

Мембранные технологии играют исключительную роль в развитии медицины. Основной тенденцией в развитии современных медицинских исследований является модернизация существующих методов использования мембран. Реализации этой тенденции способствует разработка нового диапазона функциональных свойств мембран, которая ведется в двух направлениях: разработка новых полимерных материалов и изменение свойств, т.е. модификация уже существующих мембран. Последнее направление является более перспективным, т.к. не требует дополнительных капиталовложений на освоение производства новых полимеров и мембран. В значительной степени развитие этого направления обеспечивается возрастающим спросом на новые мембранные материалы, предназначенные для биотехнологии и медико-биологического использования. Анализ литературных данных показывает, что мембранные технологии имеют широкое применение в медицине. Полимеры медицинского назначения широко используются в искусственных системах, имитирующих функции клеточных мембран человека, для разделения и диффузии: кислорода и углекислого газа, водяных паров, питательных веществ, метаболитов и других веществ [1, 2]. При хирургических операциях на сердце и легком кровообращение и газообмен осуществляется в аппаратах “искусственное легкое” – оксигенаторах, основу которых составляют наиболее физиологичные мембранные устройства [3]. С созданием оксигенаторов мембранного типа расширились и области их применения. Кроме обеспечения хирургии сердца оксигенаторы могут быть использованы в так называемой вспомогательной оксигенации для восстановления функции легких, например, при пневмонии, силикозе, а также при реанимации. Опыт применения таких мембран показал, что они должны удовлетворять основным требованиям: иметь высокую газопроницаемость по кислороду и углекислому газу; обладать биологической и химической совместимостью с кровью; отличаться достаточно высокой механической прочностью и стойкостью к химическим и физическим факторам, действующим на мембрану при ее стерилизации и эксплуатации. Максимально повысить процессы газообмена при оксигенации крови (помимо оптимизации конструкции оксигенатора) возможно за счет эффективности мембраны, которая зависит от природы полимера и ее толщины. Высокая эффективность мембраны не столько позволяет варьировать проницаемость кислорода (гемоглобин крови усваивает строго определенный его объем), сколько важна для быстрого выделения (элиминации) углекислого газа из крови. Движущей силой элиминации  $\text{CO}_2$  является небольшое парциальное давление в крови, которое не поддается произвольному регулированию извне. Следовательно, скорость выделения двуокиси углерода всецело зависит от эффективности и селективности самой мембраны. Исследования условий использования полимеров в системах искусственного кровообращения, механизма массообмена в естественном легком и газопроницаемости

полимерных мембран показали, что наиболее подходящими для оксигенаторных мембран являются материалы на основе полиорганосилоксанов [4]. Важным является и то, что полиорганосилоксаны обладают хорошими антитромбогенными свойствами. Применение изотропных мембран из полиэтилена, производных целлюлозы и других полимеров [5] не дало желаемых результатов по эффективной оксигенации крови вследствие их малой проницаемости (табл. 1). Таблица 1 - Проницаемость полимерных материалов, используемых в оксигенаторах №

Материал мембраны	Газопроницаемость, P´108см <sup>3</sup> см/см <sup>2</sup> с см рт. ст.	Селективность PCO <sub>2</sub> /PO <sub>2</sub>	Паропроницаемость по воде Qg108 г/см <sup>2</sup> с см рт. ст.	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>
Полиэтилен	2,8	1,2	0,43	0,3	2
Политетрафторэтилен	1,5	3	2	0,03	3
Полидиметилсилоксан	55	330	6	20	4
Поликарбонатсилоксан	16	97	5,7	7	5
Этилцеллюлоза	2,1	4,1	1,95	-	6
Перфторбутират- этилцеллюлозы	5	25	5	-	7
Полиалкиленсульфон	10	40	4	-	8
Политетрафторэтилен пористый D = 1мкм	5000	5000	1	3600	9

Поли-4-метилпентен-1 с силиконовым маслом (1:1) 4 13 3,25 - Одним из способов увеличения поверхности контакта кислорода с кровью и уменьшения толщины пленки крови на поверхности мембраны является использование капиллярной формы мембран. Она также позволяет увеличить рабочую площадь мембраны (в единице объема) и, следовательно, уменьшить габариты аппарата. В первых модулях такого типа использовались мембраны в виде пакета из капиллярных силоксановых трубок 0,5 м<sup>2</sup> (850 штук), длиной 30 см, с толщиной стенок 162 мкм и диаметром 625 мкм. Мембрана 1 м<sup>2</sup> имеет производительность 1л O<sub>2</sub> в минуту. Опробованные в качестве оксигенаторных мембран капилляры из полидиметилсилоксанов имели следующие недостатки: низкий процент открытых пор, большой внутренний диаметр и высокую стоимость. Поэтому были исследованы термопластичные полимеры (например, поли-4-метилпентен-1 - П4МП1), модифицированные жидкими силоксанами. П4МП1 смешивали с силоксановым маслом вязкостью 10 сСт при нагревании и экструдировали в полые волокна с внутренним диаметром 50 мкм и толщиной стенки 10 мкм. Прочность такого волокна при растяжении - 5 МПа. Газопроницаемость модифицированных волокон достигала 85% от проницаемости медицинской резины из силикона. При рециркуляции крови человека за 24 часа через оксигенатор с полыми волокнами (площадью 1м<sup>2</sup>) не было обнаружено заметного увеличения содержания силоксана в крови. Работы японских ученых с литьевыми и экструзионными составами силиконовых каучуков позволили создать капиллярные мембраны с наружным диаметром до 300 мкм и толщиной стенки до 50 мкм [6]. Фирма "Baxter" (США) запатентовала мембрану из полого волокна, в том числе и из силиконов, с обвивающей его на определенном расстоянии по шагу монофиламентной нитью [7]. Разновидностью этого является половолоконная мембрана со сформированными на внешней поверхности волокна овальными выступами 10-30 мкм, занимающими до 60%

поверхности мембраны [8]. Предложенные капиллярные мембраны (рис. 1) пригодны для увеличения турбулизации потока крови и, следовательно, повышения эффективности оксигенации. а) б) Рис. 1 - Половолоконные мембраны для оксигенатора: 1 – половолоконная мембрана, 2 – монофиламентная нить (а), овальные выступы (б) Отечественные исследователи разработали несколько вариантов пленочных асимметричных мембран на основе винилтриметилсилана (мембрана-ПВТМС) [9], полиарилат-полисилоксана (мембрана-Силар) [10] и ПК-ПДМС (мембрана-Карбосил-АС) (рис. 2) [11]. Последние были использованы в плоскостных моделях оксигенаторов [12, 13].

Рис. 2 - Электронная микрофотография асимметричной мембраны из поликарбонатсилоксана: 1 – диффузионный слой, 2 – пористый слой

Высокая эффективность мембран для оксигенаторов была в дальнейшем достигнута за счет использования пористых плоских и волоконных систем из гидрофобных политетрафторэтилена [5], полипропилена (GELGARD) и других полимеров. Технология изготовления пористых мембран связана с подбором фракций гранул полимера определенного размера и режимов их прессования, а также режимов экструзии и вытяжки образующихся пленок и волокон [13]. Разброс по размерам пор, например, для фторопластовой мембраны лежит в диапазоне 2–6х10 А. Поэтому газовые потоки через пористые мембраны значительно больше (табл. 1), чем через сплошные, и площади газообмена в оксигенаторе меньше (1 м<sup>2</sup> вместо 3–5 м<sup>2</sup>). Однако, как показали последние исследования, такие мембраны имеют и ряд недостатков, связанных с их пористой структурой: 1) возможность попадания пузырьков газа в кровь, что может вызвать эффект послеоперационного невротического расстройства; 2) гидрофилизация липидами крови поверхности пор волокна и проникновение крови в поры, что приводит к ухудшению газопереноса и 3) отрицательное влияние газовых менисков в устьях пор мембраны, создающих высокое поверхностное натяжение крови [14, 15]. Недостатки пористых мембран можно нивелировать путем нанесения на их поверхность односторонней, микронного уровня сплошной пленки, например, из полиарилат-полисилоксана [16], которая обладает высокой газопроницаемостью и хорошей гемосовместимостью. Скорость переноса кислорода для данной модифицированной мембраны в виде полого волокна из полипропилена составляет до 97%, а скорость элиминации углекислого газа – до 75% от соответствующих показателей непокрытой мембраны. Разработки мембран асимметричной структуры для оксигенаторов в последнее время приобрели доминирующее значение, так как помимо высокой эффективности тончайший, плотный слой на основе силиконов или их сополимеров исключает опасность тромбообразования и внесения инфекции в кровь с пузырьками воздуха. На такие мембраны дополнительно может быть нанесен слой альбумин-гепаринового покрытия, прочно фиксированного на мембране, что способствует повышению оксигенации и элиминации углекислоты при внелегочном

газообмене [17]. Кожный покров человека, состоящий из коллагеновых белков, является идеальной природной мембраной, выполняющей многочисленные обменные и защитные функции. Как известно, число травмированных людей в результате техногенных, стихийных, бытовых и других случаев очень велико и большую часть из них занимают люди с поражением участков кожи. Замена поврежденных участков кожи человека путем трансплантации здоровой в случае другого реципиента лимитирована процессами ее отторжения, а реплантация кожи у одного и того же человека ограничена площадью раневой поверхности [1]. Тем не менее, достигнуты определенные успехи по выращиванию клеток кожи на микросферах или пленках из газопроницаемых и биосовместимых материалов и размножению их в биосредах с целью пересадки на раневые участки кожи [18]. Для предотвращения процессов обезвоживания и интоксикации организма (пары воды проходят через неповрежденную кожу со скоростью 8,5–12,5 г/м<sup>2</sup>ч, а в области без нее в 10 раз больше) в результате травмированных областей эпидермы большое значение приобретает метод лечения с использованием специальных полимерных покрытий, осуществляющих функцию “искусственной кожи”. Примером закрывающей пленки-повязки из гидрофильной полиуретановой мембраны, не содержащей лекарства, является широко известный материал “Op-Site”, на который по краям нанесен липкий фиксирующий слой. Лечение раны происходит за счет создания под “дышащей” пленкой оптимальной водной микросреды. Однако для предотвращения инфекции необходимо систематически применять антибиотики, и во время снятия повязки наблюдается болевой эффект [2]. В США создано покрытие “Spandra” с внешним мембранным слоем из полиуретансилоксана, пористым пенополиуретаном и адгезивным слоем, содержащим лекарственное начало пролонгированного выделения в рану (рис. 3). Отмечено, что чем больше содержание силоксановой составляющей в покрытии, тем меньше оно прилипает к ране [19]. Рис. 3 - Трехслойное строение покрытия “Спандра”: 1 – пропитанная ткань, 2 – слой, контролирующий высвобождение лекарства, 3 – мембрана, 4 – антиадгезионная бумага В последнее время разрабатываются покрытия с использованием гидрогелей на основе полиакриламида, полиакрилата натрия и поливинилпирролидона (ПВП) [20], гиалуроновой кислоты [21], а также из полигликолида или его сополимеров и ПВП [22]. Природные покрытия на основе полисахаридов и фторкаучука [23], хитозана [24], коллагена и синтетического полилактида [25], коллагена и гликозаминогликана (с верхним слоем из силиконового эластомера) [26], обладающих способностью к рассасыванию в экссудате, представляют несомненный интерес. Тонкая мембрана из силоксановых сополимеров для оксигенаторов может быть использована для этих целей в комплексе с двумя слоями из ПЭГ или ПВС и сополимеров лактида с гликолидом [27]. Показана перспективность “искусственной кожи”, состоящей из губчатого коллагена,

биodeградирующей синтетической поли-L-молочной кислоты с антибиотиком. Покрытие содержит верхний, тонкий мембранный газопроницаемый слой из силикона, регулирующий процессы парои газообмена [28]. При разработке искусственной почки главное значение придается созданию новой мембраны, которая бы селективно выделяла из крови отработанные вещества. К гемодиализным мембранам предъявляются следующие требования. Во-первых, мембраны для гемодиализа должны обеспечивать высокий клиренс (т.е. высокую степень очистки) и высокую проницаемость; это позволит снизить продолжительность сеанса гемодиализа и повысить качество очистки. Во-вторых, важным параметром гемодиализных мембран, ввиду специфики их использования, является биосовместимость. Биосовместимость — отсутствие патологической реакции при контакте крови с биоматериалами экстракорпорального контура кровообращения и компонентами диализирующего раствора. Эта характеристика является очень важной, поскольку высокая биосовместимость позволяет избежать большого количества побочных эффектов и осложнений, возникающих в процессе гемодиализа. Кроме того, важными требованиями к гемодиализным мембранам является их стоимость и способность к стерилизации. В случае гемодиализа стоимость мембран является крайне важным параметром, поскольку необходимая частая их смена. В настоящее время гемодиализных мембран много. Для практической работы важно знать гидравлическую проницаемость мембраны, так как ею обусловлен коэффициент ультрафильтрации гемодиализатора. По данному параметру мембраны подразделяют на: - мембраны с нормальной проницаемостью (low-flux); - мембраны с высокой проницаемостью (high-flux). Кроме того мембраны для гемодиализа можно классифицировать по материалу, из которого изготовлены мембраны. По этой классификации мембраны, применяемые в гемодиализе, можно разделить на два класса см. (рис. 4): мембраны на основе целлюлозы и синтетические мембраны. Мембраны на основе целлюлозы – чаще всего гомогенные; синтетические мембраны -гетерогенные.

Рис. 4 - Классификация мембран для гемодиализа. Ниже представлены некоторые виды современных гемодиализных мембран, на примере которых можно проследить, как выполняются предъявляемые к мембранам требования. Примером синтетической мембраны может служить мембрана Diapes®. Она представляет собой композитную мембрану, имеющую в своем составе гидрофильную и гидрофобную части. Мембрана Diapes® состоит из гидрофобного полиэфирсульфона и гидрофильного поливинилпирролидона. Это придает мембране хороший профиль биосовместимости с низким взаимодействием с компонентами крови. Структура мембраны Diapes® представляет собой комбинацию из трех слоев с различным размером пор и функциональностью, что позволяет применять мембрану в широком диапазоне требований ультрафильтрации и конвекции. Толщина мембраны Diapes®

составляет около 30 микрон. Одним из отличительных свойств мембраны Diapes® является высокая по сравнению с традиционными мембранами проницаемость для средних молекул, благодаря чему она обладает повышенными очищающими свойствами в отношении различных протеинов и связанных с протеинами токсинов. НЕМОРНАН® - целлюлозная мембрана, которая была разработана с целью улучшения биосовместимости мембраны СУПРОНАН®, сохраняя очищающие свойства мембраны из купрофана. НЕМОРНАН® представляет собой первую диализную мембрану, изготовленную на основе целлюлозы, модифицированной путем замены некоторых гидроксильных групп диэтиламиноэтильными радикалами (DEAE). Положительно заряженные группы DEAE повышают градиент концентрации на мембране отрицательно заряженных фосфатов и увеличивают их клиренс. С одной стороны, мембрана НЕМОРНАН® сохраняет хорошие механические свойства, характерные для целлюлозных мембран, а с другой - обеспечивает хорошую биосовместимость при взаимодействии с кровью, уменьшая побочные эффекты. Биополимер SMC представляет собой синтетически модифицированную целлюлозу, в которой часть гидрофильных гидроксильных групп заменена гидрофобными бензильными. Это позволяет мембранам на основе SMC сочетать высокие очищающие свойства целлюлозных мембран с повышенной биосовместимостью синтетических. Бензил-целлюлоза, благодаря сильным химическим связям и физическим свойствам, оказывается более стабильной, чем любая другая модифицированная целлюлоза. При этом полностью отсутствует риск выделения токсичных синтетических компонентов. Из всего вышесказанного можно сделать следующий вывод: мембраны на основе целлюлозы имеют более высокую очищающую способность (высокий клиренс), в то время, как синтетические мембраны имеют более высокую биосовместимость. В связи с этим, в настоящее время применяют мембраны из синтетически модифицированной целлюлозы, в которых сочетаются свойства и синтетических, и целлюлозных мембран. В работе [29] представлены результаты исследований по применению полимерных трековых мембран с наноструктурированной поверхностью в качестве эксплантодренажа для хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Для наноструктурирования поверхностного слоя мембран применена обработка в кислородсодержащей плазме. В эксперименте *in vivo* изучена тканевая реакция глаз кроликов на имплантацию дренажа. Результаты гистологического исследования продемонстрировали минимальную воспалительную клеточную реакцию на дренаж. После антиглаукоматозных операций определялись плоские разлитые фильтрационные подушечки и во всех случаях была достигнута стойкая стабилизация внутриглазного давления. К достоинствам трековых мембран можно отнести высокую механическую прочность по сравнению с другими видами мембран, химическую и биологическую инертность, возможность работы при температуре до 120 °C,

малое содержание возможных примесей, которые могут мигрировать в фильтрат, возможность тангенциальной механической очистки поверхности мембраны. Эти достоинства обеспечивают внеконкурентность фильтров. Тем не менее, они обладают и некоторыми недостатками: - фильтры улавливают только микроорганизмы и болезнетворные бактерии, размер которых превышает 0,4 мкм; - срок жизни мембраны определяется в большой степени её механической прочностью, эластичностью и истираемостью при тангенциальной механической очистке, которая всё-таки имеет место; - желательно было бы облегчить отмывку поверхности картриджа мембранного фильтра за счет материала с поверхностью мембраны; - пропускная способность фильтрата через некоторое время работы ухудшается в результате уменьшения размера пор, вызванного набуханием полимера. Исключение этих недостатков ещё более повысит качество бытовых мембранных фильтров для очистки воды, обеспечивая создание бактерицидного картриджа мембранного фильтра с высоким ресурсом работы при постоянной пропускной способности фильтра. Развитие методов синтеза и модификации медицинских полимеров и сополимеров, взаимопроникновение идей и методов химии, биологии и медицины позволяют перейти к решению важнейших задач теоретической и практической медицины. Функциональные свойства полимерных мембран нового поколения определяются их химической природой, надмолекулярной структурой и свойствами поверхности, находящейся в контакте с биологической средой или живым организмом. Таким образом, эти свойства тесно связаны с характеристиками полимерной поверхности и определяют методы целенаправленного изменения этих свойств. Большинство методов модификации мембран имеет ряд недостатков. По сравнению с другими методами модификации композиционных мембран, плазменная технология имеет следующие преимущества: -экологичность, т.к. вредные вещества не используются для обработки и не образуются в виде побочных продуктов; - обеспечение воспроизводимых результатов благодаря использованию программируемого регулятора процесса; -автоматизация и интегрируемость в технологические линии; -щадящее воздействие на композиционные мембраны из-за отсутствия значительной температурной нагрузки; -отсутствие воздействия агрессивных химикатов на обрабатываемые материалы [30-33]. При обработке ННТП полимерных мембран (ацетатцеллюлозных, фторопластовых, полисульфоновых, полиэфирсульфоновых) в качестве плазмообразующего газа применялся чистый аргон, аргон с добавками воздуха, азота, пропана и бутана. Модифицированные мембраны помещались в камеру на специальных подставках. Время обработки мембран плазмой изменялось в диапазоне от 1 до 15 мин. Расход плазмообразующего газа через разрядную камеру был равен  $G=0.04$  г/с, давление  $P = 26,6$  Па, напряжение изменялось от 1,5 до 7,5 кВ. Изменения в структуре полимерных композиционных мембран в результате

обработки ВЧЕ-плазмой пониженного давления оценивали с помощью электронной сканирующей микроскопии MultiMode V производства фирмы Veeco (США). Физико-химические свойства мембранного элемента позволяют регулировать медико-биологические функции аппаратов и покрытий и, следовательно, их лечебные свойства. В результате модификации ННТП мембраны приобретают оптимальную пористую структуру, повышают селективные и производительные свойства, а также становятся более гидрофильными. Повышение этих свойств позволит вывести мембранные технологии в медицине на более высокий качественный уровень.