

# Электронный самоликвидирующийся стимулятор восстановления повреждённых тканей на основе PLGA. Опыт США и России

Андрей Кашкаров

Исследователи из Северо-Западного университета в Иллинойсе (США) при содействии нейрохирургов Медицинской школы Вашингтонского университета в Сент-Луисе разработали инновационное биорезорбируемое имплантируемое электронное устройство с беспроводной связью, ускоряющее регенерацию повреждённых тканей и нервных магистралей. Так удалось достичь заживления повреждённого участка нерва. В сфере разработки биоразлагаемых имплантатов, обеспечивающих стимуляцию роста тканей организма малыми импульсами электрического тока, что влияет на сроки восстановления здоровья и качественной жизнедеятельности человека, есть достижения в Томском государственном университете. Полученные с помощью современной электроники результаты имеют большую перспективу для восстановления пациентов не только в отделениях кардиологии и ортопедии, но и терапии, а также в восстановительной медицине в травматологии нервов, разрывов тканей и сухожилий. В спортивной медицине это направление также перспективно, ибо позволит восстанавливаться спортсменам после травм быстрее и качественнее.

## Предпосылки и инновационные разработки из США

Речь идёт о полностью имплантируемом и биорезорбируемом стимуляторе без электродов и источника питания на основе PLGA – биоразлагаемых полимерных материалов на основе сополимера лактида и гликолида. Устройство, внешний вид которого проиллюстрирован рисунком 1, обеспечивает подачу регулярных слабых электрических импульсов – единицы мкА к повреждённому периферическому нерву. Причём биостимулятор-имплантат управляется дистанционным беспроводным способом от расположенного в том же помещении ПК; об этих особенностях поговорим далее.



Рис. 1. Внешний вид гибкого растворяемого имплантата с электронными элементами

«Временные» (саморастворяемые) элементы инженерной технологии, как в рассматриваемом примере, дополняют и в перспективе призваны заменить традиционные фармацевтические методы лечения различных заболеваний у людей. Исследователи называют технологию «биорезорбируемой электронной медициной». Она обеспечивает терапию и лечение в течение клинически значимого периода времени непосредственно в том месте, где необходимо, тем самым снижая побочные эффекты и риски, связанные с типичными постоянными имплантатами или иной амбулаторной терапией. Исследователи из Вашингтонского университета Джон Роджерс, Р. Макьюэн и их коллеги продемонстрировали первое в мире биорезорбируемое электронное устройство — биоразлагаемый имплантат, ускоряющий регенерацию нервов, сведения об этом опубликованы в [2]. Эксперимент проводился на декоративных крысах.

Нейробиологи изучили воздействие биорезорбируемого электронного устройства на крысах с повреждённым седалищным нервом. Установлено, что

нерв посылает сигналы вверх и вниз по конечностям, контролирует подколенные сухожилия и мышцы «голеней» и «ступней» лап. В процессе эксперимента воздействовали на испытуемых электростимуляцией в течение 1 часа в день в разных группах: в течение 1, 3 или 6 дней, наблюдая и сравнивая результаты воздействия с группой крыс, в которой вообще не использовали электрическую стимуляцию; а затем наблюдали за восстановлением грызунов в течение следующих 10 недель. В результате экспериментов обнаружено, что любая (по времени воздействия) электрическая стимуляция лучше, чем никакая, и помогает крысам восстановить мышечную массу, мышечную силу и в целом – активность. Чем больше по времени (при прочих равных условиях) крысы получали электростимуляцию, тем быстрее и качественнее восстанавливались нервные реакции и мышечная сила. При этом неблагоприятных биологических эффектов от электронных устройств и реабсорбции имплантатов не обнаружено. «Мы знаем, что стимуляция организма человека слабыми электрическими токами во время хирургической операции помогает, но как только операция закончена, возможностей для хирургического вмешательства и корректировки уже нет, – сказал соавтор работы доктор PhD Уилсон Рэй, доцент кафедры нейрохирургии, биомедицинской инженерии и ортопедии в Вашингтонском университете, – с помощью электронной системы мы показали, что электрическая стимуляция, проводимая по расписанию, может ускорить восстановление нервов». Действительно, после хирургического вмешательства и в процессе восстановления в стационаре очень важным является восстановление сил и энергии пациента, что прямо связано с наращиванием мышечной и нервной ткани, когда причиной или следствием болезни стало их повреждение, разрыв или атрофия (отмирание).



Рис. 2. Иллюстрация вживляемого имплантата перед хирургической операцией

Беспроводное устройство размером с монету и толщиной с лист бумаги работает автономно около 2 недель, прежде чем естественным образом растворится – впитается в тело. Причём время «разложения» можно «программировать» на этапе создания электронного имплантата путём корректировки толщины материала. Иллюстрация того, как PLGA растворяется в живом организме под воздействием температуры человека, представлена в [2]. О том, как работают электронные кардиостимуляторы на основе имплантатов, рассказано в [3]. А на рис. 2 представлен вид вживляемого имплантата перед хирургической операцией.

Отличительная особенность разработки в том, что инженерная биосистема обеспечивает активную терапевтическую функцию в программируемом дозированном формате, а затем естественным образом бесследно исчезает в организме. Ведение электрической стимуляции в процессе и после операции для облегчения восстановления организма пациента в случаях, требующих хирургического вмешательства, пока является нестандартной практикой. Однако ранее врачам не хватало безопасных технических средств (разработок) для непрерывного обеспечения полного цикла восстановления и заживления. Иллюстрация накладываемого на поражённый участок ткани имплантата представлена на рис. 3.

На рис. 3 помечены приёмная антенна имплантата с дистанционным

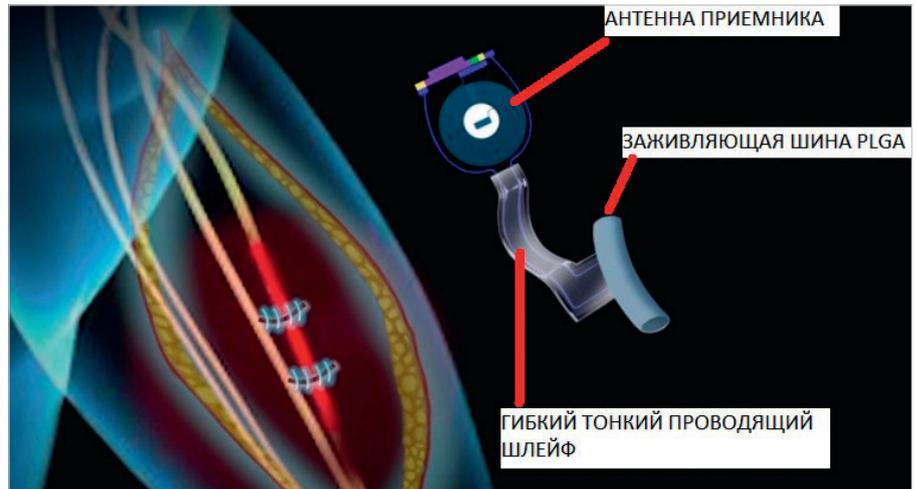


Рис. 3. Иллюстрация накладываемого на поражённый участок ткани имплантата – электронного стимулятора

управлением, гибкая соединительная проводящая шина на плёнке и адаптированная к живым тканям человека трубка-шлейф, созданная по специальной технологии PLGA.

Костные ткани не только обеспечивают «механическую» основу, но и служат хранилищем кальция. Регенерация критических костных дефектов, вызванных травмами, переломами и опухолями, довольно сильно ограничена из-за проблем, связанных с типичными методами аутогенной и аллогенной костной пластики. Поэтому в ортопедии растёт спрос на альтернативные материалы: керамику, полимеры, металлы, органические заменители костей. Каркасы должны обеспечивать временную поддержку клеток, стимулировать их разделение и пролиферацию для образования новых тканей. Идеальный каркас должен безопасно разрушаться в организме, когда поддержка больше не нужна – быть биосовместимым, механически прочным и безвредным для тканей, иметь требуемую пористую структуру [5]. Науке и ранее были известны разные типы биоразлагаемых устройств с широким спектром возможностей. Импульсом для создания описанной перспективной разработки послужили, как это нередко бывает, новые достижения в смежных дисциплинах. Установление пользы терапии на основе электро-стимуляции для ускорения заживления ран явилось этим толчком. Таким образом, спроектировано тонкое гибкое устройство, которое оборачивается вокруг повреждённого нерва и подаёт электрические импульсы в выбранные моменты времени в течение нескольких дней, прежде чем безвредно разло-

жится в живом организме. Устройство питается и управляется по беспроводной сети с помощью передатчика вне тела, действующего по тому же принципу, как и «коврик для зарядки» сотового телефона. Дистанция уверенной связи между компьютерным устройством управления и имплантатом пока ограничивается 10 метрами.

Причём если благодаря способности к биологическому разложению и биосовместимости технология производства сополимеров используется в медицинской практике, то воздействие импульсами малого тока в сочетании с сополимерами является своеобразным ноу-хау. Биоразлагаемые материалы находят широкое применение в терапии: производство вакцин, новых лекарственных препаратов и способов доставки субстанций, в тканевой инженерии, ортопедии, урологии, гинекологии, стоматологии. Подобные системы разрабатываются и для кардиостимуляторов. Базовые полимеры, используемые в биомедицине, в ограниченном количестве производятся и в России:

- полигидроксиалканоаты (PHA);
- полимолочная кислота (PLA), полигликолевая кислота (PGA) и их сочетание – PLGA (полилактидгликолид);
- полисахариды (крахмал, целлюлоза, гуаровая камедь).

### Российские реалии

В Томском государственном университете (НИ ТГУ) продолжают результативные исследования в области синтеза и очистки мономеров, участвующих в получении ценных биodeградируемых полимеров. С 2021 года проводились клинические испытания,

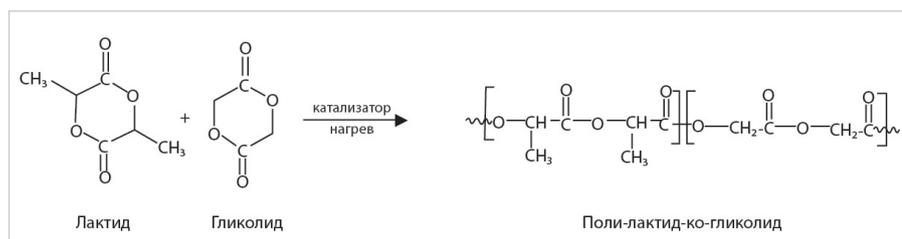


Рис. 4. Иллюстрация (схема) химического распада PLGA на основе сополимера лактида и гликолида

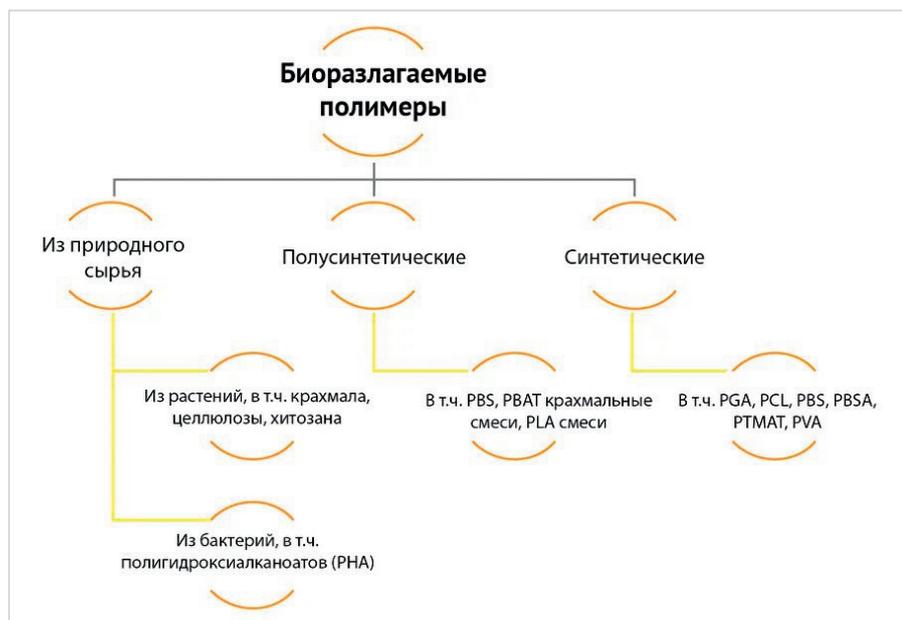


Рис. 5. Классификация биополимеров

основная фаза которых теперь завершена. Одним из возможных вариантов применения биоразлагаемых полимерных материалов на основе PLGA является производство на базе российского сырья и по отечественной технологии хирургических рассасывающихся шовных нитей. Практическое применение PLGA можно условно разделить на три сегмента: системы доставки лекарств с контролируемым высвобождением, биоразлагаемые ортопедические импланты и шовные материалы. Так, полилактидгликолид синтезируется путём сополимеризации двух различных мономеров, циклических димеров гликолевой кислоты и молочной кислоты. Полимеры могут быть синтезированы с помощью катализаторов, в составе которых II-этилгексаноат олова, алкоксиды олова или изопропоксид алюминия. Как биосовместимый и биоразлагаемый полимер, PLGA подходит для производства имплантатов: пластин, протекторов и пинов, медленно рассасывающихся в организме в течение 2-4 лет [5], [6]. Инновация в том, что теперь созданы PLGA, которые рассасываются в течение 10 дней

и менее. Иллюстрация распада плёнок PLGA на основе сополимера лактида и гликолида представлена на рис. 4.

PLGA обладают вариативностью условий разложения в зависимости от жёсткости среды (pH), температуры, ферментативного или неферментативного действия микроорганизмов, окисления, восстановления. Это важный компонент в перспективных разработках систем контролируемой доставки биологических пептидов и малых интерферирующих РНК, с которыми связывают изменение парадигмы в лечении сложных заболеваний. PLGA можно разделить на 3 основные группы [5]. Классификация биополимеров представлена на рис. 5.

В целом технология получила название PULSED (Particles Uniformly Liquified and Sealed to Encapsulate Drugs – инкапсуляция лекарственных средств в равномерно рассасывающихся частицах). Частицы действующего вещества достаточно малы для введения в организм пациента стандартными иглами для подкожных инъекций. Поэтому разработчики использовали высокоточную 3D-печать для создания массива из

более чем 300 нетоксичных биоразлагаемых наноцилиндров, изготовленных из PLGA — биосовместимого полимера, широко используемого в клинической медицине. Идея, что посредством регулировки состава вещества можно влиять на активность высвобождения инкапсулированного препарата в течение определённого временного интервала — от 10 дней до 5 недель, была успешно апробирована. С другой стороны, важно избежать слишком быстрого высвобождения лекарственного препарата. Исследователи совершенствуют технологию в направлении дополнительной модификации наночастиц таким образом, чтобы довести время выведения лекарства до 6 месяцев. Это позволит увеличить эффективность продолжительной терапии, требующей строгого соблюдения назначенного врачом курса. Технологию используют и для адресной доставки препарата, к примеру, точно в зону злокачественного образования. В данном случае частицы остаются там, где они введены, до тех пор, пока не растворятся и не высвободят лекарство [1].

### Экономические выкладки и перспективы

Глобальный рынок хирургических шовных устройств (нить с иглой) по прогнозам составит 4,86 млрд USD к 2024 г. с динамикой роста в среднем на 5% в год в ближайшие 2 года. Пока отечественный рынок представлен лишь импортными продуктами ввиду отсутствия производства полимеров на территории страны, импорт шовных нитей и ортопедических имплантатов в Россию только на основе PLGA в 2022 году составил 722,57 кг на сумму более 45 млн рублей. На этом фоне мировой рынок PLGA показывает рост со среднегодовым увеличением примерно на 13% до 2028 года и прогнозируемо достигнет 91 млн USD в 2024 году по сравнению с 44 млн USD в 2020 году. Из этой тенденции видно, насколько медицинская электроника в сочетании с инновационными биоматериалами развивается и востребована в условно сравниваемых странах.

### Перспективы применения растворяемых в организме устройств

Ранее не было чёткого и валидного понимания, что длительная стимуляция имплантатом безопасна для живого организма. С появлением новой тех-

нологии можно выбрать оптимальные временные рамки до момента безопасного разложения в организме имплантата, что будет способствовать индивидуальному медицинскому подходу к пациенту, обоснованному задачей быстрого и качественного выздоровления. Зависимость времени воздействия электростимуляцией (с помощью имплантата) на живой организм и фактического терапевтического эффекта при этом – решаемая проблематика будущих исследований. Изменяя состав и толщину материалов в устройстве, можно контролировать точное количество дней, в течение которых имплантат остаётся функциональным, прежде чем будет поглощён организмом. Разработанные имплантаты могут подавать электрические импульсы в течение нескольких недель, прежде чем безопасно самоликвидируются [6]. Весьма важно, что способность устройства разлагаться в организме заменяет операцию по удалению небioresорбляемого устройства, тем самым устраняя дополнительный медицинский риск угрозы жизни для пациента при хирургическом вмешательстве. Исследование показало, что устройство может работать как временный кардиостимулятор и как полез-

ный имплантат даже для спинного мозга и других органов человеческого тела, там, где это признано медицински обоснованным. В перспективе предполагаются улучшения качества восстановления здоровья и работоспособности, выходящие за рамки только периферической нервной системы. Идея «переходных» электронных устройств была предметом глубокого исследования учёных в течение декады лет. В некотором смысле результативный опыт – грандиозный прорыв в материаловедении. С новыми разработками биомедицинской электронной инженерии и нейрохирургии материалы, устройства, подходы к изготовлению, инженерные концепции системного уровня для использования в области здравоохранения приобрели новый импульс и смысл продления человеческой жизни, повышения её качества с помощью современных электронных устройств, что является важнейшей актуальной проблемой для всех живущих в мире людей.

### Литература

1. Choi Y.S., Koo J., Rogers J.A. Inorganic materials for transient electronics in biomedical applications. MRS Bull. 45, 103–112 (2020).

2. Choi Y.C., In P.T., Pheniger A. Fully implantable and bioresorbable cardiac pacemakers without leads or batteries // Nature Biotechnology. 06/2022 // URL: <https://www.nature.com/articles/s41587-021-00948-x>, <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00948-x>.

3. First-ever transient pacemaker harmlessly dissolves in body. Northwestern University // URL: <https://news.northwestern.edu/stories/2021/06/first-ever-transient-pacemaker-harmlessly-dissolves-in-body/>.

4. Биоразлагаемые полимеры в медицине // URL: [https://ect-center.com/blog/biopolymers\\_for\\_medical\\_materials](https://ect-center.com/blog/biopolymers_for_medical_materials).

5. Будущее за имплантатами на основе биорезорбируемых композиционных материалов // URL: [https://research.spbstu.ru/news/budushee\\_za\\_implantatami\\_na\\_osnove\\_biorozorbiруемых\\_kompozicionnyh\\_materialov](https://research.spbstu.ru/news/budushee_za_implantatami_na_osnove_biorozorbiруемых_kompozicionnyh_materialov).

6. В России создали материал для 3D-печати биоразлагаемых имплантатов // URL: <https://www.ixbt.com/news/2022/10/07/v-rossii-sozdali-material-dlja-3dpechati-biorazlagaemyh-implantatov.html>.





IF/RF & Microwave Design  
**advantex**  
WWW.ADVANTEX.RU

**РАЗРАБОТАНО  
И ПРОИЗВЕДЕНО  
В РОССИИ**



**ШИРОКОПОЛОСНЫЕ  
СИНТЕЗАТОРЫ ЧАСТОТ**  
с непрерывным шагом до 21 ГГц  
и контрольно-измерительные приборы

ЭЛЕКТРОННЫЙ  
КАТАЛОГ



+7(495) 721-4774 • info@advantex.ru  
Москва, ул. Красноказарменная, д.13, стр. 1

Реклама