

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИБЛОК-СОПОЛИМЕРА ИЗОБУТИЛЕНА И СТИРОЛА (SIBS) В КАЧЕСТВЕ МАТЕРИАЛА СТВОРЧАТОГО АППАРАТА КЛАПАНА СЕРДЦА ЛЕПЕСТКОВОГО ТИПА: ОЦЕНКА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

© М. А. Резвова<sup>1</sup>, Е. А. Овчаренко<sup>1</sup>, П. А. Никишев<sup>2,3</sup>, С. В. Костюк<sup>2,3,4</sup>,  
Т. В. Глушкова<sup>1</sup>, Д. В. Требушат<sup>5</sup>, В. С. Черноносова<sup>6</sup>, Г. Ю. Шевелев<sup>6</sup>,  
К. Ю. Клышников<sup>1</sup>, Ю. А. Кудрявцева<sup>1</sup>, Л. С. Барбараш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск

<sup>3</sup> Белорусский государственный университет, Минск

<sup>4</sup> Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

<sup>5</sup> ООО «Ангиолайн», Новосибирск

<sup>6</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск  
E-mail: rezvovamaria@mail.ru.

Поступила в Редакцию 29 августа 2018 г.

После доработки 25 сентября 2018 г.

Принята к публикации 23 октября 2018 г.

*Поиск перспективных полимерных материалов в качестве основы створчатого аппарата протеза клапана сердца лепесткового типа является актуальным научным направлением с позиции проблемы ограниченной долговечности консервированного биологического материала. В данной работе представлены результаты синтеза триблок-сополимера на основе изобутилена и стирола (SIBS) по механизму контролируемой катионной полимеризации. Синтезированный SIBS характеризуется среднечисленной молекулярной массой  $M_n = 33\,000$  и узким монодисперсным молекулярно-массовым распределением ( $M_w/M_n = 1.3$ ). Предел прочности полимерной пленки был ниже данного показателя для ксеноперикарда и ePTFE относительно продольного направления в 3.30 и 6.36 раза соответственно ( $p < 0.05$ ). Относительно поперечного направления предел прочности SIBS был ниже ePTFE в 4.58 раза ( $p < 0.05$ ) и не различался достоверно с ксеноперикардом ( $p = 0.65$ ). Относительное удлинение и модуль Юнга полимерной пленки SIBS в продольном направлении были больше данных показателей для ePTFE и ксеноперикарда в 3.00 и 5.68 раза и в поперечном направлении в 6.50 и 3.86 раза соответственно ( $p < 0.05$ ). Величины краевого угла смачивания для разных сторон полученной на основе SIBS пленки составили  $101.6 \pm 2.9/104.4 \pm 0.9$ . По результатам атомно-силовой микроскопии перепад высот на поверхности SIBS не превышал 1 мкм, встречались углубления размером 20–40 мкм. На основании результатов исследования физических свойств поверхности и механических свойств, определяющих первичные факторы биосовместимости, в сравнении с контрольными материалами можно сделать вывод о потенциале использования полимера группы SIBS при создании полимерного протеза клапана сердца лепесткового типа.*

Ключевые слова: полимерный протез клапана сердца, поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол), политетрафторэтилен, физико-механические свойства.

DOI: 10.1134/S0044446181901002X

Протезирование клапанов сердца в настоящее время является основным способом коррекции клапан-

ных пороков. Существуют два типа протезов клапанов сердца, используемых в клинической практике:

механические и биологические. В конце 1990-х годов почти половина всех имплантированных клапанов приходилась на механические, сегодня более 80% протезов, внедренных в мировую клиническую практику, представляют собой тканевые (биологические) клапаны [1]. Первые имеют высокую прочность и биологическую стабильность во времени, но относительно нефизиологичную гемодинамику с точки зрения турбулентности потока и сдвиговых напряжений и требуют пожизненной антикоагулянтной терапии ввиду тромбогенности составляющих материалов [2]. По сравнению с механическими клапанами биопротезы имеют лучшую гемодинамику благодаря их конструкционному сходству с нативными гибкими лепестковыми клапанами и не требуют приема антикоагулянтов, однако их долговечность ограничена процессами кальцификации и дегенерации [3, 4]. Рост числа клапанных дисфункций среди пациентов молодого возраста, переход к транскатетерным технологиям, позволяющим снизить летальность среди пациентов пожилого возраста, требуют поиска нового решения, поскольку ни один из существующих типов клапанов не удовлетворяет в полной мере потребностям современной сердечно-сосудистой хирургии.

Полимерный протез клапана сердца со створчатым аппаратом лепесткового типа должен решить проблему долговечности биопротезов (реоперации), исключить необходимость перманентного приема антикоагулянтов, требующихся при имплантации механических клапанных устройств, и обеспечить гемодинамику, сопоставимую с нативным клапаном. Помимо объединения преимуществ существующих механических и биологических протезов данная технология способна в корне изменить подходы к проектированию и производству медицинских изделий за счет создания ткани с заданной структурой и свойствами. Кроме того, биостабильная полимерная матрица с модифицированной аттрактантами эндотелиальных клеток поверхностью может служить основой для создания тканеинженерных конструкций [5], разработка которых актуальна ввиду отсутствия проблем биорезорбируемых полимеров — низких показателей физико-химических параметров, сложности регулирования процессов и скорости деградации, роста новых тканей.

Первые разработки полимерного протеза клапана сердца относятся к 50-м годам прошлого века [6]. Неудачные попытки их клинического применения были связаны прежде всего с ограниченной биостабильностью и низкой гемосовместимостью известных к тому времени полимерных материалов, а также

недостатками дизайна конструкций. Современные достижения в области химии высокомолекулярных соединений, новые методы синтеза и модифицирования поверхности способствовали разработке синтетических материалов, открывающих перспективы для развития и внедрения в клиническую практику полимерного клапана со створчатым аппаратом лепесткового типа [7]. Эластомеры, широко используемые в качестве биоматериалов, являются привлекательными для данного направления, поскольку существует возможность вариации их свойств в зависимости от структуры полимерных цепей и звеньев и создания на их основе материалов с идентичными природным тканям механическими характеристиками [8]. Интерес к эластомерным стирольным блок-сополимерам связан с относительной легкостью процессов их обработки посредством экструзии или литьевого формования, а также ввиду их высокой инертности и биостабильности [9]. Успешность применения поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол)ов (SIBSs) в медицине обусловлена их высокой устойчивостью к окислению, гидролизу и ферментативной атаке за счет отсутствия нестабильных двойных связей в структуре и высоких физико-механических свойств [10]. Биостабильность SIBSs доказана в *in vitro* тестах и клинически [11]. SIBS30 производства Innova в настоящее время используется для изготовления кардиохирургических стентов, кроме того, предприняты попытки создания на его основе створчатого аппарата полимерного клапана сердца. В дополнение к доказанной биоустойчивости в исследованиях SIBS30 показал хорошую биосовместимость без каких-либо неблагоприятных биологических эффектов. Сравнительная оценка тромбогенного потенциала клапанов из SIBS30 с аналогами на основе биологических материалов выявила сопоставимые результаты, что свидетельствует о потенциале данного материала при создании полимерных клапанов нового поколения, не требующих приема антикоагулянтов [12]. При этом низкие физико-механические характеристики чистого SIBS30, а также экспериментальные данные о процессах тромбообразования потребовали поиска новой модификации триблок-сополимера. Данная задача может быть решена путем поверхностного модифицирования и использования композиционных материалов с введением сетей более прочных полимеров [13, 14]. Оптимизацией условий синтеза, введением дополнительных функциональных групп в структуру полимерной молекулы можно получить синтетический материал на основе SIBS с перспективой использования в качестве основы для создания полимерных протезов клапанов сердца нового поколения.

В настоящей статье описаны процесс синтеза полимера SIBS методом контролируемой катионной полимеризации, способ изготовления пленочного матрикса на его основе, исследованы физические свойства поверхности и механических свойств полученных пленок. Данные показатели являются критериями успешности функционирования изделия в условиях среды организма человека и не имеют комплексного описания в литературе.

### Экспериментальная часть

*Синтез полимера группы SIBS.* Стабилизированный стирол (Sigma-Aldrich, >99%) обрабатывали 10%-ным раствором КОН, затем промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции, сушили  $\text{CaCl}_2$  и дважды перегоняли над  $\text{CaH}_2$  при пониженном давлении. Хлористый метилен и н-гексан (Экос-1, х.ч.) обрабатывали концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , раствором соды, дистиллированной водой до нейтральной реакции, сушили  $\text{CaCl}_2$ , дважды кипятили и перегоняли над  $\text{CaH}_2$ . Четыреххлористый титан (Sigma-Aldrich, 99.9%) перегоняли над медной стружкой при пониженном давлении. Изобутилен (Sigma-Aldrich, >99%) осушали, пропуская через колонку, заполненную хлоридом кальция. 2,6-Ди(*трет*-бутил)пиридин (Sigma-Aldrich, 97%), дикумиловый спирт (Aldrich, 97%) использовали без предварительной очистки.

Полимеризацию проводили в трехгорлой колбе, предварительно отвакуумированной и заполненной аргоном. В колбу вносили инициатор — свежеприготовленный дикумилхлорид (0.095 ммоль) по методике Mishra [15]. Затем растворяли в смеси гексан:хлористый метилен = 3:2 по объему и добавляли 0.20 ммоль 2,6-ди(*трет*-бутил)пиридина, охлаждали до  $-60^\circ\text{C}$  в спиртовой бане и вносили охлажденный до  $-60^\circ\text{C}$  изобутилен (34 ммоль). Концентрация мономера составляла  $1.0 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ . Далее температуру понижали до  $-80^\circ\text{C}$  и вносили 1.9 ммоль четыреххлористого титана (20-кратный избыток) для начала полимеризации.

Через 25 мин от начала полимеризации в реактор добавляли 9.2 ммоль предварительно охлажденного раствора стирола (2.0 М в смеси гексан:хлористый метилен = 3:2 по объему). Через 50 мин от начала процесса реакцию останавливали внесением 2 мл охлажденного метанола. Полученный образец дважды осаждали в 10-кратный избыток охлажденного этанола. Осажденный образец отделяли центрифугированием, промывали небольшим количеством этанола и сушили в вакууме при  $55\text{--}60^\circ\text{C}/2 \text{ мм рт. ст.}$  до прекращения изменения массы.

*Гельпроникающая хроматография.* Молекулярно-массовые характеристики полученных блок-сополимеров, эффективность блокообразования определяли методом гельпроникающей хроматографии на приборе Ultimate 3000, снабженном предколонкой PLgel ( $7.5 \times 50 \text{ мм}$ , размер частиц 5 мкм), колонкой PLgel MIXED-C ( $7.5 \times 300 \text{ мм}$ , размер частиц 5 мкм) с рефрактометрическим и УФ детекторами. В качестве растворителя использовали тетрагидрофуран, скорость элюирования  $1 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$  при температуре колонки  $30^\circ\text{C}$ .

Значение среднечисленной молекулярной массы  $M_n$  и полидисперсности  $M_w/M_n$  полимеров рассчитывали с использованием программного пакета Chromeleon 7.0 (Thermo Scientific Dionex, Германия) по кривым элюирования, основываясь на калибровочных зависимостях, полученных с применением полистирольных стандартов (Agilent EasiCal) с  $M_w/M_n \leq 1.05$ .

*Изготовление полимерных пленок.* Полимерные пленки были получены методом полива из раствора полимера в хлороформе. Соотношение вещества и объема растворителя составило 1.6 г:8 мл. Площадь поверхности пленки, полученной в ходе формования, составила  $21 \text{ см}^2$ . Процесс проводили при температуре  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и затем при нагревании до  $35^\circ\text{C}$  в течение 3 ч при атмосферном давлении и влажности воздуха 50%.

*Дифференциальная сканирующая калориметрия.* Фазовые и релаксационные переходы полимера исследованы методом дифференциальной сканирующей калориметрии на ДСК калориметре DSC-3 (Mettler Toledo, Швейцария) с системой охлаждения на жидком азоте в интервале  $-100\text{--}360^\circ\text{C}$  со скоростью нагрева  $10 \text{ град} \cdot \text{мин}^{-1}$  и скоростью охлаждения  $10 \text{ град} \cdot \text{мин}^{-1}$  и при потоке азота  $200 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$ . Рассматривали первый и второй циклы нагрева в термограммах, температуру стеклования  $T_g$  оценивали, анализируя точку перегиба.

*Оценка физико-механических свойств.* Механические свойства полимерных пленок SIBS оценивали в условиях одноосного растяжения в соответствии с ISO 37:2017. Образцы для исследования готовили на вырубном прессе ZCP 020 (Zwick GmbH & Co. KG, Германия) с использованием ножа специальной формы (B083, соответствующий стандарту ISO 37:2017) ( $n = 5$ ). Технология изготовления полимерных пленок методом полива из раствора предполагает изотропный характер их механических свойств, поэтому подготовку образцов для исследования осуществляли без выбора направления (хаотично). В качестве контроля был выбран перикард крупного рогатого

ското, консервированный диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ), используемый в производстве биопротезов клапанов сердца. В качестве группы сравнения экспериментально исследован ePTFE марки Gore-tex (Gore & Associates, Inc., США) как материал, применяемый в производстве сосудистых протезов и потенциально пригодный для изготовления элементов биопротезов клапанов сердца. Учитывая ортотропный характер механических свойств ксеноперикарда и ePTFE, вырубку образцов для исследования осуществляли в двух взаимно перпендикулярных направлениях: продольном и поперечном.

Испытания проводили на универсальной испытательной машине Zwick/Roell (Zwick GmbH & Co. KG, Германия) при использовании датчика с номинальной силой 50 Н, скорость перемещения траверсы  $20 \text{ мм} \cdot \text{мин}^{-1}$ . Предел прочности материала оценивали по максимальному напряжению при растяжении (МПа) с учетом площади поперечного сечения образца. Упругодеформативные свойства оценивали по относительному удлинению, скорректированному с учетом характера разрушения образцов (%), и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазоне малых деформаций, соответствующем диапазону физиологической нагрузки. Для измерения толщины образцов использовали толщиномер — TP с пределом допустимой погрешности  $\pm 0.01 \text{ мм}$  (прижимное усилие не более 1.5 Н).

*Определение краевого угла смачивания.* Для оценки гидрофильных/гидрофобных свойств полимерных пленок определяли краевой угол смачивания водой методом сидячей капли с использованием прибора Drop Shape Analyzer DSA25 (Kruss GmbH, Германия) при комнатной температуре. Угол контакта был рассчитан из пяти повторений для каждого типа полимерного матрикса. В качестве группы сравнения был исследован материал сосудистого протеза из ePTFE марки Gore-tex (Gore & Associates, Inc., США).

*Атомно-силовая микроскопия (АСМ).* Образцы полимерных пленок (ePTFE, SIBS) размером  $0.5 \times 0.5 \text{ см}$  были закреплены на плоской металлической поверхности. АСМ эксперименты проведены с использованием микроскопа Multi Mode 8 (Bruker, Германия). Изображения поверхностей образцов размером  $100 \text{ нм}$  ( $n = 20$ ,  $n$  — количество изображений) и  $50 \text{ нм}^2$  ( $n = 20$ ) были получены в полуконтактном режиме (tapping mode) с использованием зондов SNL-10 (Bruker, Германия) в стандартных лабораторных условиях. Полученные изображения обработаны с использованием программного пакета Nanoscope Analysis 1.4 (Bruker, Германия): получены трехмерные изображения рельефа поверхностей, а также

линии среза изображений для измерения типичного профиля высот поверхностей. В качестве группы сравнения был использован материал сосудистого протеза из ePTFE марки Gore-tex (Gore & Associates, Inc., США).

*Сканирующая электронная микроскопия.* Оценку структуры поверхности осуществляли методом сканирующей электронной микроскопии. Образцы исследуемых полимеров монтировали на специальные столики и методом ионного распыления формировали на поверхности токопроводящее (золото-палладиевое) покрытие, используя вакуумный пост Emitech SC 7640 (Quorum Technologies, Англия). Анализ структуры биоматериала проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 5 кВ в режиме вторичных электронов. В качестве группы сравнения был использован материал сосудистого протеза из ePTFE марки Gore-tex (Gore & Associates, Inc., США).

*Статистическая обработка результатов.* Обработку количественных данных осуществляли общепринятыми методами статистики при помощи пакета прикладной программы для обработки медицинской и биологической информации STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. В группах наблюдали распределение, отличное от нормального ( $p < 0.01$ ), в связи с чем все данные представлены как медианы (М) и квартили (25 и 75%). Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости  $p < 0.05$ .

## Обсуждение результатов

*Синтез полимера SIBS.* Для определения оптимальных характеристик образцов и отработки методов исследований был синтезирован модельный полимер типа SIBS — поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол). Данный тип сополимеров напрямую получается по механизму контролируемой катионной полимеризации методом последовательного внесения мономеров. Конечный блок-сополимер характеризуется среднечисленной молекулярной массой  $M_n = 33\,000$  и узким молекулярно-массовым распределением ( $M_w/M_n = 1.3$ ). Подтверждением образования блок-сополимера служит близость теоретической молекулярной массы, определенной методом гельпроникающей хроматографии, а также характер

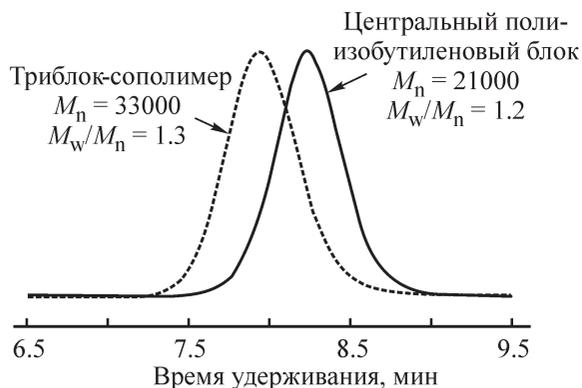


Рис. 1. Кривые гелипроникающей хроматографии образцов, полученные на рефрактометрическом детекторе.

хроматограмм центрального полиизобутиленового блока и конечного образца (рис. 1). Синтезированный образец представляет собой вещество белого цвета, эластичного состояния.

#### Дифференциальная сканирующая калориметрия.

На кривых зависимости теплового потока от температуры, полученных методом дифференциальной сканирующей калориметрии (рис. 2), присутствовал переход в области от  $-62$  до  $-68^{\circ}\text{C}$ , соответствующий температуре стеклования блока изобутилена, выраженного перехода в области температуры стеклования блока стирола не наблюдали ввиду значительной разницы в длинах полимерных цепей, входящих в состав сополимера.

**Изготовление полимерных пленок.** Методом полива из раствора были получены прозрачные пленки толщиной 230–240 мкм. Пленочные образцы имели

эластичную структуру, гладкую, клейкую, без видимых пор и дефектов поверхность (рис. 3).

**Оценка физико-механических свойств.** Предел прочности полимерной пленки SIBS был ниже данного показателя для ксеноперикарда и ePTFE относительно продольного направления в 3.30 и 6.36 раза соответственно ( $p < 0.05$ ). Относительно поперечного направления предел прочности SIBS был ниже ePTFE в 4.58 раза ( $p < 0.05$ ) и не различался достоверно с ксеноперикардом ( $p = 0.65$ ) (см. таблицу).

Относительное удлинение и модуль Юнга полимерной пленки SIBS в продольном направлении были выше данных показателей для ксеноперикарда в 3.00 и 5.68 раза, а в поперечном направлении — в 6.50 и 3.86 раза соответственно ( $p < 0.05$ ). При сравнительной оценке относительного удлинения и модуля Юнга полимерной пленки SIBS и ePTFE также были отмечены большие значения в продольном направлении — в 1.27 и 2.90 раза соответственно. По модулю Юнга SIBS и ePTFE в поперечном направлении достоверно не различались ( $p = 0.65$ ), в то время как относительное удлинение SIBS было в 3.39 раза больше данного показателя ePTFE в поперечном направлении ( $p < 0.05$ ).

Деформационные кривые отражают кардинальные различия механического поведения при нагружении полимерной пленки SIBS относительно ксеноперикарда и ePTFE как при малых, так и при высоких нагрузках (независимо от направления).

**Определение краевого угла смачивания.** Величины краевого угла смачивания внутренней и внешней поверхностей сосудистого заменителя из ePTFE (образцов материала группы сравнения) статистически

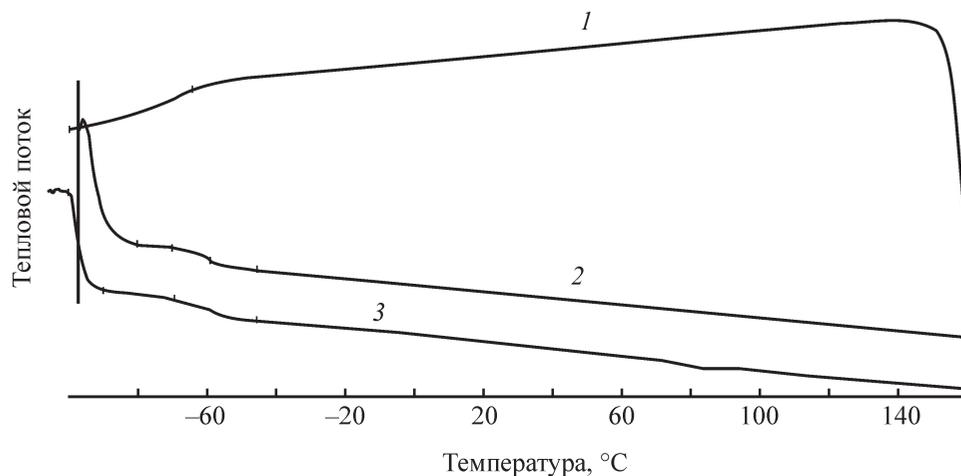


Рис. 2. Кривые зависимости теплового потока от температуры, полученные методом дифференциальной сканирующей калориметрии.

1 — охлаждение, 2 — первый нагрев, 3 — второй нагрев.

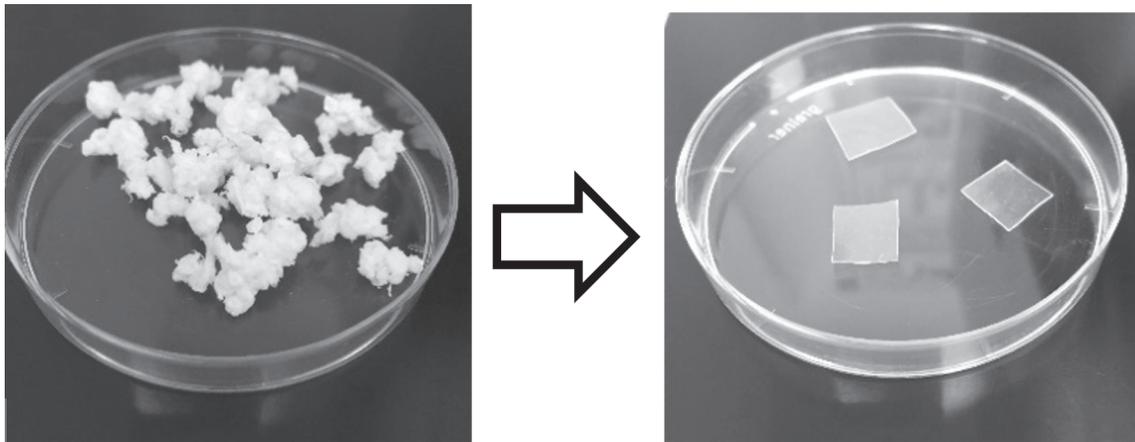


Рис. 3. Продукт синтеза (слева) и образцы пленок (справа) поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол)а.

значимо не различались ( $p = 0.63$ ) и характеризовали материал как высокогидрофобный (рис. 4). Для полимерного материала SIBS значения контактного угла смачивания разных сторон пленки статистически значимо не различались ( $p = 0.63$ ) и были ниже, чем для образцов ePTFE ( $p < 0.05$ ). Исследуемые материалы по характеру адгезивности поверхности также отнесли к гидрофобным (угол  $> 90$ ).

*Атомно-силовая микроскопия.* Результаты исследования рельефа поверхности полимерных матриц методом атомно-силовой микроскопии показали го-

могенный характер структуры поверхности для обеих сторон материала SIBS (перепад высот на поверхности не превышал 1 мкм, встречались углубления (нерегулярные) размером 20–40 мкм (рис. 5,  $d-e$ ).

В то же время данные, полученные в тех же условиях для полимера ePTFE, показали регулярный рельеф при более значимом перепаде высот на поверхности в 5–7 мкм, при этом диаметр углублений (пор) составил около 20–30 мкм (рис. 5,  $a-c$ ). Также обнаружили разницу в характере рельефа в зависимости от стороны материала (внутренней или внешней

#### Механические свойства исследуемых образцов

Показатель	SIBS ( $n = 5$ , $n$ — количество образцов)	Ксеноперикард ( $n = 5$ )	ePTFE ( $n = 5$ )
		Продольное направление	
Предел прочности, МПа	3.61 (3.54; 3.66)*,**	11.85 (11.83; 13.02)	22.95 (22.45; 23.47)*
Относительное удлинение до разрыва, %	239.26 (235.14; 251.10)*,**	78.82 (70.53; 92.26)	188.21 (185.53; 190.88)*
Модуль Юнга, МПа	5.79 (4.70; 5.99)*,**	1.02 (0.98; 1.26)	1.98 (1.36; 2.59)*
Толщина образца, мм	0.24 (0.24; 0.24)*,**	0.53 (0.41; 0.55)	0.46 (0.46; 0.46)
		Поперечное направление	
Предел прочности, МПа	3.61 (3.54; 3.66)*,**	2.19 (1.76; 3.59)	16.54 (16.43; 16.78)*
Относительное удлинение до разрыва, %	239.26 (235.14; 251.10)*,**	36.74 (27.02; 41.50)	70.50 (69.91; 70.80)*
Модуль Юнга, МПа	5.79 (4.70; 5.99)*,**	1.50 (1.17; 2.06)	9.61 (9.50; 9.89)*
Толщина образца, мм	0.24 (0.24; 0.24)*,**	0.44 (0.42; 0.46)	0.46 (0.46; 0.46)*

\*  $p < 0.05$  относительно значений ксеноперикарда.

\*\*  $p < 0.05$  относительно значений ePTFE.

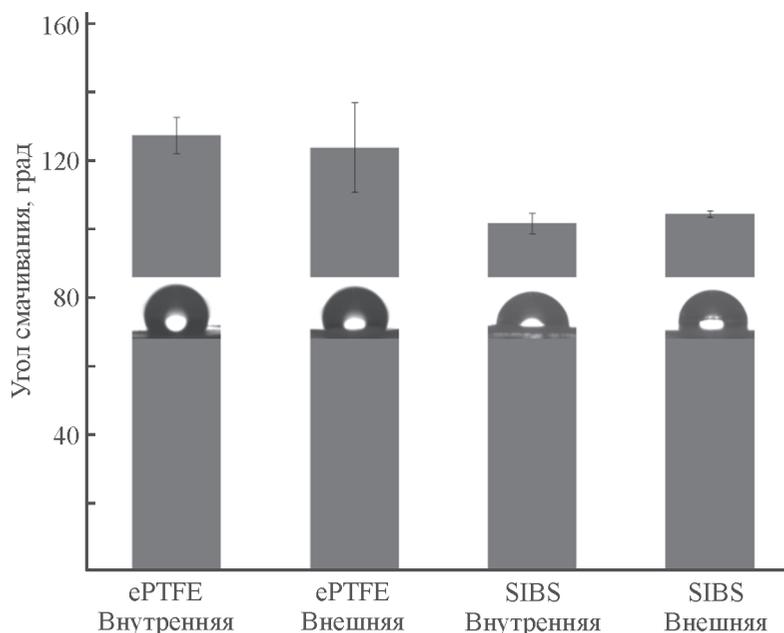


Рис. 4. Величины контактного угла смачивания полимерных матриц еPTFE и SIBS.

поверхности исследуемого сосудистого протеза), однако значимых различий количественных параметров не наблюдали.

*Сканирующая электронная микроскопия.* Данные, полученные при изучении полимерных мате-

риалов методом сканирующей микроскопии, также продемонстрировали гомогенный характер поверхности полимерной пленки SIBS (рис. 6, ж, з) в сравнении с еPTFE (рис. 6, а-е), который имел выраженную пористую, регулярную структуру за счет разницы

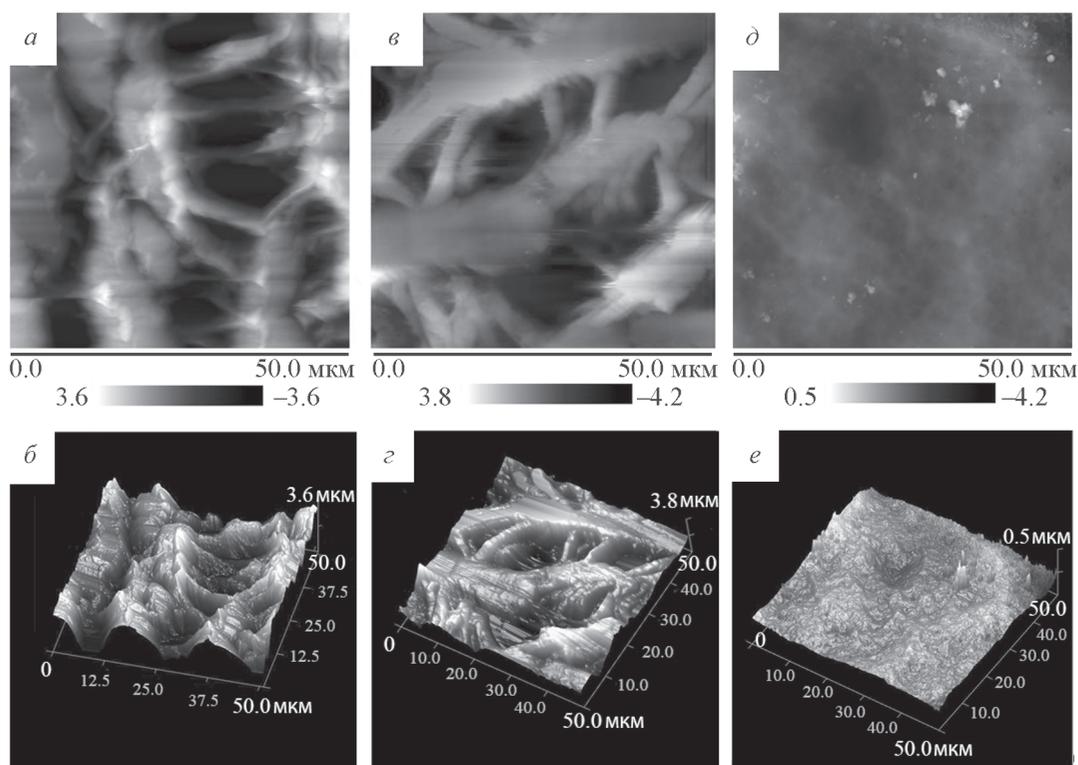


Рис. 5. Изображения поверхностей полимерных матриц, полученные методом АСМ: еPTFE размером 50 мкм<sup>2</sup> — внешняя сторона (а, б), внутренняя сторона (в, з); SIBS размером 50 мкм<sup>2</sup> (д, е).

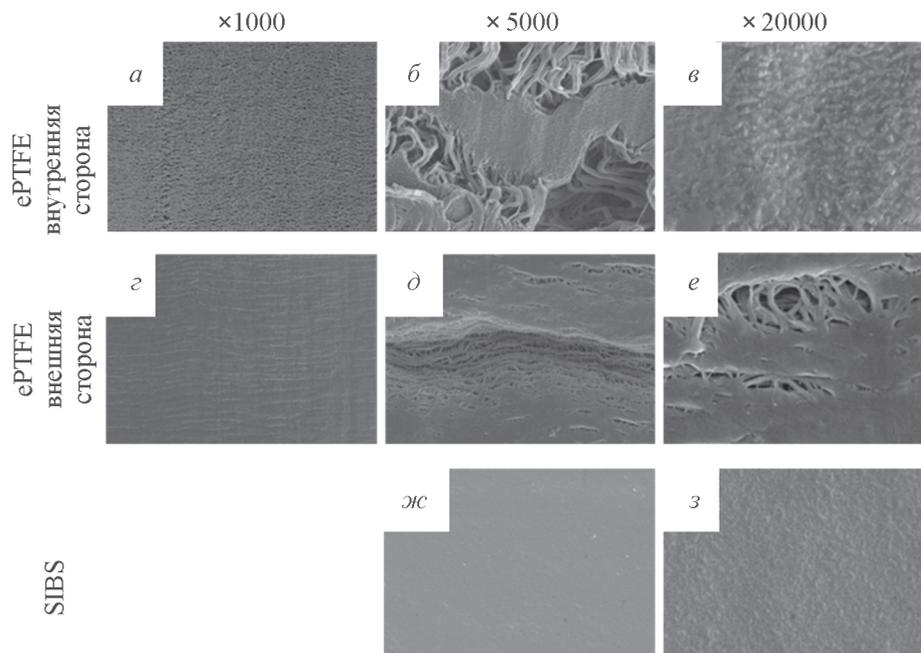


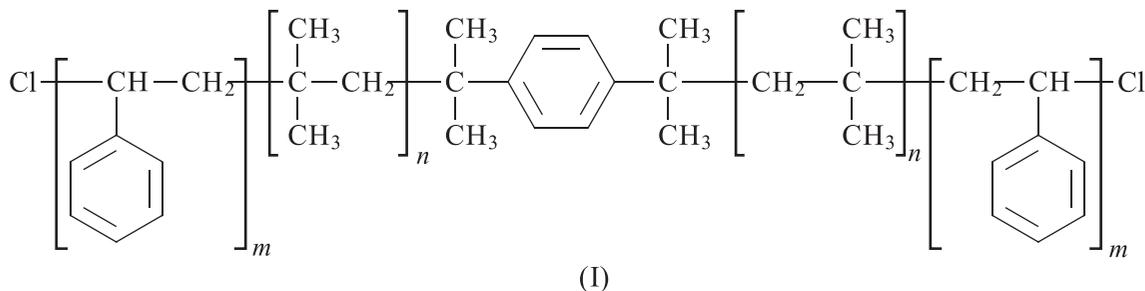
Рис. 6. СЭМ полимерных матриц еРТФЕ — внутренняя сторона (а–в), внешняя сторона (г–е); SIBS (ж–з).  
Увеличение: 1000 (а, г), 5000 (б, д, ж), 20000 (в, е, з).

в процессах изготовления образцов. При этом были подтверждены различия между внутренней и внешней сторонами образца полимера еРТФЕ, используемого в качестве сосудистого протеза. Внутренняя сторона, предусматривающая непосредственный контакт с потоком крови, образована более пористыми структурами, чем внешняя. Для образца полимера SIBS значимой разницы в структуре поверхностей сторон не наблюдали.

Возрастающий интерес к блок-сополимерам в настоящее время обусловлен их уникальными свойствами, которые являются следствием молекулярной структуры. В частности, возможность сочетания последовательностей цепей различного химического состава, несовместимых в обычных условиях, в составе одной полимерной молекулы. За счет такой целевой комбинации получают термопластичные эластомеры, которые находят применение в различных областях, в частности в медицине [16]. Метод контролируемой катионной полимеризации, используемый в

настоящей работе для получения модельного полимера SIBS, позволяет синтезировать описанные структуры, точно моделируя длину и расположение входящих в состав звеньев, тем самым, условно говоря, программируя свойства финального материала [16].

Характер химической структуры полученного полимера (I): алифатическая природа углеродной цепи, отсутствие двойных связей и групп, имеющих сродство к гидролитическому и окислительному воздействию — определяет его высокую биостабильность [11, 17]. В состав боковых цепей блок-сополимера входят биологически инертные, гидрофобные метильные и бензильные группы, чем обусловлена гидрофобность пленок, полученных на его основе [18]. Благодаря сочетанию «жестких» (стирольных) и «мягких» (изобутиленовых) участков в структуре полимер обладает свойствами эластичности и термопластичности, что имеет существенное значение при формировании створчатого аппарата протеза клапана сердца:



Способ изготовления полимерного матрикса в значительной степени влияет на структуру его поверхности и как следствие биосовместимость конечного изделия. С целью получения однородной, гладкой, плотно упакованной поверхности полимерные гранулы могут быть подвергнуты литьевому формованию [19], или пленки могут быть отлиты из раствора полимера [20]. Данные методы позволяют получать матриксы с изотропией механических свойств и заданной толщиной [20], что важно при моделировании конечного изделия. Изготовленные в настоящем исследовании методом полива из раствора полимера пленочные матриксы в результате предварительной оценки показали корреляцию механических свойств полимерной пленки с ее толщиной, что исключает необходимость на раннем этапе эксперимента определять данный параметр с возможностью его подбора в процессе моделирования изделия.

Изготовленная полимерная пленка SIBS не имеет преимуществ с позиции механических свойств перед ксеноперикардом и ePTFE. В то же время в диапазоне физиологических деформаций жесткость полимера занимает промежуточное значение между биологическим и синтетическим материалом на основе ePTFE. Несмотря на то что предел прочности SIBS многократно превышает нагрузку, которую испытывают ткани клапана сердца и сосудов при функционировании в организме, не стоит забывать о том, что искусственные материалы не способны к регенерации, в связи с чем со временем в них будет накапливаться усталостное напряжение, приводящее к разрушению его структуры, однако это требует отдельной оценки. При этом исследователи, выбирая материал для создания полимерного клапана сердца, стремятся использовать полимеры, обладающие значительным запасом предела прочности относительно физиологических нагрузок [21]. В то же время при оценке перспективности использования полимерной пленки SIBS для изготовления полимерных клапанов сердца с точки зрения физико-механических свойств необходимо учитывать и его упругодеформативные свойства, поскольку важно, чтобы в условиях кровотока эластичность створок искусственного клапана обеспечивала минимальные энергетические потери при деформации створчатого аппарата в процессе его работы в пульсирующем потоке крови.

Гидрофильность/гидрофобность поверхности является одним из факторов, определяющих характер адсорбции белковых компонентов крови, что в свою очередь обуславливает гемосовместимость как при кратковременном контакте с кровью, так и при длительном [22]. Создание биоматериала с поверхно-

стью, позволяющей полностью избежать данного процесса, практически невозможно из-за большого количества белков в системе крови, их структурного и физико-химического разнообразия. При этом гидрофобные поверхности относятся к менее гемосовместимым, поскольку имеют большую склонность к необратимой адсорбции белковых молекул, в том числе в результате промотирования их денатурации (разворачивания), в отличие от гидрофильных биоматериалов, которые минимально влияют на денатурацию белковых структур [18]. Также параметр гидрофильности/гидрофобности определяет последующую адгезию форменных элементов крови и клеточную пролиферацию [22]. Поскольку биологическая инертность полимерных молекул связана прежде всего с отсутствием реакционноспособных групп, а гидрофильность полимеров, напротив, определена наличием функциональных групп, таких как OH, COOH и др., сочетать эти два параметра практически не представляется возможным, в результате чего возникает необходимость дополнительного модифицирования поверхностей, контактирующих с кровью, с целью повышения их гидрофильности [13]. В то же время существуют данные об успешном применении в клинической практике, в том числе в качестве синтетических протезов клапанов сердца лепесткового типа, гидрофобных биоматериалов, в частности ePTFE [23]. Результаты эксперимента ввиду большей гидрофильности исследуемого полимера в сравнении с используемым в настоящее время в клинической практике ePTFE позволяют предполагать, что материал SIBS имеет потенциал клинического применения в целевой области.

Характер структуры поверхности материала — гладкая, структурированная, пористая — является важным фактором, определяющим его биосовместимость и влияющим на течение воспалительного процесса, сопровождающего имплантацию любого синтетического материала, адгезию форменных элементов крови и клеточную пролиферацию [24, 25]. Как правило, более гладкие, упорядоченные структуры проявляют большую биосовместимость [25]. На основании полученных данных о более выраженной пористости материала ePTFE по сравнению с образцами SIBS, а также при условии высокой биосовместимости ePTFE можно сделать вывод о потенциальной биосовместимости пленочных полимерных матриксов на основе SIBS относительно параметра рельефа поверхности. Нерегулярные элементы, поры и газовые включения могут приводить к ускорению процессов биодеструкции полимера при функционировании изделия на его основе [24]. Их отсутствие на

поверхности материала SIBS подтверждено данными СЭМ и свидетельствует об эффективности используемого способа формирования в применении к исследуемому полимеру.

Полимерные пленочные матрицы, полученные на основе синтезированного модельного полимера, характеризовались меньшей степенью гидрофобности и более низкими механическими характеристиками относительно показателя предела прочности по сравнению с ранее исследованными полимерными материалами SIBS [26], что связано с разницей в соотношении длин полимерных звеньев стирола и изобутилена и более низкой молекулярной массой исследуемого в настоящей работе полимера. Выбранный в качестве контроля ePTFE имеет значительный опыт клинического применения в качестве протезов сосудов [27], однако, несмотря на попытки его использования в качестве створчатого аппарата [28, 29], ряд исследований демонстрирует возможность ранней кальцификации [30]. Поскольку данный материал был выбран в качестве контроля, совокупность полученных данных позволяет сделать вывод о высоком потенциале SIBS в качестве створчатого аппарата полимерного клапана сердца лепесткового типа, ввиду того что результаты исследования демонстрируют более высокие свойства его поверхности.

### Выводы

Полимеры группы SIBS имеют ряд конкурентных преимуществ, опыт клинического применения и перспективы получения оптимального набора свойств благодаря возможности задавать параметры структуры в процессе синтеза. На основании результатов исследования физических свойств поверхности и механических свойств, определяющих первичные факторы биосовместимости, можно сделать вывод о потенциале использования полимера группы SIBS при создании полимерного протеза клапана сердца лепесткового типа.

Задача улучшения механических характеристик матриц на основе синтезированного полимера может быть решена в результате увеличения молекулярных масс входящих в состав сополимера блоков и (или) модификацией центрального полиизобутиленового блока за счет внедрения метилстирольных звеньев. Указанные предложения не ограничивают круг идей и возможностей для улучшения качества конечного материала и могут корректироваться в ходе работы и наблюдаемых закономерностей.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследова-

ний СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов», а также при поддержке субсидии по программе 5-100.

### Список литературы

- [1] *Manji R. A., Ekser B., Menkis A. H., Cooper D. K. C. // Xenotransplantation. 2014. V. 21. P. 1–10.*
- [2] *Jaffer I. H., Whitlock R. P. // Heart Asia. 2016. V. 8. P. 62–64.*
- [3] *Lee S., Levy R. J., Christian A. J., Hazen S. L., Frick N. E., Lai E. K., Grau J. B., Bavaria J. E., Ferreri G. // J. Am. Heart Association: Cardiovascular Cerebrovascular Disease. 2017. V. 6. e005648.*
- [4] *Singhal P., Adriana L., Butany J. // ISRN Biomater. 2013. Article ID 728791. P. 1–14.*
- [5] *Hasan A., Ragaert K., Swieszkowski W., Selimovic S., Paul A., Camci-Unal G., Mofrad M.R., Khademhosseini A. // J. Biomechanics. 2014. V. 47. P. 1949–1963.*
- [6] *Chambers J. // Int. J. Clin. Pract. 2014. V. 68. P. 1227–1230.*
- [7] *Rahmani B., Tzamtzis S., Sheridan R., Mullen M., Yap J., Seifalian A. M., Burriesci G. // J. Cardiovasc. Trans. Res. 2017. V. 10. P. 104–115.*
- [8] *Xue Y., Sant V., Phillippi J., Sant S. // Acta Biomater. 2017. V. 48. P. 2–19.*
- [9] *Strickler F., Richard R., McFadden S., Lindquist J., Schwarz M. C., Faust R., Wilson G. J., Boden M. // J. Biomed. Mater. Res. A. 2010. V. 92. P. 773–782.*
- [10] *Stasiak J., Zaffora A., Costantino M. L., Moggridge G. D. // Soft Matter. 2011. V. 7. P. 11475–11482.*
- [11] *Pinchuk L., Wilson G. J., Barry J. J., Schoephoerster R. T., Parel J. M., Kennedy J. P. // Biomaterials. 2008. V. 29. P. 448–460.*
- [12] *Yin W., Gallocher S., Pinchuk L., Schoephoerster R. T., Jesty J., Bluestein D. // Artificial Organs. 2005. V. 29. P. 826–831.*
- [13] *Duraiswamy N., Choksi T.D., Pinchuk L., Schoephoerster R. T. // J. Biomater. Appl. 2009. V. 23. P. 367–379.*
- [14] *Claiborne T. E., Slepian M. J., Hossainy S., Bluestein D. // Expert Rev. Med. Devices. 2012. V. 9. P. 577–594.*
- [15] *Kaszas G., Puskas J. E., Kennedy J. P., Hager W. G. // J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 1991. V. 29. P. 427–435.*
- [16] *Hulya A. // Chem. Soc. Rev. 2016. V. 45. P. 5055–5084.*
- [17] *Lyu S., Untereker D. // Int. J. Mol. Sci. 2009. V. 10. P. 4033–4065.*

- [18] Falde E. J., Yohe S. T., Colson Y. L., Grinstaff M. W. // *Biomaterials*. 2016. V. 104. P. 87–103.
- [19] Brubert J., Krajewski S., Wendel H. P., Nair S. // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2015. V. 27 (32). P. 1–12.
- [20] Siemann U. // *Progr. Colloid. Polym. Sci.* 2005. V. 130. P. 1–14.
- [21] Yee H. K., Lakshmi D., Ajit Y., Hwa L. // *Int. J. Biomater. Res. Eng.* 2011. V. 1. P. 1–17.
- [22] Vogler E. A. // *Biomaterials*. 2012. V. 33. P. 1201–1237.
- [23] Nosal M., Poruban R., Valentik P., Sagat M. // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery*. 2012. V. 41. P. 1255–1258.
- [24] Ulery B. D., Nair L. S., Laurencin C. T. // *J. Polym. Sci. B: Polym. Phys.* 2011. V. 49. P. 832–864
- [25] Chung T. W., Liu D. Z., Wang S. Y., Wang S. S. // *Biomaterials*. 2003. V. 24. P. 4655–4661.
- [26] Hezi-Yamit A., Sullivan C., Wong J., David L. // *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2009. V. 90. P. 133–141.
- [27] Hedin U. // *J. Vasc. Access*. 2015. V. 9. P. 87–92.
- [28] Евдокимов С. В., Филиппов А. Н., Гончаров Э. В. // Сб. тр.: Протезы клапанов сердца «Мединж» в хирургии клапанных пороков сердца. М., 2004. С. 134–143.
- [29] Nosal M., Poruban R., Valentik P., Sagat M., Nagi A. S., Kantorova A. // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery*. 2012. V. 41. P. 1255–1258.
- [30] Zhang B., Chen X., Xu T.Y., Zhang Z.G., Li X., Han L., Xu Z. Y. // *PLoS One*. 2014. V. 9. e100065.
-