

УДК 61:615.035.1

Поліна КОВАЛЬЧУК, студент,

Олена БЕСПАЛОВА, к.б.н., доцент

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,
м. Київ, Україна, e-mail: kovalchuk.polina@iitl.kpi.ua, e.bespalova25.05@gmail.com

ВИКОРИСТАННЯ ГІДРОГЕЛІВ У БІОМЕДИЦИНІ

Анотація. Існує незліченна кількість біоматеріалів, що успішно використовуються у медицині через свої особливі властивості. Одні з них, гідрогелі, які використовуються у багатьох сферах: від стоматології, доставки ліків до тканинної інженерії. У цій статті розглядається різні види гідрогелів, особливості їх використання, властивості та біосумісність.

Ключові слова: гідрогелі, полімер, матеріали для біомедичної інженерії.

Вступ. Полімерні гідрогелі привертають пильну увагу дослідників, що працюють у галузі створення нових біоматеріалів, в силу свого гідрофільного характеру, потенційної біосумісності, механічних та еластичних властивостей, близьких до властивостей живих тканин, та цілого ряду інших унікальних характеристик. Їх схожість з живою тканиною відкриває багато можливостей для застосування в біомедичних областях [1]. Технологія отримання гідрогелів досить проста і заснована на доступних промислових продуктах – вінілпіролідоні, акриламіді або інших звичайних мономерів. Технологія включає і новий ефективний метод очищення гелів від вихідної сировини – мономерів, що дозволяє різко скоротити кількість промивних вод. А це важливий екологічний фактор. Зараз вчені продовжують роботу, щоб створити гідрогелі з більш досконалою структурою та знайти нові сфери їх застосування. Гідрогелі класифікуються за механізмом з'єднання, за типом гелеутворення та за походженням. ці показники є вкрай важливими, бо вони визначають властивості отриманого матеріалу, а отже й сферу його використання [1].

Мета роботи. Розглянути основні характеристики гідрогелевих матеріалів

Матеріали та методи. Природні та синтетичні полімери.

Результати та їх обговорення

Гідрогелі – це тривимірні гідрофільні полімерні ланцюги, здатні поглинати велику кількість води, або біологічних рідин. Завдяки високому вмісту води, пористості та м'якій консистенції вони краще, ніж будь-який інший клас біоматеріалів, імітують природні живі тканини [1]. Водоутримуюча здатність і проникність є найважливішими характеристиками гідрогелю. Полярні гідрофільні групи першими гідратуються при контакті з водою, що призводить до утворення первинно зв'язаної води. В результаті зв'язка (network) набухає і оголює гідрофобні групи, які також здатні взаємодіяти з молекулами води. Це призводить до утворення гідрофобно зв'язаної води, яку також називають «вторинно зв'язаною водою». Первинну і вторинну зв'язану воду часто об'єднують і називають «повною зв'язаною водою». Зв'язка буде поглинати додаткову воду через осмотичну рушійну силу мережевих ланцюгів до нескінченного розведення. Цьому додатковому набуханню протиставляється ковалентний (або фізичний) зв'язок, внаслідок чого виникає сила втягування еластичної мережі. Таким чином гідрогель досягне рівноважного рівня набухання. Додаткова поглинута вода називається «вільною водою» або «об'ємною водою», і передбачається, що вона заповнює простір між мережевими ланцюгами та/або центром більших пор, макропор, або пустот (рис. 1).

Залежно від природи та складу гідрогелю наступним етапом є біодеградація, якщо мережевий ланцюг, або поперечні зв'язки розкладаються. Ці гідрогелі, містять лабільні зв'язки, тому є вигідними для таких застосувань, як тканинна інженерія та доставка ліків. Ці зв'язки можуть бути присутніми в основі полімеру, або в поперечних зв'язках, які використовуються для приготування гідрогелю. Лабільні зв'язки можуть бути розірвані у фізіологічних умовах ферментативно, або хімічно, у більшості випадків шляхом гідролізу [2].

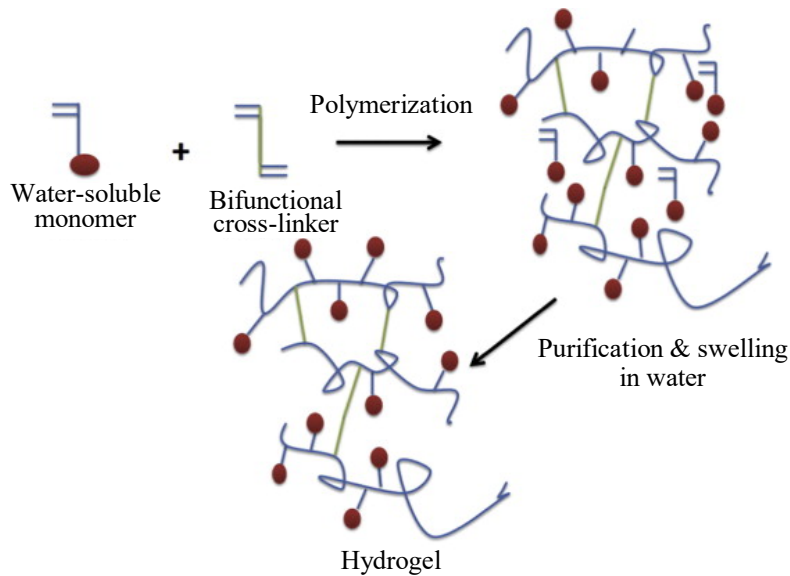


Рис. 1. Синтез гідрогелів шляхом тривимірної полімеризації [3]

За походженням гідрогелі ділять на природні та синтетичні. До природних відносяться полісахариди та поліпептиди. При створенні біомедичних матеріалів у формі гідрогелів найчастіше використовують колаген, альгінат, хітозан, желатин, гіалуронову кислоту, целюлозу та фіброїн, а також сополімери полілактиду та поліетиленгліколю.

Перевагою матеріалів на основі природних полімерів є їхня висока біосумісність. Найчастіше їх біодеградація можлива з допомогою дії ферментів організму. Недоліками цих матеріалів є низька механічна міцність і можливість виникнення імунної відповіді організму на їхню присутність, а також нестабільність якості продукту. Позитивними властивостями синтетичних полімерів є високі показники механічної міцності порівняно з природними полімерами, а також можливість більш точного регулювання швидкості деградації. Недоліками є висока вартість таких матеріалів та низька здатність до біодеградації.

За типом зшивання гідрогелі діляться на фізичні та хімічні. Так звані «хімічні» гідрогелі утворюються за рахунок ковалентних та іонних зшивок. «Фізичні» гідрогелі формуються з допомогою водневих зв'язків, амфифільних взаємодій, електростатичних комплексів, і навіть за допомогою агрегації і зчеплення молекул полімеру. Прикладами гідрогелів, утворених за рахунок агрегації та зчеплень, можуть бути матеріали на основі желатину, гіалуронової кислоти, або поліетиленгліколю. Їх недоліками є низька механічна міцність і висока плинність, які обмежують їхнє застосування для заміщення кісткових дефектів, що піддаються високим навантаженням. Саме тому такі гідрогелі найчастіше застосовуються як скаффолди для доставки остеоіндукторів [4].

Залежно від механізму гелеутворення гідрогелі діляться на гідрогелі, що застигають без будь-яких зовнішніх впливів та у відповідь на зміни зовнішніх умов: температура, зміна рН, ультразвуковий чи електромагнітний вплив, ультрафіолетове випромінювання.

Основні властивості полімерів:

1. *Колаген та желатин.* Ці матеріали мають наступні властивості: сприяють клітинній адгезії, мають високу пористість, гідрофільність і здатність до біодеградації під впливом ферментів без виникнення імунної відповіді та запалення. Матеріали на основі цих полімерів використовуються як матриці для доставки клітин у складі тканинно-інженерних конструкцій. До недоліків колагену та желатину відносяться висока швидкість біодеградації та низькі механічні властивості. Формування колагенових та желатинових гідрогелів відбувається за рахунок фізичної зшивки під впливом температури або ультрафіолету. Хімічні колагенові та желатинові гідрогелі отримують за рахунок ковалентного зшивання з альдегідами, геніпіном

або карбодімідами, однак у складі таких полімерів можуть бути потенційно токсичні залишки. З полікатіонними молекулами, такими як хітозан, колаген утворює іонні зшивки [5].

2. *Гіалуронова кислота*. У структуру гідрогелів на її основі можливе введення клітин, факторів росту, ген-інженерних конструкцій та лікарських речовин [6]. Недоліками гіалуронової кислоти є її низькі механічні властивості та висока швидкість біодеградації. Гіалуронова кислота здатна утворювати хімічні гідрогелі за рахунок ковалентних зв'язків при взаємодії з глутаральдегідом, карбодімідами та гідразидами в кислотних умовах та з дивінілсульфоновими похідними у лужному середовищі [7].

3. *Альгінат*. Природний полісахарид, що складається з α -D-мануронової кислоти та D-гулууронової кислоти. Позитивними властивостями альгінату є: біосумісність та відсутність імуногенності. Альгінати широко застосовуються в медицині як засоби для ранових пов'язок і стоматологічних матеріалів. У тканинній інженерії альгінати можуть виступати, як носії для клітин, факторів росту та нуклеотидів. Недоліком альгінату є не прогнозована швидкість резорбції. Це пов'язано з тим, що у людини відсутні специфічні ферменти альгінати [4].

4. *Хітозан*. Структурний аналог целюлози, але на відміну від целюлози в піранозному ланцюгу другого атома вуглецю знаходиться група NH_2 , що радикально змінює його властивості. Отримані гідрогелі характеризуються стабільністю властивостей у часі, але є рН- та термочутливими. На особливу увагу заслуговує здатність хітозану надавати протипухлинну дію: хітозан збільшує продукцію інтерлейкінів-1 і -2, що призводять до проліферації Т-лімфоцитів, а також індукує апоптоз пухлинних клітин і гальмує їх поділ [8].

5. *Фіброїн*. Простий білок, що становить основну масу природного шовкового (павутинного) волокна, що виділяється шовковидільними залозами комах, павутинними залозами павуків та інших членистоногих. Цей білок має такі властивості: біосумісність, високий ступінь жорсткості та міцності, контрольовані темпи деградації та універсальність в обробці для створення біоінженерних конструкцій. Біодеградація фіброїну відбувається під дією протеолітичних ферментів без виникнення запальної реакції. Фіброїнові гідрогелі можуть використовуватися для доставки факторів росту та стовбурових клітин.

Недоліком фіброїнових матриць є невисока швидкість біодеградації, якої не завжди достатньо для заміщення дефектів кісткової тканиною. Проте зміна ступеня кристалізації, розміру пор і пористості, і навіть молекулярно-масового розподілу, дозволяє контролювати швидкість деградації матеріалів з урахуванням фіброїну. Фіброїнові гідрогелі здатні до само-складання та гелеутворення, які запускаються *in vitro* при низьких значеннях рН, або високій температурі [9].

6. *Целюлоза*. Застосування целюлози базується на використанні продуктів її фізико-хімічної трансформації, найчастіше етерифікації. Модифіковані похідні целюлози у водних системах можуть утворювати гідрогелі. Вони характеризуються високими сорбційними властивостями, малою кількістю (до 1-3%) полімеру в основній масі похідного «целюлоза-вода» і можуть бути використані для створення функціональних матеріалів широкого спектра призначення. Поєднання досліджених властивостей гідрогелів зумовлює широкий діапазон областей їх застосування, а саме як мембрани, іонообмінні композиції, сорбенти для аналітичних і препаративних цілей, носії лікарських засобів, покриттів для ран. До недоліків целюлози відноситься низька швидкість біодеградації (більш ніж 60 неділів) [10, 11].

7. *Поліетиленгліколь*. До позитивних властивостей поліетиленгліколю відносять біосумісність, неімуногенність та стійкість до адсорбції білків. Швидкість біодеградації залежить від зшиваючих агентів і може змінюватись від 10 годин до 22 днів. До недоліків гелів на основі поліетиленгліколю відноситься їх низька механічна міцність. Поліетиленгліколь утворює сополімери з полілактидогліколідом. Матеріали на основі сополімеру можуть використовуватися як матриці для тканинної інженерії, протеїн-активованих та ген-активованих конструкцій [4].

Це лише деякі приклади речовин, що широко використовуються у сфері гідрогелів. Також кожен тип має своє призначення серед біомедицинської інженерії, виходячи з його властивостей (табл. 1).

Таблиця 1

Використання гідрогелів [12]

Використання	Полімери
Лікування поранень	Ксантан, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, альгінат, гіалуронан та інші гідроколоїди
Фармацевтика, доставка ліків	Карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівініловий спирт, акрилова кислота, метакрилова кислота
Стоматологічні матеріали	Гідроколоїди (Ghatti, Karaya, Kerensis gum)
Тканина інженерія	Колаген, полі(вініловий спирт), полі(акрилова кислота) Гіалуронан
Технічна продукція (косметична, фармацевтична)	Ксантан, пектин, карагенан, геллан, велан, гуарова камедь, камедь рожкового дерева, альгінат, крохмаль, гепарин, хітин і хітозан

Висновки. Розглянуто різні види гідрогелів, які використовуються в біомедицинській інженерії для вирішення ряду проблем: тканина інженерія, доставка ліків, імпланти, тощо. З'ясовано особливості деяких найпоширеніших видів та проаналізовано їх властивості. Незважаючи на ряд позитивних властивостей: біосумісність, відсутність імуногенності, гідрофільність, здатність до біодеградації та сприяння клітинній адгезії, ми все ж таки стикаємося з недоліками матеріалів, такими як низька міцність та швидкість біодеградації. Тож можна зробити висновок, сфера використання гідрогелів досі розвивається й являється однією з найперспективніших серед біоматеріалів.

Література

1. N.A.Peppasa, P.Buresa, W.Leobandunga, H.Ichikawa. Hydrogels in pharmaceutical formulations // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2000. – №3. – С. 27–46.
2. W.E. Hennink, C. F. van Nostrum. Novel crosslinking methods to design hydrogels. – 2002. – Режим доступу до ресурсу: DOI: 10.1016/s0169-409x(01)00240-x
3. EnricaCaló, Vitaliy V.Khutoryanskiy. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products / EnricaCalóVitaliy V.Khutoryanskiy // *European Polymer Journal*, Volume 65. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>
4. Кузнецова В.С., Васильев А.В., Григорьев Т.Е., Загоскин Ю.Д., Чвалун С.Н., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В., Кулаков А.А. Перспективы использования гидрогелей в качестве основы для отверждаемых костно-пластических материалов. *Стоматология*. 2017;96(6):68–74.
5. Miyata T, Taira T, Noishiki Y. Collagen Engineering for Biomaterial Use. *Clinical Materials*. 1992;9(3-4):139-148. [https://doi.org/10.1016/0267-6605\(92\)90093-9](https://doi.org/10.1016/0267-6605(92)90093-9)
6. O'Rorke, Suzanne, Michael Keeney, Abhay Pandit. Non-Viral Polyplexes: Scaffold Mediated Delivery for Gene Therapy. *Progress in Polymer Science*. 2010;35(4):441-458. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.01.005>
7. Kuznetsova VS, Vasilyev AV, Grigoriev TE, Zagoskin YD, Chvalun SN, Bukharova TB, Goldshtein DV, Kulakov AA. The prospects of hydrogels usage as a basis for curable osteoplastic materials. *Стоматологиya*. 2017;96(6):68-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat201796668-74>
8. Xu Xian, Amit K. Jha, Daniel A. Harrington, Mary C. Farach-Carson, Xinqiao Jia. Hyaluronic Acid-Based Hydrogels: From a Natural Polysaccharide to Complex Networks. *Soft Matter*. 2012;8(12):3280-3294. <https://doi.org/10.1039/C2SM06463D>
9. Мочалова А.Е., Будруев А.В., А. В. Олейник, Смирнова Л.А.. Термо- и рН-чувствительные гидрогели на основе хитозана, полученные с использованием диазидатерифталевоy кислоты / А.Е. Мочалова, А.В. Будруев, А.В. Олейник, Л.А. Смирнова. – 2009.
10. Vepari Charu, David L Kaplan. Silk as a Biomaterial. *Progress in Polymer Science*. 2007; 32(8–9):991–1007. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013>
11. Мартакова Ю.В., Михаилиди А.М., Удоратина Е.В., Котельникова Н. Функциональные гидрогели на основе целлюлозы: физико-химические свойства и надмолекулярная структура/ Ю.В.

Мартакова, А.М. Михаилиди, Е.В. Удоратина, Н. Котельникова // Институт высокомолекулярных соединений РАН. – 2015

12. Syed K.H. Gulrez, Saphwan Al-Assaf and Glyn O Phillips. Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications/ K.H. Syed Gulrez, Saphwan Al-Assaf and Glyn O Phillips // Progress in Molecular and Environmental Bioengineering – From Analysis and Modeling to Technology Applications. – 2011. DOI: 10.5772/2455