

БИОПЛОМБА на легкое

На столе перед **Тимофеем Евгеньевичем Григорьевым**, заместителем руководителя по научной работе Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий, лежат необычные конструкции различных окрасок и форм: одни напоминают лейкопластырь, другие — вставки в обувь, чтобы она не портилась и не меняла размер при хранении. «Отчасти это так и есть, — улыбается Т.Е. Григорьев. — Только вставлять их надо не в обувь, а в плевральную полость человека, чтобы помочь ему восстановиться после различных операций и заболеваний». Разработка «умных» биосовместимых материалов — одна из амбициозных задач, которой занимаются в лаборатории полимерных материалов отдела нанобиоматериалов и структур.

— Правильно ли я понимаю, что вы здесь работали некую искусственную легочную ткань?

— Не совсем. Этот материал помогает хирургам при операциях на легких. Легочная ткань — это очень сложная альвеолярная структура. Мы же делаем пористый материал, который при некоторых операциях — например, резекции легкого в случае туберкулеза или при раке легкого — может правильно придавить легкое в ходе той или иной хирургической манипуляции.

— Зачем это нужно?

— Часто после туберкулезной болезни, когда ее уже долечили, остаются так называемые каверны. Это полости в легком, в которых размножаются микобактерии туберкулеза, что и становится причиной его прогрессирования. Противотуберкулезные препараты плохо проникают через плотную стенку каверны. И если их не свести вместе, рано или поздно туберкулез вернется — рецидивирует. Легкое, к сожалению, не сошьешь и не склеишь. Поэтому пульмонологи — специалисты, которые занимаются легочными болезнями, — разработали методику сдавливания легкого в нужном месте, чтобы края каверны сошлись. Таким образом происходит сращивание. Примерно такой же материал нужен для того, чтобы не дать легкому перерастянуться после резекции, когда оно занимает весь объем плевральной полости, а это опасно. Часто в ходе таких операций удаляют достаточно большие объемы, например, 500–600 см³ легочной ткани. И вот тут как раз этот материал незаменим.

— Неужели до вас никто не придумал ничего подобного?

— Использовались материалы биологического происхождения, которые отличаются хорошей биосовместимостью, но они быстро рассасываются, и этих сроков оказывается недостаточно для

оказания лечебного эффекта. Сейчас с этой целью используют силиконовые грудные импланты. Но с ними проблема — они тяжелые, давят на легкое, их нужно как-то фиксировать. Они не биоразлагаемы и в отдаленной перспективе дают негативные результаты.

— Отторжение?

— В том числе. Поэтому наша задача — сделать материал достаточно легким, при этом он не должен промокать, чтобы не набирать массу, обладать способностью биорезорбироваться и замещаться соединительной тканью. Это будет не ткань легкого, но ткань, которой организм восполнит этот недостающий объем. При этом очень важно, чтобы он не создавал пролежни и соответствовал окружающим тканям по биомеханическим характеристикам. Ведь рядом крупные сосуды, недалеко до сердца. Поэтому, если он вызовет пролежень сосуда, это будет фатально для пациента.

— Непростая задача. Кто конкретно перед вами ее поставил?

— Эту работу мы ведем с врачами из Национального исследовательского медицинского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний. Всю часть работы по биосовместимости и вопросам внедрения мы решаем совместно с Национальным медицинским исследовательским центром трансплантологии и искусственных органов. Крайне важно, чтобы задачу формулировали именно врачи.

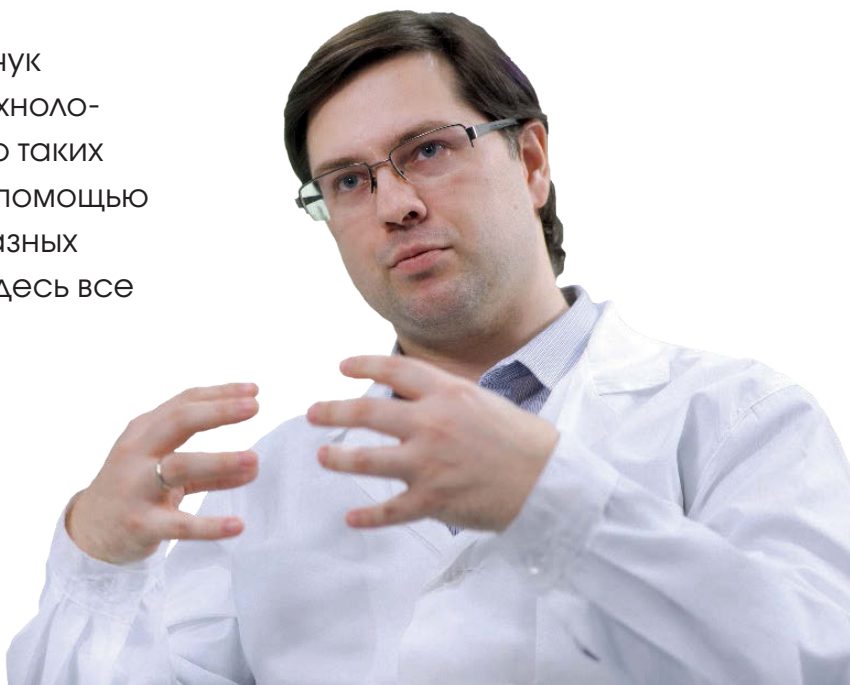
Мы исследовали множество самых разных вариантов. Зачастую материалы, которые сейчас лежат перед вами, проходят много сложных тестов, но самый верный инструмент, которым мы испытывали эти импланты, — руки хирурга.

— Какие исследования вы проводили?

— Мы подбирали что-то похожее на легочную ткань, оцифровывали на разрывных машинах,

Сама идея, с которой М.В. Ковальчук создавал наш комплекс НБИКС-технологий, нацелена на решение именно таких междисциплинарных вопросов с помощью конвергенции, слияния, работы разных технологий на единый результат. Здесь все для этого создано

Кандидат физико-математических наук Т.Е. Григорьев



а затем, меняя свойства, должны были сохранять самое важное. Практика показывает, что этот подход работает. Кроме того, мы обязательно привлекаем к работе клеточных биологов, чтобы понимать, как поступить с материалом, каким он должен быть, чтобы не было хронического воспаления и чтобы уменьшить реакцию на имплантацию.

— **Расскажите, что собой представляет разработанный вами материал.**

— Вы видите некоторые его образцы. Вот, например, материал, который изготовлен по форме плевральной полости. Мы взяли данные компьютерной томографии, распечатанные на 3D-принтере, изготовили специальную заливочную форму, затем туда залили раствор и сформовали его таким образом, что у него всего лишь 3–4% полимера, все остальное — воздух, поэтому он очень легкий.

— **На ощупь похож на пенопласт.**

— Да, похож. Это полилактид, биоразлагаемый полимер, из которого сейчас делают винты для скрепления костей при переломах, шовную нить и т.д. То есть этот материал уже себя зарекомендовал. В основном пористые изделия делают именно из природных полимеров — это хитозан, коллаген. Но у них есть недостаток — они впитывают в себя воду и, соответственно, становятся тяжелыми. Полилактид же — гидрофобный материал, он боится воды, отталкивает ее. Кроме того, мы сделали пористую поверхность — а чем она более разрозненная, тем более гидрофобным получается материал.

Существует так называемый эффект лотоса, когда капелька лежит и практически не касается листа растения, хотя материал растения гидрофилен — любит воду. Все потому, что есть ворсинки, между которыми вода не проникает. Они так близко расположены друг к другу, что из-за поверхностного натяжения энергетически невыгодно, чтобы влага проникала внутрь. А есть так называемый эффект розы, когда капелька красиво лежит, но не скатывается. Это значит, что первый слой чуть-чуть смочился, а дальше влага уже не идет.

— **У вас сочетаются оба этих эффекта?**

— Да, материал у нас получается гидрофобный, не любящий воду, его поверхность достаточно изрезанная, чтобы вода вследствие поверхностного натяжения туда не входила. Но со временем при биодеградации материал все-таки набухает.

— **Сравнение с цветами весьма необычно и поэтично. У вас уже ведутся клинические исследования?**

— Еще нет, мы сейчас выходим на доклинические исследования. Следующий этап — цитотоксичность, гемолитическая активность, чтобы доказать, что материал не токсичен. Хотя мы, конечно, с большой степенью вероятности знаем, что с ним в этом смысле все в порядке, потому что он уже известен в медицине, но это всегда нужно доказывать. К сожалению, это не очень быстрых



Объемный пористый имплант на основе полилактида, выполненный по форме части плевральной полости

путь, но таковы правила. Надеюсь, уже в нынешнем году начнутся исследования на животных.

— **Я вашем виварии?**

— Возможно, в нашей виварии, зависит от того, какая модель будет нужна. Сейчас идет подбор биоадекватной модели. Ведь наши изделия нужно помещать в плевральную полость более-менее подходящего размера. Но самое главное — материал готов, он принципиально работает, и теперь надо доказать, что он безопасен. Тогда можно его внедрять, идти на регистрацию и т.д.

— **Как вы думаете, когда он будет внедрен в практическое здравоохранение?**

— При самом хорошем раскладе клинические испытания могут начаться уже через два года. А затем, еще года через два-три, можно говорить о внедрении.

— **Как называется ваш материал? Может быть, «Лотос» или «Роза»?**

— Пока ничего поэтического мы не придумали. Мы называем его «пористый материал на основе полилактида или полилактонов». А хирурги — «биорезорбируемый плевральный имплантат», который позволяет сформировать биопломбу.

— **Пломба? Как в стоматологии?**

— Совершенно верно. По сути, это легкая пломба на легкое, извините за тавтологию.

— **Насколько востребованным вам представляется этот материал в медицине?**

— Это очень востребованный материал. Мы смотрели статистику по различным лекарственно устойчивым формам туберкулеза, после которых остаются такие каверны. Это огромные цифры. Изначально у нас была задача именно по туберкулезу, но уже понятно, что можно расширить круг применений таких изделий, в частности при онкопластических операциях. Здесь нам нужно пригласить других врачей — в первую очередь онкологов. Уверен, когда будет зарегистрировано наше изделие,

любые врачи смогут пользоваться им по своему усмотрению. По аналогии можно изменить свойства материала, сделать его более прочным, менее эластичным, внедрить разные лекарства.

— **Прямо через этот материал?**

— Да, непосредственно в этот материал, прямо в его массу можно внедрить лекарство — например антибиотик, и он при биоразложении будет попадать в нужный орган. Это уже следующий виток нашей работы.

— **То есть это очень серьезная и перспективная фундаментальная и прикладная работа.**

— Да, эти материалы рождаются из фундаментальных исследований, мы просто наблюдали, как кристаллизуется растворитель при замерзании, как потом испаряется этот лед, что влияет на его свойства, как мы можем их поменять. Сейчас мы можем с этим материалом сделать самые разные варианты. Например, чтобы он был совсем мягким, как легочная ткань, или, наоборот, как кость или хрящ. Мы можем это варьировать по срокам биоразложения, по жесткости, внедрять различные вещества. Каждая итерация будет влиять на свойства. Обладая комплексом знаний, мы можем сделать то, что необходимо. Нужны фундаментальные исследования, понимание процессов образования структуры, чтобы однажды нас

попросили сделать материал с определенным набором свойств — и мы сделали ровно то, что нужно, потому что мы это знаем и умеем.

— **Это применимо только к легочной ткани?**

— Нет, в принципе, это применимо везде, где нужны объемные заместители. Сейчас, например, мы уже работаем с Центральным НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, делаем костно-пластические материалы.

— **Мне кажется, в урологии, гинекологии это тоже может быть востребовано.**

— Вполне возможно. Все зависит от задачи. Где-то нужна сеточка, где-то пластинка. На том же легком это может быть заплатка, которая останавливает кровь, — гемостатический материал. Где-то необходим объемный заместитель. Можно делать все что угодно — технологии и понимание процессов формирования это позволяют.

— **Сегодня физики все чаще соприкасаются с биологией, медициной. Как вы можете это прокомментировать?**

— Действительно, я учился на физфаке, но второго курса начал работать с химией полимеров, с полисахаридами. И это, конечно, очень близко подвело меня к медицине. Стыковые работы, безусловно, всегда интереснее, потому что можно изучать что-то новое и получить что-то нужное.



Пористые материалы на основе биополимеров



Мы называем его «пористый материал на основе полилактида или полилактонов». А хирурги — «биорезорбируемый плевральный имплантат», который позволяет сформировать биопломбу

Разработка разнообразных имплантов в химической лаборатории

— **Какую роль играет то, что вы работаете в Курчатовском институте?**

— Решающую. Сама идея, с которой М.В. Ковальчук создавал наш комплекс НБИКС-технологий, нацелена на решение именно таких междисциплинарных вопросов с помощью конвергенции, слияния, работы разных технологий на единый результат. Здесь все для этого создано. У нас на одной площадке работают и синхротрон, и ультрасовременная лаборатория электронной микроскопии, ведутся исследования по клеточной биологии, нейробиологии и даже исследования сознания.

— **Синхротрон вам тоже сейчас нужен в этих работах?**

— Конечно! Синхротрон необходим, чтобы понять, как будет разлагаться губчатый материал, потому что мы должны измерить степень кристалличности полимера, понять, как он разложится, как молекулы уложились между собой. Электронная микроскопия необходима, чтобы определить, какая нам нужна структура. Получить такой объемный, ровный, абсолютно однородный имплант оказалось сложной задачей.

— **Выходит, эта штука у вас в руках — высокотехнологичное изделие?**

— Да, это микрофазно расслоенный полимер, то есть он как будто выпал в осадок, но не совсем. Мы его «поймали» в нужный момент и испарили воду, точнее лед. От структуры зависит очень многое. Этот материал отличается тем, что все поры у него смотрят в одну сторону. Он отлично проводит влагу, то есть возникает капиллярный эффект. Допустим, если подобный материал вставить в канал разорванного спинного мозга, он может помочь соединить аксоны, воссоздать ткань, проводящую нервный импульс.

— **Значит, при нейрохирургических операциях он тоже может быть незаменим?**

— Это очень сложная вещь, мы над ней пока только думаем, мечтаем, но это действительно может стать реальностью. А началось все с наблюдений над тем, как полимер выпадает из раствора.

Разные полимеры выпадают по-разному, мы следили за этим процессом, и это настоящие химия и физика полимеров, их фундаментальные исследования. Из них обязательно рождаются яркие прикладные задачи.

— **О чем еще мечтаете, что хотите создать?**

— Задумок много. Хирурги уже поставили перед нами новую задачу: можно ли сжать этот материал, чтобы мы его могли ввести через торакоскоп (его диаметр — 1–1,5 см), а потом внутри организма он снова распустился, расправился, как лепестки у цветка? Или чтобы пациент, придя на обследование, сделал томографию — и сразу же, через день или два, для него изготовили такой имплант, провели операцию? Это снова научные вызовы, но мы к ним готовы.

Конечно, хотелось бы поработать с костями. У нас уже есть некоторые заделы, чтобы восстановить структуру кости, потому что наша пористая структура вообще похожа на костную ткань. Нам осталось доработать состав, чтобы там было больше гидроксиапатита, чтобы присутствовали «строительные блоки» кости, и затем уже перейти к восстановлению кости, ее регенерации. Когда мы перейдем не к крепящим изделиям, а к устранению критического дефекта кости и ее полному восстановлению, это будет новое слово к ортопедии. Таковы ближайшие планы. Ну а мечта — построить такую систему, с помощью которой можно было бы лечить людей системно, а не частями.

— **Систему, которая восстанавливала бы человека там, где это необходимо?**

— Это называется «биоискусственная клеточная система»: чтобы человек, поступая на работу, сдавал в банк клетки и при каких-то заболеваниях или травмах имел возможность получить правильный каркас и восстановить поврежденные части организма с помощью собственных клеточных технологий. Думаю, когда-нибудь так и будет. ■

Беседовала Наталья Лескова