовместимости на подопытных животных

В экспериментальных исследованиях на крысах апробирован разработанный и запатентованный авторами способ имплантации полиуретановых образцов, снижающий побочные эффекты и позволяющий сфокусировать реактивность опытной модели преимущественно на свойствах имплантата [19].

Каждый из полиуретановых образцов в виде фрагмента шнура диаметром 3 мм, имплантировали с помощью троакара пяти лабораторным беспородным белым крысам-самцам массой 180–200 граммов.

Дальнейший отбор перитонеальной жидкости для динамического наблюдения клеточных и гуморальных реакций проводили также с использованием троакара на протяжении 60 суток после имплантации не чаще, чем 1 раз в неделю.

В эксперименте использовали три варианта полиуретановых образцов: исходный (СПУМ-1); модифицированный последовательным проведением ионно-лучевой обработки, прививки акриловой кислоты и взаимодействием карбоксильных групп поверхности с диоксиламином (СПУМ-13); модифицированный толуилдиизоцианатом с последующим взаимодействием с диаминодеканом и глутаровым альдегидом (СПУМ-16). Инкубация завершилась через 14 дней вскрытием животных. Была проведена визуальная интраоперационная оценка тканей перимплантатной области, извлечены образцы для дополнительного изучения, а также фрагменты брюшной стенки, пейеровых бляшек, печени, селезенки, лимфатических узлов для морфологического изучения тканей. В качестве контроля служили интактные животные (2 особи).

Проведены морфологические исследования лимфатических узелков, пейеровых бляшек, селезенки, участка брюшной стенки интактных животных и крыс трех экспериментальных групп. Образцы фиксировали в нейтральном формалине. Морфологические исследования проводили после окрашивания серийных парафиновых срезов органов гематоксином-эозином на микроскопе «Leica CM E.» Микрофотосъемка осуществлена с использованием цифровой камеры для микроскопа SCORPTEK DCM-510 5.0MP при инструментальных увеличениях $\times 100$; $\times 400$.

Оценка биосовместимости полиуретановых образцов с организмом человека

Для изучения индивидуальной реакции на имплантируемое полимерное изделие использовалась популяция мононуклеарных лейкоцитов периферической венозной крови. Определялся индекс стимуляции, то есть отношения удельной продукции основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-8) в пробе с полимерным образцом к удельной продукции тех же цитокинов в пробе со стеклом. Оценивалась как функциональная, так и синтетическая активность клеток, выделенных из крови 8 добровольцев.

Данная методика, позволяющая подобрать пациенту наиболее инертный для него материал на предимплантационном этапе, разработана авторами и детально описана в патенте [20].

Оценка биоуплотнения на поверхности полиуретановых образцов

Для оценки влияния модификации на поведение эластомерного материала в бактериальной среде использовали культуры *Staphylococcus epidermidis* ATCC28922 (грамположительная) и *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (грамотрицательная). Сравнительную оценку ростовых характеристик исследуемых культур проводили по оптической плотности (длина волны 600 нм) с использова-

нием мультимодального планшетного ридера «TECAN Infinite M200» (Австрия). Массивность биоуплотнения на поверхности модифицированных и контрольных образцов ПУ оценивали по содержанию общего белка, определенному методом Лоури, в образцах после разрушения клеток ультразвуком и по количеству колониеобразующих единиц (КОЕ), определенному методом высева на твердые питательные среды после обработки биоуплотнения ультразвуком (щадящий режим) [21].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Физико-механические характеристики полученных материалов

1.1. Физико-механические характеристики ПУ пластин. Структура полученных эластомерных образцов была подтверждена методом ИК-спектроскопии: 2 образца являются полиуретанмочевинами (СПУМ-1 и СПУМ-2) и 2 – сегментированными полиуретанами (СПУ-3 и СПУ-4). Также было установлено, что образцы сравнения, взятые из хирургических стационаров, содержат элементы из сегментированного полиуретана, аналогичные по структуре СПУ-3 и СПУ-4.

Для катетеров, устанавливаемых на крупные сосуды, и имплантов большое значение имеет не только биосовместимость и устойчивость к биоуплотнению, обусловленные структурой материала, но и механические характеристики. Физико-механические характеристики полученных полиуретановых образцов приведены в табл. 2.

Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что механическая прочность и условный модуль E_{100} полиуретанмочевины СПУМ-2 более чем в два раза выше, чем для остальных синтезированных образцов, при сохранении высокого значения критической деформации. Этот показатель особенно важен при рассмотрении возможности применения данного вида эластомера в травматологии в качестве импланта для опорно-двигательной системы. Образец СПУ-4 отличается высо-

Таблица 2.

Физико-механические характеристики полученных полиуретановых образцов

Образец	Вид форполимера	Отвердитель	Условная прочность σ , МПа	Критическая деформация ϵ , %	Условный модуль E_{100} , МПа	Температура стеклования T_g , °С
СПУМ-1	ФП-1	3,3'-дихлор-4,4'-диаминодифенилметан	15,3	520	6,1	-63
СПУМ-2	ФП-2	3,3'-дихлор-4,4'-диаминодифенилметан	42,1	480	13,2	-50
СПУ-3	ФП-3	1,4-бутандиол	18,6	350	4,6	-26
СПУ-4	ФП-4	1,4-бутандиол	16,1	650	4,5	-30

ким значением критической деформации, что позволяет рассматривать возможность его применения для связочного аппарата опорно-двигательной системы.

1.2. *Физико-механические характеристики ПУ шнура.* Образцы полиуретанового шнура подвергали физико-механическим испытаниям до и после модификации поверхности (табл. 3)

В табл. 3 приведены результаты физико-механических испытаний полиуретановых образцов в виде шнура. Как видно из таблицы, условная прочность образцов меняется в зависимости от типа обработки материала. Так, у модифицированного полиуретана СПУМ-16, происходит резкое возрастание условной прочности материала по сравнению с исходным – в 1,42 раза (с 14,00 до 20,00 МПа), при этом повышается и условный модуль материала. При механических испытаниях СПУМ-13 наблюдается обратная картина – происходит снижение условной прочности материала с 14,00

до 11,96 МПа. При этом снижается условный модуль материала, что, на наш взгляд, связано с частичным разрушением доменной структуры полиуретана в поверхностном слое в процессе ионно-лучевой обработки. Очевидно, что данные по прочностным характеристикам должны учитываться в совокупности со всеми химическими и биомедицинскими свойствами.

2. Модификация СПУМ-1 и изучение структуры поверхностного слоя

2.1. *Получение и характеристика образцов СПУМ-13.* Для прививки акриловой кислоты использовались полимерные образцы, обработанные дозой 1 000 импульсов, так как известно, что для активирования полимерных материалов достаточно относительно небольших флюенсов низкоэнергетических ионов. После ИЛО образцы в виде пластин размером 100×100×2,5 мм извлекали из камеры ионного источника, помещали в акриловую кислоту и выдерживали в течение 15 мин. Полученные образцы подвергали взаимодействию 10%-ного раствора аминопентанола в изопропанолу и, в другом случае, 10%-ного раствора диоксиламина в толуоле при температуре 40°С в течение 1 часа. Известно, что в этих условиях взаимодействие карбоновых кислот с аминами приводит к образованию аммонийных солей кислот, а не амидов, получение которых возможно при более высоких температурах.

Таблица 3.

Физико-механические характеристики образцов полиуретанового шнура

Образец	Условная прочность σ , МПа	Условный модуль E_{100} , МПа
СПУМ-1	14,00	5,95
СПУМ-16	20,00	9,34
СПУМ-13	11,90	4,60

Реакции, протекающие на поверхности ПУ образца после ИЛО, представлены на рис. 1. После каждого взаимодействия образцы промывались ацетоном и тщательно высушивались при 40°C.

В спектре ИК НПВО образцов, модифицированных по варианту, изображенному на рис. 1, наблюдается повышение интенсивности валентных колебаний N-H связи при 3 292 см⁻¹ и характеристической полосы валентных колебаний карбонильной группы при 1 728 см⁻¹, связанных с появлением диоктиламмониевой соли привитой акриловой кислоты; при этом наблюдается также снижение характеристических полос поглощения полиуретанмочевины при 814, 1102 и 1260 см⁻¹, относящихся к колебаниям C-O связи с различным окружением, что может объясняться разрывом некоторых макромолекулярных цепочек поверхностного слоя полиуретанмочевины в результате воздействия ионного пучка. Повышение полос поглощения модифицированного образца, относимых к симметричным

и асимметричным колебаниям C-H метиленовых звеньев при 2 854 и 2 936 см⁻¹, по-видимому, связано с введением в структуру поверхностного слоя относительно длинных алкильных октилрадикалов.

2.1. *Получение и характеристика образцов СПУМ-16.* Образцы СПУМ-1 выдерживали в растворе 1,6-диизоцианата в ацетоне при объемном отношении 1:3 в течение 10 мин. Образец дополнительно промывали ацетоном, после чего в течение нескольких секунд обрабатывали 5%-ным раствором 1,10-диаминодекана в толуоле. Затем полиуретановый образец промывали дистиллированной водой и выдерживали в течение 30 мин при 60°C в 50%-ном водном растворе глутарового альдегида. Полученный образец многократно промывали водой и дополнительно выдерживали при 60°C в течение 30 мин. Далее модифицированный образец хранился при комнатной температуре. В спектре ИК НПВО образцов, модифицированных по варианту, изображенному на рис. 2, наблюдается

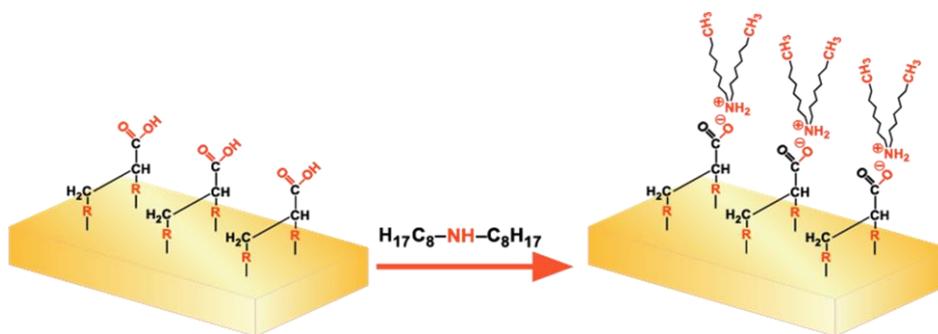


Рис. 1. Схема получения ПУ с солью диоктиламмония на поверхности, активированной ионным пучком (образцы СПУМ-13)

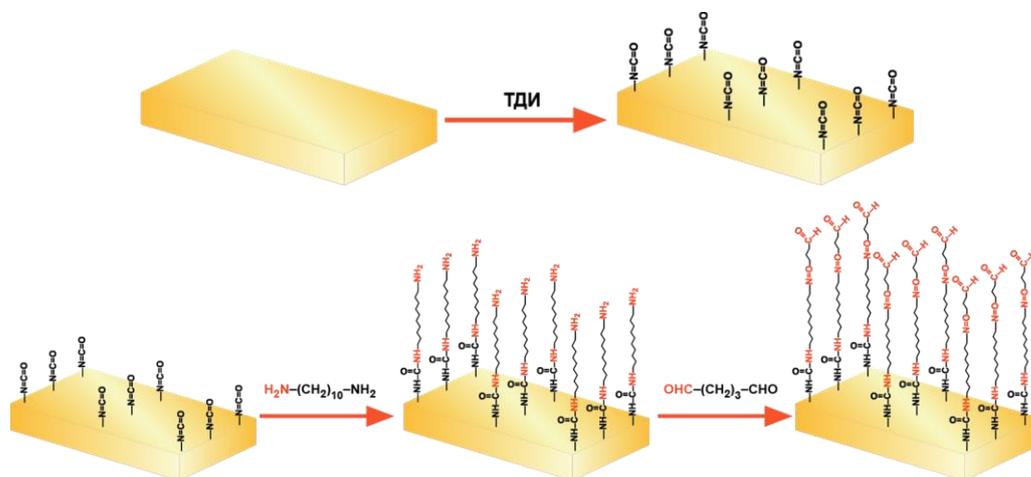


Рис. 2. Схема получения ПУ с альдегидными группами на поверхности (образцы СПУМ-16)

повышение интенсивности и некоторое смещение характеристической полосы валентных колебаний карбонильной группы при 1728 см^{-1} , которое можно отнести к появлению на поверхности карбонильных групп глутарового альдегида (рис. 3). При этом интенсивность остальных характеристических полос поглощения полимера существенно снижается.

2.2. *Получение и характеристика образцов СПУМ-21.* Методика получения ПУ с аминотерминальным олигопропиленоксидом, введенным в структуру поверхностного слоя, разрабатывалась на основе группы методик, связанных с введением в поверхностный слой 2,4-толуилендиизоцианата, и дальнейшего взаимодействия с реакционноспособным соединением. Отличием данного варианта методики являлась 1-я стадия – кратковременное (1 мин) взаимодействие с чистым ТДИ. Известно, что изоцианатная группа практически мгновенно реагирует с аминогруппой, поэтому 2-я стадия – взаимодействие аминотерминального олигопропиленоксида ($MВ = 450$, торговая марка

Jeffamine) – проводилась при комнатной температуре в течение 2–3 минут. Теоретически, характеристические полосы поглощения привитого олигомера перекрываются со спектром исходного эластомера СПУМ-1. Однако на спектрах, представленных на рис. 4, видно, что после обработки исходного образца 2,4-толуилендиизоцианатом отчетливо проявляется полоса поглощения при 2270 см^{-1} , характеризующая свободную изоцианатную группу. После взаимодействия с аминотерминальным олигомером эта полоса исчезает, что позволяет предположить, что произошло химическое взаимодействие между изоцианатной и аминогруппой.

2.3. *Получение и характеристика образцов СПУМ-15.* Образцы эластомерных материалов с иммобилизованным оксидом цинка на поверхности получали в виде пленок и шнура.

Оксид цинка широко применяется в фармацевтической промышленности в терапевтической стоматологии, в составе зубных паст и цемента. Соединение обладает антибактериальной активностью и при

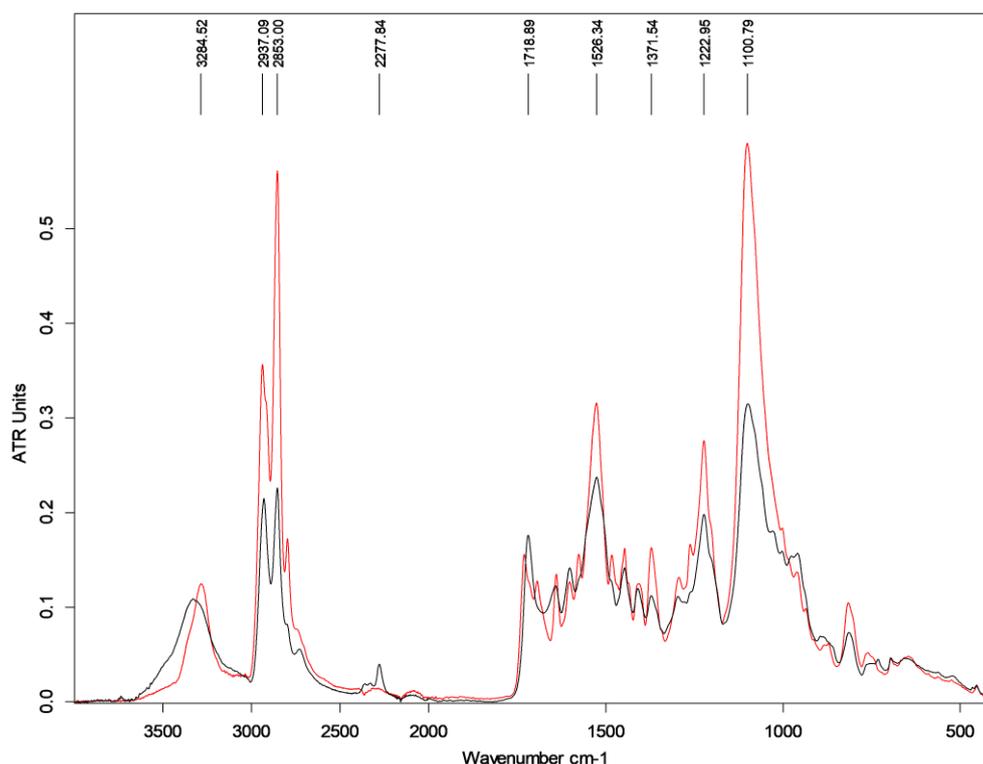


Рис. 3. Спектры ИК НПВО исходного СПУМ-1 (красный цвет) и модифицированного СПУМ-16 (черный цвет)

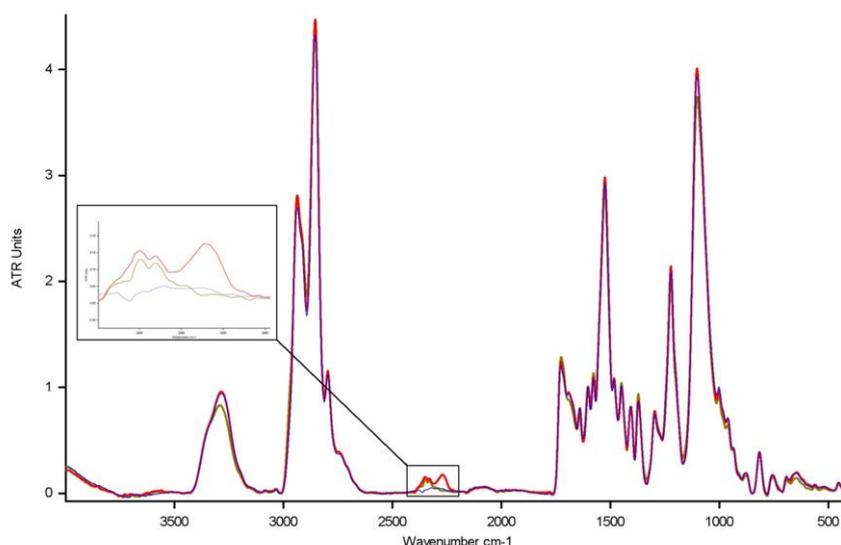


Рис. 4. Спектры ИК НПВО исходного СПУМ-1 (синий цвет), после обработки ТДИ (красный цвет) и после взаимодействия с аминотерминальным олигопропиленоксидом (зелёный цвет)

этом не токсично для организма, поэтому были изготовлены для испытаний ПУ образцы с введенным в состав поверхностного слоя оксидом цинка.

Подготовка пленки проводилась методом ионно-лучевой обработке (500 импульсов) с последующей прививкой акриловой кислоты (выдержка в течение 5 мин). Суспензию наночастиц ZnO готовили при помощи ультразвукового диспергатора при следующем соотношении исходных компонентов: 30 мл H₂O, 0,3 г ZnO, 0,3 г 1,4-бутандиола. 1,4-бутандиол использовали в качестве стабилизатора суспензии. Обработку ультразвуком проводили в пять приемов по 5 минут, с перерывами на охлаждение суспензии.

Образцы полиуретановой пленки размером 2×2 см помещали в суспензию и перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч. Образцы тщательно промывали дистиллированной водой, отмывали в дистиллированной воде на магнитной мешалке в течение 1 ч и высушивали на воздухе. Отдельно получали аналогичные образцы, но методом налива небольшого количества суспензии, последующего высушивания на воздухе и такой же процедуры промывания от неадсорбированных частиц. Вторая вариация методики была нацелена на снижение количества

суспензии наночастиц, требующейся для модифицирования единицы площади.

Взаимодействия облученных пленок с акриловой кислотой отражаются на поглощении в области 1 650–1 700 см⁻¹, интенсивные пики поглощения в этой области характерны для соединений, содержащих карбонильную группу, в данном случае входящую в карбоксильную группу кислоты. Спектр облученных и обработанных акриловой кислотой полиуретановых образцов приведен на рис. 5 в сравнении с исходным материалом. Наблюдается значительное повышение интенсивности полосы поглощения при 1728 см⁻¹. Валентные колебания связей металл-кислород проявляются в основном в длинноволновой области ИК-спектра поглощения. По литературным данным, полосы поглощения монокристаллического оксида цинка наблюдаются при 486 и 510 см⁻¹, а для нанотетраподов при нормальной температуре зарегистрирована полоса 523 см⁻¹ [22]. В спектре ИК НПВО пленок с адсорбционно-иммобилизованным оксидом цинка появляется полоса поглощения при 526 см⁻¹, отнесенная к валентным колебаниям связи Zn-O (см. рис. 5). Повышение интенсивности в этой области сопровождается общим снижением интенсивности характеристических пиков полиуретана.

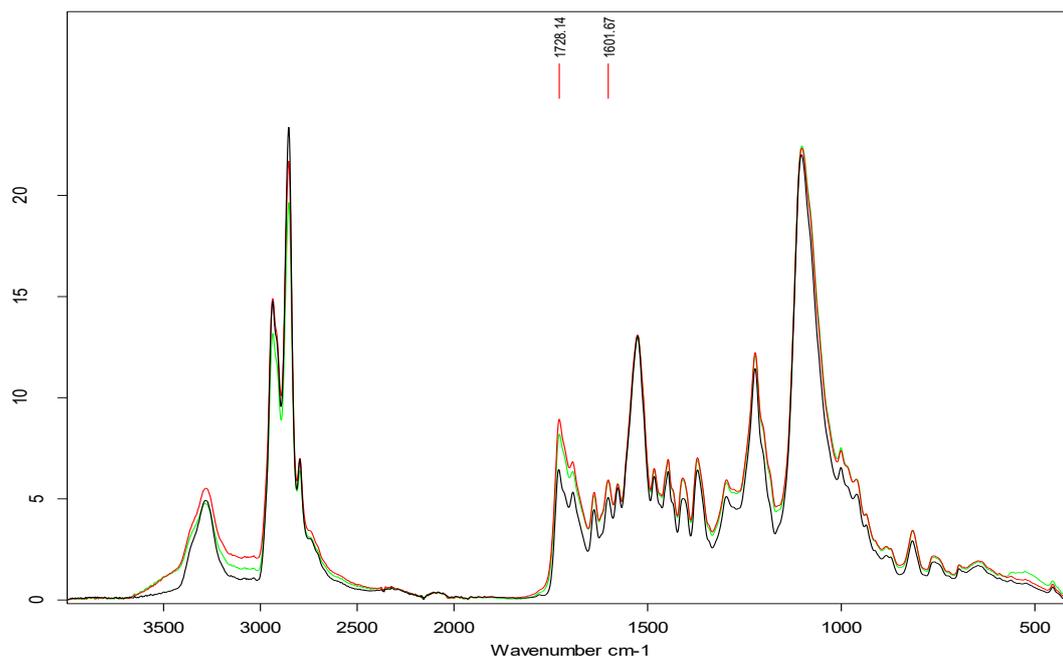


Рис. 5. Спектры ИК НПВО полиуретановых плёнок: исходной (чёрный цвет); после ИЛО и прививки акриловой кислоты (красный цвет); после адсорбционной иммобилизации частиц оксида цинка (зелёный цвет)

На рис. 6 приведен участок спектра образцов с частицами оксида цинка на поверхности, который соответствует области валентных колебаний оксида цинка. Частоты самых интенсивных пиков, наблюдающиеся в ИК-спектре чистого ZnO, снятом в KBr, совпадают с малоинтенсивными пиками, появляющимися в спектре ИК НПВО образцов с иммобилизованными частицами. Так, отмечено не только общее повышение интенсивности в этой области, но и присутствие отдельных полос поглощения при 562, 526 и 454 см⁻¹ (рис. 7). Это позволяет сделать вывод о том, что благодаря привитой акриловой кислоте произошла адсорбционная иммобилизация наночастиц оксида цинка по схеме, представленной на рис. 7.

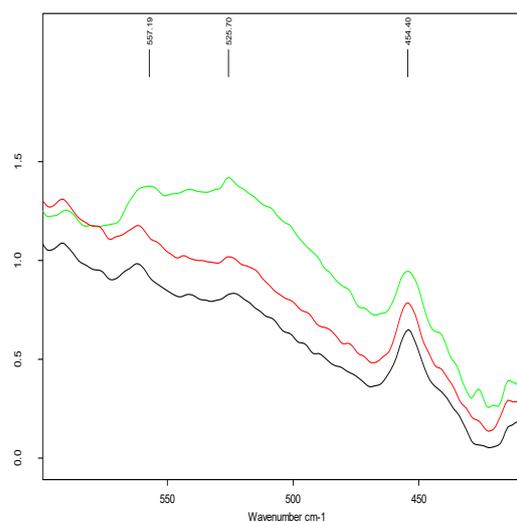


Рис. 6. Участок спектра ИК НПВО образца СПУМ-15 в области характеристических полос поглощения оксида цинка

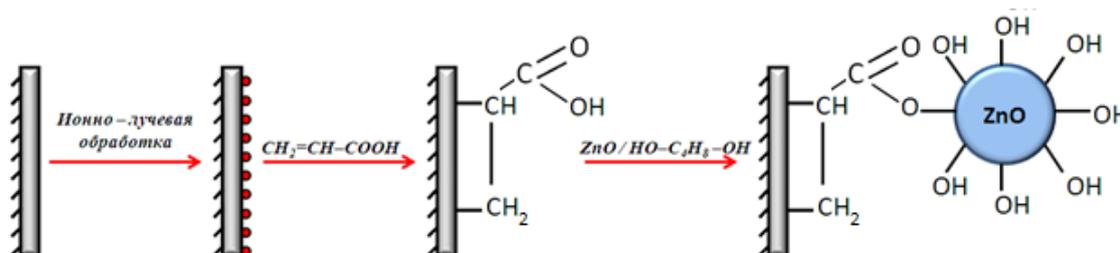


Рис. 7. Адсорбционная иммобилизация частиц оксида цинка на поверхность полимера

Образцы полиуретановых пленок исследовались методом оптической микроскопии в поляризованном свете, так как поляризованный свет применяется в некоторых случаях для распознавания природы веществ на поверхности. Анизотропия оптических свойств приводит к вращению плоскости поляризации проходящего света. Если на пути поляризованного луча нет кристаллического вещества, то изображения темные; если же на пути луча имеется кристалл, то вследствие двойного лучепреломления соответствующие участки выглядят светлыми. По интенсивности «посветления» можно приближенно судить о концентрации кристаллического вещества.

На рис. 8 приведены в сравнении образцы после прививки акриловой кислоты и после иммобилизации частиц оксида цинка. Очевиден контраст изображений, то

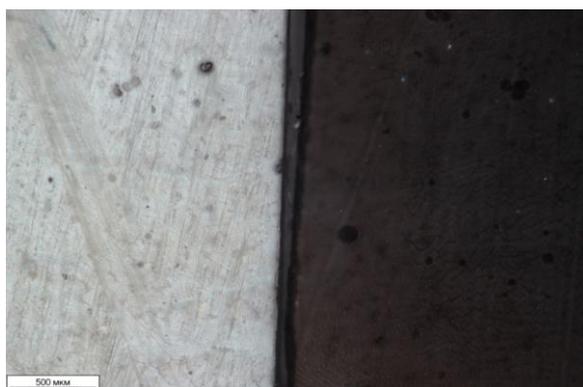


Рис. 8. Изображение образцов полиуретановых пленок в поляризованном свете: после ИЛО и прививки акриловой кислоты (справа) и после иммобилизации частиц оксида цинка (СПУМ-15, слева)

есть на качественном уровне можно заметить, что на поверхности образца с иммобилизованным оксидом цинка наблюдается свечение, характерное для упорядоченных кристаллических структур. Причем свечение на всей поверхности примерно одинаково, за исключением дефектности в виде полос, создающейся отчасти при извлечении пленки из оснастки. Изменение топографии поверхности также характерно для образцов, подвергшихся физическим воздействиям, таким как плазменная или ионно-лучевая обработка.

Для полиуретанового шнура, в дальнейшем использовавшегося для эксперимента по биосовместимости с кровью человека, применялась та же методика. Поверхность шнура исследовалась методом сканирующей электронной микроскопии на микроскопе FEI Quanta FEG 650. СЭМ-изображения приведены на рис. 9. Видно, что частицы, нанесенные описанным методом, распределены неравномерно, наблюдается агрегирование частиц, так как их размеры больше, чем 100 нм, заявленные производителем (Sigma Aldrich).

3. Тестирование гемосовместимости ПУ образцов

Как и можно было ожидать, в контрольных пробах прослеживалось изменение степени гемолиза, зависящее от концентрации хлорида натрия (табл. 4).

При изучении действия эластомера СПУМ-1 не выявлены отличия по степени гемолиза от контрольных проб

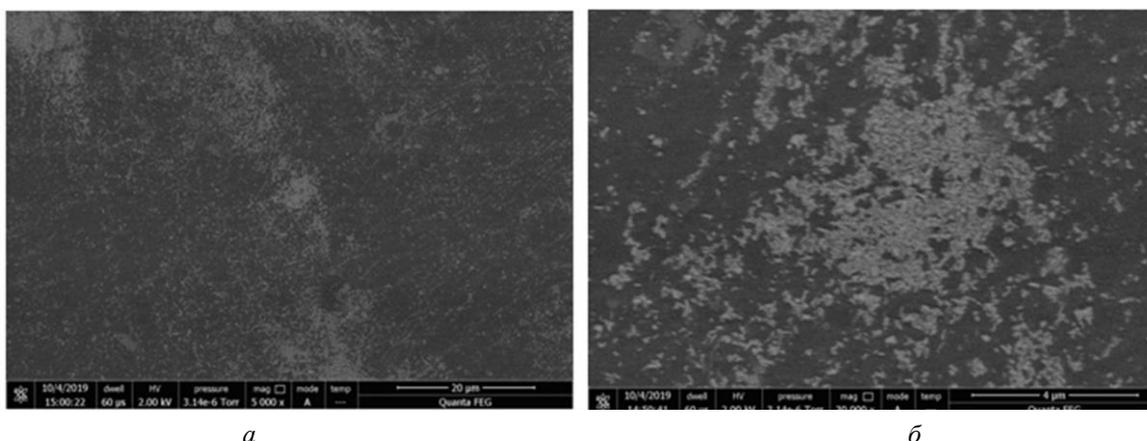


Рис. 9. Изображения образцов ПУ шнура, полученные методом СЭМ (а – $\times 5000$, б – $\times 30000$)

Оптическая плотность суспензии эритроцитов после контакта с образцами полиуретана при различных концентрациях хлорида натрия

Контроль			
Дист. вода, 0%	NaCl, 0,225%	NaCl, 0,450%	NaCl, 0,900%
1,885±0,035	1,452±0,128	0,606±0,016	0,151±0,004
Биосовместимый образец		Небиосовместимые образцы	
СПУМ-1		СПУМ-2	СПУ-3
Дистиллированная вода, 0%		Дистиллированная вода, 0%	
1,640±0,003		1,333±0,018	1,672±0,041
NaCl, 0,225%		NaCl, 0,225%	
1,549±0,003		1,159±0,202	1,590±0,032
NaCl, 0,450%		NaCl, 0,450%	
0,620±0,037		1,316±0,208	1,244±0,215
NaCl, 0,900%		NaCl, 0,900%	
0,187±0,004		0,648±0,165	0,412±0,164
			0,535±0,012

($p < 0,05$). Полученные показатели позволяют предположить, что данный образец не оказывает выраженного повреждающего действия на мембраны эритроцитов.

Образцы СПУМ-2, СПУМ-3, СПУМ-4 обуславливали гемолиз, сопоставимый с контрольными пробами, при концентрациях NaCl 0 и 0,225%. При концентрации 0,450% и 0,900% наблюдали статистически значимые различия показателей (см. табл. 4), что свидетельствует об их повреждающем действии на мембраны эритроцитов разной степени выраженности. Этот эффект, скорее всего, связан с особенностями химической структуры анализируемых полимеров. Поэтому в дальнейших исследованиях гемосовместимости использовали модифицированные образцы СПУМ-1.

Материалы, полученные в результате модификации СПУМ-1, выбранного в качестве субстрата как гемосовместимый полимер, также были протестированы на гемосовместимость. Показано, что прививка радикала четвертичной аммониевой соли диоктиламина на активированную ионным пучком поверхность (СПУМ-13) приводит к значительному повышению биосовместимости. В результате анализа большого массива данных было решено учитывать в основном результаты, полученные при концентрации хлорида натрия 0,450%. С одной стороны,

при этой концентрации создаются неблагоприятные для мембраны эритроцитов условия ввиду отличия ее от физиологической. С другой стороны, водная среда в отсутствие NaCl приводит к 100%-ному лизису эритроцитов. Таким образом, выбранная концентрация является промежуточной между благоприятной и неблагоприятной средой для эритроцитов.

На рис. 10 приведены данные по оптической плотности суспензий эритроцитов после контакта с исходным и модифицированным полимером в сравнении с контрольной суспензией при концентрации хлорида натрия 0,450%. Из приведенной

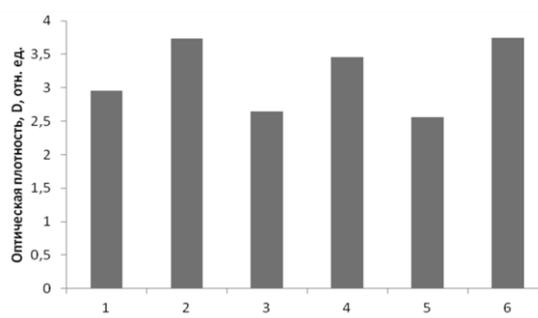


Рис. 10. Оптическая плотность суспензии эритроцитов в контрольном образце (1) и после контакта с поверхностью полимерного образца: 2 – исходный СПУМ-1; 3 – с алкильными радикалами; 4 – с аллантоином; 5 – с альдегидными группами; 6 – с гидроксильными группами*

*Все образцы получены взаимодействием органических реагентов с введенным в поверхностный слой ТДИ. Для примера приведена методика получения образца 5 (СПУМ-13).

гистограммы видно, что наименьший лизис, даже несколько ниже контрольного, наблюдается для полимера с привитыми длинноцепочечными алкильными радикалами и с относительно длинными радикалами с концевыми альдегидными группами (СПУМ-16). В первом случае это может объясняться созданием гидрофобного слоя, к которому не адгезируются эритроциты, а во втором – наличием альдегидных групп, которые, как известно, способствуют сохранению целостности мембраны эритроцита.

4. Биопленкообразование на модифицированных образцах СПУМ-1

Получены данные по основным показателям биопленкообразования в присутствии исходного полиуретанового образца и с модифицированным поверхностным слоем – содержанию белка, десятичному логарифму КОЕ и оптической плотности бактериальных культур после 48 часов инкубации в динамическом режиме.

\ln КОЕ является показателем количества жизнеспособных микроорганизмов в 1 мл жидкости, учитывающим только бактериальные клетки, способные размножаться на твердой среде, то есть абсолютно жизнеспособные. Расхождения между такими показателями бактериальной культуры, как КОЕ и OD_{600} , обусловлены тем, что оптическая плотность фактически является характеристикой мутности, возникающей ввиду присутствия всех возможных клеток – как живых, способных давать колонии, так и мертвых клеток и их фрагментов. Действительно, при близкой оптической плотности модифицированных образцов 3, 5 и 6 количество колониеобразующих единиц для образца 3 (СПУМ-13) оказалось значительно ниже. Исследования биопленкообразования проводились для 6 образцов, включая исходный СПУМ-1, однако СПУМ-13 выделяется по всем показателям. Особенно ярко это видно по содержанию белка, адгезированного к поверхности полиуретанового образца (рис. 11).

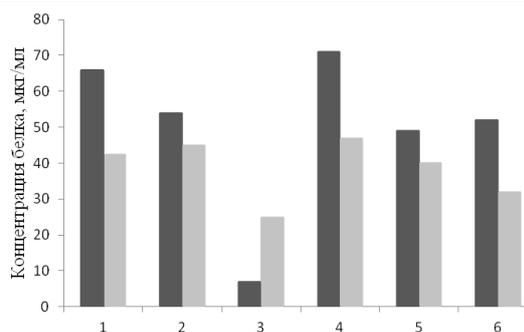


Рис. 11. Концентрация белка для исходного и модифицированных образцов полиуретана после инкубации в культурах *K. pneumoniae* (красный цвет) и *S. epidermidis* (синий цвет): 1 – исходный СПУМ-1; 2 – после ИЛО (1 000 имп.) и прививки соли оксипентиламмония; 3 – после ИЛО (1 000 имп.) и прививки соли диоктилтиламмония (СПУМ-13); 4 – после ИЛО (1 000 имп.); 5 – после ИЛО (1 000 имп.) и прививки акриловой кислоты; 6 – после ИЛО (3 000 имп.)

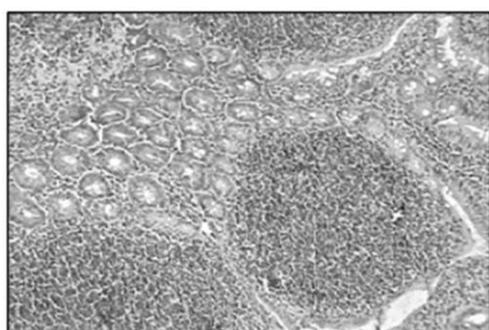
Таким образом, наилучшие результаты с точки зрения антибактериальных свойств получены для модифицированного образца СПУМ-1 с привитыми молекулами диоктиламмониевой соли акриловой кислоты на поверхности (СПУМ-13), возможно, за счет появления поверхностного заряда. Некоторое снижение содержания белка и количества КОЕ наблюдается в бактериальной культуре *K. pneumoniae*, однако наибольший эффект достигается в случае *S. epidermidis*. После 48 ч инкубации *S. epidermidis* в динамическом режиме общее содержание белка составляет 66 и 7 мкг/мл, а показатель \ln КОЕ – 6,77 и 4,70 для контрольного и модифицированного образцов соответственно.

5. Биосовместимость исходного и модифицированных образцов СПУМ-1 *in vivo*

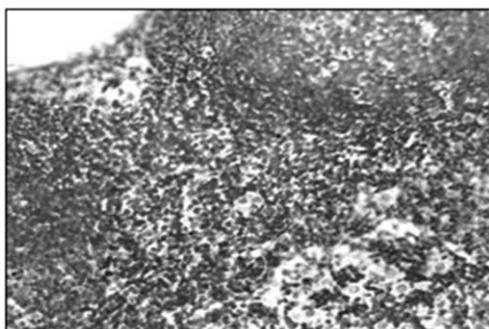
Детально исследованы и описаны морфологические особенности тканей крыс контрольной группы и с имплантированными ПУ образцами – СПУМ-1, СПУМ-13 и СПУМ-16.

Через две недели после имплантации опытных образцов при изучении гистологической картины в органах прослеживалась реактивность тканей различной сте-

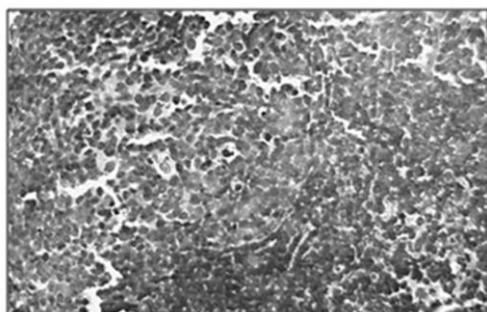
пени выраженности, достаточно наглядны изменения тканей селезенки (рис. 12). По сравнению с контролем наименьшие изменения отмечены в тех случаях, когда животным имплантировали исходный полиуретан и образцы с альдегидными группами на поверхности, то есть СПУМ-16. Наибольшие изменения органов, в виде иммунного напряжения, наблюдали в группе СПУМ-13, который ранее показал хорошие антибактериальные свойства. В целом, можно констатировать, что данные способы модификации пока не принесли ощутимого повышения биосовместимости, возможно, ввиду хорошей биосовместимости исходного полиуретана.



а



б



в

Рис. 12. Гистологические срезы селезенки после имплантации а) СПУМ-1; б) СПУМ-13; в) СПУМ-16

Выбор этого ПУ из четырех синтезированных вариантов был осуществлен на основании тестов на гемосовместимость по осмотической резистентности эритроцитов. Тем не менее, во всех исследованных случаях изменения не достигают критических для организма масштабов и все образцы могут считаться достаточно биосовместимыми.

6. Оценка биосовместимости полиуретановых образцов по реактивности лейкоцитов человека

Поскольку работа в данном направлении еще продолжается, можно изложить выводы, сделанные по предварительным результатам. Протестированы 3 модифицированных образца и исходный СПУМ-1 в сравнении со стеклом. Модифицированные образцы содержали на поверхности оксипентиламмониевые радикалы (СПУМ-14), наночастицы ZnO (СПУМ-15) и привитые молекулы аминотерминального олигомера (СПУМ-21).

Сравнивая общее количество клеток после инкубации с образцами, можно заключить, что СПУМ-1 и СПУМ-16 не оказывают ингибирующего влияния на деление клеток.

Исходный полиуретан не обладает способностью стимулировать продукцию противовоспалительных цитокинов. Аналогичным образом ведут себя модификации СПУМ-15 и СПУМ-21. СПУМ-14, наоборот, стимулирует продукцию противовоспалительных цитокинов, что в совокупности с увеличением продукции интерферона-гамма можно расценивать как неблагоприятный эффект, то есть раскоординированность продукции цитокинов.

Таким образом, при оценке продукции ключевых цитокинов по усредненным данным установлено, что образцы СПУМ-1 и СПУМ-15 не стимулируют мононуклеарные клетки на продукцию как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. В совокупности эти данные указывают на достаточно высокую биосовместимость этих материалов для человека. Однако в ходе исследований показаны инди-

видуальные особенности реагирования иммунокомпетентных клеток человека на экспериментальные образцы. Например, у добровольца А СПУМ-14 стимулировал продукцию противовоспалительных цитокинов, а у добровольца В СПУМ-1 прости- мулировал продукцию провоспалительных цитокинов выше, чем в пробе «стекло». Показатели индекса стимуляции позволяют предположить, что иммунокомпетентные клетки пациента В в присутствии образца СПУМ-15 не сформируют провоспалительную реакцию, то есть в данном случае этот образец характеризуется большей индивидуальной биосовместимостью.

Выводы

Синтезировано 4 вида полимера, методом ИК-НПВО идентифицирована химическая структура, отработано получение образцов в виде пластины, пленки и шнура.

Получен ряд образцов с различной модифицированной поверхностью по двум вариантам методик: после активации поверхности ионным пучком и после введения в поверхностный слой реакционноспособного 2,6-толуилндиизоцианата. Структура поверхностного слоя изучена методами ИК НПВО и СЭМ.

Обнаружено, что наиболее биологически совместимым исходным материалом по результатам гемолиза является полиуретанмочевина на основе олиготетраметиленоксиддиола СПУМ-1 (гемолиз на уровне контрольного образца).

Показано, что присутствие на поверхности четвертичных диоктиламмониевых

соединений приводит к пониженному биоотложению бактериями *K. pneumoniae* и *S. epidermidis* по сравнению с исходным образцом. В случае *S. epidermidis* этот эффект наиболее выражен: $6 \cdot 10^6$ и $5 \cdot 10^4$ колониеобразующих единиц на исходном и модифицированном образцах соответственно.

Разработана и апробирована методика имплантации полиуретановых образцов в организм подопытных животных. Гистологическое исследование тканей крыс после имплантации показало, что по сравнению с контролем наименьшие изменения наблюдаются после имплантации исходного полиуретана и образцов с альдегидными группами на поверхности.

Разработан способ индивидуальной оценки биосовместимости с организмом имплантируемых полимерных материалов по реакции лейкоцитов. При оценке продукции ключевых цитокинов установлено, что исследуемые образцы СПУМ-1 и СПУМ-15 не стимулируют мононуклеарные клетки крови на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов. Совокупность полученных данных указывает на достаточно высокую биосовместимость материалов для человека. Показаны индивидуальные особенности реагирования иммунокомпетентных клеток человека на экспериментальные образцы.

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику Д.М. Киселькову за изображения, полученные на сканирующем электронном и оптическом микроскопах, а также старшему инженеру И.А. Борисовой за регистрацию и обработку ИК-спектров исследованных образцов.

Библиографический список

1. Adipurnama M.C., Yang T., Ciach B., Butruk-Raszeja Surface modification and endothelialization of polyurethane for vascular tissue engineering applications: a review // *Biomater. Sci.* – 2017. – № 5. – P. 22–37.
2. Kjaergard H.K., Tingleff J., Abildgaard U., Pettersson G. Recurrent endocarditis in silver-coated heart valve prosthesis // *J. Heart Valve Dis.* – 1999. – Vol. 8. – P. 140–142.
3. Cook G., Costerton J.W., Darouiche R.O. Direct confocal microscopy studies of the bacterial colonization in vitro of a silver-coated heart valve sewing cuff // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2000. – Vol. 13. – P. 169–173.
4. Darouiche R.O. Anti-Infective Efficacy of Silver-Coated Medical Prostheses // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 29. – P. 1371–1377.
5. Maki D.G. Infections caused by intravascular devices used for infusion therapy: pathogenesis, prevention, and management. In: Bisno A.L., Waldvogel F.A. ed. *Infections associated with indwelling medical devices.* 2nd ed. – Washington: American Society for Microbiology, 1994. – P. 155–212.
6. Maki D.G., Band J.D. A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection // *Am. J. Med.* – 1981. – Vol. 70. – P. 739 – 744.

7. Shi Z. Preparation and characterization of crosslinked polyurethane-block-poly (trifluoropropylmethyl) siloxane elastomers with potential biomedical applications // *Polymer International*. – 2013. – Vol. 62. – № 9. – P. 1351–1357.
8. Guelcher S.A., Srinivasan A., Dumas J.E., Didier J.E., McBride S., Hollinger J.O. Synthesis, mechanical properties, biocompatibility, and biodegradation of polyurethane networks from lysine polyisocyanates // *Biomaterials*. – 2008. – Vol. 29. – № 12. – P. 1762–1775.
9. Kiziltay A., Marcos-Fernandez A., Roman J.S., Sousa R.A., Reis R.L., Hasirci V. [et al.] Poly (ester-urethane) scaffolds: Effect of structure on properties and osteogenic activity of stem cells // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2015. – № 9. – P. 930–942.
10. Zhou X., Zhang T., Guo D., Gu N. A facile preparation of poly(ethyleneoxide)-modified medical polyurethane to improve hemocompatibility // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2014. – Vol. 441. – P. 34–42.
11. Zhou B., Hu Y., Li J., Li B. Chitosan-phosvitin antibacterial films fabricated via layer-by-layer deposition // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2014. – Vol. 64. – P. 402–408.
12. Martinelli A., D'Ilario L., Francolini I. [et al.] Water state effect on drug release from an antibiotic loaded polyurethane matrix containing albumin nanoparticles // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 407. – P. 197–206.
13. Choi Yu., Nirmala R., Lee J. [et al.] Antibacterial ciprofloxacin HCl incorporated polyurethane composite nanofibers via electrospinning for biomedical applications // *Ceramics International*. – 2013. – Vol. 39. – P. 4937–4944.
14. Azhie K. Antibacterial Studies on Titania Polyurethane Nanocomposite Coatings. Electronic Thesis and Dissertation Repository. 1939 [Электронный ресурс] – URL: <https://ir.lib.uwo.ca/etd/1939> (дата обращения: 08.12.2018).
15. Li J.H., Hong R.Y., Li M.Y. [et al.] Effects of ZnO nanoparticles on the mechanical and antibacterial properties of polyurethane coatings // *Progress in Organic Coatings*. – 2009. – Vol. 64. – P. 504–509.
16. Yao C., Li X., Neoh K.G. [et al.] Surface modification and antibacterial activity of electrospun polyurethane fibrous membranes with quaternary ammonium moieties // *Journal of Membrane Science*. – 2008. – Vol. 320. – P. 259–267.
17. Чеботарь И.В., Погорелов А.Г., Яшин В.А., Гурьев Е.Л., Ломинадзе Г.Г. Современные технологии исследования бактериальных пленок // *Современные технологии в медицине*. – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 14–20.
18. Горшкова М.А., Петрова М.Б., Миллер Д.А. Модификация метода определения осмотической резистентности эритроцитов // *Тверской медицинский журнал*. – 2017. – № 1. – С. 12–17.
19. Karpunina T.I., Godovalov A.P., Yakusheva D.E. Analysis of the Biocompatibility of Polymer Implant Materials // *Biomedical Engineering*. – 2020. – Vol. 53. – № 6. – P. 429–432.
20. Заявка №2020124543/14(042453) приоритет от 14.07.2020. Годовалов А.П., Якушева Д.Э., Бусырев Ю.Б., Морозов И.А., Карпунина Т.И., Астафьева С.А. Способ индивидуальной оценки биосовместимости с организмом имплантируемых полимерных материалов. Решение о выдаче патента на изобретение от 11.12.2020.
21. Патент RU 2625753 С. Карпунина Т.И., Бусырев Ю.Б., Нестерова Л.Ю. Способ оценки антимикробной модификации поверхности силиконового каучука.
22. Аль Рифаи С.А., Кульницкий Б.А., Рябцев С.В., Домашевская Э.П. Морфологические и оптические особенности нанотетрапедов ZnO // *Конденсированные среды и межфазные границы*. – 2013. – Т. 15. – № 3. – С. 317–321.

IMPLANTABLE POLYURETHANEUREA MEDICAL DEVICES: SYNTHESIS, SURFACE MODIFICATION, BIOCOMPATIBILITY

D.E. Yakusheva¹, T.I. Karpunina², A.P. Godovalov², S.A. Astafeva¹, A.I. Slobodinyuk¹

¹*Institute of Technical Chemistry UB RAS*

²*Perm State Medical University named after E.A. Wagner*

For citation:

Yakusheva D.E., Karpunina T.I., Godovalov A.P., Astafeva S.A., Slobodinyuk A.I. Implantable polyurethaneurea medical devices: synthesis, surface modification, biocompatibility // Perm Federal Research Center Journal. – 2021. – № 1. – P. 19–36. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2021.1.2>

Four polyurethane samples have been synthesized. The structure of the materials has been studied by IR ATR spectroscopy. The biocompatibility of the initial materials was evaluated by in vitro hemolysis by photometric method. Polyurethane urea SPUM-1 has been found to be the most hemocompatible. Two groups of surface modification methods have been developed, a number of samples with organic moieties and radicals grafted to the surface of SPUM-1 have been obtained. It has been found that the introduction of long-chain hydrocarbon radicals and an aldehyde group into the surface layer structure results in a decrease in erythrocyte lysis. At $C_{NaCl} = 0,45\%$ the erythrocyte lysis in the presence of these samples decreases by 20–25% compared to the initial sample. Biofilm formation on polyurethane samples has been studied by microplate photometry. It has been found that the presence of a chemically bonded quaternary dioctylammonium on the surface leads to a significant decrease in the amount of adhered biofilm, since the protein content on the surface after incubation with *S. epidermidis* is 10 times lower than that of the initial sample. The biocompatibility of the initial and modified cord samples has been studied in vivo using experimental animals (rats). It was shown that both the initial and modified materials have a relatively good biocompatibility. According to the results of histological analysis, the best results demonstrated the sample with grafted aldehyde groups. Biocompatibility of implantable materials was studied by original technique using human blood leukocytes. The differences in the individual reactivity of blood cells taken from different donors have been found.

Keywords: polyurethane urea, surface modification, ion-beam treatment, adhesion of microorganisms, in vivo biocompatibility, in vitro hemocompatibility, erythrocyte lysis, cytokine production.

Сведения об авторах

Якушева Дина Эдуардовна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, Институт технической химии УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН («ИТХ УрО РАН»), 614013, ул. Академика Королева, 3; e-mail: dinayakusheva@yandex.ru

Карпунина Тамара Исаковна, доктор биологических наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера (ПГМУ), 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26; e-mail: karpuninapsma@mail.ru

Годовалов Анатолий Петрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ПГМУ; e-mail: AGodovalov@gmail.com

Астафьева Светлана Асылхановна, кандидат технических наук, заведующий лабораторией структурно-химической модификации полимеров, «ИТХ УрО РАН»; e-mail: svetlana-astafeva@yandex.ru

Слободинюк Алексей Игоревич, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, «ИТХ УрО РАН»; e-mail: slobodinyuk.aleksey.ktn@mail.ru

Материал поступил в редакцию 04.02.2021 г.