

ПОВЕРХНОСТНАЯ ЭНЕРГИЯ И СМАЧИВАЕМОСТЬ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СВОЙСТВ ЭМБОЛОВ ДЛЯ ЗАКУПОРКИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

О.А. Легонькова

д.т.н., нач. отдела, Институт хирургии им. А.В. Вишневского (Москва)
E-mail: ospolimed@mail.ru

В.С. Степаненко

к.х.н., науч. сотрудник, Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН (Москва)

Е.С. Жаворонок

к.х.н., доцент, Московский технологический университет (МИТХТ)

Л.Ю. Асанова

мл. науч. сотрудник, Институт хирургии им. А.В. Вишневского (Москва)

М.С. Белова

к.б.н., науч. сотрудник, Институт хирургии им. А.В. Вишневского (Москва)

А.В. Панов

к.х.н., доцент, Московский технологический университет (МИТХТ)

И.П. Савченкова

д.б.н., зав. лабораторией,
Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко РАН (Москва)

А.Е. Чалых

д.х.н., зав. лабораторией, Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН (Москва)

Изучены смачиваемость и поверхностная энергия твердых образцов полимера, представляющего собой основу эмболов для закупорки кровеносных сосудов из растворов *in situ*. Показано, что поверхностная энергия образцов, а также ее полярная и дисперсионная составляющие слабо изменяются при выдерживании в водной среде. Установлено, что полимерный эмбол хорошо смачивается компонентами крови, а его поверхностная энергия несколько ниже поверхностной энергии культуры мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, близких по природе к тканям стенок кровеносных сосудов.

Ключевые слова: кровеносный сосуд, эмболизация, раствор полимера, эмбол, поверхностная энергия, смачиваемость.

В предыдущих работах [1, 2] мы показали, что для целенаправленной закупорки кровеносных сосудов в медицинских целях хорошими перспективами обладают растворы ацетата целлюлозы в биологически совместимом водорастворимом растворителе – диметилсульфоксиде. При попадании таких растворов в водную среду (в том числе кровь) практически мгновенно формируются твердые водонерастворимые эмболы. Размер образующихся эмболов определяется диаметром капилляра (кровеносного русла), в который предполагается вводить раствор; этот факт, наряду с несложностью приготовления растворов, является неоспоримым преимуществом применения растворов полимеров для эмболизации по сравнению с другими типами эмболизирующих препаратов [3, 4].

В исследованиях, проведенных ранее, были изучены закономерности десорбции растворителя в

водную среду из сформировавшегося эмбола [2]. Установлен оптимальный диапазон концентраций полимера в растворителе, который позволяет при сравнительно невысокой вязкости растворов получать твердые эмболы с достаточным запасом прочности, не разрушающиеся в кровеносном русле под действием потока крови. Однако поведение эмбола в кровеносном сосуде на ранних стадиях формирования и эксплуатации определяется не только его механическими свойствами, но и способностью смачиваться компонентами крови, а также его действием на контактирующие физиологические жидкости и ткани.

Ц е л ь р а б о т ы – исследование поверхностной энергии и смачиваемости материала эмбола, а также его биобезопасности по отношению к культурам клеток на примере мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основным объектом исследования служили твердые полимерные пленки толщиной 30–50 мкм, моделирующие поверхность реального эмбола. Их получали из растворов биологически совместимого водонерастворимого полимера в биологически совместимом водорастворимом растворителе. В качестве полимера использовали промышленно выпускаемый ацетат целлюлозы, пластифицированный 1 мас.% полиэтиленгликоля-4000 (марки OPADRY® SA, Colorcon), а в качестве растворителя – диметилсульфоксид (ДМСО) квалификации х.ч. Пленки получали в чашках Петри из 90 г/л раствора OPADRY в диметилсульфоксиде путем частичного (≈50 мас.%) высушивания в термощкафу при 100 °С. Затем твердую пленку с остаточным содержанием ДМСО приводили в контакт с дистиллированной водой. Перед дальнейшими измерениями полученную пленку извлекали из воды и высушивали при комнатной температуре (22±2 °С) до постоянной массы.

Исследовали свойства ММСК, близких по природе к тканям стенок кровеносных сосудов. Культивирование ММСК осуществляли в стандартных условиях: среда ДМЕМ с низким (1 г/л) содержанием глюкозы (Gibco, Invitrogene, «Life-Technologies», США) и 10%-ной концентрацией сыворотки крови плодов коровы (HyClone, Perbio, Бельгия), с добавлением однократного раствора заменимых аминокислот (Gibco, Invitrogene, «Life Technologies», США).

Поверхностную энергию полученных пленок определяли методом лежащей капли на приборе Kruss EasyDrop Standart при 22±2 °С. В качестве тестовых жидкостей использовали дистиллированную воду, трикрезилфосфат и диметилсульфоксид, характеристики которых приведены в табл. 1. Предварительные исследования показали, что при быстрой (в течение ≤ 30 с) фиксации кап-

Таблица 1. Общая поверхностная энергия тестовых жидкостей, а также ее полярная и дисперсионная составляющие

Тестовая жидкость	γ_{lv} , мДж/м ²	γ_{lv}^P , мДж/м ²	γ_{lv}^D , мДж/м ²
Вода	72,8	51,0	21,8
Трикрезилфосфат	40,9	1,7	39,2
Диметилсульфоксид	44,0	8,0	36,0

ли и определении краевого угла смачивания его значения для пленок с различным временем выдерживания в воде постоянны и воспроизводимы. Это свидетельствует об отсутствии фиксируемых эффектов растворения набухшей полимерной пленки в тестовой жидкости и адекватности результатов.

Обработку экспериментальных данных проводили в рамках модели Оуэнса–Вендта–Рабел–Келби (ОРВК), широко применяемой для оценки поверхностной энергии полимеров [5]:

$$\frac{\gamma_{lv}(\cos\theta + 1)}{2\sqrt{\gamma_{lv}^D}} = \frac{\sqrt{\gamma_{lv}^P}}{\sqrt{\gamma_{lv}^D}} \cdot \sqrt{\gamma_s^P} + \sqrt{\gamma_s^D}, \quad (1)$$

где γ_{lv} , γ_{lv}^P и γ_{lv}^D – общее поверхностное натяжение смачивающей жидкости, а также его полярная и дисперсионная составляющие; γ_s , γ_s^P и γ_s^D – общая поверхностная энергия смачиваемого субстрата, а также ее полярная и дисперсионная составляющие соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперименты показали, что при контакте раствора полимера с водной средой твердый поверхностный слой эмбола формируется практически мгновенно. Таким образом, вопрос о смачиваемости жидким раствором полимера стенок кровеносного сосуда особой актуальности не имеет. Однако способность сформированного твердого эмбола смачиваться компонентами крови, наоборот, приобретает важное значение, поскольку это определяет сорбцию последних на поверхности эмбола и, следовательно, его устойчивое поведение в кровеносном сосуде. При этом, поскольку состав и свойства формирующегося эмбола изменяются по мере выхода из него растворителя [3], большое значение имеет и время процесса.

Исследование смачиваемости поверхности модельных образцов показало, что они хорошо смачиваются как полярными, так и неполярными тестовыми жидкостями: угол смачивания во всех случаях меньше 90°. Для интерпретации результатов по модели ОРВК были рассчитаны общая поверхностная энергия образцов, а также ее полярная и дисперсионная составляющие, эволюция которых во времени выдерживания образца в воде приведена на рисунке. Видно, что влияние времени выдерживания на поверхностную энергию но-

сит не слишком выраженный характер, однако имеет место тенденция к уменьшению полярной составляющей поверхностной энергии и увеличению ее дисперсионной составляющей. Учитывая, что в твердом поверхностном слое эмбола подвижность фрагментов боковых заместителей полимерных цепей затруднена, связывать указанные эффекты с конформационными перестройками не следует; более вероятным представляется уменьшение полярности поверхности за счет выхода в воду остатков растворителя и пластификатора – полиэтиленгликоля.

Отметим, что дисперсионная составляющая поверхностной энергии исследованных образцов

Таблица 2. Влияние времени выдерживания полимерных пленок, моделирующих поверхность эмбола в воде (t), на краевой угол смачивания

t, ч	Угол смачивания (°) в контакте с		
	водой	трикрезил-фосфатом	диметил-сульфоксидом
1	64,6	20,2	39,1
2	59,1	17,7	33,4
3	56,1	24,2	58,1
24	65,1	23,0	37,2
168	63,0	17,6	37,6
480	75,2	30,4	36,8

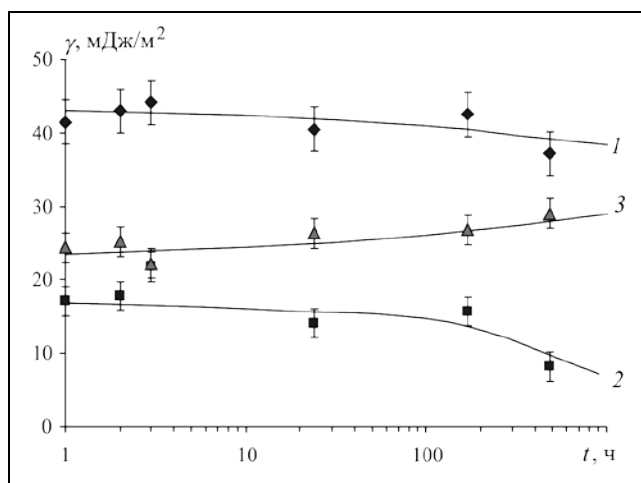


Рис. 1. Влияние времени выдерживания моделирующего эмбол образца в воде на его общую поверхностную энергию (1), а также ее полярную (2) и дисперсионную (3) составляющие

примерно равна дисперсионной составляющей γ_s^D ряда неполярных полимеров (21,3–26,5 мДж/м² [5]), тогда как полярная составляющая намного больше γ_s^P для таких полимеров [5, 6]. Очевидно, это связано с тем, что окончательное формирование поверхности эмбола из раствора происходит в контакте с полярной средой – водой (а не с малополярным воздухом). Таким образом, можно рассчитывать на преимущественно поверхностную локализацию полярных фрагментов ацетата целлюлозы (в частности, ацетатных заместителей). Это облегчит сорбцию на поверхности полярных компонентов крови.

Имея информацию о поверхностной энергии твердых эмболов, сформированных в водной среде, можно оценить их смачиваемость физиологическими жидкостями, в том числе и кровью. Согласно [7], для плазмы человеческой крови $\gamma_{lv} = 50,5$, $\gamma_{lv}^P = 39,5$, $\gamma_{lv}^D = 11,0$ мДж/м², а для стабилизированной антикоагулянтом (ЭДТА) крови $\gamma_{lv} = 47,5$, $\gamma_{lv}^P = 36,3$, $\gamma_{lv}^D = 11,2$ мДж/м². Таким образом, предельно достигаемый краевой угол смачивания поверхности эмбола, рассчитанный по уравнению (1), составит примерно 65° в случае плазмы и около 61° в случае стабилизированной крови. Другими словами, сформированный в кровеносном сосуде *in situ* эмбол будет хорошо смачиваться кровью и ее компонентами.

Сравнение смачиваемости твердой поверхности эмбола и поверхности ММСК показывает, что ММСК лучше смачиваются водой и несколько хуже – менее полярным трикрезилфосфатом (краевые углы смачивания составляют 35,3 и 51,0° соответственно); краевой угол смачивания поверхности ММСК диметилсульфоксидом (33,7°) мало отличается от угла смачивания поверхности эмбола (табл. 2). При этом общая поверхностная энергия для ММСК (58,8 мДж/м²) несколько выше γ_s поверхности эмбола – очевидно, за счет более высокого значения полярной составляющей (45,2 мДж/м²). В то же время дисперсионная составляющая поверхности ММСК (13,5 мДж/м²) несколько ниже γ_s^D . Другими словами, тенденция поверхности эмбола к смачиванию компонентами крови ниже, по сравнению с поверхностью ММСК, сходных по природе со стенками кровеносных сосудов.

ВЫВОДЫ

1. Смачивание и поверхностная энергия твердых полимерных составов, сформированных из растворов полимеров путем разделения фаз в кровеносных сосудах *in situ*, определяют принципиальную возможность их применения при эмболизации.
2. Твердый эмбол из раствора ацетата целлюлозы в диметилсульфоксиде, приведенного в контакт с водной средой, формируется практически мгновенно. Однако некоторое время из него продолжают выходить остатки растворителя и пластификатора, что ведет к некоторому уменьшению полярности его поверхности. Тем не менее расчеты показывают, что формируемая поверхность будет хорошо смачиваться компонентами крови, хотя и несколько хуже, по сравнению с биологическими тканями.
3. Разрабатываемые полимерные растворы являются пригодными для практической эмболизации кровеносных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дан В.Н., Сапелкин С.В., Легонькова О.А., Цыганков В.Н., Варавва А.Б., Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Панов А.В. Материалы и методы эндоваскулярного лечения артериовенозных мальформаций: возможности и проблемы // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2016. № 7. С. 49–57.
2. Легонькова О.А., Дан В.Н., Сапелкин С.В., Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Панов А.В., Асанова Л.Ю., Огаркова П.Л., Шилов М.С. Закономерности формирования эмболов в водной среде из жидких растворов полимеров // Все материалы. Энциклопедический справочник. 2016. № 6. С. 9–15.
3. Дан В.Н., Сапелкин С.В. Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов). М.: Вердана. 2008. 200 с.
4. Chabrot P., Boyer L. Embolization. Springer. 2013. 472 p.
5. Миронюк А.В., Придатко А.В., Сиволапов П.В., Свицерский В.А. Особенности оценки смачивания полимерных поверхностей // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2014. Т. 1. № 6(67). С. 23–26.
6. Кинлок Э. Адгезия и адгезивы: наука и технология. М.: Мир. 1991. 484 с.
7. Agathopoulos S., Nikolopoulos P. Wettability and interfacial interactions in bioceramics-body-liquid systems // J. of Biomedical Materials Research. 1995. V. 29. P. 421–429.

Поступила 24 февраля 2017 г.

SURFACE ENERGY AND WETTABILITY OF SOLID POLYMER FILMS IN MODELING OF PROPERTIES OF EMBOLI FOR BLOCKAGE OF THE BLOOD VESSELS

© Authors, 2017

O.A. Legonkova

Dr.Sc. (Eng.), Head of Department, Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky (Moscow)

E-mail: ospolimed@mail.ru

V.S. Stepanenko

Ph.D. (Chem.), Research Scientist, Institute of Physical Chemistry and Electro-Chemistry named after A.N. Frumkina (Moscow)

E.S. Zhavoronok

Ph.D. (Chem.), Associate Professor, Moscow Technological Institute

L.Ju. Asanova

Junior Research Scientist, Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky (Moscow)

M.S. Belova

Ph.D. (Biol.), Research Scientist, Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky (Moscow)

A.V. Panov

Ph.D. (Chem.), Research Scientist, Institute of Physical Chemistry and Electro-Chemistry named after A.N. Frumkina (Moscow)

I.P. Savchenkova

Dr.Sc. (Biol.), Head of Laboratory, All-Russian Institute on Experimental Veterinary named after Ja.R. Kovalenko (Moscow)

A.E. Chalykh

Dr.Sc. (Chem.), Head of Laboratory, Institute of Physical Chemistry and Electro-Chemistry named after A.N. Frumkina (Moscow)

The wettability and the surface energy of solid polymer samples, which is the basis for emboli occlusion of blood vessels from solutions *in situ* were studied. It was shown that the surface energy of the samples, as well as its disperse and polar parts varied slightly when exposed into aqueous environment. It was found that the polymer embolus have to be well wetted by blood components but the surface energy is slightly lower than the surface energy of the culture of multipotent mesenchymal stromal cells, similar to the tissue of vascular walls.

Key words: blood vessel, embolization, polymer solution, embolus, surface energy, wettability, cytotoxicity.

REFERENCES

1. Dan V.N., Sapelkin S.V., Legon'kova O.A., Cygankov V.N., Varavva A.B., Kedik S.A., Zhavoronok E.S., Panov A.V. Materialy i metody jendovaskuljarnogo lechenija arteriovenoznyh mal'formacij: vozmozhnosti i problemy // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2016. № 7. S. 49–57.
2. Legon'kova O.A., Dan V.N., Sapelkin S.V., Kedik S.A., Zhavoronok E.S., Panov A.V., Asanova L.Ju., Ogarkova P.L., Shilov M.S. Zakonomernosti formirovaniya jembolov v vodnoj srede iz zhidkih rastvorov polimerov // Vse materialy. Jenciklopedicheskij spravocnik. 2016. № 6. S. 9–15.
3. Dan V.N., Sapelkin S.V. Angiodisplazii (vrozhdennye poroki razvitija sosudov). M.: Verdana. 2008. 200 s.
4. Chabrot P., Boyer L. Embolization. Springer. 2013. 472 p.
5. Mironjuk A.V., Pridatko A.V., Sivolapov P.V., Sviderskij V.A. Osobennosti ocenki smachivaniya polimernyh poverhnostej // Vostochno-Evropskij zhurnal peredovyh tehnologij. 2014. T. 1. № 6(67). S. 23–26.
6. Kinlok Je. Adgezija i adgezivny: nauka i tehnologija. M.: Mir. 1991. 484 s.
7. Agathopoulos S., Nikolopoulos P. Wettability and interfacial interactions in bioceramics-body-liquid systems // J. of Biomedical Materials Research. 1995. V. 29. P. 421–429.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Алпизарин (таблетки, мазь), рег. №№ 85/507/2; 85/507/10; 85/507/16 – противовирусное средство, получаемое из травы копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.) или копеечника желтеющего (*Hedysarum flavescens* Rerelet Schmalh).

По сравнению с ацикловиром обладает более широким спектром действия.

Аммифурин (таблетки, спиртовой раствор), рег. №№ 83/914/9; 70/151/47; 70/151/48 – фотосенсибилизирующее средство, получаемое из плодов амми большой (*Ammi majus* L.).

Анмарин (линимент, гель, лосьон (раствор)), рег. №№ 90/248/1; 95/178/5; 90/248/4 – антифунгальное, противогрибковое средство, получаемое из плодов амми большой (*Ammi majus* L.).

Гипорамин (таблетки, мазь, суппозитории, лиофилизат), рег. №№ 98/305/1; 98/305/10; 98/305/12 – противовирусное средство, получаемое из листьев облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides* L.)

Глицирам (таблетки, гранулы), рег. №№ 76/252/7; 70/730/48; 88/542/3 – оказывает противовоспалительное стимулирующее действие на кору надпочечников, умеренно отхаркивающее средство, получаемое из корней и корневищ солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Fax: 8(495)712-09-18

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru