

УДК 541.6:66.071.6

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ВЫСОКОПРОНИЦАЕМЫХ ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ЭКМО

© 2024 г. А. Ю. Алентьев^{а, *}, А. К. Евсеев^б, С. М. Матсон^а, В. П. Макрушин^а,
С. В. Журавель^б, Н. В. Боровкова^б, И. В. Горончаровская^б, М. С. Макаров^б,
М. В. Сторожева^б, И. Н. Пономарев^б, Н. А. Белов^а

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени
Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН, Ленинский просп., 29, Москва, 119991 Россия

^бГосударственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы “Научно-исследовательский
институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского” Департамента здравоохранения города Москвы,
пл. Сухаревская Б., д. 3, Москва, 129090 Россия

*e-mail: alentiev@ips.ac.ru

Поступила в редакцию 12.10.2023 г.

После доработки 23.11.2023 г.

Принята к публикации 07.12.2023 г.

Проведено комплексное исследование гемосовместимости и газопроницаемости 1,2-дизамещенных полиацетиленов: поли(1-триметилсилил-1-пропина) и поли(4-метил-2-пентина). Полимеры были синтезированы из мономеров 1-триметилсилил-1-пропина и 4-метилпентина-2 на каталитических системах $NbCl_5$ и $NbCl_5/n-Bu_4Sn$ с образованием гомополимеров, содержащих 50 и 55% цис-звеньев, соответственно. Проведено сравнение полученных полиацетиленов и широко применяемого в настоящее время в качестве сплошного тонкопленочного покрытия полуволоконных мембран для экстракорпоральной оксигенации крови (ЭКМО) термопластичного полиолефина поли(4-метил-1-пентена). Исследованные полимеры показали высокую гемосовместимость в экспериментах по оценке морфофункционального статуса клеток крови и культивированию мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток костного мозга тканевых доноров. По показателям гемосовместимости поли(4-метил-2-пентин) превосходил поли(1-триметилсилил-1-пропин) и был сопоставим по уровню с поли(4-метил-1-пентеном). Показано, что исследованные полиацетилены значительно более проницаемы по кислороду и углекислому газу, чем поли(4-метил-1-пентен): поли(1-триметилсилил-1-пропин) – в 320 и 400 раз соответственно, поли(4-метил-2-пентин) – в 60 и 90 раз. Такие показатели могут позволить значительно снизить площадь контакта мембран с кровью и уменьшить размеры оксигенаторов. Поскольку при высокой газопроницаемости поли(4-метил-2-пентин) обладает не уступающей поли(4-метил-1-пентену) гемосовместимостью, этот полимер может быть рекомендован в качестве перспективного материала селективного слоя мембран для применения в технологии ЭКМО.

Ключевые слова: ЭКМО, гемосовместимость, полимерные мембраны, дизамещенные полиацетилены, полиметилпентин, политриметилсилилпропин

DOI: 10.31857/S2218117224020026, **EDN:** NXJNFY

ВВЕДЕНИЕ

Медицинские системы, обеспечивающие замещение функций органов, играют решающую роль в обеспечении жизнедеятельности организма в критических состояниях. Наряду с аппаратами для искусственного кровообращения (АИК), искусственной вентиляции легких (ИВЛ), экстракорпоральной детоксикации крови (искусственная почка), особое место занимают устройства для экстракорпоральной мембранной оксигенации

крови (ЭКМО), обеспечивающие внеорганизменное насыщение венозной крови кислородом и одновременное удаление растворенного в крови углекислого газа с помощью мембранного газообмена. Данная технология является одним из самых эффективных способов замещения функции сердца и легких как в ряде патологических состояний, сопровождающихся нарушением жизнедеятельности данных систем организма, так и при оперативных вмешательствах, требующих временного

замещения функций этих органов (трансплантология, кардиохирургия и др.) [1].

Ключевым узлом аппарата для ЭКМО является мембрана оксигенатора, которая, помимо высокой эффективности газообмена, должна обладать и высокой биосовместимостью (гемосовместимостью). Для кратковременного применения процедуры ЭКМО (до 6 ч), как правило, применяют гидрофобные полуволоконные мембраны из полипропилена [2]. Длительное применение процедуры ЭКМО (до месяца) предполагает достаточно длительный контакт с кровью, поэтому в данном случае применяют непористые (диффузионные) мембраны, требования к материалу покрытия которых существенно выше, как по газопроницаемости, так и по гемосовместимости [2, 3]. Долгое время наиболее широко используемыми для изготовления непористых (диффузионных) мембран являлись материалы на основе различных модификаций шитого полидиметилсилоксана (ПДМС) [2, 4, 5] с максимальным коэффициентом проницаемости кислорода $P(O_2) = 600$ Баррер (1 Баррер = 10^{-10} см³ (STP) см/(см² с см рт. ст.)) [6]. Однако мембраны из ПДМС не лишены ряда существенных недостатков, связанных как с изменениями газопроницаемости с увеличением степени сшивки, так и с повышенной сорбцией белков крови на поверхности мембран [7, 8], что приводит к тромбообразованию и, следовательно, к снижению их гемосовместимости. Данное обстоятельство подталкивает исследователей к поиску новых мембранных материалов, способных заменить ПДМС, таких как полиуретаны [9], или фторсодержащие полиимиды [10], однако их уровень газопроницаемости существенно уступает ПДМС [2]. Одним из наилучших материалов, успешно применяемых в настоящее время в качестве материала полуволоконных мембран ЭКМО является термопластичный полиолефин поли(4-метил-1-пентен) (ПМП) (рис. 1а). Этот полимер сочетает относительно высокую газопроницаемость и очень высокий уровень биосовместимости [2, 11–13]. Тем не менее коэффициент проницаемости кислорода в таких мембранах ($P(O_2)$ составляет 20–34 Баррер [2, 12, 14, 15]), существенно уступает ПДМС, хотя применение таких мембран

позволяет существенно расширить время их использования для процедуры ЭКМО. Поскольку в настоящее время существует множество стеклообразных полимерных мембранных материалов, по газопроницаемости существенно превосходящих как ПМП, так и ПДМС [16], поиск новых гемосовместимых материалов для мембран ЭКМО продолжается [17, 18]. При этом среди таких материалов предлагаются как перфторированные аморфные полимеры [17, 18], так и фторсодержащие, или кремнийсодержащие полинонборнены [18]. Однако все эти полимеры по газопроницаемости уступают ряду стеклообразных 1,2-дизамещенных ацетиленов. Эти жесткоцепные аморфные полимеры обладают высокими параметрами проницаемости и селективности по различным газам и парам органических веществ в сочетании с хорошими механическими свойствами и термической устойчивостью [19]. Особое место среди полимеров этой группы занимает кремнийсодержащий полиацетилен поли(1-триметилсиллил-1-пропин) (ПТМСП) (рис. 1б), для которого уровень проницаемости газов и паров органических веществ является одним из самых высоких среди известных полимеров: $P(O_2)$ составляет 800–12 000 Баррер [16]. Другим, не менее интересным представителем высокопроницаемых полиацетиленов является углеводородный поли(4-метил-2-пентин) (ПМП-ин) (рис. 1в). Уровень проницаемости ПМП-ина также очень высок: ($P(O_2)$ 1400–2700 Баррер [16, 20, 21]). Уникальные свойства высокопроницаемых полиацетиленов привлекают пристальное внимание исследователей к этим полимерам как перспективным материалам для применения в различных мембранных разделительных процессах [19]. Однако данные о биосовместимости 1,2-дизамещенных полиацетиленов в литературе отсутствуют. Поэтому целью данной работы была оценка гемосовместимости мембран из ПТМСП и его углеводородного аналога ПМП-ина (рис. 1). В работе также проведен сравнительный анализ результатов, полученных для мембран на основе полиацетиленов, с данными для ПМП (рис. 1) – полимерного материала, широко применяемого на сегодняшний день при создании мембран для ЭКМО [2].

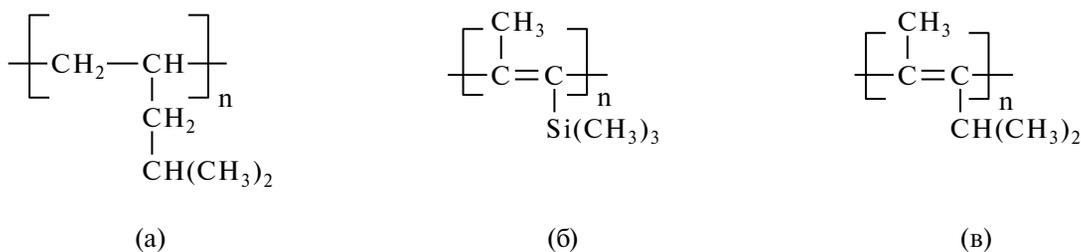


Рис. 1. Структурные формулы ПМП (а), ПТМСП (б) и ПМП-ина (в).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные соединения и синтез полимеров

Метод синтеза мономера 1-триметилсилил-1-пропина (ТМСП) приведен в патенте [22]. Метод синтеза мономера 4-метил-2-пентина (МП-ин) приведен в патенте [23].

Мономеры ТМСП (99.9%) и МП-ин (99.9%), а также растворители циклогексан ($\geq 99.8\%$, Fisher Chemicals) и толуол (99.97%, Fisher Chemicals) перед полимеризацией очищали перегонкой над СаН₂ в атмосфере аргона высокой чистоты по стандартной методике, описанной, например, в работе [21]. Катализатор пентахлорид ниобия NbCl₅ (99.9%, Fluka) и сокатализатор *n*-Bu₄Sn (98.0%, Fluka) использовали без дополнительной очистки.

Процедуры полимеризации в атмосфере аргона высокой чистоты описаны в работе [24] для ТМСП и в работе [25] для МП-ина.

Характеристика полученных ПТМСП и ПМП-ина

Значения характеристической вязкости образцов полимеров измеряли в ССl₄ при 25°C в вискозиметре Оствальда–Уббелюде.

Соотношение *цис*-/*транс*-звеньев в образцах полимеров рассчитывали по спектрам ЯМР ¹³С растворов полимеров в С₆D₁₂. Методики регистрации спектров и их анализа, а также расчета количественного соотношения звеньев *цис*- и *транс*-конфигурации описаны в работах [24] и [25] для ПТМСП и ПМП-ина соответственно.

Приготовление пленок ПТМСП и ПМП-ина

Полимерные пленки готовили методом отливки из раствора полимера (3 мас. % полимера в циклогексане) на целлофан. Пленки сушили на воздухе в течение 14 суток, а затем в вакууме в течение 48 ч. Толщина пленок составляла 30–50 мкм.

Измерение газопроницаемости пленок ПТМСП и ПМП-ина

Для пленок ПТМСП и ПМП-ина были определены коэффициенты проницаемости индивидуальных газов O₂, N₂ и CO₂ на установке, принцип работы которой основан на манометрическом методе измерения расхода газа, прошедшего через пленку (мембрану) [26]. Образец пленки ПМП с 65% кристалличности был предоставлен С.Ю. Марковой для исследования гемосовместимости. Коэффициенты проницаемости ПМП для индивидуальных газов O₂, N₂ и CO₂ опубликованы в работах [27, 28].

Для оценки гемосовместимости материалов готовили образцы полимерных пленок (мембран)

размером 2×2 см, предварительно выдержанные 24 ч в 0.15 М NaCl.

Определение свободного гемоглобина

Образцы полимерных мембран помещали в чашки Петри диаметром 3.0 см, вносили 2.0 мл эритроцитной взвеси, разбавленной физиологическим раствором в 2 раза по объему (для достижения концентрации эритроцитов ~ 4·10¹² кл/л), и выдерживали в течение 1 ч. Затем эритроцитную взвесь отбирали из чашек Петри и центрифугировали при 1500 г в течение 15 мин. Содержание свободного гемоглобина в супернатанте проводили по методу [29] с помощью спектрофотометра DU800 (Beckman Coulter, США).

Морфофункциональный анализ клеток крови

Образцы полимерных мембран помещали в лунки 12-луночного планшета и экспонировали с кровью при 20–22°C в течение 24 ч при постоянном помешивании на шейкере, а также в течение 1 ч при 37°C. Морфофункциональный анализ клеток проводили через 1 и 24 ч экспозиции при 20–22°C и 1 час экспозиции при 37°C с помощью определения содержания основных морфологических типов эритроцитов (%), структурной целостности лейкоцитов, содержанию биологически полноценных тромбоцитов (%), морфофункциональный статус тромбоцитов (МФСТ, баллы), образованию тромбоцитарных агрегатов. Морфофункциональный анализ клеток проводили по оригинальным методикам [30, 31] с использованием конфокального микроскопа Eclipse 80i (Nikon, Япония), совмещенный с флуоресцентной лампой Intenslight C-HGFi (Nikon, Япония). В работе использовали кровь доноров-добровольцев и кровь пациентов с повышенным риском гиперактивации тромбоцитов (кардиохирургические пациенты, пациенты с ожогом трахеи на 3-и–7-е сутки с момента получения травмы), полученную с помощью вакуумной системы для забора крови с антикоагулянтом цитратом натрия или K₂ЭДТА (BD, Великобритания).

Исследования в культуре клеток in vitro

Образцы полимерных мембран помещали в суспензию мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток костного мозга тканевых доноров (ММСК), содержащую 10 тыс. клеток, и культивировали клетки в среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) с добавлением 10%-ной фетальной сыворотки крупного рогатого скота (Gibco, США) при 37°C и концентрации CO₂ 5% в течение 3-х суток, после чего оценивали содержание ММСК на дне лунок и поверхности полимеров, а также структурную целостность клеточных

мембран (ЦКМ). Анализ клеток проводили по аналогичным методикам, как и в случае оценки морфофункционального анализа клеток крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Образцы ПТМСП и ПМП-ина синтезированы с использованием традиционных каталитических систем на основе пентахлорида Nb, которые способствуют образованию полимеров смешанного *цис-/транс*-конфигурационного состава. Содержание *цис*-звеньев составило 55 % в ПТМСП и 50% в ПМП-ине. Условия синтеза и характеристики образцов ПТМСП и ПМП-ина представлены в табл. 1.

Пленки ПТМСП и ПМП-ина, полученные из раствора в циклогексане, были исследованы на гемосовместимость. В качестве образца сравнения была исследована также пленка ПМП, широко применяемого для мембран оскигенаторов.

Анализ на свободный гемоглобин, проведенный на двух образцах эритроцитной взвеси различным исходным уровнем гемолиза показал, что исследованные мембранные материалы не оказывают существенного травмирующего действия по отношению к эритроцитам, что характеризуется низкими уровнями свободного гемоглобина после контакта с ними. Во всех случаях, даже с учетом исходного гемолиза эритроцитных взвесей, уровень свободного гемоглобина после контакта с мембранами

не превышал нормальных референсных значений (≤ 0.26 г/л [32]) (табл. 2).

Морфофункциональный анализ клеток крови доноров-добровольцев (табл. 3) показал, что после контакта с исследуемыми полимерами во всех случаях не наблюдалось разрушения эритроцитов, доля дегенеративных клеток среди всех эритроцитов не превышала 3% через 1 ч и 4% через 24 ч, при этом дегенеративные эритроциты не прилипали к поверхности исследуемых полимеров. В присутствии образцов ПМП и ПМП-ин соотношение основных морфологических типов эритроцитов значимо не отличалось от контроля через 1 ч экспозиции. В присутствии образца ПТМСП доля дисковидных эритроцитов снижалась на 3–5%, а доля эритроцитов с неровными краями и эхиноцитов пропорционально увеличивалась, при этом не происходило увеличения числа деформированных форм эритроцитов. Через 24 ч экспозиции динамика качества эритроцитов для образцов ПМП и ПМП-ин не отличалась от контроля. Для образца ПТМСП уровень дисковидных эритроцитов был достоверно ниже, чем в других опытных группах, при этом не наблюдалось достоверного увеличения доли разрушенных эритроцитов.

Доля тромбоцитов с гранулами снижалась по сравнению с контролем через 1 ч экспозиции при контакте со всеми опытными образцами, при этом

Таблица 1. Условия синтеза и характеристики образцов ПТМСП и ПМП-ина

Образец	Каталитическая Система	Выход, %	[η], дл/г	Содержание <i>цис</i> -звеньев, %
ПТМСП	NbCl ₅	100	0.6	55
ПМП-ин	NbCl ₅ /n-Bu ₄ Sn	90	5.8	50

[Mon]₀ = 1 моль/л; [Mon]/[Cat] = 50; [Cat] = [Cocat] = 1; время полимеризации 24 ч; T = 80°C; растворители полимеризации: толуол для ПТМСП и циклогексан для ПМП-ина.

Таблица 2. Результаты спектрофотометрического определения свободного гемоглобина

Образец	C Нб св., г/л	Δ C Нб св., г/л
эритроцитная взвесь 1		
Исходная эритроцитная взвесь	0.0560	–
ПМП	0.0469	–0.0091
ПТМСП	0.0473	–0.0087
ПМП-ин	0.0544	–0.0016
эритроцитная взвесь 2		
Исходная эритроцитная взвесь	0.1353	–
ПМП	0.1347	–0.0006
ПТМСП	0.1376	+0.0023
ПМП-ин	0.1499	+0.0146

Таблица 3. Морфофункциональные параметры клеток крови доноров в процессе экспозиции с полимерными материалами

Образец	Эритроциты				Тромбоциты		Лейкоциты
	нормальные	с неровным краем	эхиноциты	дегенеративные	% тр. с гранулами	МФСТ	% разрушенных клеток
Через 1 ч экспозиции при 20°C							
Контроль	88.9 ± 4.5	5.2 ± 1.2	3.3 ± 0.2	2.7 ± 0.2	54 ± 4	107 ± 5	2.5 ± 0.6
ПМП	88.2 ± 4.5	5.0 ± 1.4	4.8 ± 0.2	3.0 ± 0.4	52 ± 4	103 ± 4	2.5 ± 0.6
ПТМСП	85.0 ± 6.1	4.1 ± 1.2	7.2 ± 0.2	3.1 ± 0.3	49 ± 4	98 ± 5	3.3 ± 0.5
ПМП-ин	88.7 ± 4.6	4.8 ± 1.4	6.0 ± 0.3	2.8 ± 0.4	52 ± 3	105 ± 4	2.5 ± 0.5
Через 24 ч экспозиции при 20°C							
контроль	84.7 ± 2.2	6.0 ± 0.4	6.2 ± 0.7	4.1 ± 0.6	50 ± 4	99 ± 4	3.0 ± 0.3
ПМП	84.4 ± 3.1	5.7 ± 0.4	6.9 ± 0.6	4.3 ± 0.4	47 ± 4	94 ± 3	3.1 ± 0.4
ПТМСП	78.7 ± 1.6	8.1 ± 0.5	9.8 ± 0.3	4.2 ± 0.9	44 ± 2	86 ± 4	4.5 ± 0.1
ПМП-ин	84.7 ± 3.0	5.8 ± 0.5	7.0 ± 0.5	4.0 ± 0.8	47 ± 3	95 ± 3	4.5 ± 0.4

сохранялся нормальный морфофункциональный статус тромбоцитов. Стоит отметить, что после 1 ч экспозиции при 20–22°C с образцами ПМП и ПМП-ин уровень тромбоцитов с гранулами снижался в среднем на 2%, тогда как при контакте с образцом ПТМСП – на 5%. Значение МФСТ достоверно различалось только при экспозиции образцов в условиях 20–22°C, составляя в среднем 104 балла в опытах с образцами ПМП и ПМП-ин и 99 баллов в опытах с образцом ПТМСП; в условиях при 37°C такое различие отсутствовало. Через 24 ч экспозиции динамика качества тромбоцитов во всех опытах с образцами ПМП и ПМП-ин была такой же, как в контроле, не наблюдалось образования агрегатов на поверхности полимеров и в суспензии. В экспериментах с образцом ПТМСП уровень тромбоцитов с гранулами и МФСТ был достоверно ниже, чем в других опытных группах, при этом уровень МФСТ соответствовал нормальному.

Качество лейкоцитов после контакта в течение 1 ч с опытными образцами было таким же, как в контроле. Через 24 ч доля разрушенных лейкоцитов в опытах с образцами ПТМСП и ПМП-ин была выше, чем в контроле и в экспериментах с образцом ПМП, однако это различие было небольшим.

Во всех опытах не наблюдалось адгезии лейкоцитов и тромбоцитов на поверхности полимеров, тромбоцитарные агрегаты отсутствовали

на поверхности пленок и в суспензии как при 20–22°C, так и при 37°C.

Морфофункциональный анализ клеток крови пациентов показал, что динамика качества эритроцитов и лейкоцитов была такой же, как у доноров крови. Во всех опытах прилипание деформированных эритроцитов на поверхности полимеров отсутствовало. Однако наблюдалась склонность тромбоцитов к быстрой и спонтанной агрегации на предметном стекле, что является признаком риска гиперактивации тромбоцитарного звена гемостаза. В образцах крови кардиохирургических пациентов при контакте с исследуемыми полимерами не наблюдалось адгезии тромбоцитов и лейкоцитов на поверхности всех трех полимеров, тогда как у пациентов с ожогом трахеи через 1 ч инкубации крови при 37°C наблюдалась адгезия лейкоцитов и одиночных тромбоцитов, которые оставались связанными с полимером даже после многократного промывания физраствором (рис. 2). На поверхности всех трех образцов также можно было выявить отдельные тромбоцитарные агрегаты, у одной из пациенток с ожогом трахеи на поверхности всех 3 полимеров наблюдалась массовая агрегация тромбоцитов. В исходной крови этой пациентки уровень тромбоцитов с гранулами был низким, составляя 20%, однако все тромбоциты с гранулами исходно проявляли склонность к спонтанной активации и быстрой адгезии. В результате активная

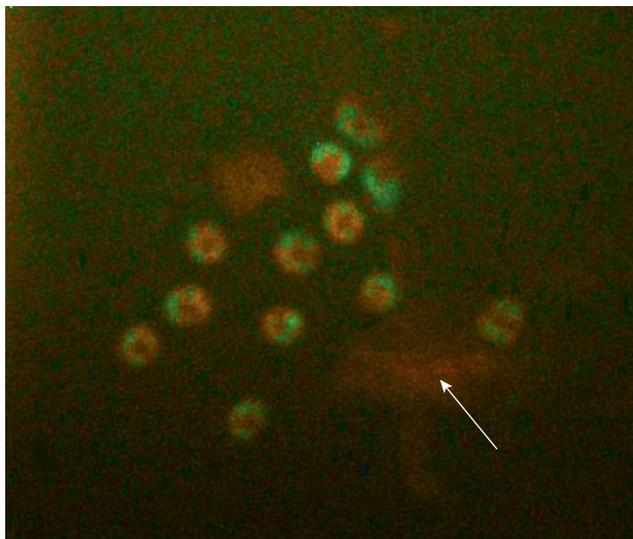


Рис. 2. Адгезия лейкоцитов и тромбоцитов на образце ПМП. Витальное окрашивание трипафлавином-акридиновым оранжевым. Увеличение $\times 500$. Адгезирующие тромбоциты (показаны стрелкой) имеют очень низкую яркость свечения, характерную для необратимо активированных или деформированных тромбоцитов.

адгезия и агрегация тромбоцитов на поверхности полимеров наблюдалась как при 37°C , так и при $20\text{--}22^{\circ}\text{C}$, и сопровождалась дегрануляцией тромбоцитов в суспензии. Через 24 ч после контакта с полимерами все тромбоциты дегранулировали,

на поверхности полимеров выявлялись крупные фибриновые и тромбофибриновые сгустки. Это указывает на то, что исследуемые полимеры могут быть тромбогенными у отдельных пациентов. В этом случае необходимо предварительное тестирование тромбоцитов.

При исследовании в культуре клеток *in vitro* через 3 суток культивирования ММСК в присутствии исследуемых полимеров имели нормальную морфологию и уровень ЦКМ (рис. 3), различия между опытными образцами и контролем (без полимеров) не выявлено. Во всех опытных лунках отмечен плотный конфлюэнтный монослой, число клеток в контроле и в экспериментах с образцом ПТМСП составило 23 тыс./см^2 , с образцами ПМП и ПМП-ин – 25 тыс./см^2 . При этом во всех опытных лунках не наблюдалось адгезии и пролиферации ММСК на поверхности полимеров.

Таким образом, все исследованные полимеры обладают высокой гемосовместимостью и являются весьма перспективными материалами в качестве высокопроницаемых мембран для применения в технологии ЭКМО, при этом ПМП-ин является более предпочтительным по сравнению с ПТМСП и по гемосовместимости оказывается сопоставимым с широко используемым на сегодняшний день ПМП.

Для пленок ПТМСП и ПМП-ина были измерены коэффициенты проницаемости индивидуальных газов (табл. 4). В качестве образцов сравнения в табл. 4 приведены данные для ПМП и ПДМС.

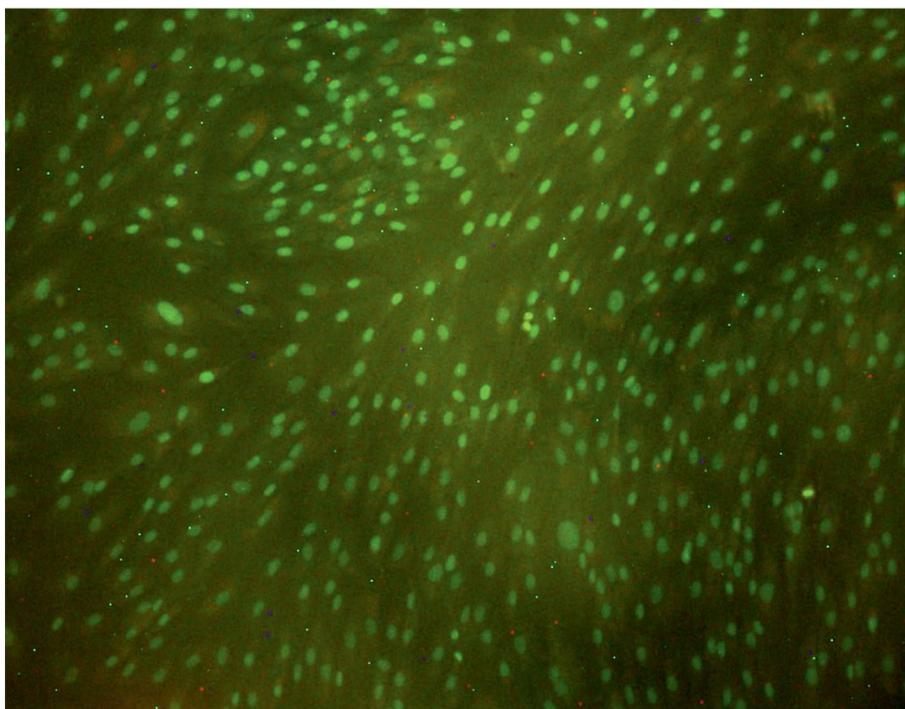


Рис. 3. Клетки культуры ММСК через 3 суток культивирования в присутствии полимера. Витальное окрашивание трипафлавином-акридиновым оранжевым. Увеличение $\times 100$.

Таблица 4. Коэффициенты проницаемости индивидуальных газов Р (Баррер) и идеальные селективности разделения $\alpha_{1,2}$ ($\alpha_{1,2} = P_1/P_2$) при 25°C для пленок ПМП, ПТМСР и ПМП-ина в сравнении с данными для ПДМС [6]

Полимер	Р (Баррер)			$\alpha_{1,2}$		
	O ₂	N ₂	CO ₂	O ₂ /N ₂	CO ₂ /N ₂	CO ₂ /O ₂
ПМП [27,28]	27.5	7.6	84	3.6	11	3.1
ПТМСР	8700	5700	33000	1.5	5.8	3.8
ПМП-ин	1670	820	7700	2.0	9.3	4.6
ПДМС [6]	600	280	3250	2.1	12	5.4

Как видно из таблицы, ПТМСР и ПМП-ин демонстрируют высокие значения газопроницаемости, характерные для этих дизамещенных полиацетиленов. При этом Р(O₂) для ПТМСР в 15 раз больше, чем для ПДМС и в 320 раз больше, чем для ПМП; Р(O₂) для ПМП-ина в 3 раза больше, чем для ПДМС и в 60 раз больше, чем для ПМП. Для проницаемости CO₂ наблюдается аналогичная зависимость: Р(CO₂) для ПТМСР в 10 раз больше, чем для ПДМС и в 400 раз больше, чем для ПМП; Р(CO₂) для ПМП-ина в 2.5 раза больше, чем для ПДМС и в 90 раз больше, чем для ПМП. Следовательно, по уровню газопроницаемости оба исследованных дизамещенных полиацетилена значительно превышают ПДМС и на 1.5–2.5 порядка – широко используемый для мембран оксигенаторов ПМП. Следовательно, для создания того же потока кислорода в крови в случае применения в качестве диффузионной мембраны дизамещенных полиацетиленов необходимо применять в сотни раз меньшую площадь контакта мембраны с кровью, что может привести к созданию оксигенаторов значительно меньшего объема, чем в случае ПМП. Учитывая, что по гемосовместимости ПМП-ин ничем не уступает ПМП, именно ПМП-ин следует признать наиболее перспективным материалом для создания мембран ЭКМО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе впервые проведено комплексное исследование гемосовместимости и газопроницаемости 1,2-дизамещенных полиацетиленов: поли(1-триметилсилил-1-пропина) (ПТМСР) и поли(4-метил-2-пентина) (ПМП-ин). Полимеры были синтезированы из мономеров 1-триметилсилил-1-пропина и 4-метилпентина-2 на каталитических системах NbCl₅ и NbCl₅/n-Bu₄Sn с образованием гомополимеров, содержащих 50 и 55% цис-звеньев, соответственно. Проведено сравнение свойств синтезированных полимеров и широко применяемого в настоящее время в качестве сплошного тонкопленочного покрытия полволоконных мембран для экстракорпоральной

оксигенации крови (ЭКМО) термопластичного полиолефина поли(4-метил-1-пентена) (ПМП). Установлено, что все исследованные полимеры демонстрируют высокую гемосовместимость в экспериментах по оценке морфофункционального статуса клеток крови и культивированию мезенхимальных мультиметных стромальных клеток костного мозга тканевых доноров. Показано, что по исследованным показателям гемосовместимости ПМП-ин превосходит по уровню ПТМСР и сопоставим с ПМП. В то же время показано, что по газопроницаемости синтезированные полиацетилены существенно превосходят ПМП, широко используемый для мембран ЭКМО. Так, коэффициент проницаемости кислорода по сравнению с ПМП для ПТМСР больше в 320 раз, а для ПМП-ина больше в 60 раз, а коэффициент проницаемости углекислого газа по сравнению с ПМП для ПТМСР больше в 400 раз, а для ПМП-ина больше в 90 раз. Такое соотношение коэффициентов проницаемости способствует тому, что для создания того же потока кислорода в крови в случае применения в качестве диффузионной мембраны дизамещенных полиацетиленов необходимо применять в сотни раз меньшую площадь контакта мембраны с кровью, что может привести к созданию оксигенаторов значительно меньшего объема, чем в случае ПМП. Таким образом, по соотношению газопроницаемости и гемосовместимости ПМП-ин может быть рекомендован в качестве перспективного материала селективного слоя мембран для применения в технологии ЭКМО.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена по Госзаданию ИНХС РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С. В., Попцов В. Н., Спирина Е. А. // Экстракорпоральная мембранная оксигенация в кардиохирургии и трансплантологии; Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных

- органов имени академика В.И. Шумакова. Три-ада: Москва, Тверь, 2013.
2. *Evseev A. K., Zhuravel S. V., Alentiev A. Yu., Goroncharovskaya I. V., Petrikov S. S.* // *Membr. Technol.* 2019. V. 1 № 4. P. 201–211.
 3. *Cypel M., Keshavjee S.* // *Artificial Lung Support. In Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation*; Elsevier, 2014.; P. 683–689.
 4. *Kolobow T., Bowman R. L.* // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1963. V. 9. P. 238–243.
 5. *Lequier L., Horton S. B., McMullan D. M., Bartlett R. H.* // *Pediatric Critical Care Medicine* 2013. V. 14 P. S7–S12.
 6. *Robb W. L.* // *Annals of the New York Academy of Sciences* 1968. V. 146. № 1 Materials in P. 119–137.
 7. *Khoshbin E., Westrope C., Pooboni S., Machin D., Killer H., Peek G. J., Sosnowski A. W., Firmin R. K.* // *Perfusion* 2005. V. 20. № 3. P. 129–134.
 8. *Bélanger M.-C., Marois Y.* // *J. Biomed. Mater. Res.* 2001. V. 58. № 5. P. 467–477.
 9. *Kato J., Uchida M., Hirai T., Yosida H., Kamada K., Takemura T.* // *Artificial Organs* 1990. V. 14 № 5. P. 369–372.
 10. *Kawakami H., Mori Y., Takagi J., Nagaoka S., Kanamori T., Shinbo T., Kubota S.* // *ASAIO J.* 1997. V. 43 № 5. P. M490–494.
 11. *Lehle K., Philipp A., Gleich O., Holzamer A., Müller T., Bein T., Schmid C.* // *ASAIO Journal* 2008. V. 54 № 6. P. 612–617.
 12. *Sønstevold L., Czerkies M., Escobedo-Cousin E., Blonski S., Vereshchagina E.* // *Micromachines.* 2023. V. 14 № 3. P. 532.
 13. *Nguyen Thi B. P., Duy Nguyen B. T., Jeong I.-S., Kim J. F.* // *Acta Biomaterialia.* 2022. V. 152. P. 19–46.
 14. *McKeen L.* // *Permeability Properties of Plastics and Elastomers, Fourth Edition.*; Elsevier William Andrew: Amsterdam ; Boston, 2017.
 15. *Puleo A., Paul D., Wong P.* // *Polymer.* 1989. V. 30. № 7. P. 1357–1366.
 16. ИИХС РАН // База данных “Газоразделительные параметры стеклообразных полимеров”, Информрегистр РФ. 1998. № 3585. http://www.ips.ac.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=853&lang=russian.
 17. *Alentiev A. Yu., Belov N. A., Nikiforov R. Yu., Polunin E. V., Borovkova N. V., Evseev A. K., Makarov M. S., Goroncharovskaya I. V., Storozeva M. V., Zhuravel V. S.* // *Pet. Chem.* 2018. V. 58. № 9. P. 740–746.
 18. *Алентьев А. Ю., Богданова Ю. Г., Должикова В. Д., Белов Н. А., Никифоров Р. Ю., Алентьев Д. А., Карпов Г. О., Бермешев М. В., Боровкова Н. В., Евсеев А. К., Макаров М. С., Горончаровская И. В., Сторожева М. В., Журавель С. В.* // *Мем. и мем. техн.* 2020. V. 10. № 6. P. 393–408.
 19. *Nagai K., Masuda T., Nakagawa T., Freeman B. D., Pinnau I.* // *Progress in Polymer Science* 2001. V. 26. № 5. P. 721–798.
 20. *Morisato A., Pinnau I.* // *Journal of Membrane Science* 1996. V. 121. № 2. P. 243–250.
 21. *Matson S. M., Makrushin V. P., Levin I. S., Zhilyaeva N. A., Litvinova E. G., Khotimskiy V. S.* // *Polymer.* 2020. V. 202. P. 122682.
 22. *Литвинова Е. Г., Мелехов В. М., Петрушанска Н. В., Рощева Г. В., Федотов В. Б., Фельдблюм В. Ш., Хотимский В. С.* // Способ получения триметилсилилпропина. RU 1823457 C. August 20. 1995.
 23. *Суровцев А. А., Петрушанская Н. В., Карпов О. П., Хотимский В. С., Литвинова Е. Г.* // Способ Получения 4-этил-2-пентина. RU 2228323 C2. May 10. 2004.
 24. *Khotimsky V. S., Tchirkova M. V., Litvinova E. G., Rebrov A. I., Bondarenko G. N.* // *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* 2003. V. 41. № 14. P. 2133–2155.
 25. *Хотимский В. С., Матсон С. М., Литвинова Е. Г., Бондаренко Г. Н., Ребров А. И.* // Высокомолекулярные соединения, серия А 2003. V. 45. № 8. P. 1259–1267.
 26. *Макрушин В. П., Черников В. К., Левин И. С., Коссов А. А., Матсон С. М.* // Мембраны и мембранные технологии. 2023. V. 13. № 3. P. 172–180.
 27. *Markova S. Yu., Smirnova N. M., Teplyakov V. V.* // *Pet. Chem.* 2016. V. 56. № 10. P. 948–955.
 28. *Markova S. Yu., Gries T., Teplyakov V. V.* // *Journal of Membrane Science.* 2020. V. 598. P. 117754.
 29. *Harboe M.* // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 1959. V. 11. № 1. P. 66–70.
 30. *Макаров М. С., Хватов В. Б., Конюшко О. И., Боровкова Н. В., Сторожева М. В., Пономарев И. Н.* // Метод морфофункциональной оценки клеточного компонента биотрансплантатов. RU 2484472 C1. June 10. 2013.
 31. *Хубутия М. Ш., Макаров М. С., Хватов В. Б., Высокочин И. В., Кобзева Е. Н., Боровкова Н. В., Конюшко О. И.* // Способ оценки морфофункционального статуса тромбоцитов человека. RU 2485502 C1. June 20. 2013.
 32. *Murygina O. I., Zhukova E. R., Petrova O. V., Nikulina D. M.* // *Science and Innovations in Medicine.* 2019. V. 4. № 3. P. 4–7.

Hemocompatibility of Promising for Ecmo High Permeable Polyacetylenes

A. Yu. Alentiev¹ *, A. K. Evseev², S. M. Matson¹, V. P. Makrushin¹, S. V. Zhuravel², N. V. Borovkova², I. V. Goroncharovskaya², M. S. Makarov², M. V. Storozheva², I. N. Ponomarev², N. A. Belov¹

¹*Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, Leninsky prospekt 29, Moscow, 119991 Russia*

²*Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, B. Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090 Russia*

*e-mail: alentiev@ips.ac.ru

A comprehensive study of hemocompatibility and gas permeability of 1,2-disubstituted polyacetylenes: poly(1-trimethylsilyl-1-propyne) and poly(4-methyl-2-pentyne) was carried out. The polymers were synthesized based on 1-trimethylsilyl-1-propyne and 4-methyl-2-pentyne monomers on the catalytic systems NbCl₅ and NbCl₅/n-Bu₄Sn with formation of homopolymers containing 50 and 55% cis-units, respectively. The comparison of the obtained polyacetylenes and the thermoplastic polyolefin, poly(4-methyl-1-pentene), that currently is widely used as a thin-film coating of hollow fiber membranes for extracorporeal membrane oxygenation of blood (ECMO), was performed. The investigated polymers are highly hemocompatible as shown by morphofunctional status of blood cells analysis and tissue donors mesenchymal multipotent stromal bone marrow cells culture. In terms of hemocompatibility, poly(4-methyl-2-pentyne) was superior to poly(1-trimethylsilyl-1-propyne) and was comparable to poly(4-methyl-1-pentene). The studied polyacetylenes were shown to be significantly more permeable on oxygen and carbon dioxide than poly(4-methyl-1-pentene): poly(1-trimethylsilyl-1-propyne) is permeable in 320 and 400 times, poly(4-methyl-2-pentyne) is in 60 and 90 times, respectively. Such parameters can significantly reduce the contact area of membranes with blood and reduce the size of oxygenators. Since poly(4-methyl-2-pentyne) has the high gas permeability in combination with the hemocompatibility comparable to poly(4-methyl-1-pentene), this polymer can be recommended as a promising material of a selective membrane layer for ECMO technology.

Keywords: ECMO, hemocompatibility, polymer membranes, disubstituted polyacetylenes, polymethylpentene, polytrimethylsilylpropyne