

Макрокинетические аспекты биосовместимости и биodeградируемости полимеров

К.З.Гумаргалиева, Г.Е.Заиков, Ю.В.Моисеев

Институт химической физики им. Н.Н.Семенова Российской академии наук

117334 Москва, ул. Косыгина, 4, факс (095)938–2156

Научно-исследовательский институт хранения

109004 Москва, ул. Малая Коммунистическая, 8, корп.1, факс (095)590–2128

В обзоре рассмотрены количественные закономерности деструкции основных классов полимеров (полиолефинов, полиэфиров, полиамидов, эластомеров), используемых в качестве имплантатов. Обсуждаются критерии биосовместимости этих полимеров, реакция организма на имплантаты, рассматривается каталитическая активность биологических сред (воды, солей, ферментов), а также затрагиваются вопросы метаболизма и конъюгации продуктов деструкции.

Библиография — 127 ссылок.

Оглавление

I. Введение	905
II. Реакция организма на полимер	905
III. Биосовместимость полимеров	907
IV. Каталитическая активность биологических сред	908
V. Продукты деструкции в организме	911
VI. Биосовместимость и биодеструкция полимеров различных классов	912
VII. Заключение	919

I. Введение

Проблема создания специальных синтетических полимеров для контакта с биологическими средами возникла в конце 1950-х годов. Она была обусловлена потребностями биологии и медицины в синтетических полимерных материалах для изготовления различных эндопротезов. Это привело к возникновению нового направления — производства полимеров медицинского назначения.^{1–3}

Как в случае испытания созданных полимерных материалов для медицины, так и при модификации уже внедренных актуальной остается задача снижения неблагоприятного воздействия материала на ткани живого организма при длительных или коротких сроках имплантации в зависимости от назначения материала.

К.З.Гумаргалиева. Кандидат физико-математических наук, заведующая лабораторией стабильности и устойчивости органических веществ и материалов ИХФ РАН. Область научных интересов: биостойкость полимерных материалов, применение полимеров в медицине.

Г.Е.Заиков. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химической стойкости полимеров ИХФ РАН. Область научных интересов: химическая кинетика, цепные реакции, старение и стабилизация полимеров.

Ю.В.Моисеев. Доктор химических наук, директор НИИ хранения. Область научных интересов: старение синтетических материалов и хранение продуктов.

Дата поступления 28 апреля 1994 г.

Биоинженеров, создающих изделия из таких материалов, и врачей, использующих их на практике, интересуют вопросы биосовместимости применяемых полимеров и длительность сохранения полезных свойств (механических, диффузионных, оптических и т.д.).

При контакте с биологически активными средами (тканями) для большинства полимеров характерны два взаимосвязанных процесса: деструкция (деградация) полимеров под действием биологически активных веществ и взаимодействие продуктов распада полимеров с самими биологическими средами, т.е. влияние продуктов их метаболизма и конъюгации на жизнедеятельность организма.

Изучение макрокинетических закономерностей указанных процессов в конечном счете сводится к прогнозированию времени жизни полимера в соответствующих условиях функционирования.

II. Реакция организма на полимер

1. Начальная реакция организма

При контакте с тканями живого организма полимер не только изменяет свои физические и химические свойства, но, являясь чужеродным телом, вызывает ответную реакцию организма.

Имплантирование полимеров в живой организм сопровождается, вследствие повреждения тканей, воспалительным процессом.⁴ Эта реакция на первом этапе в зоне повреждений характеризуется снижением pO_2 , уменьшением pH, уменьшением концентрации ионов калия, натрия, кальция и магния, накоплением физиологически активных веществ, проявляющихся в результате разрушения мембран клеток и

Таблица 1. Физиологически активные вещества, участвующие в воспалительных реакциях

Вещество	Химическая природа	Происхождение	Особенности действия
Гистамин	β -Имидазолэтиламин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Повышение проницаемости микрососудов
Серотонин	5-Окситриптамин	То же	То же
Катехоламины	Норадреналин	«	«
Кинины	Полипептиды (продукты метаболизма)	Плазма	Повышение проницаемости микрососудов, болевые реакции
Фактор Хагемана	Протеаза, глобулин	«	То же
Плазмин	Протеаза	«	«
Комплемент	Плазменные белки и продукты метаболизма	Эндотелиальные клетки	Хемотаксис
Лейкокинины	Полипептиды	Лейкоциты	Повышение проницаемости микрососудов
Лизосомальные ферменты	Внутриклеточные белки	Нейтрофилы, макрофаги, тучные клетки	Хемотаксис, фагоцитоз
Лимфокинины	То же	Лимфоциты	Иммунные реакции в организме
Низкомолекулярные регуляторы	Простагландины	Предшественники, имеющиеся во всех клетках, кроме эритроцитов	Повышение проницаемости микрососудов, модуляция воспаления, хемотаксис

выделения из циркулирующих лимфоцитов; повышением проницаемости микрососудов.

На втором этапе воспалительного процесса в результате направленного движения клеток, привлекаемых в зону воспаления химическими раздражителями (хемотаксиса), происходит накопление различных видов клеток (нейтрофилов, моноцитов, базофилов, макрофагов и др.). Химическими раздражителями являются физиологически активные вещества, выделяемые поврежденными клетками и тканями (табл. 1), а также вещества, выделяемые полимерными материалами (продукты деструкции, остатки катализаторов, стабилизаторов, наполнителей и т.д.).⁵

Таким образом, на этом этапе полимерные материалы могут активно влиять на течение воспалительного процесса.

Если проведение операции не было осложнено инфекциями, то данная стадия воспалительного процесса заканчивается в среднем через трое суток, при этом нейтрофилы, преобладающие в первые сутки, замещаются на моноциты, плазматические клетки, лимфоциты и макрофаги.⁶

2. Формирование капсулы вокруг полимера

Через 4–5 суток после операции около полимера начинают преобладать макрофаги, однако наряду с ними имеются и лимфоциты, плазматические клетки и фибробласты.⁷



Рис. 1. Зависимость толщины капсулы от времени имплантации.¹⁴ 1 — полидиметилсилоксан; 2 — полистирол, покрытый полидиметилсилоксаном

Если полимер биосовместим, то через одну–две недели популяция макрофагов резко уменьшается и фибробласты образуют коллагеноподобную капсулу на поверхности полимера (рис. 1). Если полимер частично биосовместим, то макрофаги могут оставаться около имплантированного полимера в течение более долгого периода и при этом часто появляются гигантские клетки.⁸

Толщина капсулы в зависимости от биосовместимости полимеров изменяется.⁹ Если возбудители воспаления, на-

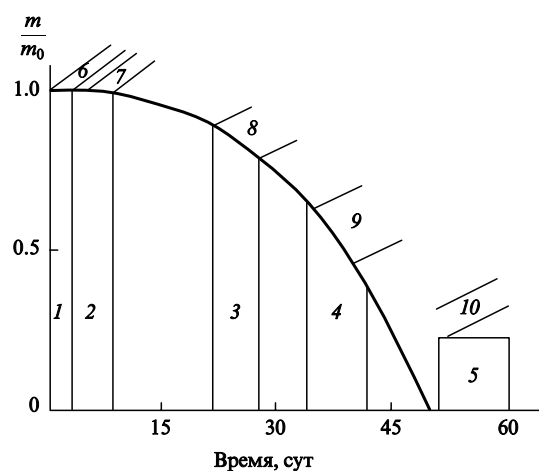


Рис. 2. Зависимость массы имплантата от времени и его гистоморфологическое окружение по мере деструкции полимера с удовлетворительной совместимостью (полилактин).

1 — Макрофаги вокруг имплантата; 2 — макрофаги, содержащие фаголизосомы, фибробласты; 3 — гигантские клетки и активные макрофаги; 4 — макрофаги и гигантские клетки окружают филаменты полимера митохондриальными участками; 5 — макрофаги и гигантские клетки около остатков фрагментов полимера; 6 — реакция на структуру полимера; 7 — реакция на операционную травму и заживление, синтез коллагена; 8 — участие в реакции гидролиза имплантата через ферментативную систему; 9 — участие клеток в метаболическом процессе (увеличение дыхательных функций); 10 — полное рассасывание

пример, продукты деструкции, выделяются стационарно, развивается хроническое воспаление, сохраняющееся в течение длительного времени вплоть до полной деструкции полимера.

Макрофаги, являясь основными фагоцитными клетками организма, принимают активное участие в деструкции большинства полимеров. В макрофагах имеются лизосомы, играющие роль «пищеварительного тракта» клетки.¹⁰ Лизосомальные ферменты, главным образом гидролазы, могут разрушать полимеры (фагоцитоз) двумя путями. Первый — экзоцитоз: лизосомальные ферменты выходят из макрофага и процесс деструкции происходит на поверхности полимера. Второй — эндоцитоз: внутриклеточному процессу деструкции предшествует поглощение макрофагами частиц полимеров. Например, Винтер¹¹ спектральными методами обнаружил частицы металлов внутри макрофагов.

Динамика морфологических изменений, происходящих на поверхности полимера после имплантации, приведена на рис. 2.

III. Биосовместимость полимеров

1. Общие определения

Рассмотрев в общих чертах реакцию организма на полимер после имплантации, остановимся на вопросе биосовместимости.

Полимеры медицинского назначения, имплантируемые в организм, должны выполнять специальные функции протезов или иные функции (для диагностических, хирургических и терапевтических целей) и при этом не вызывать вредного воздействия на окружающие ткани и организм в целом. В настоящее время нет четкого определения биосовместимости, поскольку отсутствуют какие-либо параметры материалов или биологические тесты, которые позволили бы количественно определять это свойство полимеров.¹²

Биосовместимость означает, что полимер не должен вызывать деструкции форменных элементов крови и ферментов, тромбообразования, разрушения тканей, вредных иммунных, токсических и аллергических воздействий.

Чистые полимеры с большой молекулярной массой, как правило, малотоксичны.¹³ При деструкции макромолекул образуются фрагменты меньшей молекулярной массы вплоть до конечных продуктов деструкции, в частном случае мономеров. Известно, что токсичность полимеров одного гомологического ряда обратно пропорциональна молекулярной массе.¹³

В зависимости от того, как быстро будет происходить деструкция полимерного имплантата в биологической среде, биосовместимость материала будет изменяться. В общем случае биосовместимость полимерного материала будет определяться не только исходными свойствами, но также его химической стойкостью по отношению к окружающей биологической среде.

2. Методы определения биосовместимости

В последние годы появилась серия исследований, в которых сделана попытка количественно протестировать несколькими методами ряд полимеров на их биосовместимость.^{14–18}

In vitro обычно используется метод «культуры тканей», заключающийся в выращивании клеток на поверхности испытываемого материала. Известны две разновидности метода: 1) нанесение на полимер слоя агар-агара с последующим наблюдением за размножением клеток в этой среде;^{18–21} 2) нанесение клеток (чаще всего фибробластов) на полимер и погружение полимера, инокулированного клетками, в питательную среду.^{22, 23}

Как правило, исследуется влияние полимера на три функции клеток: прилипание, выживание и размножение.

Таблица 2. Цитотоксичность полимеров *in vitro*

Полимер	Явление ^a	PD	Класс токсичности
Полипропиоллактон	1	2.7	I
Полигексаметиленадипамид	1	1.9	I
Тефлон	1	2.1	I
Полилактид	1	1.6	I
Полиэтиленоксид	1	2.1	I
Полиакриламид	1	2.0	I
Поликапролактон	1	2.1	I
Полиакрилонитрил	1	2.1	I
Полигликолид	1	2.0	I
Полиметилметакрилат	1, 11	—	II
Полиметиллактит-2-цианакрилат	7, 8, 10	—	II
Полиизобутил-2-цианакрилат	1	2.0	II
Поли(1,2-изопропилиден)-глицеролцианакрилат			
высокомолекулярный	4	0.4	II
низкомолекулярный	2, 5, 6, 7	—	III
Полиакриловая кислота	5, 8, 9	—	III
Полиметил-2-цианакрилат	5, 7, 8	—	III

^a Числами обозначены следующие явления: 1 — нормальное прилипание и размножение клеток; 2 — прилипание небольшого количества клеток; 3 — нормальный рост небольшого количества прилипших клеток; 4 — незначительное количество клеток прилипает после 48 ч; 5 — все клетки в среде гибнут; 6 — все клетки, прилипшие к растущей поверхности, гибнут после 48 ч; 7 — клетки образуют комки; 8 — клетки не притягиваются к поверхности; 9 — неожиданное изменение pH до 5.2; 10 — некоторые изменения в клетках в среде после 48 ч; 11 — полимер прилипает к клеткам.

При микроскопическом наблюдении зафиксировано 11 явлений.¹⁵ В табл. 2 приведены исследованные полимеры, наблюдаемые явления, значения параметра удвоения (PD) популяции клеток фибробласта

$$PD = \frac{\lg N/N_0}{0.69}, \quad (1)$$

где N — число клеток после 48 ч инкубирования; N_0 — начальное число клеток, нанесенных на полимер.

На основании полученных *in vitro* данных все полимеры были разделены на три условных класса токсичности.

In vivo используются 6 тестов на биосовместимость: 1) степень повреждения клеток; 2) толщина капсулы; 3) общее число клеток; 4) количество многоядерных лейкоцитов и эритроцитов; 5) количество эозинофилов, лимфоцитов и гигантских клеток; 6) количество фиброцитов моноядерных фагоцитов.

Количество клеток обычно определяется под микроскопом в пределах стандартной площади.

Для каждого теста была введена восьмибальная градация.¹⁶ Усредненный показатель по всем тестам (M) находился при суммировании данных, полученных после двух сроков имплантации

$$MSTS = (STS_{7 \text{ сут}} + STS_{28 \text{ сут}}) \cdot 10^{-1}, \quad (2)$$

где STS — усредненная сумма баллов шести тестов.

Таблица 3. Токсичность полимеров

Полимер	<i>MSTS</i>	Класс токсичности
Желатин	2.1	I
Полиакриламид	10.3	I
Полигликолид	19.6	I
Полиакрилонитрил	52.0	I
Поли- α -лактид	34.7	I
Поли- β -пропиллактон	69.1	I
Поликапролактон	37.3	I
Полиэтиленоксид	21.8	I
Полиметил- α -лактилиан-акрилат	56.7	II
Полиметилметакрилат	49.2	III
Полиметил-2-цианакрилат	59.1	III
Полиизобутил-2-цианакрилат	49.7	III

Значения *MSTS* для различных полимеров, определенных после имплантации в подкожную клетчатку крыс, и условное разделение по классам токсичности приведены в табл. 3.

IV. Каталитическая активность биологических сред

При контакте полимеров с биологическими средами последствие, как правило, проявляют каталитическую активность по отношению к химически нестойким связям в этих полимерах. Биологические среды содержат большое количество низко- и высокомолекулярных веществ различной химической природы, которые в неодинаковой степени воздействуют на разные полимеры.

Анализ литературы показал, что в плане каталитической активности целесообразно рассмотреть следующие вещества: воду, соли, ферменты. При выборе этих веществ руководствуются тем, что они, с одной стороны, наиболее распространены, а с другой, — их каталитическая активность, согласно современным данным, не вызывает сомнений.

1. Вода

Содержание воды в биологических средах велико. Например, в организме человека содержится до 75% воды, причем она сосредоточена во внутриклеточной, тканевой жидкости и плазме. Таким образом, находясь в любой части организма, полимеры обязательно будут контактировать с водой.

Имеются многочисленные данные о сорбции и диффузии воды в различных полимерах. В табл. 4 приведены данные для полимеров, используемых в медицине. Как видно из таблицы, вода активно диффундирует во всех полимерах, однако количество сорбированной воды изменяется в широких пределах; следует отметить три характерные особенности.

В аморфно-кристаллических полимерах сорбированная вода в основном локализована в аморфных областях полимера. В гидрофобных полимерах при температурах ниже температуры стеклования имеет место двойная сорбция — объемное заполнение микропор и растворение в матрице полимера.^{28, 29} По отношению к воде неустойчивы гетероцепные и некоторые карбоцепные полимеры с гетероатомами в боковых радикалах. Карбоцепные полимеры, не содержащие гетероатомов в боковой цепи, по отношению к воде устойчивы.

Таблица 4. Величины сорбции ($c_{\text{H}_2\text{O}}^0$) и коэффициенты диффузии (*D*) воды в различных полимерах, используемых в медицине

Полимер	<i>T</i> , °C	$c_{\text{H}_2\text{O}}^0$, г · (100 г) ⁻¹	<i>D</i> · 10 ⁹ , см ² · с ⁻¹
Сегментированные полиуретаны			
Авкотан-51	37	1.2	400
Биомер	37	1.0	700
Полиакрилонитрил ^a	25	7.5	
Поливиниловый спирт ^a	25	4.0	0.051
Поливинилхлорид ^a	30	0.5	23
Полидиметилсилоксан ^a	35	0.07	70000
Полидодеканамид ^b	30	2.0	3.9
Поли(2-гидроксиэтил-метакрилат), гидрон	37	40	100
Полигликолид	37	8	5.0
Поликапроамид ^b	35	8	1.2
Поликарбонат	37	0.3	66
Полигалактин (сополимер молочной и гликолевой кислот)	37	8.0	7.0
Полиметилметакрилат ^a	50	1.2	130
Полипропилен ^a	25	0.007	240
Политетрафторэтилен ^a	20	0.01	—
Полиэтилен ($\rho = 0.923$) ^a	25	0.006	230
Полиэтилентерефталат	25	0.3	3.9

^a Данные взяты из работы²⁶.

^b Данные взяты из работы²⁷.

В большинстве полимеров вода диффундирует с достаточно большой скоростью и сорбируется в сравнительно больших количествах. Таким образом, для нитей и тонких пластин можно ожидать, что процесс деструкции будет происходить во внутренней кинетической области.

В табл. 5 приведены значения $k_{\text{ef}} c_{\text{H}_2\text{O}}^0$ (где k_{ef} — эффективная константа скорости деструкции полимера) при 37°C и энергии активации деструкции для различных гетероцепных полимеров.

Таблица 5. Значения $k_{\text{ef}} c_{\text{H}_2\text{O}}^0$ при 37°C и энергии активации деструкции различных гетероцепных полимеров

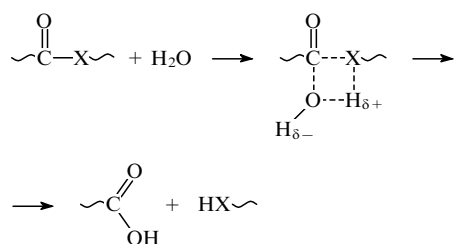
Полимер	$k_{\text{ef}} c_{\text{H}_2\text{O}}^0$, мин ⁻¹	$E_{\text{H}_2\text{O}}$, ккал · моль ⁻¹	Ссылки
Полидодеканамид	$4.0 \cdot 10^{-11}$	—	см. ^a
Полигликолид	$9.0 \cdot 10^{-4}$	—	«
Поликапроамид	$1 \cdot 10^{-10}$	—	32, 33
Поликарбонат	$3.3 \cdot 10^{-6}$ (при 70°C)	23 ± 1	34
Полигалактин	$1.5 \cdot 10^{-3}$	—	см. ^a
Полиэтилентерефталат	$1 \cdot 10^{-10}$	25 ± 2	«

^a Экспериментальные данные авторов.

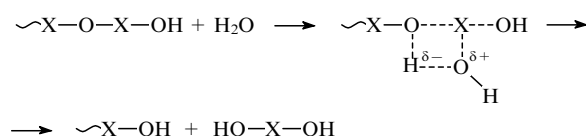
Частично сшитый полидиметилсилоксан сорбирует чрезвычайно малое количество воды и процесс деструкции будет происходить в основном во внешней диффузионно-кинетической области. Значения k_{ef} при 37°C и энергии активации для него равны $2 \cdot 10^{-5} \text{ г} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{сут}^{-1}$ и $14 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ соответственно.³⁵

Таким образом, для ряда полимеров, например, полигликолида, полилактина и полидиметилсилоксана, деструкция в воде происходит с достаточно высокой скоростью, и этот факт необходимо учитывать при рассмотрении общей кинетики рассасывания этих полимеров в биологических средах, а также при выборе способа стерилизации (эти полимеры нельзя стерилизовать паром).

Гидролитическая деструкция карбонилсодержащих полимеров (полиамидов, полиэфиров, поликарбонатов) протекает по механизму бифункционального катализа.



Гидролитическая деструкция кислородсодержащих полимеров (например, полидиметилсилоксана) происходит только с конца цепи (деполимеризация) и, видимо, по следующему механизму:³⁶



2. Соли

Соли находятся в больших количествах в биологических средах. В табл. 6 приведен ионный состав жидкостей организма человека.³⁷ В плазме и во внутриклеточной жидкости имеются белки, которые присутствуют в анионной форме (содержат карбоксилатные группы). Подробно диффузия и сорбция солей в различные полимеры описаны в работах^{24, 38}. Укажем здесь только характерные особенности.

При диффузии электролитов в гидрогелях (поли-2-гидроксиэтилметакрилат, поливиниловый спирт и др.) кинетические параметры (например, коэффициент диффузии D)

Таблица 6. Ионный состав жидкостей организма человека, экв · л⁻¹

Ион	Плазма	Тканевая жидкость	Внутриклеточная жидкость
Na ⁺	138	141	10
K ⁺	4	4.1	150
Ca ²⁺	4	4.1	40
Mg ²⁺	3	3	40
Cl ⁻	102	115	15
HCO ₃ ⁻	26	29	10
PO ₄ ³⁻	2	2	100
SO ₄ ²⁻	1	1.1	20
Органические кислоты	3	3.4	—

близки к соответствующим параметрам в растворах. В гидрофильных полимерах, ограниченно растворяющих воду, сорбированная вода не образует сплошного водного пространства в матрице полимера, диффузия ионов происходит в результате активированных скачков между полярными группами. Это приводит к значительному уменьшению коэффициентов c^0 и D электролита по сравнению с этими же параметрами в растворе.

Диффузия электролитов в гидрофобных полимерах происходит по механизму, аналогичному переносу газов и паров. Поэтому для электролитов с высоким давлением паров (например, соляной кислоты) значения c^0 и D близки к соответствующим значениям для воды в этих полимерах. Для электролитов с низким давлением паров (например, соли соляной, фосфорной кислот) характерны крайне низкие значения c^0 и D , т.е. такие электролиты практически не сорбируются на гидрофобные полимеры. Таким образом, все полимеры можно условно разделить на две группы: растворяющие и нерастворяющие соли. К первой группе относятся полимеры с $c_{\text{H}_2\text{O}}^0 > 1\%$, ко второй — с $c_{\text{H}_2\text{O}}^0 < 1\%$.

Каталитическое действие солей по отношению к полимерам только начинают изучать. Нами было исследовано действие приведенных в табл. 6 солей на некоторые полимеры.

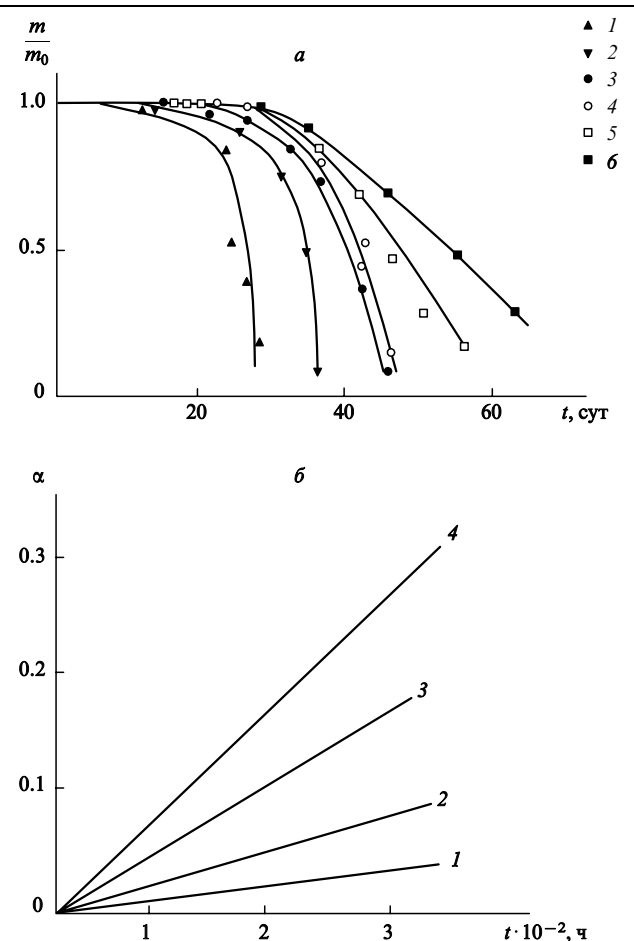
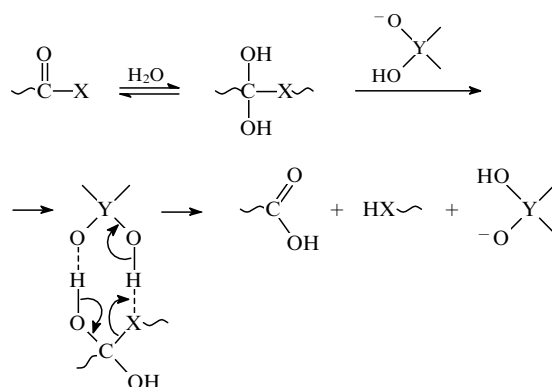


Рис. 3. Зависимости относительной массы нитей полигликолида от времени имплантации и обработки в модельных средах (а) и изменение степени превращения по молекулярной массе нитей поликапроаида, инкубированных в растворе фосфатного буфера (б). а: рН 7.4, $T = 37^\circ\text{C}$; 1 — 1М фосфатный буфер; 2 — организм (подкожная клетчатка кролика); 3 — 0.5 М фосфатный буфер; 4 — 0.1М фосфатный буфер; 5 — 1М раствор соли; 6 — вода; б: $M_{\text{ПКА}} = 15000$, рН 7.4, $T = 37^\circ\text{C}$; концентрация фосфатного буфера, М: 1 — 0.1; 2 — 0.3; 3 — 0.6; 4 — 0.1

Деструкция умеренно гидрофильных полимеров — полигликолида и поликапролактама — значительно ускоряется при увеличении концентрации кислых фосфатов, бикарбонатов и бисульфатов в соответствующих буферных растворах при неизменном pH (рис. 3). На эти же полимеры соли одноосновных кислот оказывают значительно меньшее каталитическое действие.³⁹

Таким образом, по отношению к ионам можно провести следующую градацию: анионы многоосновных кислот потенциально каталитически активны; анионы одноосновных кислот и катионы, приведенные в табл. 6, каталитически неактивны.

Общую схему катализа солями процессов деструкции карбонилсодержащих полимеров можно представить следующим образом:²⁴



По всей видимости, такой бифункциональный катализ невозможен в случае некарбонилсодержащих полимеров, например полидиметилсилоксана.³⁵

Таким образом, для ряда карбонилсодержащих полимеров соли, главным образом фосфаты, оказывают существенное каталитическое воздействие на процесс деструкции.

3. Ферменты

Ферменты играют активную роль в деструкции полимеров, имплантированных в организм. Однако до недавнего времени не было четких экспериментальных доказательств их действия. Типичные результаты, полученные исследователями, работающими с медицинскими полимерами, приве-

Таблица 7. Скорость изменения относительной интенсивности полос поглощения в ИК-спектрах ($I \cdot 10^2$, сут⁻¹) полиуретанового клея КЛ-3 в модельных средах и в подкожной клетчатке крыс⁴⁰

Среда	1110 см ⁻¹	1230 см ⁻¹	1730 см ⁻¹
Физиологический раствор	0.13	0.05	0.04
Раствор Рингера – Локка	0.13	0.04	0.03
Экстракт печени кролика	0.10	0.04	0.02
Экстракт мышц кролика	0.10	0.02	0.03
Экстракт почек кролика	0.12	0.02	0.02
Раствор трипсина (0.01%)	0.11	0.01	0.02
Раствор химотрипсина (0.01%)	0.12	0.01	0.02
Организм животного	0.59	0.39	0.34

Таблица 8. Активность ферментов в капсуле на поверхности различных материалов

Группы материалов	Время после имплантации, сут	Активность		
		кислая фосфатная	аминопептидазная	оксидуктазная ^a
Полипропилен, полиэтилен, полиуретан, политетрафторэтилен	7	+	±	+
	14	++	+	+
	28	±	±	±
	42	—	—	±
Силиконовая резина, поливинилхлорид, полиэтилен (промышленный)	7	++	+	+
	14	+++	++	+
	28	++	+	+
	42	±	—	±
Поливинилхлорид, пластифицированный ди- <i>n</i> -пропил и децилфталатом	7	++	+	+
	14	+++	+	+
	28	++	±	±
	42	±	—	±
Поливинилхлорид, пластифицированный ди- <i>n</i> -амилфталатом	7	+++	++	+
	14	+++	++	++
	28	+++	++	+
	42	+	+	+
Полиэтилентерефталат	7	+	±	+
	14	++	±	+
	28	±	—	±
	42	—	—	—
Шелк	7	++	+	+
	14	++	++	++
	28	+	+	+
	42	+	+	+
Поликапроамид	7	+	±	+
	14	+	+	+
	28	±	±	±
	42	±	±	±
Кетгут	7	++	+	+
	14	+++	++	+
	28	++	+++	+
	42	+	+	+
	63	+	+	±
Полигактин 910	7	+	+	+
	14	+	+	++
	28	++	+	++
	42	+	+	+
	63	—	—	—

Примечание. Приняты следующие обозначения: — нет активности; ± минимальная активность; + умеренная активность; ++ увеличенная активность; +++ высокая активность; ++++ ненормально высокая активность.

^a Суммарная активность сукцин-, лактодегидрогеназы и цитохром-оксидазы.

дены в табл. 7. Подобные результаты найдены для некоторых других полимеров.⁴²

Приведенные данные показывают, что выбранные среды не моделируют высокой скорости деструкции полимеров в организме животного. Это может быть объяснено тем, что ферменты, катализирующие деструкцию, растворены в капсуле и являются в основном лизосомальными ферментами, выделяемыми макрофагами и другими клетками.

Салтоуз⁶ методами количественной гистоэнзимологии определил активность различных ферментов в капсуле на поверхности материалов после имплантации их на различные сроки крысам (табл. 8). Увеличение ферментативной активности для всех материалов происходит на 14-е сутки и

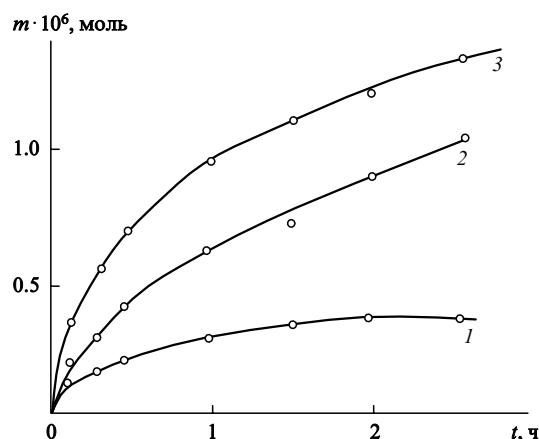


Рис. 4. Кинетика выделения гликолевой кислоты при инкубировании нитей полигликолида в растворе фермента β -глюкоурамидазы с концентрацией $1 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ без ингибитора (1), в присутствии ингибитора иодацетамида с концентрацией 0.5 (2) и $1.8 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ (3)

связано с усилением фагоцитоза в зоне имплантации. После заживления операционной раны и образования капсулы из соединительной ткани, видимо, устанавливается стационарная концентрация ферментов у поверхности полимера.

Ферменты легко диффундируют в капсуле и адсорбируются на поверхности полимеров в различных концентрациях. Поверхностная концентрация каталитически активных ферментов определяется не только количеством этих ферментов в объеме капсулы, но и конкурентной адсорбцией других белков (каталитически неактивных, плазматических), липидов и т.д. Механизм действия ферментов на полимеры чрезвычайно сложен, поскольку большинство полимеров не являются специфическими субстратами для ферментов.

В настоящее время имеются эксперименты *in vitro*, подтверждающие действие ферментов на полигликолид. На рис. 4 приведены кинетические кривые выделения гликолевой кислоты при деструкции нитей полигликолида в растворах с различной активностью β -глюкоурамидазы.⁴³ Начальная скорость деструкции растет пропорционально активности фермента; если добавлять к этим растворам ингибитор — иодацетамид, то каталитическая способность β -глюкоурамидазы практически падает до нуля. Вильямс,^{44–46} исследуя прочность нитей полигликолида в растворах различных ферментов, показал, что карбоксипептидаза А, фичин, лейцинаминопептидаза оказывают заметное ускоряющее действие на деструкцию этого полимера. Для остальных полимеров каталитически активные ферменты строго не выявлены, хотя в литературе имеется много гипотез по этому поводу.

Таким образом, ферменты являются наряду с водой и фосфатами основными агентами, катализирующими деструкцию полимеров в биологических средах.

V. Продукты деструкции в организме

Продукты деструкции выводятся из организма в результате двухфазного процесса: метаболического превращения и конъюгации. В итоге образуются метаболиты и конъюгаты, выделяющиеся с мочой, желчью или выдыхаемым воздухом.⁴⁷

Метаболические превращения — реакции, в результате которых продукты деструкции претерпевают одно или несколько превращений (окислительных, гидролитических и др.), приводящих к появлению функциональных групп, повышающих полярность молекул.

Таблица 9. Гетероцепные полимеры медицинского назначения, продукты деструкции и их характеристики

Полимер	Продукты деструкции	$k_{\text{дис}} \cdot 10^5$	Растворимость в воде
Полигликолид	Гликолевая кислота	15	Хорошая
Полигалактин	Гликолевая и молочная кислоты	14	«
Полидодеканамид	Аминоундекановая кислота	1.4	Плохая
Поликапроамид	α -Аминокапроновая кислота	1.4	Хорошая
Полидиметил-силоксан	Смесь силолов и продуктов их циклизации	—	—
Полиэтилен-терефталат	Терефталевая кислота, этиленгликоль	29 3.5	Плохая Хорошая

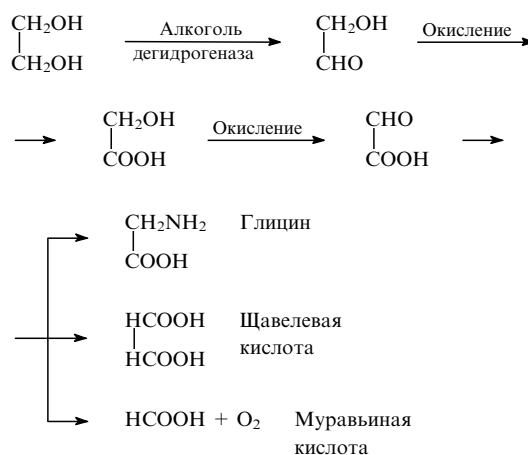
Конъюгация — реакция, посредством которой продукты деструкции или их метаболиты соединяются с биологически активными веществами в организме, делающими молекулы более полярными и менее жирорастворимыми и поэтому легко выделяемыми.

В табл. 9 приведены основные гетероцепные полимеры медицинского назначения, идентифицированные в модельных средах продукты деструкции и их характеристики.

Все продукты деструкции можно разделить на три группы.

1. Продукты деструкции, принимающие непосредственное участие в метаболических процессах (циклах) организма (например, молочная кислота в цикле Кори). Такие продукты деструкции являются практически нетоксичными.

2. Продукты деструкции, подвергающиеся метаболическим или конъюгативным превращениям. Например, этиленгликоль превращается в организме по схеме⁴⁷



Токсическое действие этиленгликоль оказывает прежде всего на почки, вызывая отложение оксалатов в почечных канальцах.

3. Продукты деструкции, выделяющиеся из организма в неизменном виде. Например, терефталевая кислота ($k_{\text{дис}} \approx 3 \cdot 10^{-4}$), являясь достаточно полярным веществом, не может легко проникнуть в ткани и тем более быть быстро выделенной через почки. Не исключено, что терефталевая кислота образует комплекс с альбумином (по аминогруппе аспарагиновой кислоты) и в таком виде циркулирует по

кровеносной системе организма. Метаболически инертные, но в то же время неполярные соединения, такие, как винилхлорид, выделяются с трудом и накапливаются в жировых тканях.

VI. Биосовместимость и биодеструкция полимеров различных классов

В настоящее время появляются работы, посвященные вопросам биосовместимости и биодеструкции основных классов полимеров медицинского назначения. Ниже будут рассмотрены подходы к исследованию этих процессов и основные результаты, полученные разными авторами.

1. Полиамиды

а. Поликапроамид

Поликапроамид (ПКА) является одним из первых полимеров, использованных для медицинских целей. Его структура близка по строению к полипептидной цепи. В настоящее время этот полимер используется ограниченно, преимущественно в виде шовных нитей (производство фирмы «Ethicon», США; отечественная промышленность выпускает нити А122). Поликапроамид можно считать биосовместимым полимером: гистологические данные говорят о незначительном воспалении вокруг имплантата.^{48, 49}

По времени рассасывания в организме ПКА относится к полимерам со средним сроком рассасывания. С этой точки зрения он может быть использован как модель для исследований *in vitro*. Поэтому имеются подробные данные о макрокинетике распада ПКА не только в организме, но и в модельных средах.^{39, 40, 42} Из данных, приведенных в этих работах, следует, что деструкция ПКА протекает по смешанному типу: как на поверхности, так и в объеме полимера. Впервые анализируется каталитическое действие воды и солей (фосфаты, карбонаты) на процесс деструкции. Деструкция ПКА в организме протекает с изменением массы и молекулярной массы из-за распада доступных амидных связей в аморфных областях полимера (рис. 5).

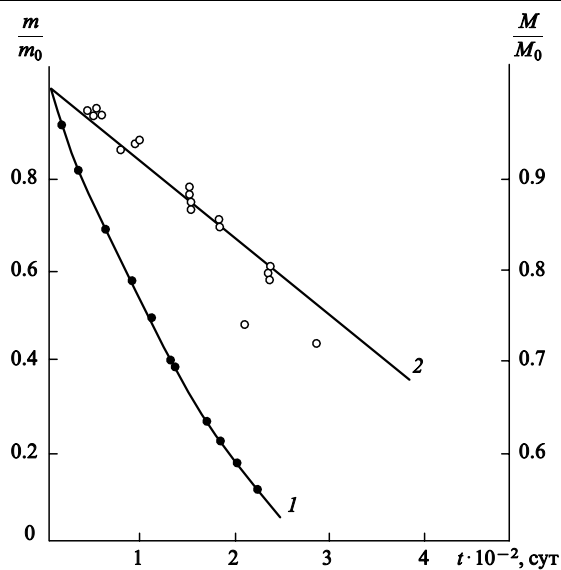


Рис. 5. Изменение массы (1) и молекулярной массы (2) нитей ПКА А122 (диаметр 24 ± 2 мкм, $M = 15000$) после имплантации в подкожную клетчатку кроликов на разные сроки

Отличительной особенностью деструкции ПКА является тот факт, что общая поверхность полимера остается практически постоянной в процессе деструкции вследствие компенсации уменьшения диаметра нитей увеличением поверхности за счет трещин и шероховатости.

Изменение массы полимера описывается уравнением

$$m = m_0 - k_{\text{ef}}^S t.$$

Здесь m_0 и m — соответственно начальная и конечная массы, k_{ef}^S — константа скорости деструкции на поверхности полимера

$$k_{\text{ef}}^S = k c_{\text{кат}} S,$$

где $c_{\text{кат}}$ — концентрация катализатора, S — площадь поверхности полимера.

Значение k_{ef}^S определено из экспериментов на кроликах. Оно составляет $(1,6 \pm 0,2) \cdot 10^{-3} \text{ г} \cdot \text{сут}^{-1}$. Значение константы скорости распада амидных связей в матрице полимера, определенное по закону случая ($k_{\text{ef}(3, \text{сл})}$) из данных титрования концевых амидных групп имплантированных образцов, составило $(5,4 \pm 0,5) \cdot 10^{-5} \text{ сут}^{-1}$.

Анализ действия катализирующих агентов показал, что деструкция ПКА по объему протекает под действием воды, растворимость которой в ПКА составляет $5,5 \pm 0,5\%$. Большое содержание воды в полимере обеспечивает проникновение солей в ПКА с коэффициентом диффузии $10^{-9} \text{ см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ (см.⁵¹). Константа скорости распада амидных связей в аморфной области под действием воды при 37°C равна $1 \cdot 10^{-7} \text{ сут}^{-1}$, при таком значении константы скорости за год распадается всего $0,5 \cdot 10^{-4}$ амидных связей, что много меньше значения константы скорости распада в организме.³² Это свидетельствует о существенном вкладе солей в процесс деструкции полимера по объему. Из модельных экспериментов в $0,1 \text{ M NaH}_2\text{PO}_4$ (концентрация внутриклеточной жидкости) при 37°C получено

$$k_{\text{ef}(3, \text{сл})} = (0,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-5} \text{ сут}^{-1}.$$

Специальными экспериментами было показано, что ферменты практически не проникают в пленки ПКА толщиной, равной диаметру нитей волокон, в течение 100 сут. Предполагается, что ферменты, по-видимому, могут участвовать в процессе деструкции только с поверхности. Таким образом, распад в объеме полимера (V-тип) протекает под действием воды и солей, а на поверхности (S-тип) — под действием ферментов в организме.

Приведенные количественные данные позволяют прогнозировать стойкость ПКА в организме. Несмотря на удовлетворительную совместимость с тканями организма, использование ПКА в качестве шовных нитей должно быть не столь широким; перспектива его использования в качестве быстрорассасывающихся нитей уменьшилась из-за появления в последнее десятилетие таких нитей, как дексон, полигалактин.

б. Полидодеканамид

Полидодеканамид (полиамид 12) применяется в качестве эндопротезов. По срокам рассасывания в тканях организма этот полимер оказался достаточно стойким, поэтому он представляет интерес как основа для различной структурной модификации с целью получения новых материалов для эндопротезирования.^{52–55}

Характер деструкции полиамида 12 оказался аналогичным таковому для поликапроамида: при имплантации происходит уменьшение молекулярной массы, массы, прочности и диаметра элементарной нити, сопровождающееся появлением трещин на поверхности полимера. Как и следовало ожидать, механизм деструкции идентичен механизму распада ПКА в организме, т.е. деструкция протекает по аморф-

ным участкам полидодеканамида (данные ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа⁵⁴) под действием тех же катализирующих агентов, что и для ПКА — солей и ферментов.

2. Полиэфир

а. Полигликолид

Полигликолид (ПГЛ) — продукт поликонденсации гликолевой кислоты — является первым полимером, синтезированным специально для медицинских целей в конце 1960-х годов фирмой «American Cyanamid» (США). Принципы синтеза и структурные особенности ПГЛ описаны в многочисленных исследованиях.^{56–60} Полигликолид применяется в различных областях медицины: ортопедии и травматологии (штифты, пластинки, шпильки, иглы, заменители костей), в офтальмологии в виде нитей, волокнистых материалов, губок, порошков для ран и ожогов. Основным достоинством ПГЛ является то, что он может быть использован в бикомпонентных системах как рассасывающаяся часть протеза.

Столь широкое применение ПГЛ объясняется хорошей совместимостью полимера в начальный момент имплантации независимо от формы (блоки, порошки, волокна), а также и тем, что единственный продукт распада — гликолевая кислота — активно участвует в метаболизме организма, распадаясь на H_2O и CO_2 (см. табл. 2 и 3) на начальных, промежуточных и конечных стадиях имплантации показывают, что нет никакой тенденции к увеличению клеток, характерных для реакции специфического воспаления. Вокруг имплантата образуется хорошо сформированная соединительнотканевая капсула.^{61–63}

Со времени синтеза ПГЛ появились многочисленные исследования, посвященные его деструкции. Наиболее подробно изучено поведение шовных нитей из ПГЛ под названием Dexon (производство фирмы «Chek and Devis Cyanamid», США),^{8, 46, 64–66}

В последние годы опубликованы работы^{43, 46, 67–71}, посвященные кинетике распада ПГЛ в организме и модельных средах. В этих работах изучена макрокинетика распада в организме и *in vitro*, определены основные катализирующие компоненты среды живого организма, а также доля участия каждой компоненты в процессе деструкции.

Изучение макрокинетических закономерностей деструкции материала в живом организме и в отдельных компонентах биологической среды, а также количественная оценка вклада каждой составляющей среды с учетом структурных особенностей волокон ПГЛ, выявленных с помощью электронно-микроскопического и рентгеновского анализов позволили авторам данного обзора предложить механизм распада ПГЛ в организме.^{68, 70} Основные результаты сводятся к следующему.

Волокна в организме распадаются необычным образом. К 15–18-м суткам имплантации на микрофотографиях наблюдается поперечное расщепление волокон на осколки размером ~ 1 мм при неизменном диаметре элементарных нитей. К этому сроку обнаруживается потеря механической прочности ПГЛ.

Кривая потери массы в организме (рис. 6) имеет сложный ход: незначительное изменение на начальных этапах имплантации и резкое увеличение потери массы после 20 сут.

Формы кинетических кривых потери массы в воде, в фосфатном буфере или в карбонатном буфере при pH 7.4 и 37°C аналогичны таковым в среде организма, при этом соли сильных одноосновных кислот практически не влияют на кинетические параметры, в то время как в присутствии фосфатов наблюдается значительное увеличение скорости деструкции (рис. 6, кривая 1).

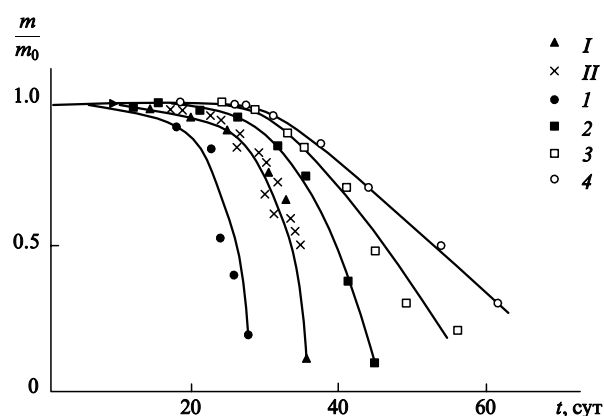


Рис. 6. Изменение относительной массы нитей ПГЛ от времени имплантации в подкожную клетчатку кроликов и времени обработки в фосфатном буфере с pH 7.4 при 37°C.

I — среда организма, II — теоретическая кривая для среды организма; концентрация фосфатного буфера: 1 — 1M; 2 — 0.3M; 3 — 1M; 4 — вода

Деструкция волокон ПГЛ в буферных растворах с pH 4.05 и 2.01 протекает со скоростью, близкой к скорости деструкции в воде, т.е. кислая среда в данном интервале pH существенно не влияет на гидролиз сложноэфирных связей.

Опыты *in vitro* при инкубировании нитей ПГЛ в растворах протеолитических ферментов показали, что активным является фермент β -глюкоуонидаза. Найденны следующие значения эффективных констант скоростей распада сложноэфирных связей ПГЛ под действием основных компонент среды организма, определенные при 37°C.

Константа	$k \cdot 10^2$
$k_{H_2O}^V$	5.0
$k_{H_2O}^{S-V}$	4.2
$k_{H_2PO_4}^V$	5.0
$k_{H_2PO_4}^{S-V}$	4.2
k_{enz}^{S-V}	1.0

Здесь k^V — эффективная константа скорости распада сложноэфирных связей ПГЛ в аморфных участках полимера под действием воды, солей; k^{S-V} — эффективная константа скорости деструкции сложноэфирных связей на поверхности кристаллитов, зависящая от типа распада фрагментов макромолекул ПГЛ на поверхности кристаллита и от адгезии и растворимости в окружающей среде продуктов распада.

На основе анализа приведенных значений предлагается двухстадийный механизм деструкции ПГЛ — высококристаллического полиэфира (аморфная доля ~ 0.2 , кристаллическая — 0.8). В начальный период имплантации происходит сорбция воды по аморфным участкам, при этом деструкция полимера происходит медленно, в основном под действием воды.

Далее после степени превращения полимера 0.2 в организме скорость деструкции резко увеличивается. Это объясняется распадом кристаллитов на поверхности уже под действием сорбированной воды, солей и ферментов. Из опытов *in vitro* могут быть получены значения эффективных констант скоростей распада эфирных связей под действием воды, солей и ферментов.

Общее уравнение изменения массы, полученное на основании приведенных результатов, имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{m}{m_0} = & 0.2 - v_i [1 - \exp(-k_{H_2O}^V c_{H_2O}^V t)]^2 + \\ & + (1 - v_i) \left(1 - \frac{k_{H_2O}^{S-V} c_{H_2O}^{S-V} t}{Nb_0 \rho} \right)^2 - \\ & - v_i [1 - \exp(-k_{H_2PO_4}^V c_{H_2PO_4}^V t)]^2 + \\ & + (1 - v_i) \left(1 - \frac{k_{H_2PO_4}^{S-V} c_{H_2PO_4}^{S-V} t}{Nb_0 \rho} \right)^2 + \\ & + (1 - v_i) \left(1 - \frac{k_{enz}^{S-V} c_{enz}^{S-V} t}{Nb_0 \rho} \right)^2, \end{aligned}$$

где m_0 , m — соответственно исходная и текущая массы полимера; N — число кристаллитов в поперечном срезе; ρ — плотность полимера; b_0 — поперечный размер кристаллитов; $c_{H_2O}^V$, $c_{H_2PO_4}^V$ — средняя концентрация воды и фосфатных ионов в аморфной части полимера; 0.2 — объемная доля аморфных областей ПГЛ; $c_{H_2O}^{S-V}$, $c_{H_2PO_4}^{S-V}$ — средняя концентрация воды и фосфатных ионов на боковой поверхности кристаллита.

При решении обратной задачи на ЭВМ с помощью приведенных констант скоростей и подбора концентраций фермента в подкожной клетчатке кроликов (точных литературных данных не имеется) удалось воспроизвести экспериментальную кривую потери массы в организме.

Проведенный количественный анализ позволяет предсказывать кинетические кривые распада и долговечность нитей ПГЛ разных диаметров в различных частях организма (разное содержание ферментов и солей). Перспектива применения этого полимерного материала в медицине бесспорна в силу его хороших механических свойств, хорошей биосовместимости и регулируемых сроков рассасывания.

6. Полилактин

Полилактин (ПГЛК) представляет собой сополимер гликолевой и молочной кислот и производится фирмой «Ethicon» (США). Продуктом распада этого полимера в организме являются гликолевая и молочная кислоты, которые участвуют в метаболизме организма. Гистоморфологические тесты изделий из ПГЛК в виде шовных нитей или таблеток из этого полимера показывают их хорошую совместимость с тканями организма.^{6, 72–76}

Механизмы распада и скорости деструкции ПГЛК и его сополимеров не различаются. Гомополимер молочной кислоты в подкожной клетчатке крыс распадается медленнее, чем ПГЛ, по-видимому, вследствие меньшей растворимости

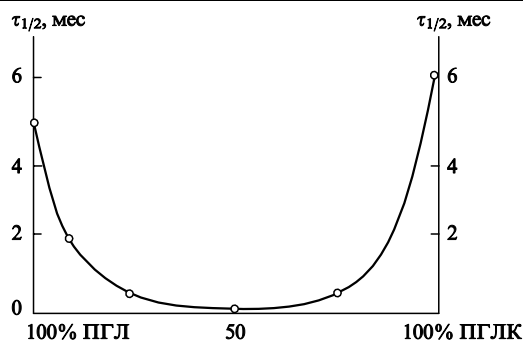


Рис. 7. Зависимость времени полураспада подкожно имплантированных крысам таблеток из сополимера ПГЛ и ПГЛК

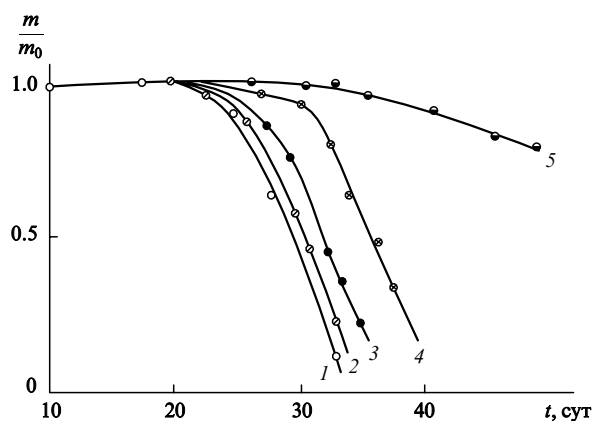
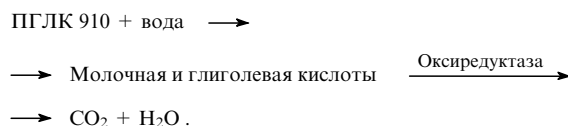


Рис. 8. Изменение относительной массы нитей ПГЛК от времени имплантации в подкожную клетчатку кроликов и времени обработки в буферных системах с рН 7.4 при 37°C.

1 — 1М карбонатный буфер; 2 — организм; 3 — 1М фосфатный буфер; 4 — 0.5М фосфатный буфер; 5 — вода

воды в полилактиде.⁷⁷ Таблетки из сополимера с различным отношением концентраций гликолевой и молочной кислот имеют разные значения времен полураспада (определенные по присутствию ^{14}C в органах крыс) от нескольких месяцев для гомополимера до одной недели при отношении концентраций 50 : 50 (рис. 7).

Авторы работы⁷⁸ подробно исследовали деструкцию ПГЛК 910 в подкожной клетчатке крыс с целью выяснения роли клеточных ферментов в рассасывании полимера. Они пришли к выводу, что на начальных этапах ферменты не принимают участия в деструкции. Некоторое увеличение активности дегидрогеназы и цитохромоксидазы после 40 суток имплантации объясняется их участием в процессе разложения продуктов распада до метаболитов по схеме



Следует отметить, что ПГЛК является единственным полимером, для которого изучена не только кинетика распада, но и метаболизм продуктов деструкции.

Кривые потери массы в организме, воде, различных буферных растворах аналогичны кинетическим кривым для ПГЛ (рис. 8).⁶⁸ Можно отметить незначительное ускорение процесса распада ПГЛК при сравнении с нитями ПГЛ, что отмечалось и в работе⁷⁷. Это, возможно, объясняется некоторым разупорядочиванием кристаллических областей полимера вследствие изменения параметров элементарной ячейки сополимера.

Сополимеры этого типа перспективны для использования в медицине, поскольку шовные материалы из них обладают более широким спектром времени рассасывания, чем материалы из ПГЛ.

в. Полиэтилентерефталат

Изделия из полиэтилентерефталата (ПЭТФ) в виде сеток, шовных нитей, сосудистых протезов занимают прочное место в хирургической практике благодаря способности сохранять функциональные протезные свойства в течение длительного времени имплантации, а также хорошей биосовместимости.^{79–82}

По гистологической совместимости имеется достаточное количество исследований, из которых следует, что имплантаты из ПЭТФ во всех случаях вызывают минимальную тканевую реакцию, характеризующуюся тонкой капсулой и нормальной соединительной тканью вокруг протеза в течение длительного времени (до 5 лет).^{83–85} Однако отмечалось наличие макрофагов при длительных сроках имплантации, что, видимо, связано с влиянием терефталевой кислоты на окружающие ткани.⁸⁶

Приводятся данные макроскопических наблюдений за изменением свойств сосудистых протезов в человеческом организме, имплантированных на различные сроки, и отмечается, что до 5 лет пребывания в организме протезы практически не изменяют свои свойства.⁸¹ После 8 и 11.5 лет пребывания в организме на поверхности полимерного протеза появляются трещины с одновременным утончением нитей.

Проведены систематические исследования процессов деструкции сеток из ПЭТФ отечественного производства, имплантированных в мышечную ткань кроликов, собак и человека,^{87–89} с целью определения сроков службы протезов.

При 37°C, как отмечалось выше, ПЭТФ стоек к гидролизу в воде, но распадается по *S*-типу в основных средах (когда скорость реакции много больше скорости диффузии агрессивной среды) и по *V*-типу в кислых средах (когда скорость реакции много меньше скорости диффузии агрессивной среды). При анализе данных по деструкции протезов из ПЭТФ, использованных для пластики мягких тканей, оказалось, что в зависимости от условий в организме могут наблюдаться оба типа деструкции.

При pH окружающей протез среды, равном 7.0–7.4, разрывная нагрузка может быть определена по формуле

$$P = P_0 \left(1 - k_{ef}^S \frac{t}{r_0 \rho} \right)^2,$$

где P_0 и P — соответственно начальная и конечная разрывные нагрузки, r_0 — радиус элементарных нитей. Линейная зависимость $P^{1/2}$ от времени t дает возможность прогнозировать время потери 50% прочности в этих условиях (рис. 9, а).

V-Тип распада ПЭТФ был обнаружен впервые при анализе свойств протезов, находившихся в организме в условиях острого воспаления. Среда имела pH 4.8–6.8, по всей видимости, эти значения были обусловлены деятельностью бактерий, обнаруженных на протезах и вокруг них.⁸⁰ Образцы протезов, находившихся в этих условиях, полностью теряли прочность на второй – третий месяц пребывания в организме и резко изменяли молекулярную массу в результате распада сложноэфирных связей в аморфных областях (рис. 9, б). Изменение молекулярной массы описывается уравнением⁹⁰

$$\frac{1}{M} - \frac{1}{M_0} = k_{ef}^V t,$$

где M_0 и M — значения исходной и текущей среднечисленной молекулярной массы; k_{ef} — эффективная константа скорости распада связей в аморфных областях полимера.

Что касается участия катализирующих агентов, находящихся в среде организма, то в случае ПЭТФ, по-видимому, вода не оказывает каталитического действия (k_{ef} при 37°C для воды в ПЭТФ составляет 10^{-9} – 10^{-10} мин⁻¹; за 10 лет распадается 0.1% сложноэфирных связей)²⁴. Фосфатные ионы в полимерную матрицу практически не проникают, следовательно, деструкция под их воздействием будет протекать с поверхности. Ферменты среды организма, по-видимому, как и в случае ПГЛ и ПКА, должны участвовать в процессе деструкции с поверхности. Следовательно, в условиях нормального окружения протеза (т.е. pH 7.0–7.4) деструкция ПЭТФ будет происходить с поверхности под действием солей и ферментов.

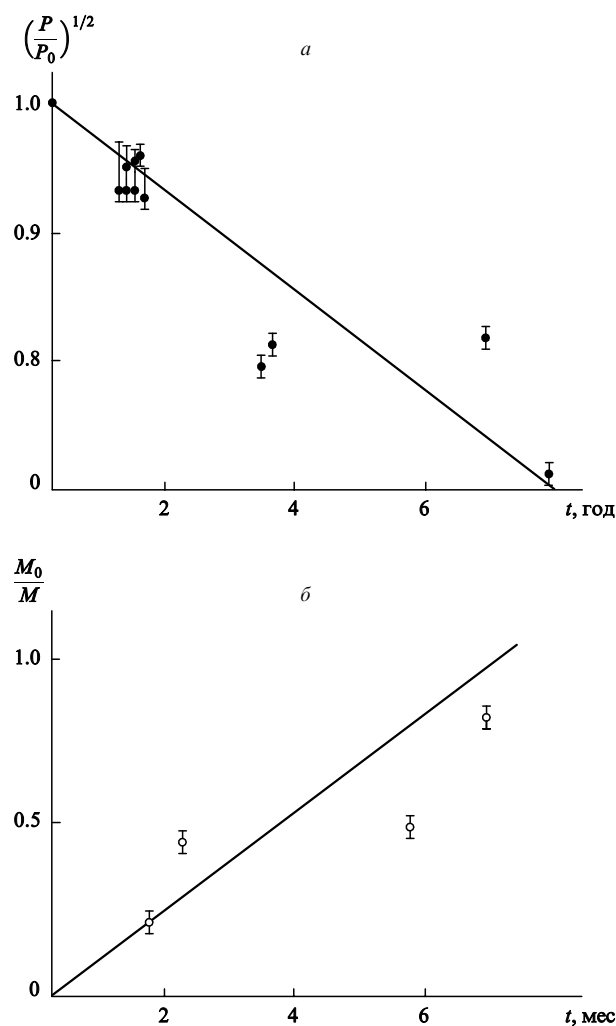


Рис. 9. Изменение прочности на разрыв элементарных нитей ПЭТФ, извлеченных из организма человека, от времени пребывания протеза в организме при pH 7.0–7.4 (а) и зависимость относительной молекулярной массы для образцов протезов из ПЭТФ после извлечения из человеческого организма в условиях инфекции, pH 4.8–6.8 (б)

В случае патологического окружения протеза (кислая среда) каталитически активными могут быть, по-видимому, ферменты и кислоты. Кислоты являются единственными реальными активными веществами, способными вызывать деструкцию по объему ПЭТФ вследствие способности летучих кислот диффундировать в матрице полимера. Эффективное значение константы скорости деструкции ПЭТФ в организме в этом случае составит 1.1 ± 0.5 год⁻¹ (см.⁹¹).

Отсюда становятся понятными результаты работы⁴⁶, согласно которым ПГЛ деструктирует в присутствии бактерий. Действительно, ПГЛ (в противоположность ПЭТФ) в кислой среде распадается со скоростью, близкой к скорости распада в воде (см. рис. 6). По данным работ^{89,92}, активными деструктирующими агентами бактериальной среды в основном являются ферменты, продуцируемые бактериями, и различные низкомолекулярные продукты, преимущественно кислоты, изменяющие pH среды. Судя по основным параметрам (биосовместимости и биodeградируемости) можно предположить, что ПЭТФ в будущем найдет широкое применение в медицинской практике в качестве протезов и других изделий и материалов.

3. Полиолефины

а. Полипропилен

Полипропилен (ПП) стал применяться для медицинских целей благодаря своей высокой химической стойкости и хорошим механическим свойствам. В начале 1970-х годов полипропилен применялся для обшивки клапанов искусственного сердца, в качестве шариковых протезов суставов. В настоящее время выпускается в виде шовных нитей фирмой «Ethicon» (США).

Гистологические данные свидетельствуют, что ПП марки «медицински чистый» в тканях живого организма вызывает умеренную реакцию^{6,8,93} в отличие от ПП, содержащего катализаторы и стабилизаторы.⁹⁴

Полипропилен может подвергаться только окислительной деструкции. Поэтому в тканях живого организма ПП должен быть стойким и медленно распадаться только под действием окислительных ферментов в присутствии кислорода, растворенного в среде живого организма.

Общая картина деструкции волокон и пленок ПП в организме характеризуется следующими явлениями: ухудшением механических свойств (понижением разрывной нагрузки и относительного удлинения);⁸⁴ образованием трещин на начальных этапах имплантации и фрагментацией полимерного имплантата при более длительных сроках (при этом на образцах ПП без антиоксиданта наблюдается более ранняя фрагментация);⁸⁴ неизменной молекулярной массой на всех сроках имплантации; появлением в ИК-спектрах образцов ПП после имплантации полосы поглощения, соответствующей группе $C=O$ (см.⁹⁵); повышением активности оксиредуктазы и цитохромоксидазы в капсуле, окружающей имплантат.⁶

Из приведенных экспериментальных наблюдений по деструкции ПП в организме следует, что этот полимер деградирует по *S*-типу под действием окислительных ферментов, которые не проникают в матрицу полимера. Окислительная деструкция, как известно, сопровождается разрывом основной цепи полимера и должна приводить к уменьшению молекулярной массы, но в силу того, что катализирующие агенты не проникают в объем полимера, поверхностные разрывы связей практически не приводят к понижению молекулярной массы всего изделия. Накопление карбонильных соединений вследствие окисления, по-видимому, также происходит не по всему объему, а только на поверхности трещин.

Специальные эксперименты с ПП, который инкубировался в растворе цитохромоксидазы, не привели к ожидаемому результату из-за быстрой инактивации этого фермента в опытах *in vitro*. Поэтому для выяснения роли окислительного действия ферментов на этот полимер должны быть поставлены эксперименты с бактериями, генерирующими окислительные ферменты, расщепляющие связи $C-S$.

б. Полиэтилен

Изделия из полиэтилена (ПЭ) применяют в хирургии в течение 30 лет, например, ПЭ высокого давления (ПЭВД) используется для изготовления протезов тазобедренного сустава. Как стойкий неразлагающийся полимер он применяется во вспомогательной медицинской технике в виде упаковок и различных проводящих трубок.

Гистоморфологическим исследованиям ПЭ посвящено много работ. Отмечается, что общая реакция организма на этот полимер положительная.^{98–100}

Биодеструктируемость ПЭ была установлена при решении обратной задачи с целью утилизации полимерных отходов с помощью микроорганизмов и бактерий. Оказалось, что промышленные полиолефины, особенно ПЭВД, практически не подвергаются биодеструкции по радикальному механизму.^{101, 102}

Установлены следующие особенности биодеструкции ПЭ.

1. Основное условие биоразложения — увеличение удельной поверхности полимера (например, использование порошков).¹⁰³

2. Процесс расщепления идет с уменьшением массы, причем на начальных сроках инкубации с ускорением, а затем замедляется.

3. В образцах полиэтилена низкого давления (ПЭНД), инкубированных с микроорганизмами, появляются карбонильные группы (особенно при введении наполнителей), чувствительные к воздействию оксидаз и эстераз.^{104, 105}

Для количественной оценки скорости биоразложения медленно разлагающегося ПЭ был применен ПЭ, специальным образом меченный ¹⁴C (см.¹⁰⁵). Образцы, инкубированные с микроорганизмами в течение различного времени (до 3 лет), подвергали УФ-облучению для ускорения деструкции и определяли потерю массы в результате воздействия бактерий и микроорганизмов. Экстраполяцией к нулевому времени облучения находили значение потери массы в результате биоразложения. Определенное таким образом значение потери массы порошков за 3 года составило 0.5%.

Из анализа этих данных следует, что ПЭ, как и ПП, деструктирует по *S*-типу, при этом деструктирующими агентами могут быть окислительные ферменты, генерируемые бактериями и микроорганизмами, для которых ПЭ служит питательной углеродной средой.

Обобщая данные по деструкции ПП и ПЭ, можно отметить, что хотя эти полимеры являются медленно разлагающимися, перестройка их структуры в процессе окисления, по-видимому, может приводить к неблагоприятным последствиям для организма.

4. Эластомеры

а. Полидиметилсилоксан

Изделия из синтетических полимеров на основе полидиметилсилоксана (ПДМС) успешно применяются в медицине. Инертность, хорошие механические свойства, возможность придать изделиям желаемую форму при введении в организм обеспечили полиорганосилоксанам широкое использование в различных отраслях медицины (в хирургии — протезы различных элементов костей, мягких тканей; вспомогательные элементы — трубки, катетеры, шунты, лекарственные носители). В 1960-х годах этот полимер был промышленно освоен для производства изделий различного назначения фирмой «Dow Corning» (США), выпускающей изделия под названием Silastic.

О хорошей биосовместимости ПДМС свидетельствуют результаты большого количества исследований. Гистологические и гистохимические данные, полученные для силиконовых полимеров, часто используют как тесты на биосовместимость при испытании новых полимеров.^{106–110}

Несмотря на значительное количество исследований и большой опыт использования силоксановых полимеров, в литературе практически не имеется количественных данных по их деструкции в организме. Систематическое изучение деструкции вулканизатов низкомолекулярного диметилсилоксанового каучука (СКТН) в тканях животных производилось в последние 20 лет в Институте хирургии им. А.В.Вишневского.^{109, 111, 112}

Фрагменты, включающие связи $Si-O$, могут распадаться в воде.^{113, 114} Данные, приведенные в работе¹¹⁵ по распаду СКТН при высоких температурах в парах воды (рис. 10) можно проанализировать количественно, если принять, что одновременно протекают два процесса:

1) распад по закону случая (с константой скорости реакции $k_{з,сл}$) с образованием концевых силанольных групп

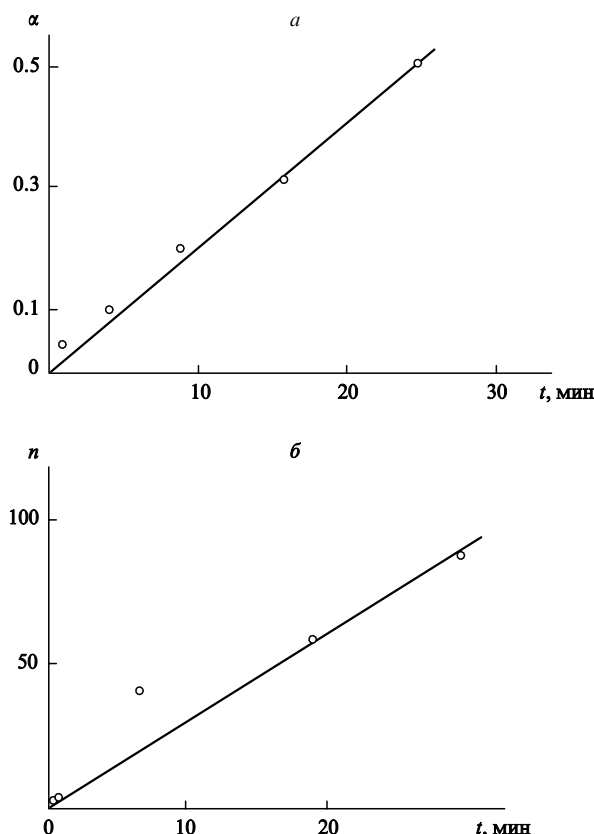


Рис. 10. Зависимости степени превращения по массе ПДМС (а) и числа разрывов силанольных связей (б) от времени в процессе гидролиза при 300°C

$$\frac{dn}{dt} = k_{з.сл.} (n_0 - n),$$

где n_0 — начальная концентрация силанольных связей; n — концентрация разорвавшихся связей к моменту времени t ;

2) реакция деполимеризации по силанольным связям (с константой скорости реакции $k_{деп.}$), приводящая к потере массы полимера

$$\frac{dm}{dt} = k_{деп.} n.$$

При допущении, что эти два процесса протекают с близкими скоростями и что распад по закону случая идет до небольших степеней, а сама реакция происходит во внутренней кинетической области, общее изменение массы можно определить по уравнению

$$\Delta m = k_{деп.} k_{з.сл.} t^2.$$

На рис. 11 приведены данные по деструкции ПДМС.

Деструкция ПДМС при температурах ниже 100°C изучена в работе³⁵. При этих температурах можно ожидать, что наряду с распадом во внутренней кинетической области будет активно происходить деструкция с поверхности, поскольку концентрация воды в объеме полимера чрезвычайно низка. Эти типы деструкции могут быть идентифицированы следующим образом. Если прочность меняется, то процесс идет преимущественно в объеме, и наоборот — при неизменной прочности распад происходит на поверхности полимерного материала. Оказалось, что при высоких температурах, когда вода находится в паровой фазе, реакция идет по V -типу, а при низких температурах — по S -типу.

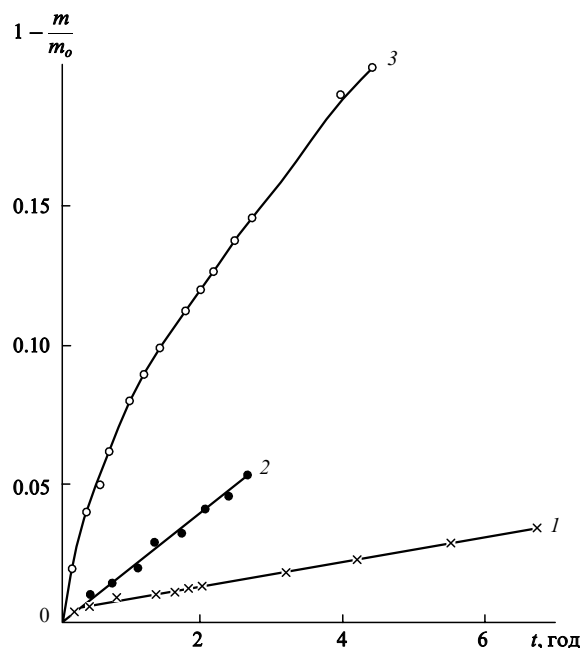


Рис. 11. Зависимость степени превращения по массе пластинок ПДМС от времени при 37°C
1 — воздух; 2 — вода; 3 — организм (подкожная клетчатка кроликов)

В экспериментах по деструкции ПДМС в фосфатном буфере не было обнаружено каталитического действия фосфатных ионов, что исключает возможность протекания реакций бифункционального катализа под действием ионов среды организма. Следовательно, вклад воды в процесс деструкции ПДМС в организме должен выражаться в активировании реакции деполимеризации концевых групп на поверхности ПДМС. Однако скорости деструкции в организме и воде существенно различны (см. рис. 11). Эту разницу можно отнести за счет вклада ферментативной составляющей в реакцию деполимеризации с поверхности. К сожалению, к настоящему времени не идентифицированы ферменты, расщепляющие силоксановые связи, поэтому затруднен количественный анализ вклада ферментов.

Утончение пластины ПДМС в результате потери массы, например, при деструкции в организме, составляет ~40 мкм·год⁻¹. Следовательно, конструирование изделий с точно заданной формой из ПДМС для долговременного использования нежелательно.

Перспективность изделий на основе полиорганосилоксановых полимеров для медицины, особенно при решении разных медико-технических задач, несомненна. Полидиметилсилоксан является также незаменимой компонентой при модификации других полимеров.

6. Полиуретаны

Полиуретановые материалы нашли применение в медицинской практике благодаря своим физико-химическим свойствам, которые можно варьировать в широких пределах.

В состав полимерной цепи полиуретанов (ПУ) входит уретановая группа, строение которой близко к строению пептидной группы белков, что, возможно, определило успех применения этого класса синтетических материалов для биопластики. Изделия на основе сегментированных ПУ с простыми эфирными связями используют в качестве тромборезистентных материалов, катетеров, внутриаортальных баллонов, деталей искусственного сердца.

Распространены изделия из пенных ПУ со сложноэфирными связями — клеи, различные аллопласты. Вопросам биосовместимости и биодеструкции изделий из ПУ, особенно клеевых композиций, посвящены многочисленные исследования как у нас в стране, так и за рубежом.^{41, 116–118} Авторы заключают, что основной реакцией является гидролиз сложноэфирных связей, в результате которого клеи и другие изделия из ПУ деградируют в тканях живого организма.¹¹⁹ При этом авторы отрицают участие ферментов в процессе деструкции на основании модельных опытов в растворах трипсина, химотрипсина, эластазы. Результаты таких опытов показали, что во всех случаях нет различия скоростей распада ПУ в данных средах и физиологическом растворе (скорости распада определялись по изменению молекулярной массы и интенсивности полос поглощения в ИК-спектрах).

Для экспериментов *in vitro* следует использовать ферменты, которые находятся в капсуле данного полимера. В частности, в капсуле ПУ были обнаружены аминопептидаза, кислая фосфатаза.⁶ Поэтому понятен отрицательный эффект, полученный авторами работы¹¹⁹ при использовании протеолитических ферментов, которые во многих случаях оказывают ингибирующее действие.

Анализ кинетических данных для ПУ со сложноэфирными связями показал, что деструкция идет в результате гидролитического расщепления этих связей по объему, о чем свидетельствует изменение молекулярной массы полимера. Различие скоростей распада следует, по-видимому, объяснить участием ферментов в деструкции с поверхности полимерного материала (реакция расщепления уретановых связей по закону случая), как было показано на примере ПГЛ.⁶⁸

При систематическом исследовании деструкции низкомолекулярных полиуретанов, меченных ¹⁴C, под воздействием набора ферментов (от эстераз до окислительных ферментов) также отмечена неспецифическая деструкция, в основном

зависящая от молекулярной массы полимера. Такие исследования были проведены на качественном уровне.¹²⁰

В работах^{121, 122} отмечается роль клеточной компоненты в деструкции пенных ПУ с поверхности, так называемое «клеточное участие». «Клеточное участие» в деструкции полимеров особенно характерно для полимеров с развитой поверхностью, таких как ПУ, однако в конечном счете разрушающими агентами все же являются активные группы.

5. Цианакрилатные клеи

Синтетические клеевые композиции на основе цианакрилатов нашли широкое применение в хирургии для бесшовного соединения тканей. Цианакрилаты, основным компонентом которых является этиловый эфир α -цианакриловой кислоты, сначала использовались в технике, а затем были модифицированы для применения в медицине. В настоящее время в экспериментальной и клинической хирургии распространены клеи на основе алкил(арил)- α -цианакрилатов. В обзоре¹²⁰ представлены основные результаты по использованию цианакрилатных клеев. В общем случае по данным многих исследований цианакрилатные клеи деградируют со значительной скоростью ($\sim 60 \div 80\%$ по массе в первые месяцы).¹²⁰ Отмечается, что продукты деструкции не вызывают токсических и аллергических реакций организма,¹²⁰ а клеи на основе *n*-алкил- α -цианакрилатов представляют собой нетоксичный, неиммуногенный, биодеструктируемый полимер.^{121, 122} По данным других авторов (см., например,¹²³), продукты деструкции цианакрилатных клеев могут вызывать локальную токсическую реакцию.

К сожалению, многочисленные исследования, посвященные биодеструкции цианакрилатных клеев, не содержат количественного анализа. Интерес представляют результаты работы¹²⁴, посвященные гетерогенной деструкции *in vitro* поли-*n*-алкил- α -цианакрилатов с различными молекулярными массами при температуре 37°C и разных pH (6–8).

Таблица 10. Основные параметры биосовместимости и биодеструкции полимеров

Полимер	Класс токсичности полимера	Токсичность продуктов распада	Тип распада и основные катализирующие агенты	Примечание
Поликапроамид	—	Умеренная	S, ферменты V, соли	$m = m_0 - 1.6 \cdot 10^{-3} \cdot t$ (г · сут ⁻¹); нить с диаметром 24 ± 4 мкм в подкожной клетчатке кроликов распадается за 500 ± 50 сут
Полидодеканамида	—	Умеренная	S, ферменты V, соли	$m = m_0 - 1 \cdot 10^{-3} \cdot t$ (г · сут ⁻¹)
Полигликолида	I	Минимальная	S, ферменты V, соли, вода	$m/m_0 = 0.2 - 0.2[1 - \exp(-k_{H_2O} t) - \exp(-k_{соли} t)] + 0.8[(1 - k_{H_2O} t/A)^2 + (1 - k_{соли} t/A)^2] + (1 - k_{enz} t/A)^2$, где $A = Nb_0$. Для нити с диаметром 18 ± 1 мкм прочность утрачивается за 20–25 сут (подкожная клетчатка кроликов)
Полилактида	I	Минимальная	S, ферменты V, вода, соли	Уравнения аналогичны уравнениям для полигликолида
Полиэтилентерефталат	—	Умеренная	S, ферменты, соли	$m = m_0 - 4.0 \cdot 10^{-1} \cdot t$ $P = P_0(1 - 4.0 \cdot 10^{-1} \cdot t S)^2$. За 30 ± 7 лет нить с диаметром 19 ± 2 мкм распадается полностью, $P \approx 0$ (клинические данные)
Полипропилен	—	Не определялась	S, ферменты	—
Полиэтилен	—	«	S, ферменты	$m = m_0 - 2 \cdot 10^{-6} \cdot t$
Полидиметилсилоксан	I	«	S, вода, ферменты	$m = m_0 - 1.5 \cdot 10^{-5} \cdot t$

Деструкция в этих условиях протекает с поверхности (эксперименты проводили на пленках с одинаковыми площадями поверхности). Основным продуктом деструкции является формальдегид, зависимость константы скорости распада по массе от различных рН, молекулярной массы и природы радикалов (этил, бутил, гексил) линейна.

Соли, находящиеся в организме, катализируют деструкцию, поэтому, по-видимому, в тканях организма деструкция цианакрилатных клеев будет преимущественно протекать с поверхности.

Наряду с рассмотренными выше в медицине применяются и другие полимеры, такие как политетрафторэтилен, поливинилхлорид, поликарбонат, полиметилметакрилат, поливиниловый спирт, полиэтиленоксид. Для таких полимеров, как полидодеканамид, полигликолид, полигалактин, гидрогели и сегментированные полиуретаны, исследуется возможность применения их в медицине.

VII. Заключение

В настоящее время полимеры, используемые в медицине, к сожалению, не могут быть полностью охарактеризованы по параметрам биосовместимости и биодеградируемости (табл. 10). Для ПГЛ, ПЭТФ и ПДМС с удовлетворительной точностью можно определить время жизни и долговечность по массе и целостности в организме. Для ПП, ПЭ точных данных пока не имеется, их предстоит получить в продолжающихся исследованиях. Наименее изучены вопросы биосовместимости. За исключением полимеров, специально синтезированных для медицинских целей, о которых с уверенностью можно сказать, что продукты их деструкции не вызывают каких-либо осложнений в организме, четкие и обоснованные выводы о биосовместимости остальных полимеров, по-видимому, можно будет сделать в ближайшем будущем на основе обобщения результатов имплантации и экспериментов в различных центрах медико-биологических исследований.

В области синтеза и технологии производства медицинских полимеров в настоящее время отмечается тенденция к проведению специальных синтезов полимеров медицинского назначения, обладающих комплексом регулируемых свойств. Эта тенденция, по-видимому, будет преобладать и в будущем.

Литература

1. *Polymeric Biomaterials*. (Eds. S.E.Piskin, A.S.Hoffman). Martinus Nijhoff Publ., 1986
2. Н.А.Платэ, Л.И.Валуев. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **30**, 402 (1985)
3. *Fundamental aspects of biocompatibility*. (Ed. D.F.Williams). CRS Press, Boca Raton, FL, 1981
4. А.М.Чернух. *Воспаление*. Медицина, Москва, 1979
5. B.Monis, T.Weinberg, G.J.Spector. *Br. J. Exp. Pathol.*, **49**, 302 (1968)
6. T.N.Salthous. *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**, 197 (1976)
7. P.A.Ward. In *Principles of Pathobiology*. (Eds M.F.Lavis, R.D.Hill). Oxford University Press, New York, 1971. P. 115
8. T.N.Salthouse, B.F.Matlag. *J. Surg. Res.*, **19**, 127 (1975)
9. R.E.Wilsnack, D.V.M.Bernadyn, B.S.Huntington. *Biomater. Med. Devices Artif. Organs*, **7**, 527 (1979)
10. К.де Дюв. В кн. *Структура и функции клетки*. (Под ред. Г.М.Франка). Мир, Москва, 1964. С. 90
11. G.D.Winter. *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, 11 (1974)
12. D.Bruck. *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 1 (1977)
13. R.Lefaux. In *Chimie et toxicology des matières plastiques*. (Ed. Y.Champetier). Compagnie frang éditions, Paris, 1964. P. 57
14. W.L.Guess, J.Autian. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **21**, 261 (1964)
15. R.M.Rice, A.F.Hegyeli, C.W.R.Wade, J.G.Dillon, H.Jaffe, R.K.Kulkarni. *J. Biomed. Mater. Res.*, **12**, 43 (1978)
16. S.J.Courlay, R.M.Rice, A.F.Hegyeli, C.W.R.Wade, J.G.Dillon, H.Jaffe, R.K.Kulkarni. *J. Biomed. Mater. Res.*, **12**, 219 (1978)
17. M.F.Nichols. *J. Biomed. Mater. Res.*, **13**, 299 (1979)
18. Y.S.Yeh, Y.Iriyama, Y.Matsuzawa. *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 795 (1988)
19. R.F.Wilsnack, D.V.M.Huntingdon. *Biomater. Med. Devices Artif. Organs*, **4**, 235 (1976)
20. S.A.Rosenblath, G.R.Weddington, W.L.Guess, J.Autian. *J. Pharm. Sci.*, **54**, 156 (1965)
21. W.L.Guess, S.A.Rosenblath, J.Autian. *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1545 (1965)
22. R.I.Johnsson, A.F.Hegyeli. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **146**, 66 (1968)
23. A.Weninberg, G.Haselgren, L.Tronstad. *J. Biomed. Mater. Res.*, **13**, 109 (1979)
24. Ю.В.Моисеев, Г.Е.Заиков. *Химическая стойкость полимеров в агрессивных средах*. Химия, Москва, 1979
25. M.Shen, M.B.Bever. *J. Mater. Sci.*, **7**, 741 (1972)
26. J.A.Barrie. In *Diffusion in Polymers*. (Eds J.Crank, G.S.Park). Academic Press, London, 1968. P. 259
27. В.И.Лебедев, Г.П.Андрианова, А.Е.Чалых. В кн. *Диффузионные явления в полимерах. Ч. 2. (Тез. докл. совещ.)*. Рига, 1977. С. 323
28. W.R.Vieth, K.J.Sladek. *J. Colloid Sci.*, **20**, 1014 (1965)
29. W.R.Vieth, K.J.Frangoulis, J.A.Rionda. *J. Colloid Sci.*, **22**, 454 (1966)
30. G.E.Zaikov. *J. Macromol. Sci., Chem. Phys.*, **25C**, 551 (1985)
31. A.L.Iordanski, G.E.Zaikov. In *Diffusion on Electrolytes in Polymers*. VSP, Utrecht, 1988. P. 385
32. З.Роговин, Э.Хайт, И.Кнунянц, Ю.Рымашевская. *Журн. общ. химии*, **17**, 1316 (1974)
33. В.А.Бурштейн, Л.М.Егорова, В.В.Соловьева. *Механика полимеров*, (5), 854 (1977)
34. А.А.Хохлов. Дис. канд. хим. наук & МХТИ им. Д.И.Менделеева, Москва, 1980
35. Н.В.Тростенюк, Б.А.Жубанов, А.А.Адамян, О.С.Воронкова. *Вест. АН КазССР*, (1), 27 (1989)
36. Л.В.Иванова, Ю.В.Моисеев, Г.Е.Заиков. *Высокомолекулярное соединение*, **14A**, 1057 (1972)
37. Э.Лайфут. *Явления переноса в живых системах*. Мир, Москва, 1977
38. А.Л.Иорданский, А.Д.Штерензон, Ю.В.Моисеев, Г.Е.Заиков. *Успехи химии*, **48**, 1460 (1979)
39. Yu.V.Moiseev, T.T.Daurova, O.S.Voronkova, K.Z.Gumargalieva, L.G.Privalova. In *17th Microsymp. Medical Polymer*. Prague, 1977. P. 113
40. K.Z.Gumargalieva, Yu.V.Moiseev, T.T.Daurova, O.S.Voronkova, I.B.Rozanova. *Biomaterials*, **1**, 214 (1980)
41. Э.Липатова, Г.А.Пхакадзе. В кн. *Применение полимеров в хирургии*. Наукова думка, Киев, 1977. С. 7
42. О.С.Воронкова. Дис. канд. хим. наук & МХТИ им. Д.И.Менделеева, Москва, 1971
43. С.Я.Карпухина, Е.З.Гумаргалиева, Т.Т.Даурова, В.А.Миронова. *Высокомолекулярное соединение*, **25B**, 209 (1983)
44. D.F.Williams. In *Proc. of ASTM Conf.* Kansas City, 1978; In *ASTM Special. Publ.* (Eds B.Syrett, A.Acharya), 1979. P. 215
45. D.F.Williams. *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 329 (1980)
46. D.F.Williams. In *111 Int. Conf. «Plastics in Medicine and Surgery»*, Netherlands, 1979
47. Д.В.Парк. *Биохимия хужеродных соединений*. Медицина, Москва, 1978
48. Д.Ф.Вильямс, Р.Роуф. *Имплантаты в хирургии*. Медицина, Москва, 1978
49. K.Schwertassek. *Faserforsch. Textiltech.*, **11**, 125 (1960)
50. О.В.Воронкова, Т.Т.Даурова, М.В.Шаблыгин, Л.П.Милькова, Н.М.Михайлов. *Высокомолекулярное соединение*, **13A**, 677 (1971)
51. Ю.В.Моисеев, В.С.Маркин, Г.Е.Заиков. *Успехи химии*, **45**, 510 (1976)
52. Г.Е.Титова. В кн. *Физиологически активные синтетические и другие полимеры медицинского назначения. (Тез. докл. симп.)*. Наука, Ленинград, 1975 & С&15
53. Г.Е.Титова, М.С.Акутин. *Пласт. массы*, **1**, 73 (1976)
54. Г.Е.Титова. Дис. канд. хим. наук & МХТИ им. Д.И.Менделеева, Москва, 1976
55. D.J.Heikens. *J. Polym. Sci.*, **35**, 277 (1959)

56. В.А.Савин, О.Г.Фортунагов. *Промышленность медицинского стекла. N 2*. ЦБНТИмедпром, Москва, 1976
57. M.N.Noryan. *Br. Med. J.*, **1**, 308 (1969)
58. T.P.Nuquid. *Phyllip.J. Surg.*, **21**, 215 (1969)
59. Y.Chuja, K.Suchiro, Y.Okita, H.Todokoto, K.Chuio. *Makromol. Chem.*, **103**, 215 (1968)
60. K.Chuio, H.Kobayaski, J.Suzuki, S.Tokuhara. *Makromol. Chem.*, **100**, 267 (1967)
61. H.Zilch, W.Kleengel. *Schwester*, **10**, 34 (1971)
62. R.K.Kulkarni, K.C.Pani, C.Neuman, F.Leonard. *Arch. Surg.*, **93**, 839 (1966)
63. J.M.Brady, D.E.Cutright, R.A.Miller, G.C.Battistone, E.E.Hunsuck. *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 155 (1973)
64. D.E.Cutright, E.E.Hunsuck. *Oral Surg.*, **31**, 134 (1971)
65. D.E.Cutright, E.E.Hunsuck, J.D.Brady. *J. Oral Surg.*, **29**, 39 (1971)
66. D.E.Cutright, B.Peres, J.Beasley, W.J.Larson, W.R.Rasey. *Oral Med., Oral Pathol.*, **37**, 142 (1974)
67. Н.С.Снегирева, К.З.Гумаргалиева, Л.Г.Привалова. В кн. *Ставление и стабилизация полимеров. (Тез. докл. IV конф.)*. Ташкент, 1976. С.64
68. Yu.V.Moiseev, T.T.Daurova, O.S.Voronkova, K.Z.Gumargalieva, L.G.Privalova. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **66**, 269 (1979)
69. Л.Л.Разумова, Т.Т.Даурова, А.А.Веретенникова, Л.Г.Привалова, К.З.Гумаргалиева, О.С.Воронкова. *Полимеры в медицине*, **9**, 119 (1979)
70. Л.Г.Привалова, К.З.Гумаргалиева, О.С.Воронкова, Ю.В.Моисеев, Т.Т.Даурова, Л.Л.Разумова, Г.Е.Заиков. *Высокомол. соединения*, **22А**, 1891 (1980)
71. J.Hermann, R.I.Kelly, G.A.Higgins. *Arch. Surg.*, **100**, 486 (1970)
72. J.D.Bankroft. *An Introduction to Histochemical Technique*. Appleton Crofts Press, 1967
73. R.K.Kulkarni, E.G.Moore, A.F.Hegueli, F.Leonard. *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, 169 (1971)
74. P.H.Craig, J.A.Williams, K.W.Davis, A.D.Magoun, A.S.Levy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **141**, 1 (1975)
75. T.N.Salthouse, G.K.Kaminska, M.L.Murphy. *Investig. Ophthalm.*, **9**, 844 (1970)
76. J.Philippa, J.Hocking. *J. Macromol. Sci., Chem. Phys.*, **32C**, (1), 35 (1992)
77. R.M.Robert, J.M.Brady, D.E.Cutright. *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 711 (1977)
78. T.N.Salthouse, B.F.Matлага. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **142**, 544 (1976)
79. K.Schwertassek, J.Dvorak. *Faserforsch. Textiltech.*, **24**, 2 (1970)
80. K.Schwertassek, J.Dvorak. *Textil. Praha*, **26**, 196 (1971)
81. K.Schwertassek, J.Dvorak. *Faserforsch. Textiltech.*, **25**, 2 (1972)
82. H.H.Harison. *Am. J. Surg.*, **95**, 3 (1968)
83. R.W.Postlethwait. *Ann. Surg.*, **171**, 892 (1970)
84. R.W.Postlethwait. *Ann. Surg.*, **190**, 10 (1979)
85. Y.Noishica. *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**, 759 (1976)
86. Т.Т.Даурова, С.М.Дегтярева. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **64**, 366 (1977)
87. Т.Т.Даурова, О.С.Воронкова, С.Д.Андреев, Т.Е.Рудакова, Ю.В.Моисеев, Л.Л.Разумова, Г.Е.Заиков. *Докл. АН СССР*, **231**, 919 (1976)
88. Т.Е.Рудакова, Г.Е.Заиков, О.С.Воронкова, Т.Т.Даурова, С.М.Дегтярева. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **66**, 277 (1979)
89. О.С.Воронкова, Т.Т.Даурова, Ю.В.Моисеев, К.З.Гумаргалиева. *Высокомол. соединения*, **24А**, 1412 (1982)
90. З.А.Роговин. *Основы химии и технологии химических волокон*. Химия, Москва, Ленинград, 1964. С. 140
91. D.A.Ravens. *Polymer*, **1**, 375 (1960)
92. J.V.Maxham, W.J.Maier. *Biotechnol. Bioeng.*, **20**, 865 (1978)
93. N.C.Liebert, R.P.Chertoff, S.L.Cosgrofe, R.McCuskey. *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**, 939 (1976)
94. Т.И.Винокурова, И.Б.Розанова, С.М.Дегтярева. В кн. *Синтетические полимерные материалы медицинского назначения. (Тез. докл. III симп.)*. Белгород-Днестровский, 1977. С.32
95. J.Dolezel. *Plasty Kauchuk*, **13**, 257 (1976)
96. Н.Грасси. В кн. *Химия процессов деструкции полимеров*. Изд-во иностр. лит., Москва, 1959. С. 96
97. S.N.Levine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **146**, 3 (1968)
98. Z.Neuman. *Br. J. Plast. Surg.*, **9**, 195 (1957)
99. N.E.Stinson. *Br. J. Exp. Pathol.*, **46**, 135 (1965)
100. J.Charniey, A.Kamangar, M.D.Longfield. *Med. Biol. Eng.*, **7**, 31 (1969)
101. A.C.Albertson, O.A.Svek, K.Sigbritt. *Polym. Degrad. Stability*, **18**, 73 (1987)
102. N.B.Nykqvist. *Plast. Polym.*, **42**, 195 (1974)
103. I.P.Fisher. In *Biomaterials Congr.* Hüttig, Vienna, 1980. P.20
104. M.Mlinac, I.Munjko. In *The 2nd Int. Symp. on Degradation and Stabilization of Polymers*. Dubrovnik, 1978. P.8
105. A.C.Albertson, B.Ranby. In *Proc. 3rd Int. Biodegrad. Symp.* Kingston, Rhode Island, USA, 1975. P. 743
106. R.W.Marck, Ch.R.H.Wildevuur. *J. Biomed. Mater. Res., Symp.*, **1**, 43 (1973)
107. J.Autian. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **146**, 251 (1968)
108. E.J.Frazz, E.E.Schmidt. *J. Biomed. Mater. Res., Symp.*, **1**, 43 (1973)
109. Н.И.Острцова. Дис. канд. хим. наук. МХТИ им. Д.И.Менделеева, Москва. 1980
110. W.F.Agnew, E.M.Todd, H.Richmond, W.S.Chronister. *J. Surg. Res.*, **2**, 357 (1962)
111. Н.И.Острцова, А.Н.Неверов. *Высокомол. соединения*, **16Б**, 55 (1974)
112. Н.И.Острцова, Т.Т.Даурова, А.Н.Неверов. *Полимеры в медицине*, **6**, 122 (1976)
113. М.Г.Воронков. *Гетероциклические реакции расщепления силоксановых связей*. Химия, Москва, 1961
114. D.K.Thomas, B.V.Moog. *Polymer*, **13**, 109 (1972)
115. И.А.Меткин, К.К.Пиотровский, Ю.А.Южелевский. *Журн. прикл. химии*, **48**, 1108 (1975)
116. J.W.Boretas, W.S.Pierse, R.E.Baier, A.F.Leroy, H.I.Donachy. *J. Biomed. Mater. Res.*, **9**, 327 (1975)
117. D.A.Ulsen, H.D.Kletschka, E.H.Rafferty. *Polym. Eng. Sci.*, **13**, 241 (1973)
118. H.Hernauer. *Plaste Kautsch.*, **10**, 413 (1963)
119. Т.Э.Липатова, Т.Т.Алексеев, Л.А.Бакало, Т.Л.Терещенко. *Полимеры в медицине*, **10**, 19 (1980)
120. R.Smith, D.F.Williams, C.Oliver. *J. Biomed. Mater. Res.*, **21**, 1149 (1987)
121. Г.А.Пхакадзе, Е.Л.Терещенко, Н.А.Галатенко, А.К.Коломийцев. *Биосовместимость*, **1**, 33 (1994)
122. Т.Э.Липатова, Г.А.Пхакадзе. *Применение полиуретанов в эндопротезировании*. Наукова думка, Киев, 1983
123. Т.Э.Липатова, Г.А.Пхакадзе. *Медицинские клеи*. Наукова думка, Киев, 1979
124. H.Stricher. *Arch. Pharm.*, **300**, 289 (1967)
125. V.C.Smith. *J. Biomed. Mater. Res., Symp.*, **1**, 189 (1979)
126. R.Lehman, G.S.Hays, F.Leonard. *Arch. Surg.*, **93**, 441 (1964)
127. W.R.Werin, A.T.Florence. *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 93 (1980)

MACROKINETIC ASPECTS OF BIOCOMPATIBILITY AND BIODESTRUCTION OF POLYMERS**K.Z.Gumargalieva, G.E.Zaikov, Yu.V.Moiseev***N.N.Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences**4, Ul. Kosygina, 117944 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)938-2156**Research Institute of Conservation**8, building 1, Ul. Malaya Kommunisticheskaya, 109004 Moscow, Russian Federation,**Fax +7(095)590-2128*

The papers concerning to the quantitative aspects of degradation of some polymers used in medical practice as surgical implants are reviewed. The quantitative criteria of biocompatibility of these polymers and the response of the living body are discussed. New experimental data are shown on the degradation rate of polyesters, polyamides, elastomers in the organism to that in model media. The catalytical activity of biological media (water, salts and enzymes) are also considered in detail.

Bibliography — 127 references.

Received 28th April 1994