

ХРОНИКА

УДК 541.64:006.3

**XXVI МЕЖДУНАРОДНЫЙ МИКРОСИМПОЗИУМ ИЮПАК
ПО МАКРОМОЛЕКУЛАМ «ПОЛИМЕРЫ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ»**

9—12 июля 1984 г. в Праге (ЧССР) проходила работа XXVI Международного микросимпозиума ИЮПАК по макромолекулам «Полимеры в медицине и биологии», организованного Институтом макромолекулярной химии Академии наук Чехословакии. Симпозиумы по такой тематике стали традиционными. Это обусловлено непрерывно увеличивающимся применением полимеров в медицинской практике и биологии. И хотя многие полимерные вещества и материалы уже заняли прочное место в клинической практике, накопленный опыт применения полимеров в контакте с тканями живого организма выдвинул на повестку дня многие вопросы, в том числе и фундаментального характера, которые и явились предметом обсуждения на симпозиуме. В работе симпозиума приняли участие более 150 ведущих ученых и специалистов из 18 стран (СССР, США, Англии, Японии, Франции, ГДР, ФРГ, ВНР, ПНР, ИРБ, ЧССР, Нидерландов и др.). Советская делегация была представлена 27 участниками. На симпозиуме было заслушано 11 пленарных лекций, 18 коротких докладов и было сделано около 90 стендовых сообщений.

Одним из наиболее перспективных с практических позиций и поэтому детально рассмотренных на симпозиуме аспектов современных биомедицинских исследований является направленный транспорт лекарств в живом организме. Были обсуждены два возможных пути решения этой проблемы. Первый путь заключается в использовании липосом, содержащих на своей поверхности соединения, избирательно взаимодействующие с органом-мишенью. Работам в этом направлении были посвящены лекции Х. Рингсдорфа (ФРГ) и В. П. Торчилиной (СССР), а также доклад Б. Шмидта (ФРГ). В лекции В. П. Торчилиной были рассмотрены основные подходы к синтезу липосом, методы присоединения к липосомам молекулекторов, а также некоторые экспериментальные данные по применению липосом. Подход Х. Рингсдорфа основан на получении искусственных мембран типа липосом, содержащих способные к полимеризации группы. После включения в такие мембранны лекарственного вещества проводят радиационную полимеризацию для повышения устойчивости системы, присоединяют молекулу-вектор и ожидают высвобождения лекарства из системы за счет ферментативного разрушения незаполимеризованных участков мембранны. В докладе Б. Шмидта была продемонстрирована возможность создания липосом на основе водорастворимых и поэтому не образующих в обычных условиях липосом антибиотиков. Для этого к антибиотикам через легко гидролизуемую связь присоединяют гидрофобные алкильные группы и затем обработкой ультразвуком переводят в липосомы.

Исследованию возможности регулирования свойств липосомальных мембран путем комплексообразования с поликарбоновыми кислотами был посвящен доклад Д. Тиррелла (США). Рассмотренные в докладе результаты свидетельствуют о возможности целенаправленного высвобождения лекарственных веществ из липосом в тех областях организма, где pH отличается от нормального, например в очагах воспаления.

Альтернативный подход к созданию систем направленного транспорта лекарств был обсужден в лекции Дж. Ллойда (Англия). Им совместно с И. Копечеком (ЧССР) разработаны синтетические полимеры, способные к направленному накоплению в органах и даже клетках-мишениях. Последнее достигается химической модификацией полимеров на основе оксициропилметакриламида остатками сахаров, специфически узнаваемых мишенью. Синтезированные полимеры способны также к ферментативной биодеградации за счет введения в основную или боковую цепь биодеградируемых (олигопептидных) связей. При этом, как было показано в докладе Б. Ржиховой (ЧССР), сам полиоксициропилметакриламид не индуцирует образования антител, а антигенные свойства полимера проявляются лишь при введении в его состав олигопептидных боковых групп.

Одной из самых интересных (в основном из-за близости полученных результатов к практическому воплощению) представляется лекция С. Кима (США) о полимерной системе для контролируемой подачи инсулина. Используемый им подход основан на стимуляции высвобождения инсулина избыtkом глюкозы и представляет собой пример системы, работающей по биологическому принципу обратной связи.

Реализация этого принципа достигается тем, что в капсуле, оболочка которой выполнена из проницаемого для воды, инсулина и глюкозы полимера, помещают комплекс модифицированного белком инсулина, который не способен проникать через оболочку капсулы. При появления во внешней среде избытка глюкозы последняя проникает внутрь капсулы и вытесняет инсулин из его комплекса. Таким образом, повышение концентрации глюкозы во внешней среде приводит к увеличению концентрации свободного инсулина внутри капсулы, а следовательно, и во внешней среде, поскольку оболочка капсулы проницаема для инсулина. В лекции приведены результаты лабораторных экспериментов и показана принципиальная возможность применения таких систем в опытах на животных.

Большое количество докладов было посвящено новым полимерным производным различных лекарственных препаратов. К ним относятся конъюгаты прокайнамида с декстраном (И. Вермеш, Бельгия), прокайна и цефалоспорина с карбоксиметилцеллюлозой (К. Симонеску, СРР), связанная с полиоксиэтилметакрилатом ацетилхолинэстераза (И. Копечек, ЧССР и А. Авиксаар, СССР) и т. д. К особо интересным следует отнести доклад А. Е. Васильева (СССР), в котором были рассмотрены методы получения и свойства полимерных производных биологически активных аминов, и доклад Е. Делашера (Франция) о производных полиоксиэтилена и гемоглобина. Е. Делашеру удалось впервые синтезировать полимерные производные гемоглобина, сродство которых к кислороду практически идентично самому гемоглобину. Синтез таких производных осуществляют активацией карбоксильного производного монометоксиполиоксиэтилена гидроксусукцинимидом и реакцией полученного соединения с гемоглобином.

Много внимания было уделено рассмотрению полимеров, обладающих собственной физиологической активностью. Е. Ф. Панари (СССР) в своем докладе подробно остановился на особенностях взаимодействия водорастворимых катионных полиэлектролитов с бактериальными клетками, рассмотрев влияние этих полиэлектролитов на проницаемость мембран клеток, их активность и свойства содержащихся в них ферментов. В лекции С. Пенчека (ПНР) были обсуждены возможности применения в медицине новых производных полифосфатов — простейших аналогов основных цепей нуклеиновых кислот. Одним из направлений использования таких полимеров является изготовление мембран, обеспечивающих активный транспорт ионов некоторых металлов, например магния. Доклад В. А. Кропачева (СССР) был посвящен рассмотрению особенностей синтеза высокомолекулярных аналогов природных полинуклеотидов реакциями полимераналогичных превращений с участием политриметиленфосфита.

Для диагностических целей, в частности для определения фагоцитарной активности клеток, диагностики аллергических заболеваний, определения группы крови и т. п., широко применяют полимерные микросферические частицы. Рассмотрению всех этих вопросов были посвящены лекции А. Хофмана (США) и А. Рембаума (США), а также доклады И. Копечека (ЧССР) и Ф. Швейца (ЧССР). Полимерные микрочастицы с диаметром менее 1 мкм обычно получают сополимеризацией оксиэтилметакрилата или глицидилметакрилата со спивающим агентом и последующим присоединением к микрочастицам специфических антител или других иммунологически активных соединений. Диагностика основана на реакции антигенов, например в сыворотке крови, с антителами на поверхности микрочастиц.

Симпозиум отметил некоторое падение интереса к традиционно «медицинскому» полимеру — полиоксиэтилметакрилату. Этот полимер уже вышел из стадии научного изучения и занял прочное место в практической медицине. На симпозиуме был представлен доклад И. Грака (ЧССР) о некоторых особенностях использования полиоксиэтилметакрилата для покрытия гемосорбентов на основе активированных углей для повышения их гемосовместимости, а также о результатах клинического применения материала из этого полимера для эмболизации сосудов.

Как всегда на подобных мероприятиях наибольшее внимание было уделено рассмотрению различных аспектов взаимодействия синтетических полимерных материалов с кровью и отдельными ее компонентами. Важность этого вопроса определяется сугубо практической задачей — созданием полимерных материалов с повышенной гемосовместимостью. Рассмотрению именно этих вопросов была посвящена лекция Дж. Айдре (США) и доклады И. Тамада (Япония) и А. Бантжеса (Нидерланды). В лекции Дж. Айдре были рассмотрены основы конформационной физикохимии биологических макромолекул, причем особое внимание было уделено конформационным изменениям макромолекул белков при адсорбции их на поверхности полимеров. На основании данных по флуоресцентной спектроскопии адсорбированных белков автором была сформулирована зависимость степени денатурации белков от их микроокружения, в частности от природы уже адсорбированных белков. В докладе И. Тамада были рассмотрены результаты изучения динамики процессов адсорбции и десорбции белков плазмы из индивидуальных растворов и из модельных смесей белков. Этому же вопросу посвятил свой доклад А. Бантже. В его работе адсорбцию белков изучали уже из плазмы и впервые с помощью иммунологических реакций однозначно установили предпочтительную адсорбцию на поверхности полимера липпопротеинов высокой плотности. Адсорбция этих веществ и определяет, по мнению автора, все последующие взаимодействия полимеров с белками крови. Практически важные вопросы были обсуждены в лекции М. Жозефовича (Франция) и докладе С. Кима (США). В лекции были представлены результаты изучения синтетических аналогов гепарина — сульфатированного полистирола и сефадекса, содержащего карбоксильные и сульфатные группы. Хотя антикоагулянтная активность этих полимеров почти на три порядка уступает

активности гепарина, химическая модификация полиэтилена такими полимерами приводит к некоторому повышению его гемосовместимости. Существенно лучшие результаты были получены С. Кимом при исследовании полиуретанов, модифицированных гепарином и способных медленно выделять гепарин в кровоток. Большое внимание участников симпозиума привлекла лекция Н. А. Платэ (СССР), посвященная рассмотрению механизма повышения гемосовместимости полимеров при химической модификации их поверхности физиологически активными веществами, в том числе и гепарином. В лекции была сформулирована общая концепция повышения гемосовместимости полимеров, указаны и обсуждены основные направления развития всей области в целом.

Несколько докладов были посвящены применению в медицине адсорбентов на основе синтетических полимеров. А. Бантжес (Нидерланды) рассказал о применении сульфопроизводных поливинилового спирта для удаления из плазмы липопротеинов низкой плотности. На гемосорбенте, содержащем 80% звеньев с сульфогруппами, сорбируется до 90% липопротеинов низкой плотности, а концентрация липопротеинов высокой плотности после операции гемосорбции не изменяется. В докладе К. Катака (Япония) были обсуждены вопросы разделения *B* и *T* лимфоцитов. Разделение проводили на колонке, заполненной стеклянными шариками, покрытыми привитым сополимером полиамина на полистирол. Особенности структуры такого сополимера, в частности наличие доменов полиаминов, позволяют осуществить выделение *T* клеток со степенью чистоты 91%.

Лекция Я. Калала (ЧССР) была посвящена рассмотрению основных работ Института макромолекулярной химии Академии наук Чехословакии в области медицинских полимеров. Самого пристального внимания заслуживает разработанный в институте комплексный подход к изучению биосовместимости и токсикологии полимеров, распределения их в организме животного и проникновения через биологические барьеры.

Итоги симпозиума были подведены на заключительном заседании Н. А. Платэ (СССР) и президентом макромолекулярного отделения ИЮПАК К. Бемфордом (Англия). Они поблагодарили хозяев за хорошую организацию симпозиума, подчеркнули важность проведения этой встречи ученых и специалистов для дальнейшего развития фундаментальных исследований и прикладных работ в области медицинских полимеров, детально проанализировали основные достижения и основные пути развития фундаментальных и прикладных работ.

Характерная особенность симпозиума — возросшая среди ученых многих стран тенденция к международной кооперации для решения наиболее сложных проблем химии медико-биологических полимеров. Так, ученые нашей страны успешно сотрудничают с учеными ЧССР в области создания гемосовместимых полимеров и изучения взаимодействия синтетических полимеров с тканями живого организма, а также в области синтеза и исследования полиметакрилатов для внутрисосудистой эмболизации, с учеными ГДР, ВНР, СРР, ЧССР при решении проблемы синтеза пролонгированных лекарственных препаратов. На симпозиуме были представлены совместные доклады ученых США и Нидерландов об исследовании процессов активации свертывающей системы крови при контакте с полимерами, доклады ученых ЧССР, ГДР и Франции о возможности применения микросферических частиц на основе полиоксиэтилметакрилата с иммобилизованными на их поверхности антителами для разделения *T* и *B* лимфоцитов и некоторые другие.

Симпозиум показал растущий интерес во всем мире к проблеме создания полимеров медицинского назначения. При этом развитие работ в области теории происходит параллельно с работами, имеющими самое тесное отношение к решению практических задач. В области теоретических исследований основные достижения заключаются в гораздо лучшем понимании механизма взаимодействия синтетических полимеров с биологическими средами, особенно с кровью; разработке методов повышения гемосовместимости полимеров, создания систем для направленного транспорта лекарств и регулирования биологической активности клеток; создания новых лекарственных полимеров. Симпозиум показал, что наиболее близки к широкому внедрению в клиническую практику гепаринсодержащие полимерные материалы для сосудистой хирургии, биоспецифические гемосорбенты, полимерные микрочастицы для диагностических целей, некоторые полимерные лекарственные вещества.

Валуев Л. И.