

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ»

**Хитозансодержащие пленочные покрытия для полиуретановых  
материалов медицинского назначения**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы  
направления 04.03.01 «Химия»  
Института химии  
Графченко Софии Юрьевны

Научный руководитель  
проф., д.х.н.

А.Б. Шиповская

дата, подпись

Зав. кафедрой:  
д.х.н., проф.

А.Б. Шиповская

дата, подпись

Саратов 2025

## **ВВЕДЕНИЕ**

Для изготовления современных урологических стентов используют металлы и полимеры. Полимерные материалы обладают большей, в сравнении с металлами, биоинертностью, стенты из полимеров на один – два порядка дешевле металлических. Силикон и полиуретан являются наиболее широко используемыми полимерными материалами [1].

Использование катетеров на основе полиуретана для обеспечения дренажа полых органов имеет широкое применение в урологии. Однако применение мочеточниковых стентов при различных урологических заболеваниях часто связано с рядом осложнений: формированием биопленки, инфекцией мочевыводящих путей, инкрустацией и т.д. Инфекции мочевыводящих путей, связанные с катетеризацией, являются одной из основных причин всех внутрибольничных инфекций, что приводит к росту заболеваемости и смертности [2]. Несмотря на то, что антибактериальное покрытие является эффективным способом решения этой проблемы, до сих пор достигнуты лишь ограниченные успехи. Поверхностная модификация стентов биосовместимым и антибактериальным покрытием, например, на основе хитозана (ХТЗ), может помочь устранить данные осложнения.

Исходя из вышеизложенного целью работы является разработать покрытие для полиуретановой трубки урологического стента и оценить его поверхностный рельеф, баланс гидрофильно-гидрофобных свойств, способность адсорбировать микроорганизмы и неорганические соли.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Получить растворы хитозана в молочной кислоте без и с добавлением антибиотика;
2. Разработать способы покрытия поверхности стентов;
3. Исследовать свойства покрытий на основе хитозана.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

## 1 Литературный обзор

Катетеры находят широкое применение в стационарной медицине, однако большинство материалов, из которых они изготавливаются, обладают гидрофобными свойствами, высоким уровнем поверхностного трения и недостаточной антибактериальной активностью. В результате ежегодно на лечение инфекций мочевыводящих путей, связанных с использованием катетеров, в различных странах мира расходуются значительные финансовые средства. Чтобы повысить комфорт пациентов и минимизировать трение, а также травматизацию уретры при использовании мочевых катетеров, целесообразной стратегией является применение покрытий на поверхности уретральных катетеров. Данный подход способствует снижению риска повреждений и оптимизирует экономические затраты. Благодаря мягкости, смазывающим свойствам и функциональной структуре (способность связывать или присоединять различные вещества) гидрогеля, он находит широкое применение в медицинских устройствах. Применение антибактериальных гидрогелевых покрытий для катетеров рассматривается как эффективный подход, однако разработка и нанесение таких покрытий сопряжены со значительными технологическими сложностями.

### 1.1 Физико-химические свойства хитозана

Хитозан представляет собой линейный полимер, макромолекулы которого состоят из  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-*D*-глюкозаминных и *N*-ацетил-*D*-глюкозаминных звеньев. Его получают дезацетилированием природного полисахарида хитина, который является основным компонентом экзоскелета (кутикулы) членистоногих и ряда других беспозвоночных, а также входит в состав клеточной стенки грибов и бактерий. Хитозан вызывает интерес специалистов в области разработки новых функциональных материалов, так как обладает комплексом ценных свойств: биосовместимостью, биodeградируемостью, низкой токсичностью, высокой сорбционной способностью [3]. Его

уникальные физико-химические и биологические свойства позволяют применять его в системах адресной доставки лекарственных препаратов [3-4].

## **1.2 Классификация полимерных покрытий для стентов**

Полимерные покрытия представляют собой тонкие слои полимерных материалов, которые наносятся на поверхность различных объектов, включая медицинские устройства, для улучшения их свойств и функциональности. Эти покрытия могут выполнять множество функций, таких как увеличение биосовместимости, уменьшение трения, предотвращение адгезии микроорганизмов или улучшение механических характеристик [5].

Полимерные покрытия, применяемые в медицине, представлены в различных формах: плёнки, пены, гидрогели и гидроколлоиды. Их характеристики, такие как гидрофильность, пористость и прочность, варьируются в зависимости от назначения. Для заживления внутренних ран используются биоразлагаемые покрытия, а для наружных – небiorазлагаемые. Важной особенностью этих покрытий является возможность включения в их состав активных веществ для терапевтического эффекта [6].

## **1.3 Покрытия на основе хитозана**

В настоящее время хитозан широко изучен и используется в качестве матрицы для тканевой инженерии и высвобождения лекарственных препаратов благодаря своей хорошей биосовместимости и биоразлагаемости. Кроме того хитозан может способствовать улучшению процесса заживления тканей, что особенно важно после установки стента [7]. Для создания покрытия из хитозана могут быть использованы методы распыления, погружения или электростатического напыления. Выбор метода зависит от конструкции стента и требования к толщине покрытия.

### **1.3.1 Области применения покрытий на основе хитозана**

Хитозан обладает широким спектром терапевтических свойств и применяется в лечении различных заболеваний. Научные исследования показывают, что стенты, покрытые хитозаном, могут быть эффективными в снижении воспалительных реакций, образованию тромбов и других

осложнений. Однако для перехода от лабораторных исследований к клиническому применению необходимо провести множество испытаний, чтобы подтвердить безопасность и эффективность таких покрытий [8].

## **2 Экспериментальная часть**

### **2.1 Объекты исследования**

Использовали аминополисахарид хитозан (ХТЗ) со средневязкостной молекулярной массой ( $\bar{M}_n$ ) 700 кДа, степенью деацетилирования 80 мольн.%, производства ЗАО «Биопрогресс», водные растворы 2-3% молочной кислоты (ООО «НеваРеактив», РФ), 50% триэтаноламин (ЗАО «База №1 Химреактивов», РФ) и  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту (АО «Химреактив», РФ), глицерин (ЗАО «База №1 Химреактивов», РФ), диметилсульфоксид (ЗАО «База №1 Химреактивов», РФ), фосфомицин (Производитель ПАО «Красфарма», РФ), мочеточниковый катетер из полиуретана, («Пласти-Мед», Турция).

Растворы ХТЗ готовили растворением расчетной навески порошка в 1.5% молочной кислоте. Далее раствор выдерживали на магнитной мешалке в течение 2 час. и оставляли для удаления пузырьков воздуха на 24 час. в условиях комнатной температуры  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ .

### **2.2 Методы исследования**

Гравиметрические измерения проводили на аналитических весах «Ohaus Discovery» (США), точность взвешивания  $\pm 0.01$  мг. Толщину покрытия измеряли цифровым микрометром Electronic Digital Outside Micrometer (Япония) с точностью  $\pm 0.01$  мм. Морфологию поверхности и определения краевого угла смачивания исследовали с помощью микроскопа лабораторного модуля «Коллоидная химия» (НПО «Унитех», РФ). Величину краевого угла смачивания  $\Theta$  определяли на вырезанном прямоугольном участке трубки и рассчитывали с помощью программы онлайн транспортира [[https://www.ginifab.com/feeds/angle\\_measurement/online\\_protractor.ru.php](https://www.ginifab.com/feeds/angle_measurement/online_protractor.ru.php)].

Фиксацию динамического краевого угла смачивания осуществляли с помощью прецизионного оптического тензиометра *Theta Lite Optical*

*Tensiometr TL 100*, позволяющего в режиме реального времени проводить динамические измерения угла смачивания методом висячей капли. Изображение каждого кадра обрабатывалось с помощью программного обеспечения *Attension Theta*. Гистерезис краевого угла определяли, как разницу между максимальным наблюдаемым краевым углом и минимальным. Сорбционные свойства проводили в фосфатном буферном растворе (pH = 7.0), моделирующем физиологическую среду (мочевую жидкость). ИК-спектры регистрировали на ИК-спектрометре Nicolet 6700 FT-IR (США) с разрешением  $4 \text{ см}^{-1}$ , используя усреднение из 32 сканов в диапазоне  $4000 \div 500 \text{ см}^{-1}$  методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Антибактериальные свойства *in vitro* образцов трубок с хитозансодержащим покрытием без и с добавлением антибиотика проводили на базе 1 университетской клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского.

### **3 Результаты и их обсуждения**

#### **3.1 Разработка составов покрытий на основе хитозана**

Покрытие на основе ХТЗ наносили погружением стента в раствор полимера. Поскольку поверхность полиуретановой трубки является гидрофобной, перед нанесением гидрофильного раствора ХТЗ трубку покрывали мелкодисперсным порошком  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты. Трубку, с нанесенным раствором ХТЗ, высушивали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 40 мин. После чего вторично покрывали. Полученный образец помещали в 50% водный раствор ТЭА на 10 мин для протекания реакции нейтрализации и отмывали дистиллированной водой.

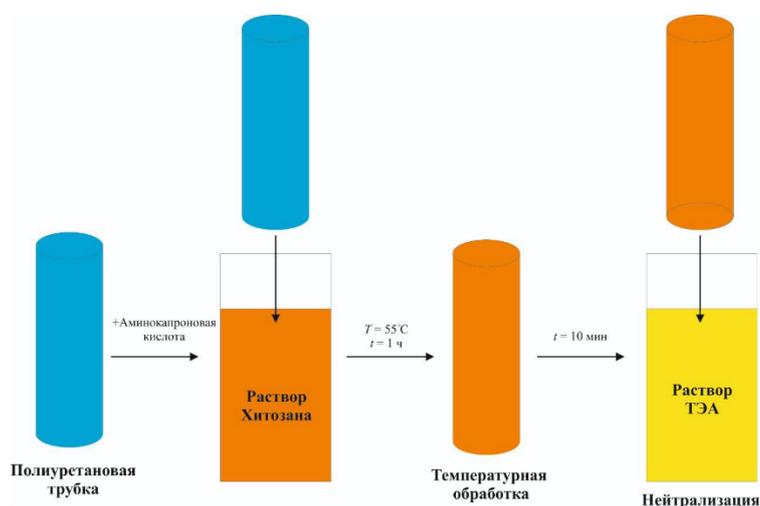


Рисунок 1 — Схема покрытия полиуретановой трубки раствором хитозана.

### 3.2 Оценка условий получения покрытий на основе хитозана

На рисунках представлены фотографии полиуретановой трубки, покрытые пленкой хитозана (рис.2). Покрытие полностью повторяет рельеф трубки и равномерно по толщине всего образца (рис.2 а). Визуально не наблюдается дефектов на всей поверхности, покрытие гладкое и плотное (рис.2 б). Толщина пленки хитозана составляет 100 мкм.

(а)



(б)



Рисунок 2 — Фотографии образцов, покрытых пленкой хитозана и подкрашенных красителем – бриллиантовым зелёным (тетраэтил-4,4-диаминотрифенилметана оксалат).

### 3.3 Изучение гидрофильно-гидрофобных свойств

Гидрофильно-гидрофобные свойства модифицированной системы определяли по методу сидячей капли стандартной жидкости с известным поверхностным натяжением. При исследовании динамического краевого угла капли воды на поверхности полиуретановой трубки, покрытой пленкой хитозана, геометрические параметры, в среднем составляли 3.9 мм – ширина, 1.75 мм – высота и 13.5 мл – объем. Исследование образца, покрытого пленкой хитозана, показало наличие гистерезиса краевого угла  $11^\circ$ , что свидетельствует о низком уровне шероховатости поверхности.

Согласно рассчитанному отношению работы адгезии к когезии установлено, что полярные жидкости хорошо смачивают поверхность как исходной полиуретановой трубки (ПУ), так и покрытой пленкой хитозана (ПУ+ХТЗ).

### **3.3 Оценка сорбционных свойств**

Наблюдается небольшое снижение массы образцов. Кроме того, визуально было отмечено лишь наличие небольших дефектов через 21 сут. выдерживания в модельной среде. По представленным данным можно сделать вывод, что снижению концентрации полимера в растворе приводит к формированию более стабильного покрытия.

Продолжая научные изыскания, были разработаны покрытия с добавками антибиотика. Добавку фосфомицина вводили 3 способами:

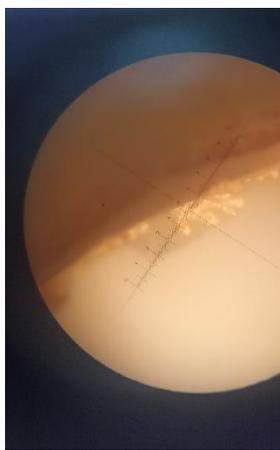
1. Полиуретановые трубки покрывали порошком фосфомицина, после чего погружали в раствор хитозана. Далее методика оставалась без изменений.
2. По второму способу порошок антибиотика наносили на первый слой покрытия.
3. Навеска порошка фосфомицина  $C = 1\%$  добавляли непосредственно при приготовлении раствора хитозана.

### **3.4 Исследования структурных изменений с помощью ИК-спектроскопии**

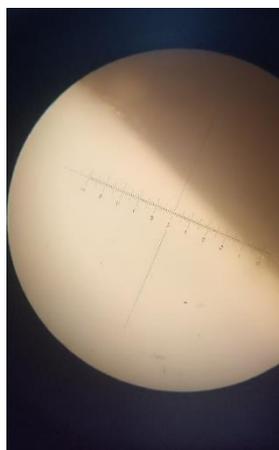
Интенсивность некоторых пиков различается в двух спектрах. Это может быть связано с несколькими причинами: наложение пиков фосфомицина на пики хитозана, изменение полярности связей в хитозане при взаимодействии с фосфомицином.

### 3.6 Исследование антибактериальной активности

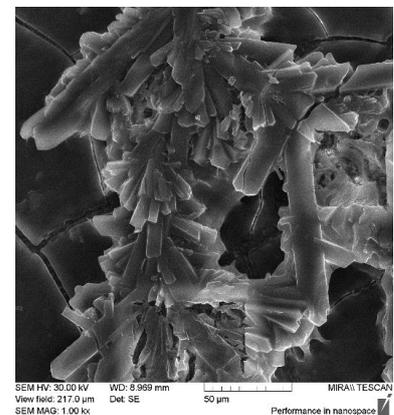
В опытах *in vitro* выявлено, что модификация хитозановым покрытием, приводит к уменьшению инкрустации и образованию биопленки на поверхности стента после выдерживания в моче с патогенными микроорганизмами в течение 14-ти суток, по сравнению со стентом без покрытия. В результате со всех образцов дренажей, содержащих хитозан и антибиотик рост микроорганизмов, не наблюдался. Бактериологическое исследования также не выявило наличие бактериальной флоры на поверхности мочеточника.



(a)



(б)



(в)

Рисунок 3 — Трубки стента исходной (а) и с нанесенным покрытием на основе ХТЗ (б) после 14 суток выдерживания в моче. СЭМ фотография кристаллов соли (в).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан способ покрытия полиуретанового мочеточникового стента микрослоем хитозана без и с включением антибиотика;
2. Показано, что покрытие полностью повторяет рельеф трубки и равномерен по толщине всего образца.
3. Исследование краевого угла смачивания показало, что полярные жидкости хорошо смачивают поверхность, как исходной полиуретановой трубки, так и покрытой пленкой хитозана. Значение гистерезиса краевого угла составило  $11^\circ$ .
4. В опытах *in vitro* выявлено, что модификация хитозанового покрытия без и с добавкой антибиотика способствует снижению инкрустации, образованию биопленки и угнетению бактериальной флоры на поверхности урологических стентов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чепуров А.К. Влияние длительного дренирования верхних мочевых путей мочеточниковыми стентами на функциональные способности почки. / Чепуров А.К., Зенков С.С., Мамаев И.Э., Пронкин Е.А. // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – № 2. – С. 172-172
2. Цуканов А.Ю. Профилактика инкрустации и образования биопленок на поверхности мочеточникового стента. Часть 1/ Цуканов А.Ю., Ахметов Д.С., Новиков А.А., Негров Д.А., Путинцева А.Р. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – №. 3. – С. 176-181.
3. Баклагина, Ю.Г. Полиморфные модификации хитозана / Ю.Г. Баклагина, В.В. Клечковская, С.В. Кононова, В.А. Петрова, Д.Н. Пошина, А.С. Орехов, Ю.А. Скорик // Кристаллография. 2018. – Т. 63, № 3. – С. 341–352
4. Bernkop-Schnürch A. Chitosan-based drug delivery systems / Bernkop-Schnürch A., Dünnhaupt S. // European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics – 2012 – Vol.81 – No3. – P.463-469.
5. Akbar A. Review on Chitosan and its Nanocomposites in Drug Delivery / Akbar A, Shakeel A.A // International Journal of Biological Macromolecules. Elsevier, 2018. – Vol.109 – P. 273-286.
6. Цуканов А.Ю. Профилактика инкрустации и образования биопленок на поверхности мочеточникового стента. Часть 1/ Цуканов А.Ю., Ахметов Д.С., Новиков А.А., Негров Д.А., Путинцева А.Р. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – №. 3. – С. 176-181.
7. Герасимов, А.М. Результаты эндоваскулярного лечения пациентов с рестенозом голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием / А.М. Герасимов, Е.В. Меркулов, А.Н. Самко // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С. 36b.

8. Muzzarelli R.A.A. et al. Chitosan, hyaluronan and chondroitin sulfate in tissue engineering for cartilage regeneration: A review // Carbohydr. Polym. 2012. Vol. 89, № 3. P. 723–739.
9. Fox H.W., Zisman W.A. The spreading of liquids on low energy surfaces. I. polytetrafluoroethylene/ Fox H.W., Zisman W.A. //Journal of Colloid Science. – 1950. – Vol. 5. – No. 6. – P. 514-531