

<http://doi.org/10.32864/polymmattech-2022-8-2-49-58>

УДК 615.462:616-77:678.744.72:544.773.432

## ГЕЛЕВАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МОДИФИЦИРОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ СОСУДИСТЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Е. А. ЦВЕТКОВА<sup>1+</sup>, Е. Ю. ДОРОШКО<sup>2</sup>, Н. С. ВИНДИКТОВА<sup>1</sup>, С. В. ЗОТОВ<sup>1</sup>, В. М. ШАПОВАЛОВ<sup>1</sup>, И. Ю. УХАРЦЕВА<sup>3</sup>, А. А. ЛЫЗИКОВ<sup>2</sup>, М. Л. КАПЛАН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт механики металлополимерных систем имени В. А. Белого НАН Беларуси, ул. Кирова, 32а, 246050, г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, ул. Ланге, 5, 246050, г. Гомель, Беларусь

<sup>3</sup>Гомельский государственный технический университет имени П. О. Сухого, пр-т Октября, 48, 246746, г. Гомель, Беларусь

*Проблемой современного медицинского материаловедения является научно обоснованный выбор материалов, свойства которых в максимальной степени приближены к свойствам живых тканей. Успехи в развитии этого направления связаны с формированием композиций, включающих нетоксичные биосовместимые материалы и биополимеры. Цель работы — разработка эластичного композитного материала для модифицирования протеза сосуда. На основании стандартных медицинских требований к материалам для хирургии и морфофункциональных особенностей сосудов научно обоснован выбор компонентов для разработки биоматериала на основе высокомолекулярных соединений природного и синтетического происхождения, предназначенного для имплантации с использованием криообработки и воздействия физических полей для модифицирования сосудистого кондуита. Оптимизированы рецептурные составы композиционных материалов для модифицирования сосудистого кондуита, представляющие собой гидрофильный комплекс ПВС–хитозан с интерполимерными межмолекулярными связями, способный вступать во взаимодействие с наполнителями различной природы с образованием системы «полимер–биологически активное вещество». Предложены составы композиций, оптимизированные по стабильности электростатического заряда, усиливающего взаимодействия в системе, облегчающего структурирование композита и обеспечивающего биосовместимость, что фиксируется в виде выраженного токового пика отрицательной полярности в области около 200 °С. Установлено, что при соблюдении разработанной технологии покрытие на кондуит толщиной 600 мкм сорбирует раствор антибиотика за 30–40 мин, восстанавливая исходные геометрические размеры. Изготовлены экспериментальные образцы и проведены бактериологические, ПЦР-исследования и качественная оценка антибактериальной активности образцов синтетических сосудистых имплантатов, модифицированных гидрогелевых композиций с различным содержанием компонентов. Установлена их бактерицидная активность по отношению к *St. aureus*. Комплексный подход к физико-химическим и медико-биологическим аспектам исследуемой проблемы позволил предложить феноменологическую модель, описывающую механизмы, ответственные за ингибирование роста *St. aureus* на границе «полимер–среда», схематично представить формирование модифицирующего защитного криогелевого покрытия на кондуит. Разработка и внедрение в производство гидрогелевых систем на основе модифицированных полимеров для медицинских приложений имеет социальный эффект, связанный с укреплением здоровья и повышением качества жизни людей.*

**Ключевые слова:** криогель, модифицирование, поливиниловый спирт, хитозан, аминокислота, кондуит, биопокрытие.

<sup>+</sup>Автор, с которым следует вести переписку. E-mail: tsvetkova21@mail.ru

## HYDROGEL COMPOSITION FOR MODIFICATION OF SYNTHETIC VASCULAR IMPLANTS

E. A. TSVETKOVA<sup>1+</sup>, E. YU. DOROSHO<sup>2</sup>, N. S. VINIDZIKTAVA<sup>1</sup>, S. V. ZOTOV<sup>1</sup>, V. M. SHAPOVALOV<sup>1</sup>, I. YU. UKHARTSEVA<sup>3</sup>, A. A. LYZIKOV<sup>2</sup>, M. L. KAPLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V. A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of National Academy of Sciences of Belarus, Kirov St., 32a, 246050, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, st. Lange, 5, 246050, Gomel, Belarus.

<sup>3</sup>Pavel Sukhoy Gomel State Technical University, Octiabria Ave., 48, 246746, Gomel, Belarus

*The problem of modern medical materials science is the scientifically based choice of materials, the properties of which are as close as possible to the properties of living tissues. Successes in the development of this direction are associated with the formation of compositions, including non-toxic biocompatible materials and biopolymers. The aim of the work is to develop an elastic composite material for modifying a vessel prosthesis. Based on the standard medical requirements for materials for surgery and the morphological and functional features of the vessels, the choice of components for the development of a biomaterial based on macromolecular compounds of natural and synthetic origin, intended for implantation using cryoprocessing and exposure to physical fields for modification the vascular conduit, is scientifically substantiated. The recipe compositions of composite materials for modifying the vascular conduit, which are a hydrophilic PVA–chitosan complex with interpolymer intermolecular bonds, are optimized, capable of interacting with fillers of various nature to form the “polymer–biologically active substance” system. Composite compositions are proposed that are optimized for the stability of the electret charge, which enhances interactions in the system, facilitates the structuring of the composite, and ensures biocompatibility, which is recorded as a pronounced current peak of negative polarity in the region of about 200 °C. It has been established that, if the developed technology is followed, the coating on a 600 μm thick conduit absorbs the antibiotic solution in 30–40 minutes, restoring the original geometric dimensions. Experimental samples were made and bacteriological, PCR studies and a qualitative assessment of the antibacterial activity of samples of synthetic vascular implants, modified hydrogel compositions with different content of components were carried out. Their bactericidal activity against St. aureus. An integrated approach to the physicochemical and biomedical aspects of the problem under study made it possible to propose a phenomenological model that describes the mechanisms responsible for the inhibition of the growth of St. aureus at the “polymer–environment” interface, to schematically represent the formation of a modifying protective cryogel coating on the conduit. The development and introduction into production of hydrogel systems based on modified polymers for medical applications has a social effect associated with improving health and improving the quality of life of people.*

**Keywords:** cryogel, modification, polyvinyl alcohol, chitosan, amino acid, conduit, biocoating.

Поступила в редакцию 22.03.2022

© Е. А. Цветкова, Е. Ю. Дорошко, Н. С. Винидиктова, С. В. Зотов, В. М. Шаповалов, И. Ю. Ухарцева, А. А. Лызи́ков, М. Л. Каплан, 2022

Для приобретения полного текста статьи, обращайтесь в [редакцию журнала](#)

Full text of articles can be purchased from the editorial office

Адрес редакции: ул. Кирова, 32а, 246050, г. Гомель, Беларусь

Телефон/факс: +375 (232) 34 06 36 / 34 17 11

Address: Kirov St., 32a, 246050, Gomel, Belarus

Phone: +375 (232) 34 06 36. Fax: +375 (232) 34 17 11

E-mail: [polmattex@gmail.com](mailto:polmattex@gmail.com)

Web: <http://mpri.org.by/izdaniya/pmt/>

### Образец цитирования:

Цветкова Е. А., Дорошко Е. Ю., Винидиктова Н. С., Зотов С. В., Шаповалов В. М., Ухарцева И. Ю., Лызи́ков А. А., Каплан М. Л. Гелевая композиция для модифицирования синтетических сосудистых имплантатов // Полимерные материалы и технологии. 2022. Т. 8, № 2. С. 49–58. <http://doi.org/10.32864/polymmattech-2022-8-2-49-58>

**Citation sample:**

Tsvetkova E. A., Doroshko E. Yu., Vinidiktova N. S., Zotov S. V., Shapovalov V. M., Ukhartseva I. Yu., Lyzиков A. A., Kaplan M. L. Gelevaya kompozitsiya dlya modifitsirovaniya sinteticheskikh sosudistykh implantatov [Hydrogel composition for modification of synthetic vascular implants]. *Polimernye materialy i tekhnologii* [Polymer Materials and Technologies], 2022, vol. 8, no. 2, pp. 49–58. <http://doi.org/10.32864/polymmattech-2022-8-2-49-58>

**Литература**

1. Дорошко Е. Ю., Лычиков А. А. Биомеханические свойства, патогенетические механизмы и пути инфицирования тканых сосудистых протезов в ангиохирургии // *Проблемы здоровья и экологии*. 2020. № 4. С. 79–86.
2. Диденко Ю. П., Горбунов Г. Н. Причины выполнения повторных оперативных вмешательств в отдаленные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2008. № 1. С. 71–77.
3. Саркисян А. С. Инфекция сосудистых протезов // *Вестник хирургии Армении*. 2011. № 1. С. 23–29.
4. Патент 15555 РБ, МПК С 08J 3/075. Способ изготовления криогеля поливинилового спирта: / П. И. Бондаренко, Л. С. Пинчук, Е. А. Цветкова, В. А. Гольдаде, А. М. Дворник. № а20100310; заявл. 04.03.2010; опубл. 28.02.2012.
5. Галиханов М. Ф., Дебердеев Р. Я. Полимерные коронoeлектроеты: Традиционные и новые технологии и области применения // *Вестник Казанского технологического университета*. 2010. № 4. С. 45–57.
6. Харченко О. А., Балан Г. М., Харченко Т. Ф., Левицкая В. М., Чермных Н. П., Терещенко Н. В. Неблагоприятные эффекты полимерных материалов, используемых в медицинской практике (современные аспекты) // *Сучасні проблеми токсикології*. 2012. № 1. С. 6–15.
7. Ушаков С. Н. Поливиниловый спирт и его производные: в 2 т. Т. 2. Ленинград: АН СССР, 1960. 868 с.
8. Применение поливинилового спирта в медицине // *Сарди&Ко* [Электронный ресурс]. URL: [www.rus.sardiko.ru/articles/primenenie-polivinilovogo-spirta-v-medicine](http://www.rus.sardiko.ru/articles/primenenie-polivinilovogo-spirta-v-medicine) (дата обращения: 10.05.2022).
9. Цветкова Е. А., Ухарцева И. Ю. Криогели поливинилового спирта как матрица для биоматериалов // *Пластические массы*. 2015. № 11-12. С. 53–56.
10. Толстикова Т. Г., Воевода Т. В., Масычева В. И., Даниленко Е. Д., Федосова Л. К., Василенко С. К., Маев С. Р. Модифицированный хитозан как стимулятор репаративной регенерации кожи // *Доклады Академии наук*. 1996. Т. 350, № 4. С. 557–559.
11. Ефимов Е. А. Закономерности полноты посттравматической регенерации кожи // *Архив патологии*. 1995. Т. 57, № 2. С. 85–87.
12. Горбачева И. Н., Смотрина Т. В., Смирнов А. К., Вихорева Г. А., Грунин Ю. Б., Аكوпова Т. А. Свойства полимерных композиций на основе полисахаридов и их получение в условиях твердофазного деформирования под давлением // *Химические волокна*. 2003. № 1. С. 18–23.
13. Мухина В. Р., Пастухова Н. В., Семчиков Ю. Д., Смирнова Л. А., Кирьянов К. В., Жерненков М. Н. Свойства растворов и пленок смесей хитозана с поливиниловым спиртом // *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 2001. Т. 43, № 10. С. 1797–1804.
14. Варфоломеев С. Д., Гуревич К. Г. Биокинетика: практический курс. М.: Гранд: Фаир-пресс, 1999. 716 с.
15. Улябаева Г. Р. Получение и свойства криогелей поливинилового спирта, содержащих хитозан: дис. канд. техн. наук: 05.17.06, 02.00.06. М., 2021. 169 с.
16. Цветкова Е. А., Гольдаде В. А. Взаимодействие электромагнитных полей с полем человека // *Проблемы физики, математики и техники*. 2012. № 1(10). С. 51–58.
17. Заявка а20210246 РБ. Гидрогелевая композиция для модифицирования сосудистых имплантатов ВУ / В. М. Шаповалов, Е. А. Цветкова, Е. Ю. Дорошко, А. А. Зятьков, Д. В. Тапальский, С. В. Зотов, В. А. Гольдаде, Н. С. Винидиктова, М. Л. Каплан, А. А. Лычиков. Дата подачи 19.08.2021.
18. Лычиков А. А., Тапальский Д. В., Дорошко Е. Ю., Цветкова Е. А., Зятьков А. А., Каплан М. Л., Зотов С. В., Винидиктова Н. С., Седельник В. С. Антибактериальная устойчивость модифицированных тканых сосудистых протезов при моделировании инфицированной раны в эксперименте // *Проблемы здоровья и экологии*. 2022. Т. 19, № 1. С. 83–92. doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-1-11
19. Лычиков А. А., Каплан М. Л., Дорошко Е. Ю., Цветкова Е. А. Результаты исследования антибактериальной активности модификаций искусственного сосудистого протеза в экспериментах *in vitro* и *in vivo* // *Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гомель, 11 нояб. 2021 г.*: в 3 т. Т. 3 / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: И.О. Стома [и др.]. Гомель: ГТМУ, 2021. С. 134–138.

**References**

1. Doroshko E. Yu., Lyzиков A. A. Biomechanicheskie svoystva, patogeneticheskie mekhanizmy i puti infitsirovaniya tkanykh sosudistykh protezov v angiokhirurgii [Biomechanical properties, pathogenetic mechanisms and ways of infection of woven vascular prostheses in angiosurgery]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and environmental issues], 2020, no. 4, pp. 79–86.
2. Didenko Yu. P., Gorbunov G. N. Prichiny vypolneniya povtornykh operativnykh vmeshatel'stv v otdalennye sroki posle rekonstruktivnykh operatsiy na arteriyakh nizhnikh konechnostey u bol'nykh obliteriruyushchim aterosklerozom [Reasons for performing repeated surgical interventions in the long term after reconstructive operations on the arteries of the lower extremities in patients with obliterating atherosclerosis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina* [Bulletin of St. Petersburg University. Medicine], 2008, no. 1, pp. 71–77.
3. Sarkisyan A. S. Infektsiya sosudistykh protezov [Infection of vascular prostheses]. *Vestnik khirurgii Armenii* [Bulletin of Surgery of Armenia], 2011, no. 1, pp. 23–29.
4. Bondarenko P. I., Pinchuk L. S., Tsvetkova E. A., Gol'dade V. A., Dvornik A. M. Sposob izgotovleniya kriogelya polivinilovogo spirta [Method of manufacturing cryogel of polyvinyl alcohol]. Patent BY, no. 15555, 2012.
5. Galikhanov M. F., Deberdeev R. Ya. Polimernye koronoelektrety: Traditsionnye i novye tekhnologii i oblasti primeneniya [Polymer crown portraits: Traditional and new technologies and applications]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta* [Herald of Kazan Technological University], 2010, no. 4, pp. 45–57.
6. Kharchenko O. A., Balan G. M., Kharchenko T. F., Levitskaya V. M., Chermnykh N. P., Tereshchenko N. V. Neblagopriyatnye efekty polimernykh materialov, ispol'zuemykh v meditsinskoj praktike (sovremennye aspekty) [Adverse effects of polymer materials used in medical practice (modern aspects)]. *Suchasni problemi toksikologii* [Modern problems of toxicology], 2012, no. 1, pp. 6–15.
7. Ushakov S. N. *Polivinilovyy spirt i ego proizvodnye*: T. 2 [Polyvinyl alcohol and its derivatives: Vol. 2]. Leningrad: AN SSSR Publ., 1960. 868 p.

8. Primenenie polivinilovogo spirta v meditsine [The use of polyvinyl alcohol in medicine]. Available at: [www.rus.sardiko.ru/articles/primenenie-polivinilovogo-spirta-v-medicine](http://www.rus.sardiko.ru/articles/primenenie-polivinilovogo-spirta-v-medicine) (accessed 10.05.2022).
  9. Tsvetkova E. A., Ukhartseva I. Yu. Kriogeli polivinilovogo spirta kak matritsa dlya biomaterialov [Cryogels of polyvinyl alcohol as a matrix for biomaterials]. *Plasticheskie massy* [Plastics], 2015, no. 11-12, pp. 53–56.
  10. Tolstikova T. G., Voevoda T. V., Masycheva V. I., Danilenko E. D., Fedosova L. K., Vasilenko S. K., Maev S. P. Modifitsirovanny khitozan kak stimulyator reparativnoy regeneratsii kozhi [Modified chitosan as a stimulator of reparative regeneration of the skin]. *Doklady Akademii nauk* [Proceedings of the Academy of Sciences], 1996, vol. 350, no. 4, pp. 557–559.
  11. Efimov E. A. Zakonomernosti polnoty posttraumaticheskoy regeneratsii kozhi [Patterns in the completeness of posttraumatic skin regeneration]. *Arkhiv patologii* [Pathology Archive], 1995, vol. 57, no. 2, pp. 85–87.
  12. Gorbacheva I. N., Smotrina T. V., Smirnov A. K., Vikhoreva G. A., Grunin Yu. B., Akopova T. A. Svoystva polimernykh kompozitsiy na osnove polisakharidov i ikh polucheniye v usloviyakh tverdogaznogo deformirovaniya pod davleniem [Polymer composition properties based on polysaccharides and their production in terms of solid-phase deformation under pressure]. *Khimicheskie volokna* [Fibre Chemistry], 2003, no. 1, pp. 18–23.
  13. Mukhina V. R., Pastukhova N. V., Semchikov Yu. D., Smirnova L. A., Kir'yanov K. V., Zhernenkov M. N. Svoystva rastvorov i plenok smesey khitozana s polivinilovym spirtom [Properties of chitosan-poly(vinyl alcohol) blends in films and solutions] *Vysokomolekulyarnye soedineniya. Seriya A* [Polymer Science: Series A - Polymer Physics], 2001, vol. 43, no. 10, pp. 1797–1804.
  14. Varfolomeev S. D., Gurevich K. G. *Biokinetika* [Biokinetics]. Moscow : Grand Publ. : Fair-press Publ., 1999. 716 p.
  15. Ul'yabaeva G. R. Polucheniye i svoystva kriogeley polivinilovogo spirta, sodержashchikh khitozan. Diss. kand. tekhn. nauk [Preparation and properties of polyvinyl alcohol cryogels contain-ing chitosan. PhD eng. sci. diss.]. Moscow, 2021. 169 p.
  16. Tsvetkova E. A., Gol'dade V. A. Vzaimodeystvie elektromagnitnykh poley s polem cheloveka [Interaction between electromagnetic fields and human biofield]. *Problemy fiziki, matematiki i tekhniki* [Problems of Mathematics, Physics and Technics], 2012, no. 1(10), pp. 51–58.
  17. Shapovalov V. M., Tsvetkova E. A., Doroshko E. Yu., Zyat'kov A. A., Tapal'skiy D. V., Zotov S. V., Gol'dade V. A., Vinidiktova N. S., Kaplan M. L., Lyzikov A. A. Hidrogelevaya kompozitsiya dlya modifitsirovaniya sosudistykh implantatov [Hydrogel composition for modification of dental implants]. Patent BY, no. a20210246, 2021.
  18. Lyzikov A. A., Tapal'skiy D. V., Doroshko E. Yu., Tsvetkova E. A., Zyat'kov A. A., Kaplan M. L., Zotov S. V., Vinidiktova N. S., Sedel'nik V. S. Antibakterial'naya ustoychivost' modifitsirovannykh tkanykh sosudistykh protezov pri modelirovani in vitro i in vivo [Antibacterial resistance of modified woven vascular prostheses in experimental infected wound modeling]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and environmental issues], 2022, vol. 19, no. 1, pp. 83–92. doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-1-11
  19. Lyzikov A. A., Kaplan M. L., Doroshko E. Yu., Tsvetkova E. A. Rezul'taty issledovaniya antibakterial'noy aktivnosti modifikatsiy iskusstvennogo sosudistogo proteza v eksperimentakh in vitro i in vivo [Results of the study of the antibacterial activity of modifications of artificial vascular prosthesis in in vitro and in vivo experiments]. *Sbornik nauchnykh statey Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy meditsiny»* [Collection of scientific articles of the Republican scientific and practical conference with international participation “Actual problems of medicine”]. Gomel' : GGMU Publ., 2021, pp. 134–138.
-