

Получение полимерных биоматериалов с использованием радиационно-химических методов

В.Я.Кабанов

*Институт физической химии Российской академии наук
117915 Москва, Ленинский просп., 31, факс (095) 335–1778*

Систематизированы и обобщены результаты использования методов радиационной химии для получения полимерных биоматериалов. Указаны особенности этих методов, их достоинства и недостатки. Рассмотрены свойства полимерных биоматериалов, приготовленных с использованием ионизирующего излучения. Особое внимание уделено работам, выполненным в последние 10–15 лет.
Библиография — 492 ссылки.

Оглавление

I. Введение	861
II. Получение гемосовместимых полимерных материалов	861
III. Получение специальных сорбентов	871
IV. Получение полимерных носителей лекарственных препаратов	872
V. Иммобилизация биологически активных веществ	873
VI. Использование радиационного сшивания для получения полимерных биоматериалов	888
VII. Заключение	889

I. Введение

Под полимерными биоматериалами обычно понимают полимерные материалы и изделия из них, которые используются в медицине или биотехнологии. Такие материалы часто получают путем целенаправленного модифицирования хорошо известных полимеров. За последние годы значительно возросли ассортимент, масштабы производства и значение биоматериалов.

Проблемам их получения, свойствам и областям применения посвящен ряд обзоров и монографий (см., например,^{1–6}).

Радиационно-химическая технология в настоящее время стала одним из эффективных способов получения полимерных биоматериалов. Работы по использованию радиационно-химических методов для синтеза полимерных биоматериалов проводятся в следующих направлениях: радиационное модифицирование различных полимеров и изделий из них с целью получения гемосовместимых (длительно работающих в контакте с кровью) полимеров, полимерных сорбентов, сосудистых протезов и т.д.; иммобилизация различных биологически активных веществ (БАВ) (ферменты, лекарства и т.д.) в полимерные матрицы с использованием радиационной полимеризации; радиационно-химический синтез полимеров-носителей лекарственных препаратов; радиационное сшивание полимеров с целью получения механически прочных гидрогелей (носители БАВ, перевязочные материалы, глазные линзы и т.д.).

В.Я.Кабанов. Доктор химических наук, главный научный сотрудник ИФХ РАН. Телефон: (095) 335–2002.

Область научных интересов: радиационная химия полимеров, радиационное модифицирование, полимерные биоматериалы.

Дата поступления 4 января 1997 г.

Преимуществом радиационно-химических методов получения полимерных биоматериалов по сравнению с традиционными является чистота материалов (нет необходимости добавлять дополнительные ингредиенты при синтезе), возможность проведения процессов при пониженных температурах и легкость регулирования скорости процессов путем изменения мощности дозы излучения. Достоинством радиационно-химических методов является также то, что биоматериалы в некоторых случаях можно стерилизовать на тех же источниках ионизирующих излучений, которые уже были использованы для их получения. Необходимо отметить, что в большинстве случаев для получения полимерных биоматериалов требуются небольшие дозы излучения, как правило, не превышающие 30 кГр, что позволяет использовать источники излучений невысокой мощности.

Недостатком радиационно-химических методов является необходимость применения, как правило, сравнительно дорогостоящих и сложных в эксплуатации источников γ -излучения и электронных ускорителей.

Механизм радиационно-химических процессов, устройства, дозиметрия и способы работы на источниках ионизирующих излучений подробно описаны в ряде монографий (см., например,^{7,8}). В данном обзоре эти вопросы не рассматриваются.

II. Получение гемосовместимых полимерных материалов

Получение гемосовместимых полимерных материалов — весьма сложная проблема. При контакте полимеров с кровью инициируются биохимические реакции, вызывающие изменение физиологических функций крови, «запускается» свертывающая система крови с последующим тромбообразованием на поверхности полимера. Рассмотрению механизмов тромбообразования на поверхности полимеров посвящены обзорные работы^{9–15}. Важными факто-

рами, повышающими гемосовместимость полимеров, являются такие их свойства, как минимальная способность к адгезии и агрегации тромбоцитов, отсутствие активации контактных факторов свертывания крови, участие в реакции лизиса образующегося тромба и селективная способность к адсорбции белков плазмы крови. Согласно современным представлениям, первой стадией при контакте полимера с кровью является быстрая сорбция белков из плазмы крови. Природа и конформационное состояние белка определяют последующие биохимические реакции.

Проблемы сорбции белков на различных полимерных поверхностях рассматривались в многочисленных исследованиях (см., например, ^{1, 16, 17}). Целый ряд данных указывает, что для повышения гемосовместимости полимеров необходимо создание полимерных поверхностей с селективной сорбцией альбумина из плазмы крови. Важное значение имеет конформация макромолекулы альбумина на поверхности полимера. К сожалению, в настоящее время уровень наших знаний не позволяет достаточно эффективно прогнозировать природу и свойства полимерной поверхности, полностью удовлетворяющей требованию гемосовместимости.

Из изложенного ясно, что для получения гемосовместимых материалов поверхность полимеров необходимо модифицировать. При разработке методов модифицирования руководствуются (до некоторой степени) следующими эмпирическими правилами.

1. Создание полимеров с поверхностями, обладающими пониженной адсорбционной способностью по отношению к белкам и по своей природе близкой к естественной среде организма. В основном это гидрогелевые поверхности. В работе ¹⁷ допускается, что для гемосовместимых материалов необходимо как попарное приблизительное равенство средних дисперсионных и полярных составляющих свободной поверхностной энергии крови и материалов, так и попарная близость распределения указанных энергетических параметров.

2. Создание полимерных поверхностей с определенной доменной структурой (полиуретаны).

3. Создание полимерных материалов с углеродной поверхностью.

4. Создание поверхностей, по своей природе моделирующих антикоагулянты крови (введение в поверхностные слои полимеров сульфо- и карбоксильных групп, создание отрицательного заряда на поверхности полимеров). Чаще всего стараются получить гепариноподобную [†] поверхность, так как широко распространенный метод получения гемосовместимых материалов путем введения гепарина имеет ряд недостатков, обусловленных частичной утратой активности гепарина при ковалентной иммобилизации, его слабой антикомplementной активностью и биодеструкцией в организме.

5. Введение в поверхностные гидрогелевые слои физиологически активных веществ (антикоагулянты крови, ферменты и т.д.), взаимодействующих с компонентами крови и приостанавливающих процесс тромбообразования.

При выборе метода модифицирования поверхности полимеров необходимо учитывать, что основные физико-механические показатели исходного полимера не должны существенно измениться. Одним из методов модифицирования полимеров является радиационная прививочная полимеризация. Она основана на иницировании роста привитых цепей на различных полимерах за счет активных центров (радикалы или ионы), которые образуются в основном полимере под действием ионизирующего излучения.

Различным проблемам радиационной прививочной полимеризации и способам ее проведения посвящен ряд обзорных статей. ^{7, 18–22} Достоинствами ее как метода модифицирования полимерных материалов с целью повышения их гемосовместимости являются, во-первых, высокая универсаль-

ность, позволяющая в широком диапазоне температур модифицировать полимерные материалы любой химической природы и произвольной формы (шовный материал, катетеры, трубки, таблетки, порошки, трансплантаты, бусинки и т.д.). Это объясняется тем, что под действием ионизирующего излучения активные центры, инициирующие полимеризацию, возникают в полимерах любой химической природы. Во-вторых, возможность создания на поверхности полимеров модифицированных слоев различной толщины, от поверхностных до приповерхностных слоев толщиной несколько микрометров. Толщина слоя зависит от условий проведения прививочной полимеризации — мощности дозы, выбора растворителя для мономера и т.д. При этом модифицированный слой прочно связан с подложкой и не отмывается при контакте со средой живого организма.

Изложенные выше предпосылки обусловили достаточно широкое распространение радиационной прививочной полимеризации для решения проблем, связанных с повышением гемосовместимости различных полимерных материалов и изделий из них.

Опубликованы результаты многочисленных работ, в которых данный метод модифицирования полимеров использовали с целью повышения их гемосовместимости. Основной задачей таких исследований было создание полимеров с функционализированной поверхностью, определенными гидрофильно-гидрофобными свойствами и отрицательным зарядом на поверхности. ^{23–25} Значительное количество работ выполнено по модифицированию различных полимеров с использованием высокогидрофильных мономеров, таких как *N*-винилпирролидон, 2-гидроксиэтилметакрилат, акриламид и его производные. ^{54–72} В ряде исследований ^{73–87} для модификации брали достаточно сложные сополимеры, а также полимерные сосудистые протезы, в основном из полиуретанов, полиэфиров и натурального каучука. ^{88–118}

В табл. 1 приведены данные по использованию метода радиационной прививочной полимеризации для модифицирования полимеров. Радиационную прививочную полимеризацию в большинстве случаев осуществляли прямым методом из водно-спиртовых растворов при небольших дозах облучения. В некоторых случаях, особенно при прививке акриламида, применяли метод с предоблучением. ⁴¹

В результате проведенных работ получены разнообразные модифицированные полимерные материалы с гидрогелевыми поверхностями. Эти материалы достаточно прочны, обладают высокой набухаемостью в воде, мягкостью и повышенной диффузией биомacroмолекул. Полимерные гидрогели, полученные радиационно-химическими методами, испытаны на гемосовместимость в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на обезьянах, овцах и собаках. В обобщенном виде испытания на гемосовместимость радиационно-привитых полимерных гидрогелей показали следующее: с повышением содержания воды от 15 до 85% происходит уменьшение сорбции белков и повышается скорость десорбции, на гидрогелях имеет место тромбообразование, но связь тромбов с гидрогелевой поверхностью заметно ослаблена по сравнению с их связью с немодифицированными полимерами. Существенно важным является значительное понижение поверхностного натяжения между гидрогелем и водным раствором. Гидрогелевое покрытие на полимерах должно быть приготовлено из очень чистых мономеров. Например, незначительная примесь метакриловой кислоты в гидроксиэтилметакрилате значительно ухудшает качество гидрогелевого покрытия и его гемосовместимые свойства. ⁹³

Интересные результаты были получены при изучении радиационно привитых на полиэтилен (ПЭ) сополимеров гидроксиэтилметакрилата (гидрофильный мономер) с этилметакрилатом (гидрофобный мономер).

При низком содержании воды (~10%) указанные привитые сополимеры характеризовались неожиданно низкими

[†] Гепарин (полисахарид) — антикоагулянт крови.

Таблица 1. Радиационная прививочная полимеризация мономеров к различным полимерам с целью регулирования гемосовместимости.

Мономер	Условия проведения радиационной прививочной полимеризации	Примечание	Ссылки
<i>Полимер — полиэтилен</i>			
Акриловая кислота	Пострадиационная прививка	Изучена адсорбция противоопухолевых препаратов на адсорбентах с привитой полиакриловой кислотой	29
	Прямая прививка из водной фазы	Подробно изучены гидрофильные свойства поверхности	96, 97
	То же	Обработка поверхности тионилхлоридом. Получена модифицированная поверхность с хлорангидридными группами. Присоединение смеси БАВ, выделенных из слюнных желез пиявок, на поверхность полимеров, по реакции ацилирования с использованием хлорангидридных групп	90
Хлорангидрид акриловой кислоты	Прямая прививка из паровой фазы		23, 26
Акриловая кислота, акролеин. Смесь мономеров	Прямая прививка из жидкой фазы	Сульфирование привитого сополимера	31
Акриламид	Прививка по методу предоблучения из водных и ацетоновых растворов	Амидные группы привитого полиакриламида превращались в аминогруппы. Гепарин связывался с аминогруппами. Испытания <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> .	27
	То же	Использованы трубки из полимера. Испытания <i>in vivo</i>	28
	Прямая прививка из раствора	Изучена поверхность модифицированного полимера	33
	Прививка по методу предоблучения на свободных радикалах		100
	Использованы различные способы прививки, включая прививку из паровой фазы		107
Акриламид, <i>N,N</i> -метиленбисакриламид	Прямая прививка из 10%-го водно-спиртового раствора в присутствии Fe^{2+}		24
Аллиламин	Прямая прививка в присутствии фосфорной кислоты	Фосфорная кислота увеличивает выход привитого полимера	25
Хлорид диаллилдиметиламмония, стирол-сульфонат натрия	Прямая прививка		35
2-Гидроксиэтилметакрилат, этилметакрилат. Смесь мономеров	Прямая прививка из водно-метанольной смеси при малых мощностях доз	Получены поверхности с различной гидрофильностью	30, 37
4-Винилпиридин + диэтиламиноэтилметакрилат; 4-винилпиридин + метилметакрилат; 4-винилпиридин + метакриловая кислота	Прямая прививка мономеров из паровой фазы	Алкилирование привитого сополимера	32
<i>N</i> -Винилпирролидон	Прививка из жидкой фазы по методу предоблучения		36
Метилакрилат	Прямая прививка из водно-ацетоновой смеси	Гидразидирование привитых сополимеров	59
Стирол	Прямая прививка	Введение сульфонатных и сульфамидных групп. Испытания <i>in vitro</i>	48
Гидроксиэтилметакрилат, гидроксиэтилметакрилат + этилметакрилат	Прямая прививка из жидкой фазы	Изучена структура поверхности с помощью электронной микроскопии	93
Гидроксиэтилметакрилат, <i>N</i> -винилпирролидон	То же		106

Таблица 1 (продолжение).

Мономер	Условия проведения радиационной прививочной полимеризации	Примечание	Ссылки
<i>Полимеры — полиэтилен, силиконовый каучук</i>			
2-Гидроксиэтил- метакрилат, акриламид	Прямая прививка из жидкой фазы	Изучено состояние воды методами ДСК и ЭСХА	94, 95
<i>Полимер — полипропилен</i>			
2-Гидроксиэтилмет- акрилат	Прямая прививка из 20%-го раствора мономера	При дозе 5 кГр наблюдается максимум прививки	39
	Прививка по методу предоблучения	Гидрофилизация шовного материала из полипропилена	98
Смеси мономеров: <i>N</i> -винилпирролидон + акриловая кислота; винилацетат + котоновая кислота	Прямая прививка	В модифицированном полимере полиакриловая кислота частично нейтрализована щелочью	40
Акриламид	Пострадиационная прививка после облучения полимера в вакууме		41
<i>Полимеры — полиэтилен, полипропилен, полиэферы, поли-4-метилпентен, поливинилтриметилсилан</i>			
Акриловая кислота, метакриловая кислота, 4-винилпирдин	Прививка из паровой фазы	Изучено образование на поверхности полимеров полиэлектролитных комплексов	34
<i>Полимеры — полиэтилен, полипропилен, полиамиды, полиуретаны и т.д.</i>			
<i>N</i> -Винил- <i>N</i> -метилацет- амид	Прямая прививка из жидкой фазы	Свойства поверхности модифицированных полимеров охарактеризованы величиной критического поверхностного натяжения. Для модифицирования использованы полимерные трубки	89
<i>Полимеры — полиэтилен, полипропилен</i>			
Хлористый винилиден	Прямая прививка из газовой фазы	Модифицированы различные изделия из полимеров. Дегидрохлорирование полученных материалов	101 – 104
<i>Полимер — этиленпропиленовый каучук</i>			
2-Гидроксиэтилмет- акрилат, <i>N,N'</i> -диме- тилакриламид, <i>N',N</i> -ди- метиламиноэтилмет- акрилат	Прямая прививка из водной среды в присутствии иона Cu ²⁺		70
Акриламид, <i>N</i> -винил- пирролидон, 2-гидрок- сиэтилметакрилат	Прямая прививка из водного раствора мономера	Исследована морфология поверхности и изучено влияние O ₂ на прививку	71
Пятнадцать различных виниловых мономеров	Прямая прививка из жидкой фазы	Изучена прививка на пленку, трубки и волокна. Исследованы свойства поверхности	42
<i>Полимер — сополимер этилена и пропилена</i>			
<i>N</i> -Винилпирролидон, 2-гидроксиэтилметакри- лат, акриламид	Прямая прививка из жидкой фазы		86
<i>Полимеры — полиолефины</i>			
Пятнадцать различных виниловых мономеров	Использованы различные методы прививки		42
Макромомомеры	Прямая прививка	Обзор работ по прививке макромомомеров. Макромомомеры получены по реакции ацилирования аминогрупп в ферментах или гепарина с использованием хлорангида акриловой кислоты	91

Таблица 1 (продолжение).

Мономер	Условия проведения радиационной прививочной полимеризации	Примечание	Ссылки
<i>Полимер — политетрафторэтилен</i>			
Хлорангидрид акриловой кислоты	Прямая прививка из газовой фазы мономера		23
<i>N,N</i> -Диметилакриламид	Прямая прививка из жидкой фазы	Изучено влияние на прививку мощности дозы, растворителя и температуры	45
Акриламид	Прививка по методу предоблучения	Поверхность полимеров изучена методами ЭСХА и растровой электронной микроскопии	46
<i>трет</i> -Бутилкротонат + метилакрилат + этиленсульфоновая кислота	Прямая прививка из жидкой фазы	Изучена прививочная полимеризация смеси мономеров. Исследовано влияние привитого полимера на гемосовместимость	47
Метилметакрилат	Прямая прививка из жидкой фазы	Модифицирование сосудистых протезов	49
Стирол	То же	Привитые цепи нитровались, нитрогруппы восстанавливались до аминогрупп	43
<i>Полимеры — политетрафторэтилен, сополимер тетрафторэтилена и этилена</i>			
<i>N,N</i> -Диметилакриламид	Прямая прививка при различных мощностях доз		50
<i>Полимер — сополимер тетрафторэтилена и пропилена</i>			
<i>N,N</i> -Диметилакриламид	Прямая прививка из жидкой фазы	Изучено влияние растворителей на прививку	76
<i>Полимер — поливинилфторид</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат, винилацетат, акриловая кислота, <i>N</i> -винилпирролидон, 4-винилпиридин, акриламид, винилкарбонат	Прививка по методу предоблучения из жидкой фазы мономера. Облучение на электронном ускорителе	Изучена кинетика прививочной полимеризации	51
<i>Полимер — поли(винилиденфторидгексафторпропилен)</i>			
Стирол	Прививка по методу предоблучения. Облучение ускоренными тяжелыми ионами	Функционализация привитых цепей. Модифицирование сосудистых протезов	62
<i>Полимеры — поливинилиденфторид, сополимер гексафторпропилена и винилиденфторида</i>			
Стирол	Прививка по методу предоблучения. Облучение ускоренными тяжелыми ионами	Введение сульфогрупп. Получение гепариноподобной поверхности	87
<i>Полимеры — кремнийорганические полимеры</i>			
<i>N</i> -Винилпирролидон	Прямая прививка из раствора мономера в метаноле или толуоле	Прививка на трубки из силиконового каучука	52, 58
	Прямая прививка из жидкой фазы	Обзор работ по радиационной прививке <i>N</i> -винилпирролидона	60
<i>N</i> -Винилпирролидон, 2-гидроксиэтилметакрилат. Смесь мономеров	Прямая прививка из водного раствора мономера в присутствии ионов Cu^{2+}	Изучено влияние Cu^{2+} на распределение привитого слоя и величину прививки	57
	Прямая прививка из 2%-го раствора мономера в воде	Изучено влияние дозы облучения на прививку и набухание модифицированных полимеров в воде	53
<i>N</i> -Винилпирролидон, смесь <i>N</i> -винилпирролидона и 2-гидроксиэтилметакрилата	Прямая прививка из водного раствора мономеров		63
2-Гидроксиэтилметакрилат	Прямая прививка		64
Различные гидрофильные мономеры	Прививка из водного раствора		67

Таблица 1 (продолжение).

Мономер	Условия проведения радиационной прививочной полимеризации	Примечание	Ссылки
<i>Полимеры — кремнийорганические полимеры</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат, этилакрилат. Смесь мономеров	Прямая прививка из водно-метанольной смеси	Скорость прививки существенно зависит от соотношения вода : мономер	54
2-Гидроксиэтилметакрилат, этилметакрилат. Смесь мономеров	Прямая прививка из жидкой фазы	Прививка отдельно каждого мономера и смеси мономеров. Поверхность полимеров изучена с помощью сканирующей электронной микроскопии	56
Акриламид	Прямая прививка из жидкой фазы в присутствии ионов Cu^{2+}		55
	Прямая прививка	Прививка на силиконовый каучук. Изучены срезы пленок методом сканирующей электронной микроскопии	38
<i>Полимер — полиуретан, силиконовый каучук</i>			
Акриламид	Прямая прививка из жидкой фазы	Изучены срезы пленок и набухание полимеров в воде	38
N-Винилпирролидон	То же	Прививка на трубки из полимеров. Испытания на гемосовместимость <i>in vivo</i> (овцы)	69
<i>Полимер — сегментированный полиуретан</i>			
N-Винилпирролидон	Прямая прививка из раствора мономера в воде	Изучено влияние степени набухания и температуры на прививку	75
2-Гидроксиэтилметакрилат	Прямая прививка в набухом состоянии	Изучено влияние степени набухания и дозы облучения на прививку	74
<i>Полимер — полиэфируретан</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат	Прямая прививка из водно-этанольной смеси	Получены модифицированные сосудистые протезы. Изучено набухание модифицированных полимеров	72
<i>Полимер — полиуретанполиэфир, продукт Upjohn — Polymer</i>			
N-Винилпирролидон	Прямая прививка из раствора мономера в воде, бензоле, толуоле и фреоне	Изучено влияние температуры на прививку и распределение привитого полимера по сечению. Прививку проводили на трубки	77
<i>Полимер — полиуретан</i>			
2,3-Эпоксипропилметакрилат, акриламид, 2-гидроксиэтилметакрилат	Прямая прививка из жидкой фазы	Изучено влияние растворителей на прививку. Наилучший растворитель — ацетон	73
Мономеры с сульфидными группами	То же	Изучена гемосовместимость <i>in vivo</i> (собаки)	105
<i>Полимер — полиамид-6</i>			
Различные мономеры	Прямая прививка из жидкой фазы	Прививка осуществлена из растворителей с определенным параметром растворимости. Модифицирование полиамидных бусинок. Получение новых адсорбентов	61
2-Гидроксиэтилметакрилат, глицидилметакрилат	То же	Прививка на бусинки полимера. Полученные модифицированные бусинки использованы как среды для аффинной хроматографии	84
<i>Полимер — поли[бис(трифторэтоксифосфазен)]</i>			
N-Винилпирролидон	Прямая прививка из водного раствора мономера		67
<i>Полимеры — полифосфазены</i>			
N-Винилпирролидон	Прямая прививка из водного раствора мономера	Гепаринизация. Испытания <i>in vivo</i>	68
<i>Полимер — натуральный каучук</i>			
N,N-Диметилакриламид	Прямая прививка из раствора мономера в CCl_4		99
	Прививка по методу предоблучения за счет распада гидроперекисных групп		108

Таблица 1 (окончание).

Мономер	Условия проведения радиационной прививочной полимеризации	Примечание	Ссылки
<i>Полимер — натуральный каучук</i>			
<i>N,N</i> -Диметиламиноэтил-метакрилат	Прямая прививка из раствора мономера в CCl ₄	Прививка на трубки из полимера	92
<i>Полимер — натуральная кожа</i>			
Бутилметакрилат, стирол, метилметакрилат	Прямая прививка	Обзор работ ученых Польши по радиационной химии	81
<i>Полимеры — поливиниловый спирт, полиамид-6</i>			
Акриламид, <i>N</i> -винилпирролидон, гидроксизтилметакрилат, 2-диметиламиноэтилметакрилат	Прямая прививка из водного раствора в присутствии добавок формамида и тетрагидрофурана	Адсорбенты для аффинной хроматографии	44
<i>Полимер — полиэтиленгликольдиметакрилат</i>			
Гидроксигексилметакрилат	Прямая прививка	Изучена адсорбция γ -глобулина на полученных полимерах	66
<i>Полимеры — полистирол, полиэфир</i>			
<i>N</i> -Винилпирролидон, 2-гидроксизтилметакрилат	Прямая прививка из жидкой фазы	Гидрофилизация изделий из полистирола для иммунодиагностики. Модифицирование сосудистых протезов из полиэфира с целью повышения гемосовместимости	78
<i>Полимер — полистирол</i>			
<i>N</i> -Изопропилакриламид	Прямая прививка	Переход от гидрофильной к гидрофобной поверхности при повышении температуры. Изучение адгезии эндотелиальных клеток	79
<i>Полимер — поликарбонатполисилоксан</i>			
Акриловая кислота	Прививка по методу предоблучения. Облучение на электронном ускорителе		82
<i>Полимер — триблоксополимер (стирол-бутадиен-стирол)</i>			
2-Гидроксизтилметакрилат	Прямая прививка из водного раствора мономера	Модифицированные образцы изучены методом электронной микроскопии, ИК-спектроскопии и измерены углы смачивания	83
<i>Полимер — поливинилхлорид</i>			
Диметиламиноэтилметакрилат	Прививка по методу предоблучения	Прививка на порошок полимера. Получение иммуноадсорбентов	85
<i>Полимер — полиэтилентерефталат</i>			
Акриламид	Прямая прививка	Модифицирование сосудистых протезов	80
<i>Полимер — полиметилметакрилат</i>			
Акриловая кислота	Прямая прививка	Связывание ферментов с поверхностью полимера	88

показателями адсорбции тромбоцитов, что было обусловлено не содержанием воды, а составом сополимера. При более высоком содержании воды адсорбция тромбоцитов обратно пропорциональна содержанию воды. Очевидно, что состав сополимера и состояние воды в нем имеют важное значение. Поверхность радиационно-привитых сополимеров очень неоднородна (имеются бугры, выступы и т.д.), толщина модифицированного слоя, как правило, 15–45 мкм. Авторы статьи⁹³ пришли к выводу, что для повышения гемосовместимости необходимо определенное сочетание на поверхности гидрофильных и гидрофобных участков.

Состояние воды в радиационно-привитых сополимерах изучалось в ряде работ.^{94,95} Исследовалось состояние воды в радиационно-привитых гидрогелях ПЭ с привитым полиакриламидом.⁹⁴ Методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) установлено, что вода в гидрогелях не замерзает вплоть до -50°C , а количество незамерзающей воды на единицу поверхности равновесно набухшего моди-

фицированного полимера или на один моль привитого полиакриламида зависит от способа проведения прививочной полимеризации. Наличие незамерзающей воды в радиационно привитых гидрогелях с цепями полиакриламида обусловлено перегруппировкой водного каркаса в гидрогеле за счет образования сильной водородной связи между молекулой H₂O и карбонильной группой полиакриламида, что доказано методом ИК-фурье-спектроскопии.⁹⁴ Приведены данные по использованию метода электронной спектроскопии химического анализа (ЭСХА) при изучении влияния гидратации на состояние привитых цепей в тонком слое на поверхности полимеров толщиной $\sim 50 \text{ \AA}$.⁹⁵ Исследованы системы: полиэтилен низкой плотности (ПЭНП) + привитой полигидроксизтилметакрилат, ПЭНП + привитой полиакриламид, силиконовый каучук (силастик) + полигидроксизтилметакрилат, полиуретан (туфтан) + полигидроксизтилметакрилат. Анализ поверхности проводили на основании изучения пиков C_{1s}, O_{1s} и Si_{2p}. В статье⁹⁵ приведены соотно-

шения пиков C/Si, O/Si, C/O, C/N и O/N для гидратированных и дегидратированных поверхностей различных радиационно-привитых сополимеров. Эти данные позволяют определить локализацию привитых цепей в поверхностных слоях полимеров в гидратированном и дегидратированном состояниях. Например, в случае прививки полигидроксиэтилметакрилата на полиуретаны после дегидратации имеет место заметное уменьшение концентрации привитых цепей на поверхности. В то же время при прививке полигидроксиэтилметакрилата на поверхность ПЭНП дегидратация не влияет на концентрацию привитых цепей в поверхностном слое, а концентрация полиакриламида, привитого на полиуретаны, не меняется на поверхности после дегидратации.

В случае кремнийорганических каучуков по мере дегидратации уменьшается количество привитых цепей на поверхности и имеет место постепенное погружение привитых цепей внутрь пленки. Вторым процессом, происходящим при дегидратации, является кластерообразование привитых цепей. Кластеры образуются из нескольких макромолекул. Расположение кластеров на поверхности зависит от степени дегидратации. Гидратация, идущая в ряде случаев во времени, существенно повышает концентрацию привитых цепей на поверхности полимеров. Это особенно заметно в случае радиационно-привитых силиконовых каучуков. Такие данные имеют важное значение для биомедицинского использования гидрогелей, полученных методом радиационной прививочной полимеризации. Необходимо учитывать изменение состояния привитых цепей в гидрогелях при соприкосновении с кровью или живыми организмами, в составе которых очень много воды.

В работах^{96,97} изучены гидрофильные свойства ПЭНП с привитой полиакриловой кислотой. Установлено, что стабилизация гидрофильных свойств наступает после 15–17% прививки (полное покрытие поверхности). При этом значительно возрастает полярная составляющая свободной поверхностной энергии, происходит реорганизация молекул полиакриловой кислоты под влиянием воды. Несомненно, что гидратационные процессы в радиационно-привитых гидрогелях идут во времени. Это необходимо учитывать при биомедицинском применении гидрогелей.

В работе⁹⁸ описано получение гидрофильного шовного материала путем радиационной прививки гидроксиэтилметакрилата к полипропиленовому моноволокну. Изучено влияние растворителей и условий облучения на прививку. В результате получены гидрофильные нити полипропилена.

В некоторых работах высказывается мнение, что для успешного повышения гемосовместимости модифицированный слой должен быть определенной толщины. В работе⁷² при изучении радиационной прививочной полимеризации 2-гидроксиэтилметакрилата и акриламида на полиолефиновые пленки и сосудистые протезы установлено, что адсорбция белков понижается, если величина прививки не превышает 10%. В то же время заметное понижение поверхностного натяжения и адсорбции тромбоцитов наблюдаются только после 20–30% прививки. Существенно понижается адгезия тромбоцитов после покрытия пленки альбумином. Гемосовместимость (исследована *in vivo* на овцах), как правило, существенно повышается только при сравнительно высоких величинах прививки (превышающих 30%).^{33,72,75} Исследование гемосовместимости полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) модифицированного радиационной прививкой полиакриламида (испытания проводились в сонных (каротидных) артериях крыс) показало,³³ что после модифицирования тромбозостойкость полимера возрастает в несколько раз. Гемосовместимость сегментированного полиуретана после радиационной прививки *N*-винилпирролидона исследована в работе⁷⁵. Изучено влияние pH на радиационную прививку *N*-винилпирролидона. Поверхность модифицированного полимера шероховатая, а ее

набухание в воде экспоненциально увеличивается с величиной прививки. Значительное повышение тромбозостойкости при испытаниях *in vivo* достигается после 20% прививки.

Гемосовместимость модифицированных силиконовых трубок (испытания *in vivo* в сонных артериях шестимесячных ягнят) исследована в работе⁵². Модифицирование осуществлялось путем радиационной прививки *N*-винилпирролидона из раствора мономера в метиловом спирте или толуоле. Установлено, что гемосовместимость существенно повышается после 33% прививки. В то же время показатели адсорбции белков имеют минимум при определенной толщине привитого слоя. Например, при изучении радиационной прививки метоксиполиэтиленгликольметакрилата с гидроксиэтилметакрилатом прямым методом на силиконовый каучук (силастик) обнаружено, что адсорбция фибриногена имеет минимум при величине прививки 8%.

Текстура поверхности также влияет на гемосовместимость. В работах^{27,50} изучена радиационная прививочная полимеризация *N,N*-диметилакриламида на политетрафторэтилен и сополимер тетрафторэтилена с этиленом (афлон). Исследовано влияние концентрации мономера и мощности дозы на гемосовместимость полученных модифицированных полимеров. Установлено, что уменьшение мощности дозы от 1 до 0.1 кГр·ч⁻¹ повышает гемосовместимость (испытания *in vivo*), что связано с увеличением гладкости поверхности. В работе⁸⁵ изучена адгезия красных кровяных клеток на полимерных носителях, которые были приготовлены модифицированием гранул поливинилхлорида путем радиационной прививочной полимеризации диметиламиноэтилметакрилата; приведены электронно-микроскопические снимки с адгезированными клетками.

Перспективной является также радиационная прививочная полимеризация акриламида на полипропиленовые (ПП) пленки по методу пост-эффекта с целью их гидрофилизации.¹⁰⁰

Другим методом получения гемосовместимых полимерных материалов является создание полимеров с углеродной поверхностью. Для этого осуществляются радиационная прививка из газовой фазы хлористого винилидена на полимерные материалы и последующее дегидрохлорирование полученных модифицированных полимеров. Эти материалы используются в эндохирургии.^{101–104}

Одним из способов повышения гемосовместимости является использование радиационной прививочной полимеризации для получения отрицательно заряженных поверхностей полимеров, содержащих в поверхностных слоях карбоксильные, гидроксильные и сульфогруппы. Сообщение¹⁰⁵ посвящено изучению полиуретанов, модифицированных прививкой пропилсульфонатных функциональных групп. В экспериментах *in vivo* (на собаках) установлено, что гемосовместимость в таких полиуретанах повышается, адгезия клеток крови к поверхности низкая, а адгезированные клетки не претерпевают сильных изменений. Превращение адсорбированного фибриногена в фибрин блокируется и ингибируется, т.е. модифицированная поверхность действует примерно так же, как антикоагулянт крови — гепарин. В работе³¹ исследована радиационная прививка бисульфитного производного акролеина в смеси с акриловой кислотой с последующим сульфированием привитого слоя сернистой кислотой и нейтрализацией сульфо- и карбоксильных групп. Созданы модифицированные материалы, обладающие тромбозостойким эффектом.

Изучению влияния природы мономера, используемого для радиационной прививочной полимеризации, на анти-тромбогенность модифицированных материалов посвящена статья¹⁰⁶. Авторы исследовали тромбогенность (*in vivo*) гидрогелей, полученных радиационной прививкой на ПЭНП гидроксиэтилметакрилата, акриламида, смеси гидроксиэтилметакрилата и этилметакрилата, а также смеси гидр-

оксиэтилметакрилата и *N*-винилпирролидона. Подробно описано влияние состава сополимера и содержания воды на отложение тромбов. Наилучшие результаты дает прививка акриламида. Отмечена перспективность использования радиационно-модифицированных полифосфазенов в качестве гемосовместимых материалов.⁷⁰ В работе⁷² показано, что с уменьшением межфазной свободной энергии линейно уменьшается число прикрепленных тромбоцитов (испытания *in vivo* в сонных артериях собак полиуретановых трубок, модифицированных прививкой 2-гидроксиэтилметакрилата). Межфазная свободная энергия существенно снижается после 30% прививки гидроксиэтилметакрилата. Покрытие привитого полимера альбумином или γ -глобулином приводит к уменьшению адгезии тромбоцитов. При изучении влияния радиационной прививки акриламида на трубки из ПЭНП и ПП на антитромбогенность установлено, что наилучшая антитромбогенность достигается при 30%-ной прививке (краевой угол смачивания $< 28^\circ$).^{27, 28, 41} Показано влияние условий прививочной полимеризации на антитромбогенность. В случае прививки винилпирролидона на полиуретан наибольшая антитромбогенность также достигается при 30–35% прививки (эксперименты на кровеносной системе овец).⁶⁹ Исследование радиационной прививки акриламида и акриловой кислоты на ПЭНП и ПЭВП показало, что наиболее эффективно радиационная прививочная полимеризация акриламида протекает в случае ПЭВП.^{24, 33, 107} Модифицированные полимеры ПЭ с привитым полиакриламидом имеют низкий контактный угол смачивания и обладают повышенной антитромбогенностью при испытаниях *in vivo* в сонных артериях крыс. Время тромбообразования увеличивается в несколько раз по сравнению с чистым ПЭ.³³ Сшивание цепей полиакриламида при радиационной прививке акриламида совместно со сшивающим агентом *N,N'*-метиленисакриламидом приводит к уменьшению тромборезистентности.²⁸

Радиационная прививочная полимеризация *N,N*-диметил-акриламида на трубки из натурального каучука подробно исследована в работах^{92, 108}. Установлено, что наилучшим растворителем для прививки является CCl_4 , хорошая гемосовместимость проявляется при 30% прививки.

Для повышения гемосовместимости важное значение имеет наличие на поверхности полимера равномерно распределенных отрицательно заряженных функциональных групп.⁴⁷

Работы по использованию радиационной прививочной полимеризации для модифицирования сосудистых протезов из полиэфирных материалов выполнены в Польше (Институт прикладной радиационной химии, г.Лодзь). Для радиационной прививочной полимеризации использовали акриламид. Изучено влияние дозы и концентрации мономера на этот процесс. В результате прививки повышается гидрофильность и уменьшается газопроницаемость протезов. Токсикологические испытания протезов показали их достаточно хорошую биосовместимость. Таким образом, акриламид и его производные — перспективные мономеры для повышения гидрофильности и биосовместимости различных полимерных материалов. Другим мономером, интенсивно используемым для повышения биосовместимости, является высокогидрофильный мономер винилпирролидон.^{48, 52, 58, 60, 67, 68, 75, 78} Радиационная прививка *N*-винилпирролидона, как правило, проводится прямым методом из его растворов в воде, толуоле или метаноле с использованием небольших доз излучения. В случае *N*-винилпирролидона, так же как и в случае акриламида, после прививочной полимеризации гидрофильность существенно растет с повышением величины прививки. Антитромбогенные свойства полиэфируретановых трубок, модифицированных радиационной прививкой гидроксиэтилметакрилата, исследованы в работе¹⁰⁹. Испытания, проведенные в сонных артериях гончих собак, показали, что для заметного повышения анти-

тромбогенности необходима значительная величина прививки. В работе¹¹⁰ исследована радиационная прививка на полиэтиленовые катетеры смесей 4-винилпиридин(4-ВП) + диэтиламиноэтилметакрилат, 4-винилпиридин + метакриловая кислота. Катетеры испытаны *in vivo* на собаках. Срок работы катетеров существенно зависит от величины прививки. В работе¹¹¹ исследована гемосовместимость радиационно-привитых полимеров ПЭ с поли(2-гидроксиэтилметакрилатом) и поли(2,3-дигидроксипропилметакрилатом). При изучении адгезии тромбоцитов на поливинилхлориде с радиационно-привитой полиакриловой кислотой установлено, что адгезия тромбоцитов существенно уменьшается с повышением величины прививки и уменьшением угла смачивания.¹¹² Одним из способов повышения антитромбогенности полимеров является образование на их поверхности полиэлектролитных комплексов (ПЭК).^{113, 114} На поверхности полимеров ПЭК образуются в результате взаимодействия радиационно-привитой полиакриловой кислоты с полиаминами. Появление ПЭК обуславливает возникновение микрогетерогенной структуры с чередованием гидрофильных и гидрофобных участков.

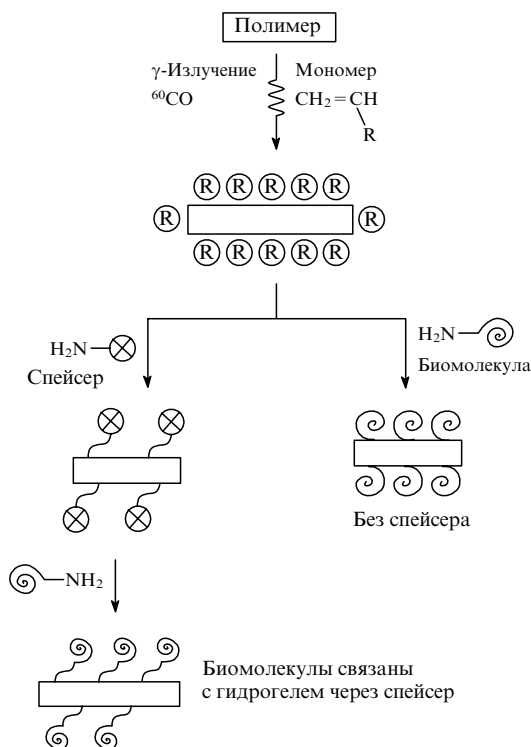
В работе⁴⁰ изучалась радиационная прививка на поверхность ПП смесей *N*-винилпирролидона и акриловой кислоты, а также винилацетата и кротоновой кислоты. Высокая антитромбогенность достигалась после частичной нейтрализации кротоновой кислоты щелочью. Сделан вывод о важной роли отрицательного заряда на поверхности.^{40–47} Установлено,⁴² что среди 15 различных мономеров наилучшей гемосовместимостью обладают полимеры с привитым поливинилацетатом (с последующим частичным гидролизом ацетатных групп) и *N*-винил-*N*-метилацетамидом.

Основной вывод, который можно сделать из изложенного выше материала по использованию гидрофильных мономеров для повышения антитромбогенности полимеров, заключается в том, что с повышением содержания воды тромбообразование уменьшается, однако при длительных испытаниях наименьшее тромбообразование достигается при определенном содержании воды.¹⁰⁵ Хорошие результаты дает радиационная прививка *N*-винилпирролидона при испытаниях *in vivo* на обезьянах, а также акриламида и его производных. Важным является наличие отрицательно заряженных групп на поверхности.¹¹⁵ Адсорбция ферментов и клеток крови уменьшается с ростом величины прививки.¹¹⁶ Наличие некоторых примесей в мономерах, используемых для проведения радиационной прививочной полимеризации, существенно влияет на гемосовместимость, поскольку может изменить характер сорбции белков.¹¹⁷

Весьма перспективным направлением получения антитромбогенных полимерных материалов является модифицирование поверхности полимерных материалов методом радиационной прививочной полимеризации с последующим введением в модифицированные слои физиологически активных веществ (ФАВ), воздействующих на стадии свертывания крови. Обычно с этой целью осуществляется радиационная прививка мономеров с активными функциональными группами, способными реагировать с ФАВ. Важными являются форма связи ФАВ с полимером (ковалентная, ионная или физический захват), а также микроокружение ФАВ в полимере. В работах^{63, 118–122} радиационная прививочная полимеризация использована для получения модифицированных полимерных материалов, содержащих на поверхности органические катионы, к которым за счет образования ионных связей присоединен гепарин. Для примера стирол был привит к различным полимерам с последующим хлорметилированием и кватернизацией.¹¹⁸ Для радиационной прививки использовался 4-винилпиридин с последующей кватернизацией.¹¹⁹ В качестве полимеров применялись полиолефины, силиконовый каучук и политетрафторэтилен. Полученные таким образом модифицированные полимеры обладали хорошей гемосовместимостью, возможно, за счет частич-

ного вымывания гепарина в процессе эксплуатации.¹²³ Другим мономером, который используется для прививки с целью ионного связывания гепарина, является *N,N*-диэтил-аминоэтилметакрилат.^{124, 125} По всей вероятности, более перспективно ковалентное связывание ФАВ. Получены радиационно-привитые полимеры с привитыми цепями полигидроксиэтилметакрилата, которые активировались бромцианом с последующим присоединением стрептокиназы (лизис сгустков фибриногена на поверхностях).¹²³ Другим способом связывания ферментов является радиационная прививка метакриловой кислоты с последующим использованием для связывания БАВ карбодимидного метода.^{123, 125} Существенно важным в данном способе является использование спейсера[‡] для прикрепления биомолекул к радиационно-привитым полимерам (схема 1).¹²³

Схема 1

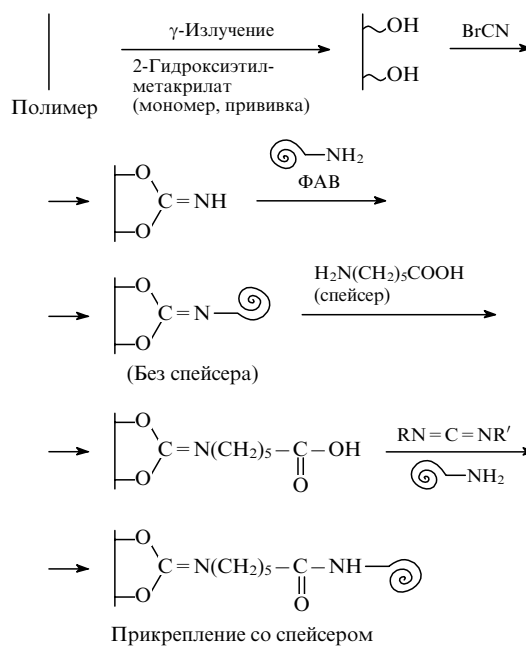


Связывание альбумина с радиационно-привитым гидрогелем, полученным радиационной прививкой смеси винилпирролидона и гидроксиэтилметакрилата, значительно увеличивается при использовании спейсера.^{123, 126} Процесс прикрепления ФАВ к модифицированным полимерным поверхностям с использованием бромциана изображен на схеме 2.¹²⁶

Установлено существенное повышение сорбции альбумина после модифицирования политетрафторэтилена радиационной прививкой *N*-винилпирролидона.¹²⁷ В работе¹²⁸ привитые сополимеры, полученные радиационной прививкой акриловой кислоты, 2-гидроксиэтилметакрилата, смеси малеинового ангидрида и акриловой кислоты, а также смеси акриловой кислоты и акриламида, использованы для иммобилизации человеческого альбумина. При ковалентном связывании альбумина в качестве конденсирующих агентов используют бромциан, гидразид, глутаровый альдегид в сочетании с дифтординитробензолом, а также 1-гидроксибензотриазол, который обеспечивает максимальное связывание человеческого альбумина. Глутаровый альдегид использован также для ковалентной связи ФАВ с радиационно-привитым полиакриламидом.¹²³

Оригинальные методы повышения гемосовместимости с использованием радиационной прививочной сополимериза-

Схема 2



ции описаны в работах^{23–26}. Один из методов заключается в радиационной прививке на поверхность полимеров хлорангидридов акриловых кислот²³ с последующим введением ФАВ по реакции ацилирования, которая легко протекает при взаимодействии хлорангидридных групп с аминогруппами ФАВ.²⁶ Таким путем получены модифицированные полимеры, содержащие на поверхности гепарин и различные ферменты (фибринолизин, альбумин и др.). Одновременное присутствие на поверхности полимера гепарина и ферментов обуславливает высокие тромборезистентные свойства полимерных материалов.²⁶ Активные хлорангидридные группы можно получать также путем обработки тионилхлоридом радиационно-привитых сополимеров с полиакриловой кислотой.¹²⁹ Другой способ заключается в радиационной прививке на поверхность полимера аллиламина. Прививку этого мономера удалось осуществить только в присутствии ортофосфорной кислоты (подавление деградиационной передачи цепи при полимеризации мономеров аллилового типа). Для связи ферментов с аминогруппой применялся глутаровый альдегид.²⁵ Для иммобилизации ФАВ можно использовать гидразидные группы. В работах^{59, 130} исследовано гидразидирование радиационно-привитых сополимеров ПЭ с акриловыми мономерами.

Разработаны методы модифицирования поверхности полимеров путем радиационной прививки макромономеров в присутствии гидрофильных мономеров (акриламид, *N*-винилпирролидон и др.) и сшивающего агента.^{26, 131–133} Макромомеры были получены путем введения активной двойной связи в молекулы ФАВ (гепарин, ферменты) в реакции ацилирования хлорангидридами акриловой и метакриловой кислот.^{25, 134–136} Установлено, что процесс ацилирования не влияет на структуру молекул ФАВ и на величину его физиологической активности. Макромомеры способны вступать в реакцию сополимеризации с разными мономерами (акриламид, *N*-винилпирролидон).¹³⁴ При гомополимеризации макромономеров образуются в основном продукты с низкой степенью полимеризации.¹³⁶

В результате радиационной прививки макромономеров ФАВ совместно с гидрофильными мономерами на различные полимерные материалы получены биоспецифические сорбенты и модифицированные материалы, работающие в контакте с кровью. В последнем случае полимер модифицировали путем прививки макромономера гепарина и трипсина или фибринолизина, как фибринолитического фермента.

[‡] В статье¹²³ используется слово «arm» (рука).

Показано, что полимеры, модифицированные смесью гепарина и трипсина, проявляют более высокую гемосовместимость по сравнению с полимерами, содержащими только гепарин. Получены полимеры (ПЭ, полиэтилентерефталат), покрытые гидрогелем с иммобилизованными в нем гепарином и трипсином. Повышенная тромборезистентность таких материалов, изученная в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, объясняется тем, что с гепарином связывается фибриноген, который лизируется трипсином.^{137–139} В работе¹⁴⁰ исследована прививка на ПЭ смеси акриламида и холестерина эфир *N*-метакрилоил- ω -аминокапроновой кислоты. В результате прививки на поверхности ПЭ образуется гидрофильный слой, в котором ковалентно иммобилизованы холестеринные группы. В результате получены модифицированные полимеры, способные избирательно адсорбировать гепарин из кровотока, что дает возможность регулировать эффект гипокоагуляции поверхностных слоев крови на поверхности полимера, уже имплантированного в живой организм.

Показана^{89, 141} перспективность использования *N*-винил-*N*-метилацетамида для проведения модифицирования полимеров с целью повышения их гемосовместимости. Разнообразные полимеры, модифицированные прививкой *N*-винил-*N*-метилацетамида, подробно изучены различными физико-химическими методами.¹⁴¹ В работах^{142, 143} исследована гемосовместимость этилен-пропиленового каучука, модифицированного радиационной прививкой акриламида, *N*-винилпирролидона и 2-гидроксиэтилметакрилата. Эксперименты проводились *in vitro*. Установлено, что не существует линейной зависимости между величиной прививки и гидрофильностью, с одной стороны, и степенью гемосовместимости — с другой. Указанная зависимость носит сложный характер.

За последние годы возрос интерес к использованию полифосфазенов в качестве биоматериалов. Исследован радиолиз полифосфазенов,¹⁴⁴ а также (в экспериментах *in vivo*) установлено, что модифицирование полифосфазенов путем радиационной прививки *N*-винилпирролидона позволяет повысить их гемосовместимость.¹⁴⁵ В работе¹⁴⁶ изучалось влияние предварительного γ -облучения ⁶⁰Со полиуретана на его альбуминизацию.

Радиационная прививочная полимеризация используется для модифицирования различных полимеров с целью ускорения роста эндотелиальных клеток на поверхности.^{147, 148}

Высказывается мнение,¹⁰ что неудачи в создании полимерных материалов, предназначенных для длительной работы в контакте с кровью внутри живого организма, связаны с недостаточным знанием биохимических процессов, протекающих на границе имплантат–кровь, а также попытками связать с гемосовместимостью какой-либо один параметр поверхности (гидрофильность, свободную поверхность, морфологию и т.д.).

Таким образом, радиационная прививочная полимеризация способствует повышению гемосовместимости различных полимеров при их сравнительно непродолжительном использовании. Существенное значение имеет конкретная сфера применения таких полимеров. Для повышения гемосовместимости перспективным направлением следует считать получение полимерных материалов с определенным гидрофильно-гидрофобным балансом поверхности с включением ФАВ (гепарин, гирудин, ферменты и т.д.), воздействующих на стадии свертывания крови. Тип и длина связи ФАВ с поверхностью имеет важное значение. Предпочтительной является ковалентная связь через спейсер. Чистота мономера и условия проведения радиационной прививочной полимеризации, определяющей толщину привитого слоя и его распределение, имеют важное значение.

В ряде работ^{64, 149, 150} радиационная прививочная полимеризация использована для модифицирования поверхности полимерных изделий, используемых для контакта с кровью и

ее компонентами. В последние годы выполнены работы по получению гемосовместимых полимеров путем радиационной прививочной полимеризации, инициируемой при облучении полимеров ускоренными тяжелыми ионами.⁶²

Проведены исследования по применению радиационной прививочной полимеризации для создания различных медицинских полимерных материалов: сосудистых протезов, внутривенных катетеров, имплантантов, тканезащитных, противовоспалительных, офтальмологических материалов и т.д. Материалы получили название «гидрографт».¹⁵⁰

III. Получение специальных сорбентов

Радиационная прививочная полимеризация используется при создании сред для аффинной хроматографии,^{44, 61, 151–155} иммуноадсорбентов,^{156–165} биоспецифических сорбентов,^{66, 148, 166, 167} а также для роста эндотелиальных клеток.^{147, 168–171}

Описаны эффективные сорбенты для аффинной хроматографии, полученные путем модифицирования бусинок полиамида-6 методом радиационной прививочной полимеризации. В качестве мономеров использовались в основном 2-гидроксиэтилметакрилат, *N*-винилпирролидон и акриламид.^{44, 61, 151, 153–155} Существенно важными являются условия прививочной полимеризации и прежде всего выбор растворителей с определенными параметрами растворимости, а также набухающих агентов.^{61, 154} По сравнению с известными сорбентами (агароза) емкость полученных сорбентов значительно выше при разделении липопротеинов низкой плотности и иммуноглобулина G антител. Свойства адсорбентов можно варьировать, меняя условия прививочной полимеризации. Сорбенты также можно использовать для разделения белков и нуклеиновых кислот. Полученные носители для аффинной хроматографии более дешевы по сравнению с известным и дорогим носителем — сефарозой с протеином А.⁶¹

Полученные сорбенты могут применяться для удаления избыточного холестерина у пациентов, страдающих гиперлипемией.⁶¹

Установлено, что при использовании сорбентов на основе полиамида-6, модифицированных радиационной прививочной полимеризацией, значительно повышается выход лектина из омелы (растение). Лектин используется в терапии раковых заболеваний. Сорбенты с иммобилизованной уреазой могут применяться для быстрого определения содержания мочевины при почечных заболеваниях. Метод основан на непрерывном и быстром ферментативном гидролизе мочевины и определении аммиака.¹⁵⁵

Описано модифицирование пластинок из полистирола путем радиационной прививки гидразидных групп.¹⁵⁶ Модифицированные пластинки хорошо адсорбировали иммуноглобулин Е и низкомолекулярные белки. Для повышения гидрофильности полистирола его подвергают γ -облучению ⁶⁰Со. С использованием модифицированных полистирольных пластинок можно определять концентрацию иммуноглобулина Е (до 0.1 мкг·мл⁻¹).¹⁵⁶

В результате модифицирования ПЭНП, поливинилхлорида и полистирола радиационной прививочной полимеризацией метакриловой кислоты и акриламида с последующей иммобилизацией антигена *Brucella* получены системы для диагностических тестовых испытаний (ELISA). Улучшена чувствительность и существенно возросла реактивность антител.¹⁶⁴

Описаны новые системы для иммунологического анализа и разделены БАВ на основе полимеров с термическими фазовыми переходами.¹⁶⁵

Разработаны методы модифицирования агарозы,⁶⁶ сефарозы и сефадекса,¹⁶⁶ радиационной прививкой *N*-акрилокси-сукцинимидом с последующим присоединением *Bovine Serum Albumine*. Получены материалы со специфической биоспе-

рационной функции. Изучено разделение D,L-триптофана.¹⁶⁶

Радиационно сшитый поливиниловый спирт использован в аффинной хроматографии. Среды на основе такого полимера отличаются хорошей морфологией, биосовместимостью и высокой емкостью.^{152, 153}

Получены детоксиканты крови на основе модифицированных полипропиленовых волокон.¹⁴⁸ С использованием радиационной прививки созданы специфические сорбенты для удаления гепарина.¹⁴⁰

Радиационная прививочная полимеризация использована для модифицирования различных полимеров с целью формирования на их поверхности покрова из эндотелиальных клеток.

Наиболее подробно эта проблема рассмотрена в работе¹⁴⁷. Изучена радиационная прививочная полимеризация гидроксиэтилметакрилата, *N*-винилпирролидона и диметиламиноэтилметакрилата на целый ряд полимеров (ПЭНП, политетрафторэтилен, полиамид и т.д.). Установлено, что условия прививочной полимеризации (растворитель, состав сополимеров и т.д.) имеют существенное значение для успешного роста клеток. Получены электронно-микроскопические снимки поверхности со слоями эндотелиальных клеток. Отмечено, что для роста клеток важное значение имеет наличие на поверхности полимеров ОН-групп.¹⁴⁷

Созданы методы модифицирования полимерных материалов, в результате применения которых последние могут изменять свои гидрофильные и гидрофобные свойства под влиянием небольших изменений температуры. Это позволяет регулировать адгезию и жизнеспособность культур.¹⁶⁸

В целом применение радиационной прививочной полимеризации для получения полимерных адсорбентов, использовавшихся в медицине и биотехнологии является перспективным. Главные достоинства таких сорбентов — возможность тонкого регулирования свойств за счет подбора условий приготовления и чистота материалов.

IV. Получение полимерных носителей лекарственных препаратов

Радиационная полимеризация используется для синтеза полимерных носителей лекарственных препаратов (антибиотики, антисептики и т.д.). Отмечаются следующие преимущества радиационного инициирования полимеризации при синтезе полимеров-носителей лекарственных препаратов, по сравнению с «вещественным». Во-первых, получаются достаточно чистые полимеры (без остатков инициатора). Во-вторых, можно сравнительно легко регулировать молекулярно-массовые характеристики полимеров за счет изменения мощности дозы излучения. В-третьих, в ряде случаев выход полимеров значительно более высокий по сравнению с выходом при инициировании «вещественными» инициаторами.

В ряде работ^{172–175} радиационная полимеризация использована для создания сополимеров на основе *N*-винилпирролидона с ундациленовой, олеиновой и кротоновой кислотами. В этом случае получают модификаторы ФАВ, обеспечивающие достаточно интенсивное гидрофобное взаимодействие между сополимером и ФАВ. При инициировании с использованием «вещественных» инициаторов невозможно получать сополимеры с достаточно высоким выходом. В работе¹⁷² изучена радиационная сополимеризация в этаноле *N*-винилпирролидона с ундациленовой и олеиновой кислотами при дозах 50–150 кГр (мощности дозы 0.23 и 0.04 Гр·с⁻¹). Установлено, что выход сополимера и скорость сополимеризации существенно зависят от состава смеси, причем образуется статистический сополимер, у которого нет рядом стоящих звеньев карбоновой кислоты. Относительная реакционная способность кислот равна нулю, реакционные способности *N*-винилпирролидона изменяются в

интервалах $0.61 < r < 0.94$ для ундациленовой и $0.90 < r < 1.31$ для олеиновой кислот. Звенья сополимера обогащены *N*-винилпирролидоном.

В работе¹⁷³ исследована радиационная сополимеризация *N*-винилпирролидона с кротоновой кислотой в этаноле при различных мощностях доз в интервале 0.25–3.36 Гр·с⁻¹. На начальном этапе скорость полимеризации пропорциональна мощности дозы излучения в степени 0.5, но с увеличением глубины превращения этот показатель стремится к 0.8. С повышением мощности дозы и глубины превращения молекулярная масса сополимера уменьшается. Состав сополимера не зависит от мощности дозы, а его молекулярную массу можно регулировать, меняя мощность дозы. Получены сополимеры со средневязкостной молекулярной массой $1.2 \cdot 10^4$ – $7.0 \cdot 10^4$.

В работе¹⁷⁴ рассмотрены зависимость молекулярной массы и молекулярно-массовое распределение при радиационной сополимеризации *N*-винилпирролидона с кротоновой кислотой (КК) в этаноле или изопропанол в зависимости от дозы при постоянном соотношении мономеров *N*-винилпирролидон:КК (85:15). Установлено, что можно регулировать молекулярно-массовое распределение, подбирая дозу излучения. Показано, что в спиртах выход сополимера большой (93–98%) при дозе $4.5 \cdot 10^4$ Гр. Радиационно-химический выход сополимеризации равен $(6–7) \cdot 10^3$ молекул на 100 эВ (мощность дозы 0.28 Гр·с⁻¹). Исследована радиационная сополимеризация *N*-винилпирролидона с аллиламином и диметил(этил)аминоакрилатом в водно-органических растворителях, изучены свойства сополимеров. Сополимеры в таком процессе получают с высоким выходом, узким молекулярно-массовым распределением в диапазоне молекулярных масс от 10^3 до $4 \cdot 10^6$ (см.¹⁷⁵).

Таким образом, методом радиационной полимеризации можно получать сополимеры на основе *N*-винилпирролидона с достаточно большим выходом, молекулярно-массовые характеристики которых можно изменять в желаемом направлении, подбирая условия полимеризации. Скорость полимеризации существенно зависит от состава смеси, а состав сополимера не зависит от мощности дозы. Отличительной особенностью этих сополимеров является то, что наряду с сильным гидрофильным компонентом (карбок-ильные группы, звенья *N*-винилпирролидона) в полимерной цепи имеется существенный гидрофобный компонент (углеводородная часть карбоновых кислот). Такие сополимеры нетоксичны.

Радиационная сополимеризация *N*-винилпирролидона с аллиловым спиртом в этаноле или изопропанол в мощности дозы 2 Гр·с⁻¹ (дозы 30–200 кГр) изучена в работе¹⁷⁶. Проведено сравнение радиационной сополимеризации с «вещественной». Выходы при радиационной сополимеризации более чем в 2 раза превышают выходы «вещественной» полимеризации. Выход сополимера 50–90% и уменьшается с повышением концентрации аллилового спирта. Максимальный выход имеет место при 30%-ном содержании сомономеров в спирте. Найдены условия получения сополимеров с низкой молекулярной массой и узким молекулярно-массовым распределением.

В работах^{177–178} исследована радиационная сополимеризация *N*-винилпирролидона с винилацетатом при 5°C и мощности дозы 14.5 Гр·мин⁻¹ и определены константы сополимеризации.

В работе¹⁷⁹ исследована радиационная полимеризация *N*-винилпирролидона в различных условиях. Определены молекулярно-массовые характеристики поли-*N*-винилпирролидона. Важным достижением радиационной полимеризации в данном случае является возможность тонкого регулирования молекулярно-массовых характеристик, что особенно важно для этого полимера, используемого в качестве заменителя плазмы крови.

Весьма интересны носители на основе *N*-замещенных акриламидов и метакриламида. Содержание воды в таких гидрогелях существенно зависит от внешних условий (температура, давление и т.д.), что позволяет повысить эффективность действия иммобилизованных в них лекарственных препаратов.¹⁸⁰

Изучение сополимеров метакриловой кислоты и диметакрилаттриэтиленгликоля как носителей лекарств (инсулин) показало их устойчивость к действию кислой среды желудка и быстрое выделение гормона при попадании в кишечник.¹⁸¹

Исследована радиационная сополимеризация *N*-винилпирролидона с различными аминокрилатами и метакрилатами. С хорошим выходом получены полимерные носители БАВ с высокой молекулярной массой.^{182, 183}

Радиационная полимеризация гидрофильных мономеров используется для создания пористых полимерных носителей для иммобилизации инсулина и интерлейкина. Размеры пор и скорость выделения лекарств регулируются условиями проведения полимеризации.¹⁸⁴ Радиационная сополимеризация 2-гидроксиэтилметакрилата и метакриловой кислоты используется для получения носителей противозачаточных средств.¹⁸⁵

Радиационная полимеризация акриламида и *N*-винилпирролидона в водных растворах изучена в работе¹⁸⁶. Исследовано влияние мощности дозы и концентрации мономеров на скорость полимеризации. Установлена роль продуктов радиолиза воды в иницировании полимеризации. Определена зависимость дозы гелеобразования от концентрации мономеров.

Методы получения и свойства антимикробных полимеров описаны в монографии¹⁸⁷.

Авторами работы¹⁸⁸ радиационная полимеризация акриламида использована для получения тонких (0,25–1 мм) пленок полиакриламидных гелей с заданным распределением пор. Стандартное распределение пор по размерам обеспечивалось условиями γ -облучения ⁶⁰Со с компьютерным контролем. Пленки использовались для высокоразрешающего разделения белков методами электрофокусировки и электрофореза.

Особое место занимает использование радиационной полимеризации для получения полимерных микросфер. Процесс образования микросфер из различных акрилатов в результате радиационной полимеризации рассмотрен в работах^{189–200}. Диаметр микросфер увеличивается с повышением гидрофильности мономера,¹⁸⁹ важное значение имеет также природа растворителя.¹⁹⁰ С использованием радиационной полимеризации получены полимерные микросферы, содержащие аминокислоты. Микросферы использованы для иммунохимического анализа на малярию.¹⁹¹

В обзорной работе¹⁹² описано получение микросфер путем радиационной сополимеризации диэтиленгликольдиметакрилата с акриламидом. Размеры микросфер 10–10000 Å. Микросферы используются в основном для иммуноанализа. В работе¹⁹⁴ описан синтез микросфер на основе полиакриламида, полигидроксиэтилметакрилата, полиметилметакрилата и полиакриловой кислоты путем радиационной суспензионной полимеризации в метаноле. Исследована радиационная прививка гидроксиэтилметакрилата, акриламида и их смесей на микросферы.¹⁹⁴

Существенный интерес представляет получение микросфер на основе полиакролеина, на поверхности которого имеются альдегидные группы, легко реагирующие с белками.^{195–197} Методом радиационной полимеризации акролеина в массе или в смеси воды с ацетоном при температурах от –15°C до 25°C синтезирован сшитый полиакролеин. Выход этого полимера зависит от условий реакции и может достигать 100%. Основным звеном полиакролеина является шестичленный кислородсодержащий цикл, межцепные сшивки осуществляются эфирными связями; кроме того, в полиакролеине присутствуют свободные альдегидные

группы. Методом электронной микроскопии установлено, что полиакролеин состоит из микросфер с размером частиц 1–30 мкм. Размер частиц зависит от условий получения полимера. В работе¹⁹⁶ изучалось образование микросфер при радиационной сополимеризации акролеина с гидроксипропиламидом или полиэтиленгликольдиметакрилатом в 1%-ном растворе ПВС при –78°C. Выход сополимеров зависит от содержания винилового мономера. Размер микросфер увеличивается с повышением концентрации винилового мономера. Свойства полученных микросфер, содержащих альдегидные группы, изучены в работе¹⁹⁷. С использованием радиационно-химической модификации акролеином частиц полистирола (диаметр 0,6 мкм) синтезированы микросферы типа «ядро–оболочка», имеющие на поверхности альдегидные группы. Различными методами исследованы структура и свойства полученных полимеров.¹⁹⁸ Установлено, что содержание альдегидных групп составляет 60% от теоретически возможного. Предложено строение привитого полиакролеина. Показано, что радикальная полимеризация акролеина происходит в основном по винильной связи. Форма микросфер в результате полимеризации не меняется.¹⁹⁹

Основные преимущества получения полимерных микросфер с использованием радиационно-химических методов — высокая чистота продукта (отсутствие загрязнений от инициатора) и возможность проведения полимеризации в широком диапазоне условий (температура, скорость иницирования), а это позволяет сравнительно легко регулировать размеры микросфер. Иногда удается относительно легко проводить радиационное сшивание микросфер, что сложно сделать с использованием традиционных методов.

Таким образом, радиационная полимеризация является перспективным методом создания полимерных материалов, используемых в качестве носителей лекарственных препаратов. В ряде случаев удается осуществить синтез уникальных сополимеров, получение которых с использованием «вещественных» инициаторов очень затруднено. Подавляющее большинство работ посвящено синтезу сополимеров на основе *N*-винилпирролидона. Существенно важным является выбор растворителя, дозы и мощности дозы облучения для проведения радиационной полимеризации, определяющий выход сополимера и его молекулярно-массовые характеристики.

V. Иммобилизация биологически активных веществ

1. Иммобилизация ферментов

За последние годы радиационная полимеризация используется для иммобилизации различных БАВ в полимерные матрицы. Такой процесс проводится с целью фиксации БАВ для повторного использования, их экономии (некоторые очень дороги), стабилизации БАВ относительно тепловых воздействий, растворителей и pH, изготовления полимерных изделий различной формы (пленки, таблетки, иглы, цилиндры и т.д.) для контролируемого выделения БАВ в условиях конкретного применения, использования эффективных, связанных с полимерной матрицей (прочность, реология и т.д.). Иммобилизация БАВ в полимерные матрицы осуществляется путем совместной полимеризации мономеров, смешанных с БАВ, либо путем ковалентного прикрепления этих соединений к разным полимерам с активными функциональными группами. Различным аспектам получения полимерных биоматериалов путем радиационной полимеризации и прививки посвящены обзорные статьи^{201–211}. В качестве БАВ использовался широкий круг веществ: ферменты,^{212–265} дрожжевые клетки,^{266–270} гемоглобин,^{271–275} антираковые препараты,^{276–279} хлоро-

Таблица 2. Иммобилизация БАВ в полимерные матрицы с использованием радиационной полимеризации.

Мономеры, компоненты иммобилизации	Условия иммобилизации	Примечания	Ссылки
<i>БАВ — трипсин</i>			
Акриламид	Радиационная полимеризация акриламида, смешанного с ферментом	Твердофазная полимеризация с использованием γ -излучения ^{60}Co	212
2-Гидроксиэтилметакрилат, триметиолпропантриакрилат, 2-гидроксиэтилакрилат, полиэтиленгликольдиакрилат, метоксиполиэтиленгликольметакрилат	Радиационная полимеризация мономеров, смешанных с водным раствором БАВ; облучение проводилось при температуре -78°C , доза 10 кГр	В результате полимеризации образована пористая структура, изучено влияние размеров пор на активность фермента и исследована термическая стабильность иммобилизованного трипсина	216
2-Гидроксиэтилметакрилат	Радиационная прививочная полимеризация на порошок полиэтилена, гидролиз сополимера и присоединение фермента к функциональным группам с помощью карбодиимидного метода	Изучено влияние pH на устойчивость фермента	218
2-Гидроксиэтилметакрилат	Радиационная прививочная полимеризация на натуральный каучук по методу предоблучения	Изучена активность иммобилизованного фермента	221
<i>n</i> -Нитростирол	Прямая радиационная прививочная полимеризация <i>n</i> -нитростирола к полипропилену и поливинилхлориду	Нитрогруппы в привитом сополимере превращают в изотиоцианатные	219
	Радиационная прививка <i>n</i> -нитростирола к различным полимерам, радиационная прививка полистирола с последующим нитрованием полистирола	Рассмотрен механизм действия добавок, ускоряющих прививочную полимеризацию	220
Акриловая кислота, акрилонитрил, 2-гидроксиэтилметакрилат, <i>N</i> -винилпирролидон, акриламид	Радиационная прививочная полимеризация с использованием широкого круга мономеров. Трипсин присоединен ковалентно с помощью карбодиимидного метода или глутарового диальдегида	Получение полимерных мембран. Изучение перспектив использования этих мембран в молочной промышленности с целью понижения аллергенности молока (разрушение белков с невысокой молекулярной массой)	217
<i>БАВ — трипсин, глюкозооксидаза</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат	Радиационная прививочная полимеризация осуществлена тремя различными методами	Установлено, что иммобилизованные ферменты являются стабильными в широком диапазоне pH	222
<i>БАВ — α-химотрипсин, рибоза, уреазы, рибонуклеаза</i>			
Эфиры метакриловой кислоты, акриламид и его производные	Радиационная полимеризация мономеров в смеси с водными растворами фермента. Облучение при -20°C . Доза 5 кГр	Установлено, что если к смеси добавить диацетонакриламид, активность ферментов значительно повышается	224
<i>БАВ — α-химотрипсин, трипсин, глюкозооксидаза, папаин</i>			
Метакриловая кислота, 2-гидроксиэтилметакрилат	Радиационная прививочная полимеризация 2-гидроксиэтилметакрилата и метакриловой кислоты на полиэтилен	Ковалентная иммобилизация на привитых цепях	259
<i>БАВ — α-химотрипсин, трипсин, фибринолизин</i>			
Хлорангидрид акриловой кислоты, аллиламин	Радиационная прививочная полимеризация хлорангидрида акриловой кислоты к различным полимерам с последующим присоединением БАВ по реакции ацилирования хлорангидридной группы, прививочная полимеризация аллиламина и присоединение БАВ с использованием глутарового диальдегида	Ковалентное связывание БАВ	215
<i>БАВ — уреазы</i>			
Акриламид	Крахмал с привитым полиакриламидом	Изучалась зависимость активности фермента от способа применения	213
Поли(диметоксизетокси)фосфазен	Облучение фермента в растворе полимера	Сохранение 80% активности фермента	223
<i>БАВ — глюкоамилаза</i>			
Полиэтиленгликольдиакрилат, гидроксиэтилметакрилат, триметиолпропантриакрилат	Облучение на электронном ускорителе, доза 50 кГр	Получены образцы плоских полимерных материалов с иммобилизованными ферментами	234

Таблица 2 (продолжение).

Мономеры, компоненты иммобилизации	Условия иммобилизации	Примечания	Ссылки
<i>БАВ — глюкоамилаза</i>			
Гидроксиалкилметакрилат, полиэтиленгликольдиакрилат	Радиационная полимеризация при низкой температуре	Изучено влияние природы мономера на характер иммобилизации фермента	252, 253
2-Гидроксиэтилметакрилат, <i>N</i> -винилпирролидон, акриламид, гидроксидиметилметакрилат	Радиационная сополимеризация 2-гидроксиэтилметакрилата с сомономерами при низкой температуре	Иммобилизация ферментов в различные сополимеры. Изучено влияние состава сополимера на иммобилизацию	255
2-Гидроксиэтилметакрилат, диэтиленгликольдиметакрилат	Радиационная полимеризация при пониженных температурах мономеров, смешанных с водным раствором фермента	Исследовано распределение фермента в полимерной матрице и скорость его выделения	235
Поливиниловый спирт (ПВС)	Облучение водных растворов ПВС в присутствии фермента до дозы 40 кГр	Изучено влияние дозы облучения на активность фермента	236
	ПВС смешивали с ферментом и облучали на электронном ускорителе до доз 60–360 кГр	Использовали линейный ускоритель с энергией пучка 7.5 МэВ. Облучали ленту ПВС шириной 20 см, содержащую фермент	237
<i>БАВ — глюкоамилаза, β-галактозидаза, инвертаза</i>			
Акриламид, диметилакриламид, 2-гидроксиэтилметакрилат, <i>N</i> -винилпирролидон, соли акриловой кислоты, акриловая кислота	Использовалось электронное облучение на ускорителях. Радиационная прививка полиакриловой кислоты с последующей иммобилизацией БАВ	Изучено влияние дозы облучения на скорость выделения фермента, разработаны методы приготовления мембран с иммобилизованными ферментами, созданы способы получения шарообразных частиц с иммобилизованными ферментами	225–229
<i>БАВ — глюкоамилаза, AFP-антитела</i>			
Полиэтиленгликольди-метакрилат, полиэтиленгликольдиакрилат, триметилпропантриакрилат	Облучение на электронном ускорителе тонких пленок мономера, содержащих БАВ, при температурах от –75 до 35°C и энергией электронов 150–300 КэВ	Получение полимерных мембран, содержащих БАВ. Изучено влияние концентрации мономера и дозы на ферментативную активность	233
<i>БАВ — глюкоамилаза, инвертаза, β-галактозидаза</i>			
Акриламид	Облучение ферментов в водном растворе акриламида	Подробно описана методика приготовления образцов. Даны дозы облучения	256
<i>БАВ — амилаза, дрожжевые клетки</i>			
Акриловая кислота	Радиационная прививка полиакриловой кислоты на полиэтилен низкой и высокой плотности прямым методом из водного раствора	Ковалентное связывание БАВ	232
<i>БАВ — <i>npome</i>аза (<i>Bacillus mesentericus</i>)</i>			
Акриловая кислота, аллиловый спирт	Прямая прививка мономеров на полиэтилен	Получение полимеров с гидразидными и азидными группами, ковалентное связывание	214
<i>БАВ — липаза</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат, гидроксидиметилметакрилат, полиэтиленгликольдиакрилат, триметилпропантриметакрилат	Радиационная полимеризация в присутствии фермента при низкой температуре. Доза 10 кГр	Изучено влияние структуры полимерной матрицы и концентрации мономера на ферментативную активность	238
<i>БАВ — целлюлаза</i>			
Акрилаты, содержащие гидроксильную группу	Радиационная полимеризация при низкой температуре	Изготовлены мембраны с различной концентрацией мономера и различной гидрофильностью	240
Полиэтиленгликольдиакрилат	Радиационная полимеризация при низкой температуре. Доза 10 кГр	Изучена структура и природа пор в полимерной матрице и ее влияние на ферментативную активность	241

Таблица 2 (продолжение).

Мономеры, компоненты иммобилизации	Условия иммобилизации	Примечания	Ссылки
<i>БАВ — целлюлаза</i>			
Глицидилметакрилат, полистирол	Радиационная полимеризация глицидилметакрилата в присутствии полистирола при -78°C с последующим погружением в охлажденный метанол. Доза 10 кГр	Получены полимерные микросферы. Изучено влияние условий получения на число и диаметр микросфер	242
Диспергированный полиуретановый преполимер	Смешивали 2,4-диизоцианат и 2-гидроксиэтилметакрилат. Смесь выдерживали несколько минут и к ней прибавляли водный раствор целлюлазы. Облучение при -78°C , доза 10 кГр	Получены дисперсные частицы разного размера	243
2-Гидроксиэтилметакрилат	Радиационная полимеризация при -78°C в присутствии водного раствора фермента	Изготовлены таблетки толщиной 1 мм. Изучено влияние толщины таблетки и концентрации мономера на ферментативную активность	244
2-Гидроксиэтилметакрилат, тетраэтиленгликольдиакрилат	Радиационная полимеризация мономеров на поверхности трубок	Созданы трубчатые ферментные реакторы	251
2-Гидроксиэтилметакрилат, неопентилгликольдиметакрилат	Радиационная полимеризация в присутствии ацетата натрия	Получены полимерные частицы диаметром 50–1000 мкм. Исследовано влияние различных факторов на ферментативную активность	254
<i>БАВ — целлюлаза, целлобиоза</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат	Радиационная полимеризация водного раствора мономера в присутствии фермента. Облучение при -78°C	Изготовлены таблетки толщиной 1–2 мм. Изучено влияние добавок силикагеля и полиэтиленгликоля на ферментативную активность	239
Акриламид	Радиационная полимеризация акриламида	Подробно описан гидролиз растительного сырья с использованием иммобилизованной целлюлазы. Описаны методы определения активности целлюлолитических ферментов	245
<i>БАВ — каталаза</i>			
Акриламид	Радиационная полимеризация мономера при -78°C в присутствии <i>N,N</i> -метиленбисакриламида	Осуществлена иммобилизация фермента на полиакриламидных гелях, модифицированных ацилазидом	246
<i>БАВ — глюкозооксидаза</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат	Фермент наносили на нейлоновую сетку в присутствии мономера с последующей радиационной полимеризацией	Получены сеточные материалы с иммобилизованными ферментами	248
Акриловая кислота, метакриловая кислота	Радиационная прививочная полимеризация мономеров к полиэтилену	Иммобилизация с использованием карбодимидного метода	263
<i>БАВ — глюкозооксидаза, α-амилаза</i>			
Акриламид	Облучение фермента, смешанного с водным раствором акриламида	Доза < 5 кГр	296
<i>БАВ — глюкозооксидаза, глюкозопероксидаза, урокиназа</i>			
Гидрофильные мономеры	Радиационная полимеризация при -78°C , доза 5 кГр	Иммобилизация БАВ на поверхности трубок из полиэтилена и поливинилхлорида	249
<i>БАВ — пенициллинацилаза</i>			
Акрилаты, <i>N</i> -винилпирролидон	Облучение сомономеров, смешанных с БАВ, в присутствии сшивающего агента — пропантриметилметакрилата. Время облучения 3.5 ч при -78°C , мощность дозы $0.65 \text{ Гр} \cdot \text{с}^{-1}$	Исследовано влияние природы мономера и степени его конверсии на количество иммобилизованной ацилазы и скорость ее выделения	250
<i>БАВ — аспарагиназа</i>			
Метакриловая кислота	Радиационная прививка полиметакриловой кислоты на пористые полипропиленовые волокна	Ковалентная иммобилизация	257
	Радиационная прививка по методу предоблучения на этиленпропиленовый каучук, полипропиленовую пленку и пористое полипропиленовое волокно	То же	258

Таблица 2 (продолжение).

Мономеры, компоненты иммобилизации	Условия иммобилизации	Примечания	Ссылки
<i>БАВ — β-галактозидаза, пепсин, инвертаза, фосфатаза</i>			
Акриловая кислота	Радиационная прививочная полимеризация акриловой кислоты из водного раствора на порошок полиамида	Модифицированный порошок полиамида использован для иммобилизации ферментов	260
<i>БАВ — триптофан, инсулин, альбумин, лизоцим, пептиды</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат + полиэтиленгликоль	Радиационная полимеризация	Изучено влияние молекулярной массы БАВ на скорость их выделения	230
<i>БАВ — инвертаза, фосфатаза, альбумин, трипсин, галактозидаза</i>			
Акриловая кислота	Радиационная прививка полиакриловой кислоты на полиэтилен	Активация привитого сополимера SOCl_2 и присоединение БАВ за счет хлорангидридных групп или использования карбодиимидного метода	262
<i>БАВ — альбумин, β-галактозидаза, фосфатаза</i>			
Акрилонитрил	Радиационная прививка полиакрилонитрила к нейлону	Гидролиз привитого сополимера и присоединение ферментов к гидролизованым группам. Иммобилизация ферментов в нейлоновые полимерные материалы	265
<i>БАВ — пероксидаза хрена</i>			
Акриловая кислота, акриламид	Прививка на полиуретаны по методу предоблучения на воздухе. Прививка из водного раствора в присутствии ионов Fe^{2+}	Иммобилизация фермента на привитые сополимеры	261
<i>БАВ — дрожжевые клетки</i>			
Метоксиполиэтиленгликольметакрилат, гликольметакрилат, гександиолметакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат	Радиационная полимеризация смесей мономеров. Облучение при -78°C	Изучено влияние состава смеси мономеров на активность клеток	266
2-Гидроксиэтилакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат, <i>N,N</i> -диметилакриламид, <i>N</i> -винилпирролидон, метоксиполиэтиленгликольметакрилат	Получены полимерные гидрогели радиационной полимеризацией мономеров в воде. Облучение ^{60}Co при -78°C	Использован адгезионный метод иммобилизации на приготовленных полимерных матрицах. Приведены электронно-микроскопические снимки полимерных частиц. Изучена ферментация глюкозы и определен выход этанола в зависимости от природы полимера, использованного для иммобилизации	267
Метоксиполиэтиленметакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат	Радиационная полимеризация. Облучение при -78°C . Доза 10 кГр	Адсорбция клеток на пористых полимерных носителях	268
Тетраэтиленгликольдиметакрилат	Мономер наносили на марлю и облучали γ -лучами ^{60}Co	Важное значение для активности фермента имеет величина удельной поверхности модифицированной марли	269
2-Гидроксиэтилметакрилат	Радиационная полимеризация при низкой температуре, доза 10 кГр	Приготовлены образцы разной формы	270
<i>БАВ — гемоглобин</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат	Радиационная полимеризация мономера в присутствии гемоглобина	Изучено взаимодействие гемоглобина с CO и O_2	271
Фосфолипиды с двойными связями	Радиационная постполимеризация фосфолипидов. Получение везикул размером 200 нм	Изучена радиационная стабильность гемоглобина внутри везикул	274–275
<i>БАВ — CO-гемоглобин</i>			
2-Гидроксиэтилметакрилат, тетраэтиленгликольдиметакрилат	Облучение мономеров совместно с гемоглобином при -5°C , доза 5–15 кГр. Получение полусинтетической крови	Фаза CO-гемоглобина получена сразу после отбора крови у животного, и оксигемоглобин насыщался CO. CO-Гемоглобин не вызывает реакций антитело – антиген. Приготовлена полимерная пленка, содержащая 0.4% CO-гемоглобина	272

Таблица 2 (продолжение).

Мономеры, компоненты иммобилизации	Условия иммобилизации	Примечания	Ссылки
<i>БАВ — СО-гемоглобин</i>			
2-Гидроксиэтилмет-акрилат	Радиационная полимеризация при пониженной температуре	Исследовано поглощение кислорода	273
<i>БАВ — антираковые препараты (Ara-C)</i>			
Метилметакрилат, этилметакрилат, бутилметакрилат, 2-гидроксиэтилмет-акрилат	Изучена иммобилизация антираковых препаратов в полимерные матрицы, полученные радиационной полимеризацией при комнатной температуре	Изучено влияние различных факторов на скорость выделения лекарств из полимерных матриц	231
2-Гидроксиэтилмет-акрилат с добавками гидрофобных мономеров	Радиационная полимеризация гидрофильного мономера с добавками гидрофобных	Исследовано влияние различных факторов на скорость выделения Ага-С. Установлено, что добавки гидрофобных мономеров уменьшают скорость выделения Ага-С	295
<i>БАВ — антираковый препарат (Ara-A)</i>			
Акрилоил- <i>L</i> -пролин-метилловый эфир	Радиационная полимеризация	Иммобилизация Ага-А в термочувствительный гель	247
<i>БАВ — антираковые препараты: митомицин, 5-фторурацил, 1-(2-тетрагидрофурил-5-фторурацил)</i>			
2-Гидроксиэтилмет-акрилат	Иммобилизация антираковых препаратов в матрице из полигидроксиэтилметакрилата	Изучено действие ионизирующего излучения на антираковые препараты	264
<i>БАВ — антираковые препараты: митомицин, адриамицин, 1-(2-тетрагидрофурил-5-фторурацил)</i>			
Диэтиленгликольдимет-акрилат, триметилол-пропантриметакрилат	Радиационная полимеризация при -78°C	Исследована скорость выделения лекарств из полимерных матриц	276
<i>БАВ — антираковые препараты: митомицин, блеомицин, 5-фторурацил</i>			
Диэтиленгликольди-метакрилат	Облучение при -78°C мономера в смеси с антираковыми препаратами и добавками полистирола, полиметилметакрилата, поливинилформала и полиэтиленгликоля. Доза 20 кГр	Образцы приготовлены в виде таблеток, порошка и т.д. Изучена скорость выделения лекарств из образцов	277
<i>БАВ — антираковый препарат метоксипрогестронацетат</i>			
Полиэтиленоксид	Радиационное сшивание полиэтиленоксида с включением БАВ	Испытания <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>	278
<i>БАВ — антираковый препарат наркиклазин</i>			
2-Гидроксиэтилмет-акрилат, триметилен-пропантриметакрилат, полиэтиленгликоль-метилловый эфир	Радиационная полимеризация. Добавки регулируют скорость выделения лекарства	Испытания <i>in vivo</i> . Изучена структура матрицы	279
<i>БАВ — хлоропласт</i>			
2-Гидроксиэтилмет-акрилат, полиэтилен-гликольдиметакрилат, метоксиполи-этиленгликольмет-акрилат, глицидил-метакрилат, тетра-этиленгликольди-акрилат, тетраэти-ленгликольдимет-акрилат	Радиационная полимеризация при -78°C . Доза 10 кГр	Изучено влияние природы мономера на активность хлоропласта и распределение хлоропласта в полимерной матрице	280
<i>БАВ — хлоропласт из шпината</i>			
2-Гидроксиэтилмет-акрилат, полиэтиленгликоль	Радиационная полимеризация при -24°C в присутствии добавок, предотвращающих дезактивацию хлоропласта	Изучено выделение O_2 и влияние γ -излучения ^{60}Co . Значительно повышается стабильность хлоропласта при иммобилизации	281

Таблица 2 (продолжение).

Мономеры, компоненты иммобилизации	Условия иммобилизации	Примечания	Ссылки
<i>БАВ — поликарпингидрохлорид</i>			
Акриламид	Радиационная прививка полиакриламида на полиэфирные материалы путем импрегнирования мономера с последующим облучением	Обзорная статья по модифицированию со- судистых полиэфирных протезов путем при- вивки полиакриламида. Приготовление полиакриламидных дисков, содержащих поликарпингидрохлорид	282
<i>БАВ — салициловая кислота</i>			
Метилметакрилат, метакриловая кислота	Радиационная прививочная полимеризация смеси метилметакрилата с метакриловой кислотой на пористые целлюлозные сферы	Изучена сорбция салициловой кислоты на модифицированный полимер из водно- спиртового раствора	283
<i>БАВ — стероиды: холевая кислота, тестостерон, прогестерон, кортикостерон</i>			
Стирол	Радиационная прививка полистирола на политетра- фторэтилен, полиамиды, полипараксилилен. Нитро- вание привитого полистирола и восстановление нитро- группы до аминогруппы	Введение тиосемикарбазидной группы, спо- собной реагировать с карбонильной груп- пой стероидов	284
<i>БАВ — ацетилхолин, серотонин, секретин, актиномецин</i>			
2-Гидроксиэтилмет- акрилат, метил-, этил-, глицидил-, лаурил- (мет)акрилат, акри- ловая кислота, акри- лонитрил, винилаце- тат, стирол	Радиационная полимеризация при 28°C в течение 2 ч, мощность дозы 5 кГр·ч ⁻¹	Изучена скорость выделения БАВ из поли- мерных матриц. Установлено, что подбором условий полимеризации можно контролиро- вать скорость выделения лекарств	286
<i>БАВ — термолизин</i>			
2-Гидроксиэтилмет- акрилат, тетрадека- этиленгликольдимет- акрилат	Радиационная полимеризация при комнатной температуре	Изучена термическая стабильность иммоби- лизованного термолизина	287
<i>БАВ — лекарства с антиандрогеновыми свойствами, стероиды, гормоны</i>			
Диэтиленгликольди- метакрилат, полиэти- ленгликольдиметакри- лат	Лекарства смешаны с мономером и облучены на источнике ⁶⁰ Со при —78°C в течение 2 ч, мощ- ность дозы 5 кГр·ч ⁻¹	Изучена скорость выделения лекарств. Испытания <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i>	285
<i>БАВ — микроорганизмы</i>			
Хлорангидриды акри- ловой и метакрило- вой кислот	Радиационная прививочная полимеризация хлор- ангидридов акриловой или метакриловой кислот и ковалентное связывание фотобактерий	Обзорная статья по ковалентной иммоби- лизации клеток. Изготовлены биосенсоры на основе иммобилизованных фотобакте- рий. Можно регулировать функциональную активность клеток	288
<i>БАВ — микроорганизм SP3012 (фимаразопродуцирующий микроорганизм)</i>			
Акриламид	Облучение БАВ, смешанного с водным раствором акриламида, в присутствии сшивающего агента. Доза 0.5 кГр	Иммобилизованное БАВ обладает высокой фу- маразной активностью и превращает фу- маровую кислоту в L-яблочную. Препарат приготовлен в виде гранул	289
<i>БАВ — ферменты и субклеточные органеллы</i>			
Акриловая кислота, аллиловый спирт	Радиационная прививочная полимеризация акри- ловой кислоты и аллилового спирта к полиэти- лену	Присоединение БАВ к привитым полиме- рам осуществлено карбодимидным ме- тодом. Изучена стабильность БАВ. Ис- следовано использование иммобилизо- ванных БАВ в реакции гидроксирования	290
<i>БАВ — ферменты, антитела</i>			
Диметилдиаллил- аммонийхлорид	Мономер нанесен на электроды и облучен. Доза 10 кГр	Получены сшитые структуры, содержащие БАВ, прочно связанные с электродом	293

Таблица 2 (окончание).

Мономеры, компоненты иммобилизации	Условия иммобилизации	Примечания	Ссылки
<i>Различные БАВ</i>			
Диэтиленгликольди- метакрилат, акрил- амид	Радиационная полимеризация	Получение полимерных микросфер	191
<i>Различные БАВ, содержащие NH₂-группу</i>			
Акролеин	Радиационная полимеризация акролеина	Получение микросфер с альдегидными группами для иммобилизации БАВ	195
<i>Смесь БАВ, выделенных из пиявок</i>			
Акриловая кислота	Радиационная прививка полиакриловой кислоты к полиэтилену и обработка SOCl ₂	Компоненты БАВ присоединены за счет реакции ацилирования хлорангидридных групп в модифицированном полимере	90
<i>БАВ — клетки Bacillus Stearothermophilus</i>			
Малеиновый ангидрид, стирол, винилацетат	Реакционная сополимеризация мономеров	Иммобилизация клеток на сополимер	291
<i>БАВ — микробные клетки</i>			
2-Гидроксиэтилмет- акрилат	2-Гидроксиэтилметакрилат нанесен на лист бумаги и облучен γ -лучами ⁶⁰ Со. Создана среда для разведения микробов	Установлено, что повышение гидрофильности путем добавления метокситетраэтил- ленгликольметакрилата ведет к значитель- ному повышению активности микробов	297
<i>БАВ — моноклональные антитела</i>			
Метакриловая кислота	Радиационная прививка полиметакриловой кислоты на сополимер этилена с пропиленом	Иммобилизация антител с помощью карбодиимидного метода	292
<i>БАВ — трансферин, гепарин, кроличьи антитела</i>			
Глицидилметакрилат	Радиационная прививка полиглицидилметакрилата к полиэтилену и полистиролу	БАВ присоединены к сополимеру через эпоксидные группы. Сохраняется биологическая активность	294

пласты,^{280, 281} различные лекарства, антитела, микроорганизмы и микробные клетки.^{281–297} Полимерные биоматериалы с иммобилизованными БАВ обладают широким спектром применения. Важным является учет специфики конкретных сфер их использования. В табл. 2 приведены данные по иммобилизации БАВ с использованием радиационно-химических методов.

Радиационная полимеризация для иммобилизации БАВ имеет следующие достоинства.^{201, 202}

1. Возможность проведения процесса в широком диапазоне условий, включая полимеризацию при низких температурах суперохлажденных вязких мономеров, твердых мономеров и многофазных систем.
2. Достаточно широкий выбор мономеров для проведения полимеризации.
3. Уменьшение ингибирующего эффекта кислорода и других загрязнений.
4. Отсутствие остатков катализатора и незаполимеризованного мономера в полимере. Последнее очень существенно, так как частично незаполимеризовавшийся мономер оказывает токсическое воздействие, особенно при иммобилизации клеток.
5. Легкость осуществления сшивания до различной степени путем подбора поглощенной дозы.
6. Сравнительная простота получения пористых и сложных композиционных структур.
7. Простота изготовления препаратов любой произвольной формы (таблетки, цилиндры, иглы и т.д.).
8. Уменьшение дезактивации нестабильных БАВ в полимере.

9. Высокая производительность установок по иммобилизации в случае использования электронных ускорителей в качестве источников излучений.

10. Возможность получения ультратонких частиц и мембран.

Существуют три основных метода иммобилизации: ковалентное связывание БАВ с полимером — химический метод, ионное связывание или физическая адсорбция БАВ и физический захват БАВ в полимере. Преимуществом химического метода является твердая фиксация БАВ, невозможность его удаления при длительном употреблении. Недостатки данного метода: сравнительно невысокий выход активности БАВ (существенная потеря активности в процессе иммобилизации), значительная селективность к условиям реакции БАВ и затрудненность использования для иммобилизации микроорганизмов. Химический метод иммобилизации осуществляется за счет образования в полимере химически активных функциональных групп, в

основном $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ и других, способных

к ковалентному связыванию БАВ. Активные функциональные группы вводят в полимер путем радиационной прививочной полимеризации (подробнее см. раздел II, а также работы ^{2, 4, 18, 26, 210, 211}). В данном разделе главным образом рассматривается иммобилизация БАВ в результате физического захвата, ионного связывания или физической адсорбции в полимерных матрицах. Преимущества метода физического захвата: сравнительная простота осуществления, достаточно высокая активность и универсальность БАВ (для иммобилизации можно использовать БАВ без специфич-

ческих функциональных групп — различные микроорганизмы, клетки и т.д.), возможность применения мономеров с широким спектром гидрофильных и гидрофобных свойств. Физический захват БАВ в полимерах осуществляется путем радиационной полимеризации мономера, смешанного с БАВ.

Первые радиационная полимеризация для иммобилизации ферментов описана в работе Добо,²¹² который получал иммобилизованные ферменты в полиакриламидных матрицах путем твердофазной полимеризации акриламидов, смешанных с ферментом. Впоследствии Каззу с соавт.^{201–205} развил метод иммобилизации БАВ, смешанного с мономерами, способными образовывать стеклообразные вязкие жидкости в суперохлажденном состоянии (обычно -78°C , сухой лед). В суперохлажденном состоянии БАВ мало повреждаются при облучении и выход их активности высокий. Для проведения радиационной полимеризации обычно используются дозы 10 кГр (γ -излучения ^{60}Co), мощность $5 \text{ кГр} \cdot \text{ч}^{-1}$. При таких дозах ферментативная активность БАВ практически не изменяется.

В качестве мономеров обычно используются стеклообразующие алкилакрилаты и метакрилаты типа $\text{CH}_2 = \text{CXCOO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ и $\text{CH}_2 = \text{CXCOO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{OSX} = \text{CH}_2$, где X — акрил. Широко применяется 2-гидроксиэтилметакрилат. Наличие воды и фермента ускоряет радиационную полимеризацию. Процесс иммобилизации состоит из следующих стадий: смешение биокompонента с мономером, изготовление формы, охлаждение и полимеризация. В некоторых случаях используется смесь стеклообразующего мономера с обычными мономерами (стирол, метилметакрилат, винилацетат, акриламид и др.). Для иммобилизации обычно используются водные растворы БАВ при определенном pH. При замораживании мономера, смешанного с водным раствором БАВ, изменяется фазовое состояние системы. Фазовый анализ показал, что значительная часть воды начинает кристаллизоваться при температуре ниже -24°C , образуется суспензия льда в суперохлажденном мономере.

В результате радиационной полимеризации образуется пористая система и БАВ располагается частично на поверхности пор. Этот метод иммобилизации получил название адгезионного. Распределение БАВ между водной фазой и пористым полимером (величина адгезии БАВ на поверхности) зависит от природы и концентрации мономера. Скорость замораживания также в ряде случаев влияет на величину пор. Существенно важным является концентрация мономера. С ее повышением (более 30%) начинает уменьшаться пористость матрицы и активность БАВ снижается. При концентрации мономера более 50% часть БАВ захватывается полимером и не участвует в реакции.

Таким образом, адгезионный метод требует оптимальной (как правило, $\sim 30\%$) концентрации мономера.²⁰¹ При этом обычно сохраняется 20–30% активности БАВ, которая мало изменяется при повторном использовании БАВ. Существенное значение имеют гидрофильные или гидрофобные свойства мономера. С повышением гидрофильности мономера увеличивается скорость выделения БАВ при эксплуатации. В некоторых случаях эту скорость можно регулировать, смешивая гидрофильные и гидрофобные мономеры, а также используя смеси стеклообразующих мономеров с природными полимерами (альбумин, коллаген и т.д.). Существенное влияние на скорость выделения БАВ имеет добавление в мономеры различных сшивающих агентов, а также адсорбентов БАВ (например, силикагель). Подбирая стеклообразующие мономеры и условия радиационной полимеризации, можно регулировать реологические свойства полимерных матриц с иммобилизованным БАВ.

Другим способом получения биокompозитов является смешение БАВ с полимером (обычно в виде порошка), прессование под давлением $\sim 100 \text{ кГ} \cdot \text{см}^{-1}$ с последующим сшиванием под действием облучения (доза $\sim 10 \text{ кГр}$).²⁰⁴

Однако этот метод используется значительно реже. Его основной недостаток заключается в том, что трудно добиться однородного смешения БАВ с полимерами.

В работах^{225–228} описана иммобилизация глюкоамилазы, инвертазы и β -галактозидазы в полимерные гели, полученные радиационной полимеризацией акриламида, диметилакриламида, 2-гидроксиэтилметакрилата, *N*-винилпирролидона и радиационным сшиванием поливинилового спирта. Изучалось влияние дозы облучения на процессы образования геля. Для каждого мономера существует определенная доза, выше которой фермент перестает выделяться. Если доза облучения *N*-винилпирролидона свыше 30 кГр, а ПВС свыше 50 кГр, ферменты не выделяются. Подбором дозы можно регулировать скорость выделения фермента. Хорошие результаты получены при использовании акриламида и диметилакриламида (доза 10 кГр). В случае 2-гидроксиэтилакрилата желатинирование наступает при дозе 2.5 кГр и фермент выделяется в достаточно широком диапазоне доз. Авторами статьи²³⁵ исследована иммобилизация глюкоамилазы в полимерные матрицы, полученные низкотемпературной радиационной полимеризацией 2-гидроксиэтилметакрилата (гидрофильный мономер) и диэтиленгликольдиметакрилата (гидрофобный мономер) в присутствии фермента в ацетатном буферном водном растворе (доза 5 кГр). В случае гидрофильной матрицы глюкоамилаза находилась в промежутке между тонким полимерным слоем (полимерная мембрана), образующимся при радиационной полимеризации, и пористой структурой полимера, а также частично в самом полимере, но в гидрофобной матрице глюкоамилаза находилась практически только на поверхности пористой структуры полимера. Проведено сравнение скоростей выделения глюкоамилазы из гидрофильной и гидрофобной полимерных матриц. Приведены флуоресцентные микрофотографии распределения глюкоамилазы в различных полимерных матрицах. Установлено, что с повышением содержания мономера в смеси значительно уменьшается диффузия глюкоамилазы. Наибольшая скорость выделения наблюдается при концентрации мономера 10%.

В работе²³³ исследована иммобилизация глюкоамилазы в тонких полимерных мембранах, образующихся при облучении гидрофильных или гидрофобных полимеров пучком электронов низких энергий в присутствии водного раствора фермента. В качестве полимеров использовались полиэтиленгликольдиметакрилат или полиэтиленгликольдиакрилат. Получены тонкие полимерные мембраны с высокой ферментативной активностью. Изучено влияние дозы облучения, энергии и концентрации полимера на ферментативную активность мембран. В присутствии триметиленпропантриакрилата (гидрофобный мономер) активность мембран в значительной степени зависит от условий облучения и концентрации мономера.

В работах^{235, 236} изучена иммобилизация глюкоамилазы в гель из поливинилового спирта при электронном облучении.²³⁶ Использовались дозы от 60 до 360 кГр. При 120 кГр ферментативная активность значительно снижалась, а при 360 кГр полностью исчезала. Для облучения использовали ленту, которая двигалась под пучком ускорителя. Подробно изучена иммобилизация инвертазы и глюкоамилазы в гель из ПВС, полученный при γ -облучении этого полимера с водным раствором фермента. Существенно важной является доза облучения. Выделение фермента происходило только при дозах, не превышающих 40 кГр. До 70 кГр доза не влияет на активность ферментов. Отмечен недостаток иммобилизации ферментов в гель из поливинилового спирта — слишком большая (75–90%) потеря активности фермента.

В работе²¹³ исследовалась иммобилизация уреазы на крахмал с привитым полиакриламидом. Важное значение имеет использование небольших доз облучения. Активность уреазы уменьшалась до 60% от исходной после семикратного применения.

В работе²³⁸ исследована иммобилизация липазы путем низкотемпературной полимеризации гидроксиэтилметакрилата, триметилпропантриметакрилата и полиэтиленгликольдиакрилата в присутствии водного раствора фермента. Все образцы имели пористую структуру. Ферментативная активность максимальна в 40%-ном растворе мономера. Установлено, что максимальная ферментативная активность липазы достигается при оптимальной гидрофобности полимерной матрицы. При иммобилизации с использованием полиэтиленгликоля ферментативная активность увеличивается с увеличением числа этиленгликольных единиц в молекуле мономера.

Статья²⁴⁶ посвящена изучению иммобилизации каталазы, которая была иммобилизована на модифицированных ацилазидом полиакриламидных пористых частицах, полученных радиационной полимеризацией акриламида в присутствии *N,N'*-метиленабисакриламида при -78°C . Активность каталазы значительно повышается при иммобилизации через объемные глициновые группировки. Иммобилизованная каталаза использована для разложения H_2O_2 в облученных винах.

В работе²⁰¹ изучена иммобилизация α -амилазы в полимерные матрицы из сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата и политетраэтиленгликольдиакрилата. Иммобилизация осуществлялась путем радиационной полимеризации смеси мономеров, содержащих водный раствор БАВ, дозой 10 кГр при -24°C . При определенной температуре изменяется фазовое состояние системы, образуется фаза льда. Биологически активное вещество концентрируется на поверхности пористой полимерной матрицы. В случае гидрофобной полимерной матрицы значительная часть БАВ остается во льду, поэтому с повышением концентрации мономера активность БАВ увеличивается. Однако начиная с некоторой концентрации мономера, активность исследуемого вещества уменьшается из-за его окклюзии внутри полимера. Приведены микрофотографии полимерного композита с иммобилизованным БАВ. В случае гидрофильной полимерной матрицы реакции α -амилазы происходят за счет диффузии фермента в набухшем полимерном геле.

Разработан способ получения сферических частиц (100–150 мкм) при сополимеризации гидрофильного и гидрофобного (неопентилгликольдиакрилат или тетраэтиленгликольдиакрилат) мономеров. В этом случае активность фермента не зависит от концентрации мономера при полимеризации при -78°C и дозе 10 кГр. Разработаны методы получения трубок и нитей, содержащих иммобилизованные БАВ. В работе²⁹⁶ исследована иммобилизация α -амилазы в матрицы из поли-2-гидроксиэтилметакрилата с применением радиационной полимеризации (доза 5 кГр). Иммобилизация трипсина с использованием низкотемпературной радиационной полимеризации подробно исследована в работе²¹⁶. Ферментативная активность изучалась в реакции гидролиза казеина (субстрат). В качестве компонентов для иммобилизации трипсина использовали 2-гидроксиэтилметакрилат, полиэтиленгликольдиакрилат и метоксиполиэтиленгликольметакрилат.

Облучение мономеров, смешанных с водным раствором фермента, производилось при -78°C дозой 10 кГр. Если мономеры гидрофильные, ферментативная активность падает с повышением их концентрации, а если гидрофобные — проходит через максимум. В случае гидроксиэтилметакрилата образуется пористая полимерная матрица с размером пор 1 мкм при концентрации 50–70% мономера. С повышением этой концентрации размер пор уменьшается. При использовании для иммобилизации триметилпропантриакрилата (гидрофобный мономер) образуется полимер в виде суспензии с размером частиц 50–200 мкм и фермент иммобилизуется на поверхности полимера. В случае полиэтиленгликольдиакрилата степень гидратации и ферментативная активность растут с увеличением числа

оксипропиловых единиц $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ (*n*). При $n \leq 4$ формируются крупные образования с 100–200 мкм в диаметре, а при $n \geq 9$ образуется сплошная пористая структура. Если используется метоксиполиэтиленгликольметакрилат, появляется сшитая структура. Такая матрица мягкая и гидрофильная, и фермент в ней легко захватывается. Изучение влияния природы полимерной матрицы на термическую стабильность иммобилизованного фермента показало, что наибольшая термическая стабильность имеет место при использовании 2-гидроксиэтилметакрилата и 2-гидроксиэтилметакрилата. Термическая стабильность фермента зависит от гидрофильности полимерной матрицы; максимум стабильности достигается при увеличении степени гидратации, что связано с влиянием последней на жесткость матрицы.

В работах^{212, 229} исследована иммобилизация трипсина при радиационной полимеризации кристаллических мономеров (акриламид, метиленабис-акриламид и соли акриловой кислоты). Выявлен недостаток полимерной матрицы — слишком высокая гидрофильность.

Изучению влияния молекулярной массы белков и пептидов на скорость выделения этих соединений из гидрогелей, полученных радиационной полимеризацией гидроксиэтилметакрилата посвящена статья²³⁰. Установлено, что скорость выделения линейно уменьшается с увеличением $\lg M_w$. Скорость уменьшения можно регулировать, добавляя полиэтиленгликоль с различной величиной M_w к гидроксиэтилметакрилату. Описана иммобилизация глюкозооксидазы, глюкозопероксидазы и урокиназы на внутренней поверхности трубок из поливинилхлорида и на пленки ПЭНП.²⁴⁹ Активность ферментов испытывалась в реакции гидролиза ацетилгликоль-*L*-лизина. Метод иммобилизации заключается в предварительной радиационной полимеризации гидроксиэтилметакрилата и в последующем нанесении на привитую поверхность смеси мономера с водным раствором фермента. Трубку замораживают и облучают при -78°C (доза 5 кГр).

Структура поверхности зависит от условия полимеризации и природы мономера. Эти факторы влияют на равномерность покрытия. Наиболее тонкое и равномерное покрытие получается при использовании смеси гидроксиэтилметакрилата с тетраэтиленгликольдиакрилатом (1 : 1). Установлена высокая стабильность иммобилизованных ферментов, что частично объясняется использованием сшитых систем. Глюкозооксидаза и глюкозопероксидаза были использованы для анализа глюкозы в крови. На конференции по радиационному отверждению покрытий в Японии докладывались результаты работ по иммобилизации глюкозооксидазы и глюкоамилазы с применением низкоэнергетических ускорителей электронов.^{234, 248} Иммобилизация в таких исследованиях осуществлялась путем облучения мономеров, смешанных с водным раствором фермента. Смесь наносили на нейлоновую сетку или фильтровальную бумагу тонким слоем и облучали на ускорителе (доза 10 кГр). В качестве компонентов для иммобилизации использовали полиэтиленгликольдиакрилат и триметилпропантриакрилат. Максимальная активность ферментов достигалась при концентрации компонентов 20–30%, наибольший выход ферментативной активности был в случае использования полиэтиленгликольдиакрилата, нанесенного на нейлоновую сетку. В результате получены листы полимеров с иммобилизованными ферментами.

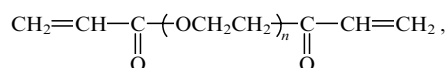
Иммобилизация фумаразы в полиакриламидном геле описана в работе²⁸⁹ (доза 5–10 кГр). Достигнута высокая активность фумаразы в условиях ферментативной реакции получения яблочной кислоты из фумаровой.

Результаты изучения иммобилизации пенициллинацилазы в полимерные матрицы различной гидрофильности (2-гидроксиэтилметакрилат, 2-гидроксиэтилметакрилат, *N*-винилпирролидон и др.) с использованием метода низкотемпературной радиационной полимеризации приведены в

статье²⁵⁰. Исследовано влияние на иммобилизацию соотношения мономер : фермент. Установлено, что скорость выделения фермента не зависит от природы мономера, степени полимеризации и пористости, но сильно зависит от присутствия в системе сшивающего агента триметилпропантри-метакрилата даже в малых количествах ($\sim 0.03 - 0.04\%$). Фермент удерживается в полимерной матрице за счет гидрофобных взаимодействий. Активность пенициллинацилазы длительно сохраняется в присутствии сшивающего агента.

Ряд публикаций^{239-244, 251, 270} посвящен вопросам иммобилизации целлюлазы. В работе²³⁹ подробно изучена иммобилизация целлюлазы и целлюбиазы в полимерные матрицы, полученные низкотемпературной полимеризацией 2-гидроксизетилметакрилата в присутствии водного раствора фермента. Активность фермента определяли по выходу глюкозы при разложении целлюлозы. Отмечено, что в присутствии добавок в мономер (тонкий силикагель и полиэтиленгликоль) ферментативная активность сохраняется более длительное время. Эффективность действия добавок зависит от концентрации мономера. Максимальная активность достигается при концентрации мономера 60%. Получены таблетки толщиной 12 мм с иммобилизованным ферментом.

В работе²⁴⁰ изучена иммобилизация целлюлазы в полимерные мембраны, изготовленные на основе гидроксилсодержащих акрилатов. Максимальная активность целлюлазы достигалась при концентрации мономера 20% и толщине мембран 1 мм, что связано с образованием максимально пористой структуры полимера в этих условиях. Зависимость активности фермента от содержания воды в полимере имеет максимум. При иммобилизации целлюлазы в пористую полимерную матрицу, образованную радиационной полимеризацией полиэтиленгликольдиакрилата, структура пор в значительной мере определяется концентрацией полимера и температурой.²⁴¹ Ферментативная активность зависит от размера пор, степени гидратации и размера частиц композита. Степень гидратации полимера увеличивается с числом оксипропиловых единиц в мономере.



$n = 2, 3, 4, 9, 14$.

В температурной области от -10 до -40°C отмечаются непрерывные изменения пористой структуры, связанные с изменением полимеризационной фазы. С повышением размера пор ферментативная активность падает.

В работе²⁴² осуществлена иммобилизация целлюлазы в полимерные микросферы. Последние образованы в результате радиационной полимеризации глицидилметакрилата в присутствии полистирола и фермента с последующим погружением смеси в охлажденный метанол. Исследовано влияние различных условий на число и диаметр микросфер. Получены мягкие и жесткие микросферы с различным диаметром. Ферментативная активность целлюлазы в мягких микросферах была в 4.6 раза выше, чем в жестких.

Изучению иммобилизации клеток *Streptomyces phalochromogenes* (производящих целлюлазу) с использованием смеси 2-гидроксизетилметакрилат + метокситетраэтиленгликольметакрилат посвящена статья²⁴³. Смесь совместно с клетками наносили на бумагу и облучали. Получены листы бумаги с иммобилизованными клетками.

Описана иммобилизация целлюлазы в полимерные матрицы из полигидроксизетилметакрилата.²⁴⁴ Иммобилизация осуществлялась путем низкотемпературной полимеризации 2-гидроксизетилметакрилата в присутствии водного раствора фермента. Образцы были приготовлены в виде таблеток. Ферментативная активность максимальна при концентрации мономера 50%, оптимальная толщина таблеток 1 мм. С повышением концентрации целлюлазы удельная фермен-

тативная активность падает. Приведены микрофотографии образцов с иммобилизованной целлюлазой. Иммобилизованные препараты целлюлазы можно использовать многократно. В работе²⁵¹ иммобилизация целлюлазы осуществлялась на внутренней поверхности трубок из полиэтилена путем низкотемпературной радиационной полимеризации смеси 2-гидроксизетилметакрилата и тетраэтиленгликольдиакрилата. Смесь мономеров с ферментом наносили на внутреннюю поверхность трубок, замораживали и облучали (доза 10 кГр). Толщина слоя покрытия — 300 мкм, оптимальная концентрация мономера — 60–70%, концентрация фермента — 0.5%. Этот способ иммобилизации может быть использован для создания ферментных реакторов. Подробно изучена иммобилизация дрожжевых клеток различными гидрогелями и выявлены условия максимального выхода этанола при ферментативном гидролизе целлюлозосодержащего сырья.²⁷⁰ Иммобилизованная целлюлаза использована для ферментативного гидролиза целлюлозосодержащего сырья: отходы бумаги,^{270, 297, 298} крахмал,^{299, 300} биомасса (древесные опилки, отходы сахарной свеклы, рисовой соломы)^{299, 300} и лигнинсодержащие отходы.²⁴⁵ После предварительного облучения целлюлозосодержащих отходов (бумага, опилки и т.д.) дозой до 1 МГр заметно увеличивается (в ~ 3 раза) выход глюкозы при гидролизе сырья,²⁹⁷⁻³⁰¹ что связано со значительным понижением степени полимеризации целлюлозы и частичным разрушением ее структуры. Подробно исследован выход этанола при гидролизе растительных отходов после предварительного облучения.²⁷⁰ Для успешного ферментативного гидролиза лигнинсодержащих отходов желательно их предварительное облучение (доза 1 МГр) и измельчение. Влияние предварительного облучения до различных доз на последующий гидролиз целлюлозы (риса, соломы и т.д.) описано в работе³⁰¹. В обзоре³⁰⁰ обобщены результаты по использованию радиационной техники для сахарификации и ферментации биомассы с целью получения этанола. Исследовались возможности повторного использования иммобилизованных ферментов.

В ряде исследований для иммобилизации ферментов использовались функциональные полимеры, полученные методом радиационной прививочной полимеризации. В работах^{210, 219, 220} создан метод ковалентного связывания ферментов, основанный на прививке к полимерам (в основном полиолефинам) *n*-нитростирола, восстановлении нитрогрупп до изоцианатных или аминогрупп, которые легко реагируют с ферментами. В случае аминогрупп для ковалентного связывания ферментов применялся глутаровый диальдегид. Другой способ заключается в радиационной прививке стирола с последующим нитрованием привитого сополимера. В качестве фермента использовали трипсин.

Создан метод иммобилизации аспарагиназы на пористых полипропиленовых волокнах, этиленпропиленовом сополимере и полипропиленовой пленке.^{257, 258} Первой стадией является радиационная прививка акриловой кислоты, а затем с помощью карбодиимидного метода аспарагиназа ковалентно присоединяется к карбоксильным группам. Разработан ферментный реактор и испытан *in vitro* и *in vivo* на овцах. Этот реактор применяется для лечения острой лимфопролиферативной лейкемии. Иммобилизация ферментов и субклеточных организмов в полиэтилене описана также в работе²⁹⁰. Исследована активность и стабильность ферментов.

Изучена иммобилизация папаина, трипсина, глюкозооксидазы и α -химотрипсина на порошок полиэтилена с привитой полиметакриловой кислотой и поли-2-гидроксизетилметакрилатом.²⁵⁹ Ковалентное связывание фермента осуществлялось с использованием карбодиимидного метода. Установлено, что каждому ферменту необходимо свое микроокружение. Наиболее активным оказался α -химотрипсин. Наилучшие результаты получены при прививке поли-2-гидроксизетилметакрилата с последующим частичным

гидролизом. Описана²⁶² ковалентная иммобилизация инвертазы, фосфатазы, альбумина, трипсина и галактозидазы на полиэтилен, модифицированный прививкой полиакриловой кислоты. Присоединение фермента осуществлялось с использованием карбодиимидного метода. Рассмотрено влияние способа прививки и активирования полиакриловой кислоты на активность ферментов.

В работе²⁶¹ описана иммобилизация пероксидазы хрена на пленки из сегментированного полиэфируретана. Изучена иммобилизация глюкозооксидазы на полиэтиленовые пленки.²⁴² Исследовано влияние степени прививки, гидрофильности и электрических свойств на активность фермента.

Радиационная прививка 2-гидроксиэтилметакрилата использовалась для связывания трипсина и глюкозооксидазы с природным каучуком.^{221, 222}

Для ковалентного связывания применяли хлористый цианур и *n*-толуолсульфонилхлорид. Подробно рассмотрены условия иммобилизации и активность трипсина. Иммобилизация ферментов на полиамидные материалы (с использованием радиационной прививочной полимеризации акриловой кислоты или акрилонитрила) описана в работах^{260, 264, 265}. Иммобилизация протеазы с применением радиационной прививки акриловой кислоты исследована в работе²¹⁴.

Изучена реактивность α -химотрипсина, иммобилизованного на радиационно привитых гидрогелях, полученных прививкой гидроксиэтилметакрилата и метакриловой кислоты на силиконовый каучук.^{302, 303} α -Химотрипсин ковалентно связан с использованием *N*-гидроксисукцинимидом. Изучено влияние pH и содержания акриловой кислоты на ферментативную активность (гидролиз *N*-ацетил-*L*-тирозина). На скорость гидролиза большое влияние оказывает отрицательный заряд гидрогеля, детально изучена иммобилизация трипсина на широкий круг полимеров, модифицированных радиационной прививкой полиакриловой кислоты, полиакрилонитрила, поли-2-гидроксиэтилметакрилата, поли-*N*-винилипирролидона, полиакриламида и др.^{213, 214} Ковалентное связывание трипсина осуществлялось с использованием карбодиимидного метода или глутарового диальдегида. Полученные полимерные мембраны предназначены для использования в молочной промышленности.

Созданы методы ковалентной иммобилизации ферментов с использованием альдегидных групп, легко реагирующих с аминами.^{198, 199, 304, 305} Методы заключаются в радиационной прививочной полимеризации акролеина. Изучена реакционная способность альдегидных групп.

Радиационная прививочная полимеризация используется для модифицирования агарозы (прививка комплекса *N*-акрилоилсукцинимидом с *Bovine Serum Albumin*) с целью получения материала для хроматографического разделения биомолекул.³⁰⁵

Оригинальные методы иммобилизации ферментов на полимерные материалы разработаны Н.А.Платэ с сотр.²¹⁵ (подробнее о данных методах см. выше). Это — новое направление в использовании радиационно-химических методов для иммобилизации БАВ, поскольку речь идет о радиационной прививочной полимеризации макромономеров, образованных путем введения активной двойной связи в макромолекулы БАВ.

Таким образом, при иммобилизации БАВ с использованием радиационной полимеризации важное значение имеет природа мономера и прежде всего его гидрофильные и гидрофобные свойства, а также концентрация мономера. Эти факторы наиболее существенно влияют на активность фермента, продолжительность его использования и термостабильность. Для регулирования скорости выделения фермента в ряде случаев целесообразно добавлять в небольших концентрациях сшивающие агенты и адсорбенты БАВ. Доза излучения в большинстве случаев не должна превышать 10 кГр.

Наиболее часто для ковалентного связывания ферментов используется модифицирование различных полимеров путем радиационной прививки акриловых кислот или гидроксиэтилметакрилата с последующим связыванием ферментов карбодиимидным методом. Удельная активность ферментов падает с увеличением их содержания в модифицированном слое (оптимальным является 5–10% прививки). Большое значение имеет способ ковалентного связывания фермента. Радиационная прививочная полимеризация позволяет использовать для связывания ферментов полимеры практически любой природы и формы (порошки, волокна, пленки и т.д.). Показана возможность создания ферментных реакторов.

2. Иммобилизация лекарственных препаратов

В области использования радиационной полимеризации для иммобилизации лекарственных веществ наибольшие успехи достигнуты при иммобилизации антираковых составов в полимерные матрицы. В качестве антираковых веществ используются адриамцин, митомицин-С и 5-фторурацил. В ряде случаев лечение иммобилизованными антираковыми препаратами сочетается с гормонотерапией. Иммобилизованные антираковые вещества, как правило, используются в виде полимерных таблеток или игл, которые вводятся в опухоль. Применение иммобилизованных антираковых препаратов имеет следующие преимущества по сравнению с их введением в виде инъекций или орально: небольшая концентрация лекарственных препаратов в крови, лекарство распределяется непосредственно в небольшой области от введенного препарата. Это сводит к минимуму побочные эффекты от применения лекарств. Длительность использования иммобилизованных антираковых препаратов — несколько месяцев. Эти препараты прошли широкие испытания во многих клиниках Японии.²⁰⁴ Вблизи препарата, введенного в опухоль, имеет место некроз раковых клеток, и диффузия антираковых препаратов прекращается в некротическом слое. В течение 40 дней скорость выделения лекарств не изменяется. Большое значение имеют количество образцов, введенных в опухоль, их плотность и форма (иглы, таблетки).

Концентрация антираковых веществ в крови незначительна. Для иммобилизации антиракового препарата митомицина-С обычно используют смесь полиэтиленгликольдиметакрилата (20%) и диэтиленгликольдиметакрилата (80%).²⁰⁴ Поведение иммобилизованных антираковых препаратов в организме и способы лечения рака рассмотрены в работах^{306–312}. Методы приготовления иммобилизованных антираковых препаратов подробно описаны в серии исследований^{204, 205, 249, 276, 278, 313, 314}. Для иммобилизации митомицина, 5-фторурацила и блеомицина используется низкотемпературная полимеризация диэтиленгликольдиметакрилата в смеси с различными полимерами (полистирол, поливинилформаль, полиэтиленгликоль, полиметилметакрилат). Подчеркивается, что облучение необходимо проводить в бескислородной среде, а доза не должна превышать 10 кГр, в противном случае активность антираковых препаратов существенно снижается.²⁷⁷ Образцы с иммобилизованными антираковыми препаратами готовят в виде порошка, таблеток, цилиндров, мембран и т.д.²⁷⁷

Изучена иммобилизация многокомпонентных цитотоксических (антираковых агентов) в полимерные матрицы на основе полидиэтиленгликольдиметакрилата и политриметилпропантриметакрилата. В качестве цитотоксических агентов используют митомицин-С, адриамцин и 1,2-тетрагидрофурил-5-фторурацил. Скорость выделения лекарств регулируют введением в полимерную матрицу порообразующего агента или адсорбента (например, активированного угля). Поверхность полученных полимеров с иммобилизованными цитотоксическими агентами исследована электронно-микроскопическим методом.²⁷⁶

Иммобилизация антираковых препаратов 5-фторурацила и митомицина-С путем диспергирования препаратов в полимерные матрицы, полученные радиационной полимеризацией 2-гидроксиэтилметакрилата, 2-гидроксиэтилакрилата и метилметакрилата рассмотрена в работе³¹³. Для эффективного контроля скорости выделения лекарств добавляю сшивающий агент — этиленгликольдиметакрилат. Подробно изучена скорость выделения лекарств из полимерных матриц, полученных в разных условиях. Скорость выделения увеличивается с повышением гидрофильности матрицы и существенно уменьшается с повышением содержания сшивающего агента. Исследовано влияние пористости матрицы на выделение лекарств, приведены электронно-микроскопические фотографии пористой структуры. Изучен терапевтический эффект иммобилизованных препаратов, помещенных в виде таблеток вблизи опухоли (саркомы) у мышей. Медленное выделение лекарств привело к высокому терапевтическому эффекту по сравнению с прямой инъекцией.

Рассмотрены методы и результаты клинических испытаний локальной химиотерапии злокачественной глиомы. Использованы иммобилизованные антираковые препараты: адриамицин, 5-фторурацил и нимустингидрохлорид. Препараты в форме цилиндров вводились в опухоль после резекции.³¹⁴

Описано получение гелей полиэтиленоксида с иммобилизованным мидоксипрогестонацетатом для лечения карциномы.²⁷⁸ Исследовано контролируемое выделение адриамицина из полимерных игл.³¹⁵

Подводя итог изложенному выше, можно заключить, что применение иммобилизованных в полимерные материалы антираковых препаратов является перспективным. При их использовании имеет место некроз раковых клеток в пределах 0.5–1 см² около образца, а диффузия антираковых препаратов прекращается в некрозном слое. Большое значение имеют количество образцов в опухоли и скорость выделения препарата, которую можно регулировать в широких пределах. Побочных явлений при использовании иммобилизованных антираковых препаратов не наблюдается. Технология использования иммобилизованных антираковых препаратов может быть улучшена за счет варьирования гидрофильно-гидрофобных свойств полимерной матрицы, а также использования биodeградируемых полимеров (полипептиды или полилактиды).

Разработаны методы иммобилизации антиракового препарата наркиклазина.^{279, 316} Проведено сравнение химического и радиационного методов иницирования полимеризации с целью его иммобилизации. В работе²³¹ изучена иммобилизация антиракового препарата Ага-С в гидрофобные матрицы, полученные радиационной полимеризацией алкил-акрилатов и метакрилатов. Показано, что скорость выделения Ага-С можно широко варьировать, изменяя состав матриц. Перспективы использования для иммобилизации тонких полимерных частиц, получаемых эмульсионной полимеризацией (частицы 0.1–3 мкм) или суспензионной полимеризацией (частицы 10–100 мкм), отмечены в статье²⁰⁵. Существенных результатов в лечении удалось добиться при совместном исследовании иммобилизованных антираковых препаратов и гормонов. Иммобилизация и использование иммобилизованных гормонов (тестостерон) описаны в работах^{317–320}. Гормоны были иммобилизованы в полимерных иглах. Важно, что гормоны поступали в организм длительное время в малых количествах. Достигнуты определенные успехи в лечении рака пищеварительных органов, мочевого пузыря, поджелудочной железы, головного мозга и т.д.

В ряде работ^{159, 202, 205, 321–325} радиационная полимеризация использована для иммобилизации антител с целью изучения реакций антитело–антиген. Чувствительность реакций иммобилизованного антитела с антигеном зависит от выбора мономера и его концентрации для создания пористой среды. Важной проблемой является минимизация

неспецифических реакций полимерного носителя с антигеном. Для этого необходимо увеличивать гидрофобность полимерной матрицы. Иммобилизованные препараты обычно изготавливаются в виде микросфер или микрокапсул. Для иммобилизации антител используются также микросферы, получаемые полимеризацией акролеина или его сополимеров с гидроксиэтилметакрилатом или метакриловой кислотой.

В Пастеровском институте (Париж) в рамках программы Международного агентства по атомной энергии проведены исследования с иммобилизованными моноклональными антителами.^{205, 292} Иммобилизация последних осуществлена путем низкотемпературной полимеризации гидроксиэтилметакрилата.

Преимуществом радиационной полимеризации для иммобилизации антител является достаточно высокая чистота получаемого продукта.^{326, 327} Эти препараты можно использовать для иммунологического анализа.

В работе²⁸⁵ описана иммобилизация Diltiazem HCl (антагонист кальция) в предварительно полимеризованный гель полигидроксиэтилметакрилата. Путем радиационного сшивания геля и добавок метилметакрилата и *N*-винилпирролидона можно широко варьировать скорость выделения лекарства. Основным фактор — сшивание.

Исследована иммобилизация гидрокортизона в гели, полученные радиационной полимеризацией акриловой кислоты. Скорость выделения регулируется дозой облучения и обработкой гелей ацетатом цинка.³¹⁷

3. Иммобилизация компонентов крови

Гемоглобин был иммобилизован в полимерную матрицу из полигидроксиэтилметакрилата с использованием радиационной низкотемпературной полимеризации.^{271–273} Особое внимание было уделено выбору оптимальных условий иммобилизации для защиты гемоглобина. Гемоглобин удобен для изучения состояния иммобилизованной молекулы в полимерной матрице, так как он имеет характерное оптическое поглощение. Получены полимерные мембраны с иммобилизованным гемоглобином. Гемоглобин в мембране подвергался обратимой оксигенации, которая имеет почти то же самое значение, что и в нативном гемоглобине. Описан способ получения полусинтетической крови на основе иммобилизованного карбоксигемоглобина.²⁷² Радиационная полимеризация использована для иммобилизации эритроцитов в виде клеток без гемолиза.

В работах^{274, 275} для иммобилизации гемоглобина использована радиационная полимеризация фосфолипидов. Фосфолипиды содержали две длинные полимеризуемые октадекадиенильные группы. Искусственные красные кровяные клетки были получены путем капсулирования гемоглобина с использованием радиационной полимеризации бислойных фосфолипидов — липосом. Искусственные кровяные клетки оказались механически стабильными, легко выдерживали замораживание. Кислородный транспорт подобен транспорту нативного гемоглобина. Проводились испытания *in vivo* (мыши), которые указали на биосовместимость таких клеток.

Разработаны методы получения поликатионных носителей красных кровяных клеток.⁸⁵ Носители сформированы с использованием полимеризации и прививки диметиламиноэтилметакрилата. Прививка проводилась на бусинки из поливинилхлорида по методу предварительного облучения. Осуществлялась полимеризация диметиламиноэтилметакрилата в массе в присутствии триметилолпропантриметакрилата, а также в суспензии и эмульсии. Получены катионные иммуноадсорбенты. Определена их адсорбционная емкость. Важное значение имеет плотность положительных зарядов на адсорбенте. Основное преимущество

иммуноадсорбентов заключается в широком диапазоне их действия.

4. Иммобилизация дрожжевых клеток и микроорганизмов

В ряде работ^{202, 266, 269, 328, 329} радиационная полимеризация использовалась для иммобилизации дрожжевых клеток с целью применения полученных препаратов для синтеза этанола из растительных отходов.

Важную роль играет природа носителя, особенно его пористость. Пористая матрица образуется в результате сополимеризации метоксиполиэтиленгликольметакрилата и гидроксиэтилакрилата. Дрожжевые клетки адсорбируются на этой матрице, покрываются метоксиполиэтиленгликольметакрилатом и полимеризуются при -78°C (доза 10 кГр).²⁶⁸ Изучалась активность клеток *Saccharomyces fortmosensis* (дрожжевые клетки) на полимерных носителях, полученных путем радиационной полимеризации при -78°C смесей 45% метоксиполиэтиленгликольметакрилата, содержащего 23 этиленгликольных звена, 45% гександиолметакрилата и 10% воды (мелкие поры и низкое содержание воды) или 15% метоксиполиэтиленгликольметакрилата, 15% 2-гидроксиэтилметакрилата и 70% воды (широкопористая структура). В первом случае иммобилизованные клетки имели в 6 раз более высокую активность по сравнению со вторым случаем. Как правило, с повышением содержания воды активность иммобилизованных клеток увеличивается.²⁶⁶ Подробно исследовано влияние состава мономерной смеси и условий иммобилизации дрожжевых клеток на выход этанола.²⁶⁷ Найдены условия размножения дрожжевых клеток и проявления их высокой активности. Обнаружена существенная роль воды в активности клеток. В работе²⁶⁹ изучена иммобилизация клеток *Trichoderma Reesei* (QM 9414). В качестве носителя использовалась марля, которую покрывали раствором мономера, смешанным с клетками, и облучали. Показано, что существенное влияние на активность клеток оказывает концентрация мономера, который использовался для иммобилизации.

Исследован захват в сшитом полиакриламидном геле микроорганизма (*B. SP3012*). Получен препарат с высокой фумаразной активностью и повышенной термостабильностью.³³⁰ В результате иммобилизации бактерий в гидрофильные гели на основе полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля создан биореактор.³³¹ Для регулирования скорости выделения тестостерона использована его иммобилизация в термочувствительный гель, полученный радиационной полимеризацией акрилоил-*L*-пролинметилового эфира.³³²

С помощью радиационной прививочной полимеризации метакрилоилхлорида на полиэтиленовой пленке разработан метод ковалентной иммобилизации люминесцентных бактерий на поверхности пленки.^{288, 333}

5. Иммобилизация фотосинтетических веществ (органелл)

Фотосинтетические вещества (хлоропласт, хлорофилл) могут быть иммобилизованы с использованием низкотемпературной радиационной полимеризации.^{202, 280, 281} Иммобилизация хлоропласта, выделенного из шпината, осуществлялась радиационной полимеризацией 2-гидроксиэтилметакрилата в присутствии специальных добавок, которые препятствуют дезактивации хлоропласта. Изучалось выделение O_2 и влияние на этот процесс γ -излучения. Это влияние значительно уменьшается при облучении в условиях пониженных температур (-24°C и -78°C). Иммобилизованный в условиях пониженных температур хлоропласт в гидрофильной полимерной матрице показал стабильную продолжительность выделения O_2 : более 700 ч при 4°C . Значительно

повышается термостабильность хлоропласта при иммобилизации.

При 50°C фотовосстановительная активность хлоропласта через 5 мин падает до нуля, а иммобилизованный хлоропласт сохраняет свою активность свыше 60 мин.²⁸¹ Исследовано влияние природы мономера и его концентрации на активность иммобилизованного хлоропласта.²⁸⁰ В качестве мономеров использовались 2-гидроксиэтилакрилат, полиэтиленгликольдиакрилат, полиэтиленгликольдиметакрилат, метоксиполиэтиленгликольметакрилат, глицидилметакрилат, глицидилдиакрилат, тетраэтиленгликольдиакрилат и тетраэтиленгликольдиметакрилат. Оптимальная концентрация мономера — 10%. Наилучшим мономером для иммобилизации оказалась смесь метоксиполиэтиленгликольметакрилата и гидроксиэтилакрилата. Активность иммобилизованного хлоропласта (выделение O_2) была высокой и сохранялась в течение 30 дней. В случае использования гидрофобных мономеров активность хлоропласта быстро падала со временем.

6. Получение полимерных имплантантов

Технические приемы и методы, которые используются для иммобилизации БАВ (радиационная полимеризация) могут быть применены для получения различного рода имплантантов, главным образом для лечения пораженных участков кожи, а также для создания протезов. Разработаны методы получения имплантантов коллагена путем облучения смеси мономеров или полимеров с коллагеном.^{334–336} Имплантанты хорошо совместимы с кровью и не вызывают воспалений. Имплантанты применяются в хирургии и могут использоваться как субстраты в биотехнологии.³³⁴ Изучены протезы на основе полиэфируретана с радиационно модифицированной внутренней поверхностью. Модифицирование осуществлялось путем радиационной прививки 2-гидроксиметилметакрилата или акриламида на внутреннюю поверхность трубок. Изучение протезов проводилось *in vivo* путем вшивания в каротидную или темпоральную артерии. Исследованы гистологические и механические свойства протезов. Установлена их повышенная тромбобезопасность.³³⁷ Разработан метод модифицирования наполнителей для полимеров, используемых в зубоветеринарной технике. Наполнители на основе стеклянных или кварцевых волокон модифицированы радиационной прививкой акриловой кислоты из паровой фазы. Подробно изучены физико-механические свойства смол, содержащих различное количество модифицированного наполнителя. Отмечены преимущества используемого модифицированного наполнителя по сравнению с наполнителем, модифицированным силанами.³³⁸ С использованием облучения смесей глинозема с акриловой кислотой созданы полимерно-керамические материалы для стоматологии.³³⁹ С помощью радиационной прививочной полимеризации созданы имплантанты для лечения кожи на пораженных ожогом участках человеческого тела.^{340, 341} Для этой цели обычно используют силиконовый каучук, модифицированный прививкой гидрофильных мономеров или модифицированный вулканизированный натуральный каучук.³⁴¹ С использованием радиационной технологии создан метод гидрофизации силиконовых контактных глазных линз. В результате гидрофизации краевой угол снижается с 150° до 20° , а эффект гидрофильности сохраняется длительное время.³⁴²

Радиационно-модифицированные полимеры используются для инициирования роста различных клеток.^{147, 343, 344}

7. Получение «умных» полимеров и их использование для иммобилизации биологически активных веществ

За последние годы все возрастающее значение для медицины и биотехнологии приобретают «умные» полимеры. Так называют полимеры, способные реагировать на небольшие

изменения во внешней среде (температура, pH, электрическое поле и т.д.).³⁴⁵ «Умные» полимеры с иммобилизованными БАВ используются для выделения лекарств при определенных условиях, как правило, при заданной температуре или pH. Обычно «умные» полимеры получают традиционными методами, однако в последнее время, для этой цели стала использоваться также радиационная полимеризация.^{165, 247, 332, 346} Среди «умных» полимеров наибольшее число публикаций посвящено поли-*N*-изопропилакриламиду (поли-*N*-ИПАА).^{345, 347} Данный полимер имеет в воде нижнюю критическую температуру растворения (НКТР) ~32°C, т.е. близкую к температуре человеческого тела. Выше 32°C происходит фазовое разделение, обусловленное конформационным переходом макромолекулы поли-*N*-ИПАА из рыхлой глобулы в компактный клубок.^{345, 348, 349} что сопровождается резким уменьшением размеров макромолекулы.³⁵⁰

Радиационная полимеризация *N*-изопропилакриламида исследована в работах^{351–353}. Гели поли-*N*-ИПАА получены при облучении водных растворов мономера. Доза гелеобразования 71 Гр (мощность дозы — 1 кГр·ч⁻¹). Изучена температурная зависимость набухания в воде этих гелей, полученных при различных дозах. Установлено, что величина коллапсирования гелей после точки фазового перехода существенно зависит от дозы, что объяснено структурой полимерной сетки. Важно, что подбором дозы можно достаточно тонко регулировать величину коллапсирования гелей. В работе³⁵² исследована радиационная полимеризация *N*-изопропилакриламида в воде и сшивание полученных гелей методом ядерного магнитного резонанса. Изучено влияние растворителей на радиационную полимеризацию *N*-изопропилакриламида и молекулярную массу полученных полимеров.³⁵³ Нижняя критическая температура растворения полученных полимеров лежит в пределах 30.5–31.50°C и мало зависит от условий полимеризации.³⁵³

Радиационная сополимеризация *N*-изопропилакриламида с *N*-акрилоксисукцинимидом изучена в работе³⁵⁴. Полученный сополимер использовался для иммобилизации бычьего сывороточного альбумина, пероксидазы хрена и моноклональных антител. Показано, что доза, при которой получен сополимер, существенно влияет на процесс иммобилизации. Нижняя критическая температура растворения полученных сополимеров находится в области 30–35°C и слабо зависит от концентрации сомономеров и длины цепи. Аспарогиназа иммобилизована в полученный гель. Исследовано влияние температуры и pH на активность иммобилизованных БАВ.

В результате радиационной полимеризации образованы сополимеры *N*-изопропилакриламида и метакриловой кислоты.³⁵⁵ Получены pH-чувствительные гидрогели путем радиационной сополимеризации полидиметилсилоксана, содержащего винильные группы, с *N*-изопропилакриламидом и акриловой кислотой. Нижняя критическая температура растворения сополимеров зависит от pH. Исследована иммобилизация в гелях индометацина³⁵⁶ и амилазы.³⁵⁷ Установлено, что из гидрогелей индометацин и амилаза медленно выделяются при 37°C и pH 1.4 (условия в желудке), но при pH 7.4 (условия в кишечнике) выделение лекарств значительно ускоряется. Соплимеры *N*-изопропилакриламида с полидиметилсилоксаном, содержащим винильные группы, использованы для иммобилизации прогестерона. Эти сополимеры получены при дозе 10 кГр (мощность дозы 5 кГр·ч⁻¹). Они имеют ту же самую НКТР, что и у чистого поли-*N*-ИПАА. Гели быстро сжимаются при переходе через НКТР. Установлена микродоменная структура гелей.³⁵⁸ Получены термочувствительные гели на основе производных аланина.³⁵⁹ Радиационная прививочная полимеризация *N*-изопропилакриламида на силиконовый каучук изучена в работе³⁶⁰. Исследована гидратация полученных привитых сополимеров в зависимости от температуры и

состава сополимера. Установлен необычный характер гидратации, на которую влияют фазовые переходы в привитых цепях.⁷⁹

В работах^{352, 361} описано получение другого «умного» полимера — поли(акрилоил-*L*-пролинметилового эфира), синтез которого осуществлен путем радиационной полимеризации акрилоил-*L*-пролинметилового эфира. Этот полимер имеет НКТР, равную 14°C.³⁶¹ Регулировать НКТР данного полимера можно либо радиационной сополимеризацией с 2-гидроксипропилметакрилатом,³⁶¹ либо добавлением додецилсульфата натрия.³⁶² Изучены переходы клубок–глобула и сшивание поли(акрилоил-*L*-пролинметилового эфира), полученного радиационной полимеризацией.³⁶³

С использованием радиационной полимеризации в гель поли(акрилоил-*L*-пролинметилового эфира) введен тестостерон. Установлено, что тестостерон равномерно выделяется из геля (30 мг в день) в течение 54 недель (испытания на крысах). Гель характеризуется усадкой на поверхности при обезвоживании, образуется жесткий мембранный барьер, лишенный микропор. Выше НКТР образуются компактные кластеры.

Путем радиационной полимеризации метакрилоил-DL-аланинметилового эфира в водном растворе получен гель — поли(метакрилоил-DL-аланинметилового эфира).^{364, 365} Исследована кинетика набухания и обезвоживания геля. Установлено, что при обезвоживании при 40°C на поверхности геля образуется кора (кожура), которая закрывает поры. Исследование геля проведено с использованием электронной сканирующей микроскопии. При нагревании гель быстро сжимается.³⁶⁴ Радиационная прививка акрилоил-*L*-пролинметилового эфира на полимерные материалы, облученные тяжелыми ионами исследована в работах^{365, 366}. Изучено влияние поверхностно-активных веществ на фазовые переходы в полимерах с боковыми аминокислотными группами.³⁶⁷

Антираковый препарат 9-β-D-арабинофураносиладенин (Ага-А) был иммобилизован в термочувствительный гель на основе сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата, стирола и акрилоил-*L*-пролинметилового эфира, сшитого наэтилглицольдиметакрилатом. Гель получен радиационной сополимеризацией. Фазовый переход лежит при 14°C. Гель характеризуется быстрой усадкой при переходе через точку фазового перехода. Выделение Ага-А изучалось при 10–37°C. Гель работает по пульсирующему механизму, подобно насосу. При 37°C имеет место быстрая усадка и выделение Ага-А.³⁶⁸ В работах^{369–372} описаны термочувствительные гели, полученные радиационным сшиванием поливинилметилового эфира (ПВМЭ), растворенного в воде. Фазовый переход при 38°C. Получены пористые и волокнистые гели, набухание которых изучено в различных условиях. На основе гелей ПВМЭ созданы искусственные мускулы и пальцы.³⁶⁵ По данным работы³⁷⁰, НКТР для водных растворов ПВМЭ лежит в области 34–38°C. Подбор условий облучения позволяет получать гели ПВМЭ с большими скоростями набухания и дегидратации.^{370–371} Используют 50%-ные водные растворы ПВМЭ и дозы 60–110 кГр. Характерной чертой гелей ПВМЭ являются большие объемные изменения по сравнению с другими термочувствительными гелями. При нагревании гели быстро сжимаются и развиваются микропористая структура.^{372, 373} Переходы в гелях ПВМЭ изучены в работе³⁷⁴. Описана иммобилизация в гель ПВМЭ экзо-1,4-α-D-глюкозидазы.³⁷⁵ Исследовано образование глюкозы из мальтозы с использованием этого фермента. Установлено сильное влияние температуры на активность фермента, что связано с фазовым переходом в геле.³⁷⁴

Ряд данных о применении радиационной полимеризации и сшивания для создания «умных» полимеров и использовании их для иммобилизации различных лекарственных

препаратов приведен в обзорах^{346, 376–378}. Рассматриваются проблемы использования радиационной полимеризации для создания сигнал-чувствительных систем, состоящих из биосенсора, активатора и резервуара.^{346, 378} Разрабатываются специальные системы с биосенсором на глюкозу, которые запускаются по принципу включение – выключение для выделения определенных порций инсулина, иммобилизованного в гелях.^{377, 378} Новые термочувствительные гидрогели получены радиационной сополимеризацией простых виниловых эфиров гликолей с различными винилалкиловыми эфирами.³⁷⁹ Некоторые теоретические вопросы, связанные с «умными» полимерами рассмотрены в обзоре³⁸⁰.

VI. Использование радиационного сшивания для получения полимерных биоматериалов

В настоящее время существенно возрос интерес к получению полимерных биоматериалов путем радиационного сшивания. Последнее наиболее часто применяется для получения гидрогелей, главным образом на основе полиакриламида, поливинилового спирта, полиэтиленоксида и поли-*N*-винилпирролидона.^{381–383} Преимуществом радиационного сшивания является сравнительная простота выполнения, возможность широкого регулирования густоты сетки путем подбора условий облучения (мощность дозы, доза), возможность использования пониженных температур, чистота получаемого продукта (отсутствие инициаторов) и одновременная стерилизация. Радиационно-сшитые гидрогели используются как носители БАВ (ферменты, лекарства и т.д.) в качестве имплантантов, протезов, окулярных дисков, медицинских мембран, перевязочных материалов и биологических сред для изучения и культивирования микроорганизмов.

Наиболее подробно изучены способы получения и свойства гидрогелей на основе радиационно-сшитого полиакриламида.^{384–401} Исследовано образование гелей этого соединения при облучении водных растворов акриламида в широком диапазоне условий (концентрация мономера, доза и мощность дозы).^{282, 384, 388, 398}

Доза гелеобразования лежит в пределах 0.1–2.5 кГр. С повышением концентрации мономера она резко падает, а с увеличением мощности дозы — растет. При облучении водных растворов акриламида до высоких доз имеет место разложение с образованием альдегидов и карбоновых кислот.³⁸⁸ Механизм сшивания полиакриламидов связан с отрывом атома водорода от третичного атома углерода.³⁸⁷ Изучались и сравнивались различные способы получения гелей на основе полиакриламида.³⁹⁵ С использованием радиационной полимеризации можно легко получать гидрогели этого полимера с широким спектром свойств (гидрофильность, модуль упругости, набухаемость и т.д.). Гидрогели, образующиеся в результате радиационной сополимеризации акриламида и малеиновой кислоты, обладают хорошей биосовместимостью с сывороткой, приготовленной из крови человека.³³¹

Разработаны методы получения перевязочных материалов на основе радиационно-сшитых гелей полиакриламида,^{282, 385} а также полимерных окулярных дисков.²⁸² Описана трехстадийная радиационная технология выпуска гидрогелевых перевязочных средств для заживления обширных площадей ожогов и ее преимущества перед другими технологиями.⁴⁰¹ Полиакриламид, полученный радиационной полимеризацией, использован как покрывающий агент в рентгеновских пленках с целью экономии серебра.³⁸⁶

Ряд работ^{397, 402–420} посвящен получению гидрогелей путем радиационного сшивания поливинилового спирта. Подробно исследован механизм его гелеобразования при облучении в воде и свойства гелей,^{402, 403} в частности, набухание.³⁹⁷ При гидратации гелей поливинилового спирта происходит кристаллизация. На основе радиационно-сшитого поливинилового спирта получены биомембраны для

селективного транспорта макромолекул, а также материалы, использующиеся в качестве суставных хрящей.⁴⁰⁶ Разработаны радиационные методы иммобилизации гепарина,⁴⁰⁷ целлюлазы, уреазы,⁴⁰⁹ глюкоамилазы и инвертазы⁴⁰⁵ и других БАВ в гидрогели поливинилового спирта. В обзоре⁴¹¹ приведены данные по использованию радиационно-сшитых гидрогелей поливинилового спирта для фиксации и контролируемого выделения БАВ. Недостатком таких гелей является невысокая механическая прочность. В работе⁴¹⁸ описано использование гидрогелей поливинилового спирта в качестве перевязочного материала и отмечено его преимущество перед марлей: гомогенная адгезия по всей ране и легкое удаление без повреждения кожи. Приведены схемы получения теплостойких гидрогелей,^{418, 419} а также предложены методы улучшения их механических свойств.⁴¹⁸

Радиационно-сшитые гидрогели полиэтиленоксида исследованы достаточно подробно.^{397, 421–431} Характерной чертой таких гелей является аномальное снижение набухания и увеличение модуля упругости при высушивании, обусловленное образованием дополнительных узлов за счет кристаллизации. Существенно важным является возможность получения пористых гелей с широким варьированием размеров пор в зависимости от дозы облучения. Исследована структура ультравысокомолекулярного полиэтиленоксида после γ -облучения.^{430, 431} Предложено использовать радиационно-сшитые гидрогели этого полимера в качестве среды для культивирования микроорганизмов.⁴²⁹ Описано получение биосовместимых рукавов на основе радиационно-сшитого полиэтиленоксида,⁴²⁰ гидрофобность которых можно повысить путем радиационной прививки бутадиена, стирола или этилена.⁴²⁰

Гидрогели на основе поли-*N*-винилпирролидона обладают высокой гидрофильностью и хорошей биосовместимостью.^{432–442} Подробно исследованы способы получения таких гелей путем облучения водных растворов *N*-винилпирролидона.^{438, 443} Изучены радиационное сшивание и деградация поли-*N*-винилпирролидона.⁴³⁵ Подробно описана радиационная технология получения гелей этого полимера, используемых в качестве материала для лечения ожоговых ран и трофических язв.^{436, 440} Данные материалы продаются в Польше под торговыми марками HDR[®] и AQUA-Gel[®]. Разработана терапевтическая система на основе геля поли-*N*-винилпирролидона для использования в акушерской практике для ускорения родов и производства абортот. В этом случае гель представляет собой тонкий стержень, содержащий простагландин. Способы получения таких гелей подробно описаны.^{432, 436} В работе⁴⁴¹ приведены данные о биологических и физических свойствах гидрогелей, использующихся в качестве перевязочного материала и проведено их сравнение с обычными марлевыми повязками. Исследовано влияние дозы облучения на механические свойства гелей поли-*N*-винилпирролидона, наполненных агаром и полиэтиленгликолем (рис. 1).⁴⁴²

Технология получения гидрогелей для перевязочных материалов в настоящее время достаточно подробно разработана, и они прошли широкие клинические испытания.⁴³⁹ Важно, что есть возможность получать гели для перевязок, содержащие лекарственные препараты (например, хлорамфеникол).⁴⁴⁰ При больших ранениях такой гидрогель существенно эффективней обычных перевязочных материалов. Получены радиационно-сшитые гидрогели на основе поли-*N*-винилимидазола, которые по свойствам близки к гелям поливинилпирролидона,^{444, 445} а также радиационно-сшитые гели на основе микробной поли- γ -глутаминовой кислоты с высоким влагопоглощением⁴⁴⁶ и гели гиалуроновой кислоты с хорошей биосовместимостью.⁴⁴⁷ В работе⁴⁴⁸ даются практические советы по получению различных гидрогелей — оптически-гомогенных и с минимальным содержанием остаточного мономера.

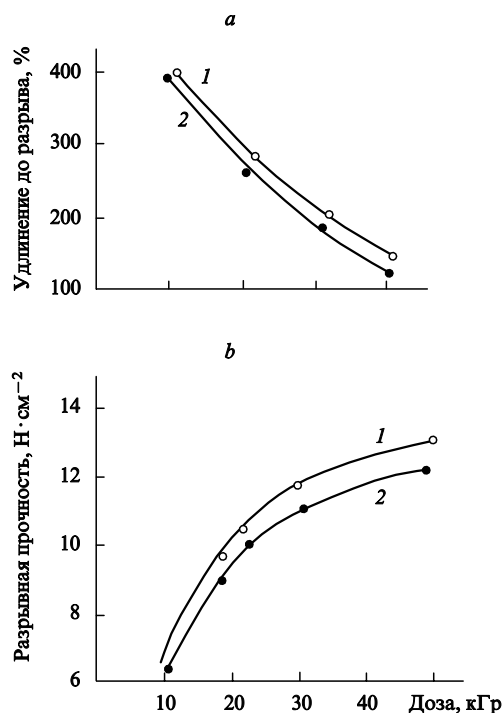


Рис. 1. Зависимость удлинения до разрыва (a) и разрывной прочности (b) от дозы облучения для гелей поли-N-винилпирролидона толщиной 2.5 ± 0.5 мм.

1 — гели, наполненные агаром и полиэтиленгликолем; 2 — гели, наполненные агаром.

Интересные исследования проведены с целью получения полимерных материалов на основе коллагена.^{334–336, 449–454} Подробно изучено образование гелей при облучении растворов коллагена.^{449, 454} Эти растворы использовались для создания радиационно-модифицированных медицинских имплантантов.^{449–451, 454} В медицине применяются покрытия силиконового каучука коллагеном с последующим радиационным сшиванием и стерилизацией.⁴⁵³ Другим природным продуктом, который используется для получения биоматериалов, является желатина.^{454–457} Изучен радиолиз желатины, выявлены условия образования пространственных структур при облучении ее растворов.⁴⁵⁴ Предложено использовать радиационно-сшитую композицию поливинилового спирта с желатиной в качестве перевязочного материала.⁴⁶⁷

Исследованы гели на основе полифосфазенов.⁴⁵⁸ В работе⁴⁵⁹ предложен новый метод получения гидрогелей с применением природных полимеров: желатины, декстрана и альбумина. Метод заключается в функционализации природных полимеров путем введения в них двойных связей с последующим сшиванием γ -облучением. Метод позволяет вводить в гидрогели значительное количество БАВ.

Радиационное сшивание использовано для изготовления медицинских изделий из полисилоксанов: биологически инертных пористых шнуров, шприцованных трубок, капилляров⁴⁶⁰ и разных имплантантов.^{461–463} При радиационном сшивании полидиметилсилоксана в особо-чистых условиях существенно повышается его гемосовместимость.⁴⁶² Радиационно-сшитый поливинилметилсилоксан использован для изготовления тонких мембран для получения лекарственных препаратов (например, левоноргистрел).

Радиационное сшивание *транс*-1,4-полиизопрена использовано для создания термоусадочных материалов для связывания крупных кровеносных сосудов. Материалы прошли широкие испытания *in vitro* и *in vivo* (на собаках).^{464, 465}

Радиационное модифицирование позволяет улучшить свойства медицинских протезов на основе полиолефинов.⁴⁶⁶ С использованием радиационного сшивания получены также полимерные биоматериалы, обладающие повышенной адгезией к коже человека.^{466, 467}

В Израиле налажен выпуск синтетического перевязочного материала, получаемого путем радиационной прививки гидрофильных мономеров на полиуретан. Материал водонепроницаем, прозрачен, хорошо прикрепляется к коже и пропускает лекарства. Материал выпускается под названием «Омидерм».⁴⁶⁸

Создана пилотная установка для получения радиационно-сшитых латексов натурального каучука.⁴⁶⁹ Производительность установки 1000 т продукта в год (Малайзия). Эти материалы используются для создания высококачественных медицинских перчаток, тонкостенных изделий и т.д.^{469–471} Особое значение имеет радиационное сшивание и полимеризация для получения полимерных биоматериалов для офтальмологии. Описаны способы гидрофиллизации контактных глазных линз путем радиационной прививочной полимеризации *N*-винилпирролидона^{472–476} или гидроксипропанметакрилата.^{477, 478} Разработаны методы получения искусственной роговой оболочки и контактных линз с высокой набухаемостью в воде на основе радиационно-сшитого поливинилового спирта с добавкой хондроитинсульфата натрия.⁴⁷⁹

Ионизирующее излучение использовано для полноты отверждения и минимизации остаточного мономера при изготовлении контактных линз.^{480–482} Для существенного повышения проницаемости контактных линз по кислороду предложено облучать их ускоренными тяжелыми ионами массой 2–100.⁴⁸³ С использованием радиационной полимеризации созданы гидрогелевые материалы для мягких контактных линз.^{484, 485} Эти материалы производятся в КНР.⁴⁸⁵

Для создания офтальмологических материалов нашел применение радиационно-сшитый коллаген, выделенный из склеры глаза животных. Этот материал использован для создания временных аллодренажей при антиглаукоматозных операциях.⁴⁸⁶

Таким образом, использование ионизирующего излучения для получения полимерных гидрогелей является перспективным. Достигнут значительный прогресс в изучении механизмов радиационного сшивания гидрогелей, расширилось их практическое применение, особенно для получения полимерных материалов, используемых для быстрого заживления различных ран.

Достоинством радиационного сшивания является возможность сравнительно легко регулировать не только плотность сетки, но и сам характер радиационного сшивания, варьируя мощность дозы и концентрацию полимера. Установлено, что при низких концентрациях полимера и высокой мощности дозы внутримолекулярное сшивание преобладает над межмолекулярным.^{487, 488}

VII. Заключение

За последние годы существенно расширились масштабы и уровень работ по использованию радиационно-химических методов для получения полимерных биоматериалов с целью их применения в медицине и биотехнологии. Четко установлены некоторые преимущества этих методов по сравнению с традиционными. Использование ионизирующих излучений для получения полимерных биоматериалов — один из примеров применения атомной энергии на благо человечества.

Значительные успехи достигнуты в области использования низкотемпературной радиационной полимеризации для иммобилизации различных БАВ. Наиболее детально изучена иммобилизация антираковых препаратов и проведены широкие исследования по их применению в клиниках.

Низкотемпературная радиационная полимеризация применена для иммобилизации ферментов с целью ферментативного гидролиза растительных отходов (Япония). В России проведены значительные работы по использованию радиационно-химической технологии для переработки растительного сырья.

С использованием радиационной прививочной полимеризации созданы сорбенты, существенно повысившие эффективность разделения смесей некоторых БАВ хроматографическим методом. Значительные работы проведены по применению радиационной прививочной полимеризации для модифицирования полимерных материалов с целью повышения их гемосовместимости.

В нашей стране разработан целый ряд оригинальных методов иммобилизации БАВ с использованием радиационной химии.¹

Весьма успешно развиваются работы по использованию радиационно-химических методов для получения разнообразных полимерных гидрогелей, некоторые из них (в виде перевязочных материалов и полимерных глазных линз) внедрены в клиническую практику (Польша, Израиль, КНР). В промышленном масштабе осуществляется выпуск иммунодиагностикумов с использованием радиационной полимеризации гидроксиэтилметакрилата (Чехия).[§] Иммунодиагностикумы применяются для определения активности фагоцитов. Радиационная прививочная полимеризация олевоорганических мономеров использована для получения модифицированных полимеров с фунгицидными свойствами.⁴⁸⁹

За последние годы появились новые, весьма перспективные направления по применению радиационно-химических методов для получения «умных» полимеров с целью их использования в биотехнологии и медицине, в частности, для целенаправленной доставки лекарств в нужное место человеческого организма, а также для получения полимерных мембран, реагирующих на изменение окружающей среды (рН, температура и т.д.), которые могут найти важное применение в медицине и биотехнологии. По всей вероятности, этому направлению принадлежит большое будущее.

Работы по использованию ионизирующего излучения для создания полимерных биоматериалов координируются Международным агентством по Атомной энергии (МАГАТЭ) и ведутся наиболее интенсивно в США и Японии.⁴⁹⁰

Серьезных успехов добились специалисты Польши.^{491, 492} Разработка гидрогелей наиболее интенсивно ведется в Институте прикладной радиационной химии при Техническом университете Польши в г. Лодзь. Два из разработанных полимерных гидрогелей для обработки пролежней, ожогов, ран и пересаженных кожных тканей и для лечения язв поступили на рынки ряда европейских стран.⁴⁹² В стадии завершения находятся разработки материалов для искусственной поджелудочной железы (она вырабатывает инсулин), пересаженных тканей для кровеносных и других сосудов, материалы для использования в офтальмологии и стоматологии.⁴⁹²

Несомненно, что в ближайшие годы можно ожидать появления на рынке новых полимерных биоматериалов, полученных с использованием методов радиационной химии.

Литература

1. Н.А.Платэ, А.Е.Васильев. *Физиологически-активные полимеры*. Химия, Москва, 1986
2. *Polymeric Biomaterials*. (Eds S.E.Piskin, A.S.Hoffman). Martinus Nishof Publ., New York, 1986

3. *Полимеры медицинского назначения*. (Под ред. С.Манабу). Медицина, Москва, 1981
4. В.В.Коршак, М.Н.Штильман. *Полимеры в процессах иммобилизации и модификации природных соединений*. Наука, Москва, 1984
5. П.П.Шерстнев. *Полимеры в медицинской технике*. Медицина, Москва, 1980
6. *Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers*. (Ed. J.Andrade). Plenum Press, New York, 1985
7. А.К.Пикаев. *Современная радиационная химия. Т.1–3*. Наука, Москва, 1985–1987
8. R.J.Woods, A.K.Pikaev. *Applied Radiation Chemistry. Radiation Processing*. Wiley, New York, 1994
9. Н.Б.Доброва. *Вестн. АМН СССР*, (11), 53 (1987)
10. Л.С.Барабаш, Н.А.Барабаш, И.С.Журавлева. В кн. *Биопротезы клапанов сердца, проблемы и перспективы*. Кемеровский полиграфкомбинат, Кемерово, 1995. С.226
11. В.И.Севастьянов, О.В.Лаксина, С.П.Новикова, И.Б.Розанова, Е.И.Цейтлина, Б.И.Шальнов. *Медицина и здравоохранение. Обзорная информация. Вып. 2. Современные гемосовместимые материалы для сердечно-сосудистой хирургии*. Медицина, Москва, 1987
12. Н.А.Платэ, Л.И.Валуев. *Природа*, **6**, 23 (1987)
13. К.З.Гумаргалиева, Г.Е.Заиков, Ю.В.Моисеев. *Успехи химии*, **63**, 922 (1994)
14. И.П.Баскова. В кн. *Белки и пептиды*. Наука, Москва, 1995. С.397
15. B.Ratner. *Biosens. Bioelectron.*, **10**, 797 (1995)
16. А.Л.Иорданский, Г.Е.Заиков. *Успехи химии*, **25**, 451 (1983)
17. V.I.Sevastianov. In *High Performance Biomaterials*. (Ed. Szycher). Technomic Publ., Lancaster, 1991. P.313
18. V.Ya.Kabanov, R.E.Aliev, V.N.Kudryavtsev. *Radiat. Phys. Chem.*, **37**, 175 (1991)
19. V.Ya.Kabanov. *Radiat. Phys. Chem.*, **33**, 51 (1989)
20. Б.Л.Цетлин, И.Ю.Бабкин, В.Я.Кабанов, А.Н.Пономарев. *Химия высоких энергий*, **9**, 303 (1985)
21. Л.П.Круль. *Гетерогенная структура и свойства привитых полимерных материалов*. Изд-во Университетское, Минск, 1986
22. В.Я.Кабанов. *Высокомол. соединения*, **37Б**, 1107 (1995)
23. И.Ф.Бурдыгина, В.В.Чупов, Л.И.Валуев, Л.Б.Александрова, В.Б.Голубев, Н.А.Платэ. *Высокомол. соединения*, **24А**, 372 (1982)
24. V.A.Postnikov, N.Yu.Likin, D.V.Maslov, N.A.Platé. *Polym. Bull.*, **3**, 75 (1980)
25. Н.А.Платэ, Л.И.Валуев, В.В.Чупов. *Высокомол. соединения*, **22А**, 1963 (1980)
26. N.A.Platé, L.I.Valuev, V.V.Chupov. *Pure Appl. Chem.*, **56**, 1351 (1984)
27. A.Wirsen, M.Orlander, A.Albertsson. *Biomaterials*, **17**, 1881 (1996)
28. K.Hayashi, N.Yamamoto, I.Yamashita. *Bull. Gov. Ind. Res. Inst., Osaka*, **35** (2), 117 (1984)
29. М.А.Ковбуз, Н.М.Фелицин, А.В.Дмитриенко. *Коллоидн. журн.*, **56**, 171 (1994)
30. D.Cohn, A.Hoffman, B.Ratner. *J. Appl. Polym. Sci.*, **29**, 2645 (1984)
31. В.З.Анненкова, Н.Б.Доброва, В.М.Анненкова, С.П.Новикова, Г.С.Угрюмова, Н.П.Романькова, М.Г.Воронков. *Высокомол. соединения*, **24Б**, 619 (1982)
32. Ш.А.Курбанов, Б.Ш.Хакимджанов, У.Н.Мусаев, С.П.Новикова, Е.В.Смурова, В.В.Навроцкая. *Высокомол. соединения*, **23А**, 744 (1981)
33. I.Ikada, M.Suzuki, M.Taniguchi, H.Iwata, W.Taki, H.Miyoke, Y.Yonekawa, H.Handa. *Radiat. Phys. Chem.*, **18**, 1207 (1981)
34. Н.А.Платэ, Е.Д.Алиева, А.А.Калачев. *Высокомол. соединения*, **23А**, 640 (1981)
35. P.Sharma Chandra, V.Kalliyankrishnan, M.Valiathan. *Polym. Plast. Technol. Eng.*, **18**, 233 (1982)
36. S.Homayounian, A.M.Jendrychowska-Bonamour. *Eur. Polym. J.*, **17**, 851 (1981)
37. T.Sasaki, B.Ratner, A.Hoffman. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **16**, 435 (1975)
38. A.Hoffman, B.Ratner. *Radiat. Phys. Chem.*, **14**, 831 (1979)
39. H.B.Lee, H.S.Shim, J.D.Anrade. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **13**, 729 (1972)

40. E.O.Lundell, J.S.Byck, G.T.Kwiatkowski, F.D.Osterholtz, W.S.Creasy, D.S.Stewart. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **16**, 541 (1975)
41. И.Ю.Праздникова, Р.Р.Шифрина, С.А.Павлов, М.А.Брук, Э.Н.Телешов. *Высокомолекулярные соединения*, **31A**, 1631 (1989)
42. J.P.Fischer, U.Becker, S.P.von Halasz, K.F.Muck, H.Puschner, S.Rosinger, A.Schmidt, H.Suhr. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **66**, 443 (1979)
43. K.Catt, H.D.Niall, G.W.Treyear. *Biochem. J.*, **100**, 31 (1966)
44. D.Müller-Schulte. *J. Chromatogr.*, **510**, 115 (1990)
45. T.Razzak Mirzan, K.Otsuhata, Y.Tabata. *J. Appl. Polym. Sci.*, **33**, 2345 (1987)
46. K.Hayashi, H.Fukumura, N.Yamamoto, I.Yamashita. *Kobunshi Ronbunshu*, **44**, 429 (1987)
47. M.Miller, R.Postal, P.Sawyer, J.Martin, M.Kaplit. *J. Appl. Polym. Sci.*, **14**, 257 (1970)
48. V.Migonney, C.Fougnot, M.Jozefowicz. *Biomaterials*, **9**, 145 (1988)
49. T.Hosegawa, A.Mizuno, H.Matsumoto, K.Fukushima, K.Fuse, M.Saigusa, T.Takamatsu, E.Fukada. *Surgery*, **74**, 696 (1973)
50. K.Otsuhata, M.T.Razzak, R.L.Castanares, Y.Tabata, F.Ohashi, A.Takeuchi. *Radiat. Phys. Chem.*, **25**, 537 (1985)
51. J.Fuehrer, G.Ellinghorst. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **66**, 475 (1979)
52. A.Chapiro, M.Foëx-Millequant, A.M.Jendrychowska-Bonamour, Y.Lerke, P.Sadurni. *Radiat. Phys. Chem.*, **15**, 423 (1980)
53. A.S.Hoffman, H.Cristopher. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **13**, 740 (1972)
54. S.Takashi, B.D.Ratner, A.S.Hoffman. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **16**, 435 (1975)
55. A.S.Hoffman, B.D.Ratner. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **20**, 423 (1979)
56. B.D.Ratner. *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 665 (1980)
57. B.D.Ratner, A.S.Hoffman. *J. Appl. Polym. Sci.*, **18**, 3183 (1974)
58. A.Chapiro, D.Domurado, M.Foëx-Millequant, A.M.Jendrychowska-Bonamour. *Radiat. Phys. Chem.*, **18**, 1203 (1981)
59. Л.Л.Затикян, В.Я.Кабанов. *Химия высоких энергий*, **31**, 9 (1997)
60. A.Chapiro. In *Radiation Processes of Plastics and Rubber. (Proceedings of the International Conference)*. Brighton, 1981. P.80
61. D.Müller-Schulte. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 891 (1993)
62. C.Aymes-Choder, A.Le Moël, N.Betz. In *The 2nd International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers. (Abstracts of Reports)*. Guadelupe, 1996. P01
63. A.S.Hoffman, G.Schmer, C.Cristopher, W.Kraft. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, **18**, 14 (1972)
64. N.Graham. *Chem. Ind. (London)*, **15**, 482 (1990)
65. G.M.Meaburn, C.M.Cole, J.L.Hosszu, C.W.Wade, J.Eaton. In *The 5th International Congress on Radiation Research. (Abstract of Reports)*. Seattle, 1974. P.200
66. M.Kumakura, M.Yoshida, M.Asano. *J. Appl. Polym. Sci.*, **41**, 177 (1990)
67. S.Lora, G.Palma, M.Carenza, P.Caliceti, G.Pezzin. *Biomaterials*, **25**, 937 (1994)
68. M.Carenza, S.Lora, G.Palma, G.Pezzin, P.Caliceti. *Radiat. Phys. Chem.*, **48**, 131 (1996)
69. A.Chapiro. *Eur. Polym. J.*, **19**, 859 (1981)
70. P.Anelli, S.Baccaro, M.Carenza, G.Palma. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 1031 (1995)
71. V.Haddadi-asl, R.P.Burford, J.L.Garnett. *Radiat. Phys. Chem.*, **44**, 385 (1994)
72. B.Jansen, A.Ludwicka, L.W.Storz. *Radiat. Phys. Chem.*, **25**, 529 (1985)
73. B.Jansen, G.Ellinghorst. *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 1085 (1985)
74. B.Jansen, G.Ellinghorst. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **66**, 465 (1979)
75. Ha Hongfei, Pan Yingdong, Wu Jilan, Yang Fuliang, Feng Xinde. *Radiat. Phys. Chem.*, **25**, 501 (1985)
76. R.Lopez, V.Sanchez, L.A.Fucugauch, K.Otsuhata, Y.Tabata. *J. Appl. Polym. Sci.*, **55**, 279 (1995)
77. A.Chapiro, M.Lamothé. *Eur. Polym. J.*, **19**, 1117 (1983)
78. K.Vacek, M.Kramplova, V.Placek. In *The 1st International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers. (Abstracts of Reports)*. Guadelupe, 1994. P.22
79. T.Okano, M.Yamada, M.Okuhara, H.Sakai, Y.Sakurai. *Biomaterials*, **16**, 297 (1995)
80. A.Rucinska, J.Rosiak, W.Pekala. *Radiat. Phys. Chem.*, **24**, 495 (1985)
81. J.Kro, W.Pekala. *Radiat. Phys. Chem.*, **16**, 416 (1980)
82. Е.И.Ефремова, И.П.Чихачева, С.Д.Ставрова, В.А.Тверской, И.М.Райгородский. *Пласт. массы*, **3**, 8 (1990)
83. Ging-Ho Hsiue, Jen-Ming Yang, Ryh-Lin Wu. *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 405 (1988)
84. D.Müller-Schulte, H.G.Thomas. *Radiat. Phys. Chem.*, **35**, 93 (1990)
85. C.Collin, D.Duval, G.Gaussens, C.Morrilon, M.Niaise, G.Vergne. *Radiat. Phys. Chem.*, **27**, 287 (1986)
86. A.A.Katbab, R.P.Burford, J.L.Garnett. *Radiat. Phys. Chem.*, **39**, 292 (1992)
87. S.Dapoz, N.Betz, M.Guittet, A.Le Moël. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., B*, **105**, 120 (1995)
88. A.M.Jendrychowska-Bonamour. *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **21**, 2589 (1983)
89. J.P.Fischer, H.Fuhge, K.Burg, N.Heimbürger. *Angew. Makromol. Chem.*, **105**, 131 (1982)
90. V.Ya.Kabanov, Val.N.Kudryavtsev, T.V.Degtyareva, L.L.Zatikyan, I.P.Baskova, L.E.Starannikova. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., B*, **131**, 291 (1997)
91. N.A.Platé. In *The 28th IUPAC Macromolecular Symposium. Vol.1. (Abstracts of Reports)*. Amherst, MA, 1982. P.385
92. M.Razzak, K.Otsuhata, Y.Tabata, F.Ohashi, A.Takeuchi. *J. Appl. Polym. Sci.*, **38**, 829 (1989)
93. A.S.Hoffman, D.Cohn, S.R.Hanson, L.A.Harker, T.A.Horbett, B.D.Ratner, L.O.Reynolds. *Radiat. Phys. Chem.*, **22**, 267 (1983)
94. Л.Н.Грушевская, Р.Э.Алиев, Л.Н.Куриленко, В.Я.Кабанов. *Высокомолекулярные соединения*, **32B**, 38 (1991)
95. B.D.Ratner, P.K.Weathersby, A.S.Hoffman, M.A.Kelli, L.H.Scharpen. *J. Appl. Polym. Sci.*, **22**, 643 (1978)
96. В.М.Рудой, Л.П.Сидорова, В.Я.Кабанов. *Высокомолекулярные соединения*, **30A**, 398 (1988)
97. L.Lavielle, J.Schultz. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **6**, 1119 (1985)
98. B.D.Gupta, P.K.Tyagi, A.R.Ray, H.Singh. *J. Macromol. Sci. Chem.*, **27A**, 831 (1990)
99. M.Razzak, K.Otsuhata, Y.Tabata, F.Ohashi, A.Takeuchi. *J. Appl. Polym. Sci.*, **36**, 645 (1988)
100. A.Hegazy El-Sayed. *Polymer*, **33**, 96 (1992)
101. V.I.Sevastianov, E.A.Tseytina. *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 255 (1991)
102. Е.В.Смурова, Н.Б.Доброва. В кн. *Экспериментальная сердечно-сосудистая хирургия*. Институт сердечно-сосудистой хирургии, Москва, 1989. С.39
103. А.А.Снимщикова, А.В.Власов, В.А.Львов, Б.Л.Цетлин. *Высокомолекулярные соединения*, **19A**, 2128 (1987)
104. А.В.Власов, Ю.П.Кудрявцев, Л.И.Малахова, А.М.Сладков, Б.Л.Цетлин, М.В.Шаблыгин. *Высокомолекулярные соединения*, **10B**, 97 (1968)
105. J.H.Stever, A.T.Z.Oketa, M.Josefowicz, S.L.Cooper. In *The 33rd IUPAC International Symposium on Macromolecules. (Abstracts of Reports)*. Montreal, 1990. P.123
106. B.D.Ratner, A.S.Hoffman, J.D.Whiffen. *J. Bioeng.*, **2**, 313 (1978)
107. Л.Н.Грушевская, Р.Э.Алиев, В.Я.Кабанов. *Высокомолекулярные соединения*, **31A**, 1398 (1989)
108. M.Razzak, Y.Tabata, K.Otsuhata. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 57 (1993)
109. B.Jansen, A.Ludwicka, L.Storz. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 529 (1985)
110. Ш.А.Курбанов, У.Н.Мусаев, Ф.Х.Касымов, М.М.Алимов, Ш.З.Касымов. В кн. *14-й Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Т.1. (Тез. докл.)*. С.-Петербург, 1989. С.453
111. E.Brynda, M.Houska, S.P.Novikova, N.B.Dobrova. *Biomaterials*, **8**, 57 (1987)
112. J.Sing, A.R.Ray, J.P.Singhal, H.Singh. *Biomaterials*, **11**, 473 (1990)
113. И.А.Венгерова, А.Р.Рудман, Б.С.Эльцефон, Н.С.Снегирева, В.П.Шилохвост, Л.К.Цивинская, Р.И.Калюжная, Л.П.Сидорова, Т.И.Решетилова, В.Я.Кабанов, А.Б.Зезин. *Высокомолекулярные соединения*, **25A**, 1245 (1983)
114. А.К.Чепуров, Н.С.Махортов, Н.К.Зимин, А.А.Юдин, В.Н.Еремин, А.Р.Рудман, Н.А.Венгерова, Р.И.Калюжная, Б.С.Эльцефон, А.Б.Зезин, В.А.Кабанов. *Полимеры в медицине*, **10**, 243 (1980)

115. B.D.Ratner, A.S.Hoffman, S.R.Hanson, L.A.Harker, J.D.Whiffen. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.* **66**, 363 (1979)
116. M.Seifert. *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 1043 (1985)
117. T.A.Horbett, A.S.Hoffman. *Am. Chem. Soc. Adv. (Appl. Chem. Protein Interfaces)*, **145**, 230 (1975)
118. R.I.Leininger, M.M.Epstein, R.D.Falb, G.A.Grode. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, **12**, 155 (1966)
119. R.I.Leininger, C.W.Cooper, R.D.Falb, G.A.Grode. *Science*, **152**, 1625 (1966)
120. R.D.Falb, M.T.Takahashi, G.A.Grode, R.I.Leininger. *J. Biomed. Mater. Res.*, **1**, 939 (1967)
121. A.Rembaum, S.Singer, H.Keyzer. *J. Polym. Sci., Polym. Lett.*, **7**, 395 (1969)
122. R.I.Leininger, R.D.Falb, G.A.Grode. *Ann. New York Acad. Sci.*, **146**, 111 (1968)
123. A.S.Hoffman. *Radiat. Phys. Chem.*, **9**, 218 (1977)
124. A.S.Chawla, T.M.S.Chang. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **14**, 379 (1973)
125. К.А.Абзаева, М.Г.Воронков, В.А.Лопырев. *Высокомолекулярное соединение*, **39Б**, 1887 (1997)
126. A.S.Hoffman, G.Schmer, C.Harris, W.G.Kraft. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, **18**, 10 (1972)
127. J.Jozefonvicz, A.Szuburda, P.Mandon, M.Larrien. *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 317 (1977)
128. D.Müller-Schulte, F.A.Horster. *Polym. Bull.*, **7**, 77 (1982)
129. Т.В.Дегтярева, Вал.Н.Кудрявцев, Р.Э.Алиев, В.Я.Кабанов. *Высокомолекулярное соединение*, **33А**, 1913 (1991)
130. Л.Л.Затикян, И.А.Часовников, В.Я.Кабанов. *Высокомолекулярное соединение*, **33Б**, 565 (1991)
131. N.A.Platé, L.I.Valuev, F.Kh.Gumirova. In *The 26th IUPAC International Symposium on Macromolecules. Vol.3. (Abstracts of Reports)*. Mainz, 1979. P.1522
132. В.В.Чупов. Дис. д-ра хим. наук. МГУ, Москва, 1994
133. N.A.Platé. *Polym. Med.*, **18**, 131 (1988)
134. Н.А.Платэ, В.А.Постников, Н.Ю.Лукин, М.С.Эйсмонт, Г.Грудкова. *Высокомолекулярное соединение*, **24А**, 2326 (1982)
135. Н.А.Платэ, А.В.Малых, Л.Д.Ужинова, В.В.Можаев. *Высокомолекулярное соединение*, **31А**, 195 (1989)
136. Н.А.Платэ, А.В.Малых, Л.Д.Ужинова, В.П.Панов, М.А.Розенфельд. *Высокомолекулярное соединение*, **31А**, 198 (1989)
137. L.I.Valuev. *Polym. Med.*, **18**, 108 (1988)
138. L.I.Valuev, V.V.Chupov, N.A.Platé. *Makromol. Chem. Makromol. Symp.*, **4**, 245 (1986)
139. N.A.Platé. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **18**, 541 (1977)
140. Л.И.Валуев, Ф.Х.Гумирова, Я.С.Фрейдзон, В.П.Шибаев, Н.А.Платэ. *Докл. АН СССР*, **265**, 366 (1982)
141. S.Rosinger, J.P.Fischer, P.Funge. In *The International Conference on Industrial Application of Radioisotopes and Radiation Technology. (Abstracts of Reports)*. IAEA, Vienna, 1982. P.323
142. V.Haddadi-asl, P.Burford. *Radiat. Phys. Chem.*, **47**, 907 (1996)
143. V.Haddadi-asl, P.Burford, J.Garnett. *Radiat. Phys. Chem.*, **45**, 191 (1995)
144. S.M.Lora, F.Minto, M.Carenza, G.Palma, A.Faucitano. *Radiat. Phys. Chem.*, **31**, 629 (1988)
145. S.Lora, M.Carenza, G.Palma, P.Caliceti. *Radiat. Phys. Chem.*, **35**, 117 (1990)
146. S.P.Sharma, G.Joseph. *J. Colloid Interface Sci.*, **111**, 534 (1986)
147. C.J.Kirkpatrick, D.Müller-Schulte, M.Roye, G.Hollweg, C.Glossen, H.Richter, C.Mittermayer. *Cells Mater.*, **1**, 93 (1991)
148. K.Boyd, S.Schmidt, T.Pippert, S.Hite, W.Sharp. *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 163 (1988)
149. B.D.Ratner, T.Baliski, A.S.Hoffman. *J. Bioeng.*, **1**, 115 (1977)
150. E.P.Goldberg, A.Yahiaoul, F.Hofmeister, P.Martin, R.Robinson, A.Ito, J.Stacholy, J.Burns, M.Yalon, D.Osborn, S.Kumar. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **31**, 216 (1990)
151. D.Müller-Schulte. *J. Chromatogr.*, **539**, 307 (1991)
152. Пат. 3900272 Германия (1990)
153. Пат. 3900945 Германия (1990)
154. D.Müller-Schulte. *Radiat. Phys. Chem.*, **16**, 149 (1980)
155. D.Müller-Schulte, W.Daschek. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 1043 (1995)
156. J.Pipota, V.Placek, K.Vacek, T.Burianova. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 949 (1993)
157. M.Kumakura, I.Kaetsu. *React. Polym.*, **2**, 243 (1984)
158. M.Kumakura, I.Kaetsu. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **8**, 87 (1983)
159. M.Kumakura, I.Kaetsu. *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **35**, 471 (1984)
160. M.Kumakura, I.Kaetsu. *J. Appl. Biochem.*, **5**, 348 (1983)
161. M.Kumakura, I.Kaetsu, S.Adachi. *J. Immunol. Methods*, **69**, 79 (1984)
162. M.Kumakura, M.Suzuki, S.Adachi, I.Kaetsu. *J. Immunol. Methods*, **63**, 115 (1983)
163. D.Müller-Schulte, F.A.Horster. *Polym. Bull.*, **7**, 395 (1982)
164. E.H.Doctors, E.E.Smolko, C.E.Suarez. *Radiat. Phys. Chem.*, **35** (1–3), 102 (1990)
165. N.Monji, A.S.Hoffman. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **14**, 107 (1987)
166. Li Jun, Yi Min, Ha Hongfei. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 847 (1995)
167. Н.А.Платэ, Л.И.Валуев. *Журн. всесоюз. хим. о-ва. им. Д.И.Менделеева*, **30**, 402 (1985)
168. N.Yamada, T.Okano, H.Sakai, F.Karikusa, Y.Sawasaki, Y.Sakurai. *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **11**, 571 (1990)
169. G.Leseche, A.Bikfaevi, E.Dupuy, G.Tobelem, B.Andreassian. *J. Coen. Surgery*, **105**, 36 (1989)
170. A.Kishida, H.Iwata, Y.Tamada, Y.Ikada. *Biomaterials*, **12**, 786 (1991)
171. D.T.Turner, M.A.Grenshaw. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **28**, 295 (1987)
172. В.Н.Ушакова. Дис. д-ра хим. наук. ИВБ РАН, С.-Петербург, 1997
173. Д.П.Кирюхин, В.Н.Ушакова, В.М.Мунихес, Е.Ф.Панарин. *Химия высоких энергий*, **24**, 320 (1990)
174. В.М.Соловский, В.Н.Ушакова, Е.Ф.Панарин, А.С.Боймирзаев, В.В.Нестеров, А.А.Персинен, Г.А.Михальченко. *Химия высоких энергий*, **21**, 143 (1987)
175. В.Н.Ушакова, Е.Ф.Панарин, Н.А.Афанкина. В кн. *Вторая Всесоюз. конф. по теоретической и прикладной радиационной химии. (Тез. докл.)*. НИИТЭХим, Москва, 1990. С. 278
176. М.В.Соловский, А.А.Гудайтис, Е.Ф.Панарин, В.В.Нестеров, А.С.Баймирзаев, Б.Г.Беленький. *Химия высоких энергий*, **25**, 375 (1991)
177. N.A.Peppas, T.W.B.Gehr. *J. Appl. Polym. Sci.*, **24**, 2159 (1979)
178. N.A.Peppas, T.W.B.Gehr. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, **24**, 404 (1978)
179. E.F.Panarin, V.N.Ushakova, A.I.Leliukh, D.P.Kirukhin, V.M.Munikhes. *Radiat. Phys. Chem.*, **43**, 509 (1994)
180. A.S.Hoffman. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **31**, 220 (1990)
181. R.S.Greenley, T.M.Brown, J.Garbor, C.B.Vort. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **31**, 182 (1990)
182. В.Н.Ушакова, Е.Ф.Панарин, С.Ю.Бондаренко. *Журн. прикл. химии*, **68**, 2030 (1995)
183. В.Н.Ушакова, А.И.Киппер, Н.А.Афанкина, О.Е.Самарова, С.И.Кленин, Е.Ф.Панарин. *Высокомолекулярное соединение*, **37Б**, 933 (1995)
184. B.J.Tighe. In *The 3rd International Conference on Diffusion of Polymers. (Abstracts of Reports)*. London, 1991. P.11; *РЖХим.*, 4 С 68 (1992)
185. H.Singh, P.Vasudevan, A.Ray, S.Guha. *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 3 (1982)
186. J.Rosiak, K.Burczak, J.Olejniczak, W.Pekala. *Polym. Med.*, **17**, 99 (1987)
187. Г.Е.Афиногенов, Е.Ф.Панарин. *Антимикробные полимеры*. Изд-во Гиппократ, С.-Петербург, 1993
188. P.Foss, R.Ebersole. *SPSF's 41st Annu. Conf.*, Arlington, VA, 1988. P.98; *РЖХим.*, 6 С 66 (1989)
189. M.Kumakura. *Eur. Polym. J.*, **31**, 1095 (1995)
190. Y.Naka, Y.Yamamoto, Y.Yoshida, S.Tagawa. *JAERI-Conf.*, **95** (003), 588 (1995); *РЖХим.*, 23 С 262 (1995)
191. A.Safrany, S.Kano, M.Yoshida, H.Omichi, R.Katakai, M.Suzuki. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 203 (1995)
192. A.Rembaum. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **20**, 354 (1979)
193. A.Rembaum, P.S.Yen, R.S.Molday. *J. Macromol. Sci. Chem.*, **13A**, 603 (1979)
194. P.L.Kronick, A.Rembaum. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **16**, 157 (1975)
195. Н.И.Прокопов, И.А.Грицкова, В.Р.Черкасов, А.Е.Чалых. *Успехи химии*, **65**, 101 (1996)
196. M.Kumakura, I.Kaetsu. *Colloid. Polym. Sci.*, **262**, 450 (1984)
197. M.Kumakura, M.Suzuki, I.Kaetsu. *J. Colloid. Interface Sci.*, **97**, 157 (1984)

198. A.S.Hoffman. In *The Industrial Application of Radioisotopes and Radiation Technology. (Abstracts of Reports)*. IAEA, Vienna, 1982. P.279
199. С.М.Шуманский, Э.Н.Телешов, И.А.Грицкова. В кн. *Вторая Всесоюз. конф. по теоретической и прикладной радиационной химии. (Тез. докл.)*. НИИТЭХим, Москва, 1990. С.300
200. С.Ю.Бондаренко, Д.П.Кириухин, В.Н.Ушакова, Е.Ф.Панарин, Н.Н.Ульянова, И.А.Барановская, С.Ф.Петрова, С.И.Кленин. *Высокомолекулярные соединения*, **36A**, 1982 (1994)
201. I.Kaetsu, M.Kumakura, M.Yoshida, V.Asano, M.Himeji, M.Tamira.K.Hayashi. *Radiat. Phys. Chem.*, **14**, 595 (1979)
202. I.Kaetsu. *Radiat. Phys. Chem.*, **18**, 343 (1981)
203. M.Kobayashi, I.Kaetsu. In *The Industrial Application of Radioisotopes and Radiation Technology. (Abstracts of Reports)*. IAEA, Vienna, 1981. P.202
204. I.Kaetsu. *Radiat. Phys. Chem.*, **25**, 517 (1985)
205. I.Kaetsu, M.Kumakura, T.Fujimura, M.Yoshida, M.Asano, N.Kasai, M.Tamada. *Radiat. Phys. Chem.*, **27**, 245 (1986)
206. M.Carenza. *Radiat. Phys. Chem.*, **39**, 485 (1992)
207. A.S.Hoffman. In *Radiation Technology for Immobilization of Bioactive Materials*. IAEA, Vienna, 1988. P.25
208. А.К.Пикаев. *Успехи химии*, **64**, 617 (1995)
209. I.Kaetsu. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 1025 (1995)
210. J.L.Garnett, S.V.Jankiewicz, V.A.Long, D.F.Sangster. *Radiat. Phys. Chem.*, **27**, 301 (1986)
211. A.S.Hoffman. *Adv. Polym. Sci.*, **57**, 141 (1984)
212. J.Dobo. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **63**, 453 (1970)
213. Nguyen anh Dung, Nguyen dinh Huyen, Nguyen duy Hang, Trantieh Canh. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 1037 (1995)
214. Т.И.Давиденко, А.В.Чуенко, А.А.Бондарчук. *Химия природных соединений*, **4**, 512 (1983)
215. N.A.Platé, L.I.Valuev. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **33**, 939 (1992)
216. M.Kumakura, I.Kaetsu. *J. Mol. Catal.*, **23**, 1 (1984)
217. C.G.Beddows, M.H.Gil, J.T.Guthrie. In *The International Conference on Radiation Processing for Plastics and Rubber II. (Abstracts of Reports)*. Brighton, 1984. P.241
218. C.G.Beddows, M.H.Gil, J.T.Guthrie. *J. Appl. Polym. Sci.*, **35**, 135 (1988)
219. J.L.Garnett, S.V.Jankiewicz, R.Levot, D.F.Sangster. *Radiat. Phys. Chem.*, **25**, 509 (1985)
220. J.Liddy, J.L.Garnett, S.Kenyon. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **49**, 109 (1975)
221. S.Devi, J.T.Guthrie, C.J.Beddows. *Radiat. Phys. Chem.*, **36**, 697 (1990)
222. S.Devi, J.T.Guthrie, C.J.Beddows. *Radiat. Phys. Chem.*, **36**, 703 (1990)
223. H.Allcock, R.Rucher, K.Visscher. *Biomaterials*, **15**, 502 (1994)
224. Пат. 54-21868 Япония; *РЖХим.*, 14 С 358П (1980)
225. K.Kawashima, K.Umeda. *Biotech. Bioeng.*, **16**, 609 (1974)
226. A.Antonio, A.de Queiroz, M.Vitolo, R.C.de Oliveira, O.Z.Higa. *Radiat. Phys. Chem.*, **47**, 873 (1997)
227. H.Maeda, H.Suzuki, A.Yamauchi, A.Sakimae. *Biotech. Bioeng.*, **17**, 119 (1975)
228. H.Maeda, H.Suzuki. *Proc. Biochem.*, **12**, 9 (1977)
229. M.Yoshida, M.Kumakura, I.Kaetsu. *Polymer*, **19**, 137 (1978)
230. M.Carenza, S.Lora, O.Schiavon, F.Veronese. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 897 (1993)
231. Xie Huaijiang, Song Juzhong, Peng Tao. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 931 (1993)
232. S.Tauneda, K.Saito, T.Sugo, K.Makuuchi. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 239 (1995)
233. I.Kaetsu, M.Kumakura. *Radiat. Phys. Chem.*, **30**, 263 (1987)
234. M.Kumakura, I.Kaetsu. In *Proceedings of the Conference on Radiation Curing in Asia*. Tokyo, 1995. P.260
235. M.Yoshida, I.Kaetsu. *J. Appl. Polym. Sci.*, **26**, 687 (1981)
236. H.Maeda, H.Suzuki, A.Yamauchi. *Biotech. Bioeng.*, **15**, 607 (1973)
237. H.Maeda, H.Suzuki, A.Yamauchi. *Biotech. Bioeng.*, **15**, 827 (1973)
238. M.Kumakura, I.Kaetsu. *Polym. Bull.*, **8**, 75 (1982)
239. O.Higa, N.Mastro, A.Castagnet. *Radiat. Phys. Chem.*, **27**, 311 (1986)
240. M.Kumakura, I.Kaetsu. *Isotopenpraxis*, **25**, 192 (1989)
241. M.Kumakura, I.Kaetsu. *Makromol. Chem.*, **184**, 1831 (1983)
242. M.Yoshida, M.Kumakura, I.Kaetsu. *Polym. J.*, **11**, 915 (1979)
243. M.Kumakura, I.Kaetsu. *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 3759 (1983)
244. M.Kumakura, I.Kaetsu. *J. Appl. Radiat. Isotop.*, **34**, 1445 (1983)
245. А.П.Синицын, А.В.Гусаков, В.М.Черноглазов. В кн. *Биоконверсия лигноцеллюлозных материалов*. Из-во МГУ, Москва, 1995. С.39
246. Wang Guanghui, Ha Hongfei, Wang Xia, Wu Jilan. *Radiat. Phys. Chem.*, **31**, 705 (1988)
247. M.Miyajima, M.Yoshida, H.Sato, H.Omichi, R.Katakai, W.Higuchi. *Int. J. Pharm.*, **95**, 153 (1993)
248. Cao Jin, Su Zongxin. In *Proceedings of the Conference on Radiation Curing in Asia*. Tokyo, 1988. P.257
249. I.Kaetsu, M.Kumakura, M.Asano, A.Yamada, Y.Sacurai. *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 199 (1990)
250. M.Carenza, S.Lora, G.Palma, R.Largajolli, F.Veronese. *Radiat. Phys. Chem.*, **31**, 657 (1988)
251. M.Kumakura, I.Kaetsu. *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **35**, 969 (1984)
252. M.Yoshida, M.Kumakura, I.Kaetsu. *J. Macromol. Sci. Chem.*, **14**, 541 (1980)
253. M.Yoshida, M.Kumakura, I.Kaetsu. *Polymer*, **20**, 30 (1979)
254. M.Kumakura, I.Kaetsu. *J. Appl. Biochem.*, **4**, 441 (1982)
255. M.Yoshida, M.Kumakura, I.Kaetsu. *J. Macromol. Sci., Chem.*, **14**, 555 (1980)
256. H.Maeda, Y.Yamauchi, H.Suzuki. *Biochim. Biophys. Acta*, **315**, 18 (1973)
257. W.Gombotz, A.S.Hoffman, G.Schmer, S.Ueneyama. *Radiat. Phys. Chem.*, **25**, 549 (1985)
258. A.S.Hoffman, W.Gombotz, S.Ueneyama, L.Dong, G.Schmer. *Radiat. Phys. Chem.*, **27**, 265 (1986)
259. M.Alves da Silva, M.Gil, J.Guimar, E.Lapa, E.Machado, M.Moreira, J.Guthrie, S.Kotov. *Radiat. Phys. Chem.*, **36**, 589 (1990)
260. F.J.Abdel-Hay, C.Beddows, M.Gil, J.Guthrie. *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **21**, 2463 (1983)
261. Ha Hongfei, Wang Guanghui, Wu Jilan. *Radiat. Phys. Chem.*, **31**, 761 (1988)
262. C.G.Beddows, M.Gil, J.Guthrie. *Biotech. Bioeng.*, **24**, 1371 (1982)
263. Hsiue Ging-ho, Wang Che-chan. *J. Appl. Polym. Sci.*, **40**, 235 (1990)
264. Xie Huaijinag, Song Juzhong, Peng Tao, Jin Huanrong. In *The 10th International Meeting on Radiation Processing. (Abstracts of Reports)*. Anaheim, 1991. P.244
265. C.G.Beddows, J.Guthrie, H.Abdel-Hay. *Biotech. Bioeng.*, **23**, 2885 (1981)
266. T.Fujimura, M.Carenza, I.Kaetsu. *Radiat. Phys. Chem.*, **31**, 653 (1988)
267. Lu Zhaoxin, T.Fujimura. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 46, 923 (1993)
268. T.Fujimura, I.Kaetsu. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **34**, 929 (1983)
269. Zhou Ruimin, Ma Zueteh, I.Kaetsu, M.Kumakura. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 943 (1993)
270. Lu Zhao Xin, M.Carenza, I.Kaetsu, M.Kumakura, M.Yoshida, T.Fujimura. *Radiat. Phys. Chem.*, **40**, 579 (1992)
271. K.Hayashi. *Radiat. Phys. Chem.*, **27**, 317 (1986)
272. Пат. 53-117067 Япония; *РЖХим.*, 20 Т 334П (1981)
273. M.Miki, K.Hayashi, M.Tamura. *Biotech. Bioeng.*, **24**, 2587 (1981)
274. K.Akama, K.Awai, S.Tokuyama, T.Satoh, F.Hosoi, H.Omichi. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 257 (1995)
275. F.Hosoi, H.Omichi, K.Akama, K.Awai, S.Endo, Y.Nakano. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.*, **131B**, 329 (1997)
276. I.Kaetsu, M.Yoshida, M.Kumakura, A.Yamada, Y.Sakurai. *Biomaterials*, **1**, 17 (1980)
277. I.Kaetsu, M.Yoshida, A.Yamada. *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 185 (1980)
278. J.Rosiak.A.Kowaiski, D.Waclaw. In *The 10th International Meeting on Radiation Processing. (Abstracts of Reports)*. Anaheim, 1997. P.207
279. F.M.Veronese, G.Cariotti, P.Caliceti, S.Lora, M.Carenza. *J. Control. Release*, **16**, 291 (1991)
280. F.Yoshii, T.Fujimura, I.Kaetsu. *Biotech. Bioeng.*, **23**, 883 (1981)
281. T.Fujimura, F.Yoshii, I.Kaetsu, Y. Inoul, K.Shibata. *Z. Naturforsch., C, Biosci.*, **35**, 477 (1980)
282. W.Pekala, J.Rosiak, A.Rucinska-Rybus, K.Burczak, S.Galant, T.Czolczynska. *Radiat. Phys. Chem.*, **27**, 275 (1986)
283. H.Fumio, S.Kenji, M.Keizou, K.Masumi. *Kobunshi Ronbunshu*, **44**, 885 (1987)
284. Пат. 439765 Австралия. *РЖХим.*, 1 С 348П (1975)

285. A.Majali, Y.Bhardwaj, S.Sabharwal, H.Bhalla, P.Raj. *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **520**, 288 (1993)
286. Пат. 55-110105 Япония. *РЖХим.*, 20 С 307П (1981)
287. М.Кумакура, I.Kaetsu. *Helv. Chim. Acta*, **66**, 2044 (1983)
288. Н.А.Платэ, В.В.Чупов. *Высокомолекулярные соединения*, **36**, 1862 (1994)
289. Lin Tung-Fu. *Radiat. Phys. Chem.*, **20**, 209 (1982)
290. T.I.Davidenko, S.A.Andronati. In *The 30th Prague Meeting on Macromolecules. (Abstracts of Reports)*. Prague, 1987. P.15; *РЖХим.*, 2 С 105 (1988)
291. C.G.Beddows, M.Gil, J.Guthrie. *Biotech. Bioeng.*, **27**, 579 (1985)
292. J.Dessaint, J.Nogueira-Queiroz, A.Capron. *Radiat. Phys. Chem.*, **27**, 297 (1986)
293. E.Huber, W.Heinemann. *J. Polym. Sci., Part C, Polym. Symp.*, **26**, 333 (1988)
294. K.Allmer, J.Hilbarn, P.Larsson, A.Hult, B.Ranby. *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **28**, 173 (1990)
295. А.Н.Черкасов, В.А.Пасечник. В кн. *Мембраны и сорбенты в биотехнологии*. Химия, С.-Петербург, 1991. С.219
296. W.-L.Yan, Z.T.Feng, G.-h.Chen, Y.-L.Liu. *Chem. J. Chin. Univ.*, **13**, 554 (1992); *РЖХим.*, 5 С 396 (1993)
297. K.Kojima, S.Miyake, I.Uda. *Radiat. Phys. Chem.*, **22**, 901 (1983)
298. R.Chosdu, N.Hilmy, T.Erlinda, B.Abbas. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 695 (1993)
299. M.Kumakura, I.Kaetsu. *Int. Appl. Radiat. Isot.*, **30**, 139 (1979)
300. I.Kaetsu, M.Kumakura, T.Fujimura, F.Yoshii, T.Kojima, M.Tamada. *Radiat. Phys. Chem.*, **18**, 827 (1981)
301. Б.Г.Ершов. *Радиационная технология и кормопроизводство*. Энергоатомиздат, Москва, 1986
302. S.Venkataraman, T.A.Horbett, A.S.Hoffman. *J. Mol. Catal.*, **2**, 273 (1977)
303. Y.Fang, T.Shi, W.Liu, F.Shi. *J. Macromol. Sci., Chem.*, **27**, 117 (1990)
304. G.Manecke, R.Pohl. *Makromol. Chem.*, **179**, 2361 (1978)
305. H.Omichi, A.Katakai, J.Okamoto. *J. Appl. Polym. Sci.*, **37**, 2429 (1989)
306. Yi Min, Zhang Baolin, Ha Hongfei. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 927 (1993)
307. A.Yamada, M.Machida, N.Kabei, S.Kikuchi, Y.Sakurai, F.Hanyu, M.Yoshida, M.Kumakura, I.Kaetsu. *Bull. Tokyo Medical Women College*, **49**, 481 (1979)
308. A.Yamada, Y.Sakurai, K.Nakamura, F.Hanyu, M.Yoshida, I.Kaetsu. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, **26**, 514 (1980)
309. T.Manube, T.Tobe, I.Kaetsu, M.Yoshida. *Surgery*, **37**, 1397 (1982)
310. M.Nakamura, T.Takada, Y.Fukushima, A.Yamada, Y.Sakurai, T.Ogawa, I.Kaetsu, M.Yoshida. *Cancer Chemother.*, **7**, 1824 (1980)
311. T.Tamura, M.Goo, T.Wada, K.Kunioto, M.Takehara, M.Ando, H.Utaka, H.Yoshikawa, N.Komi, I.Kaetsu, M.Yoshida. *Cancer Chemother.*, **10**, 41 (1983)
312. A.Yamada, F.Machiya, N.Kabei, M.Kikuchi, Y.Sakurai, M.Yoshida, M.Kumakura, I.Kaetsu. *Artif. Organs (Jpn.)*, **8**, 97 (1979)
313. Heming Li, Weiming Shen, Chengjie Lie, S.-ichi Nishimoto, T.Kagiya. *Radiat. Phys. Chem.*, **38**, 377 (1991)
314. K.Osami, T.Yasuhiko, M.Yoshihiro, N.Masal, K.Masao, Y.Masaru, K.Minoru. *Radiat. Phys. Chem.*, **39**, 521 (1992)
315. Shan-Yang Lin, Li-Fen Cheng, Wang-Yiului, Li-Hwa Wu, Shou-Jenkao, Shou-Hwa Han. *Biomater. Artif. Cells, Artif. Organs*, **16**, 801 (1988)
316. F.M.Veronese, G.Cariotti, G.Keller, S.Lora, M.Carenza. *Radiat. Phys. Chem.*, **35**, 88 (1990)
317. C.Ponta, C.Pistolache, V.Michaila. In *The 1st International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers. (Abstracts of Reports)*. Guadelupe, 1994. P.124
318. I.Kaetsu. In *Progress in Polymer Processing. Radiation Processing of Polymers. Ch.8*. (Eds A.Singh, J.Silverman). Pergamon Press, Oxford, 1992. P.149
319. M.Yoshida, M.Asano, I.Kaetsu, K.Nakai, H.Yamanaka, K.Shida, K.Suzini. *Biomaterials*, **4**, 33 (1983)
320. K.Yamanaka, K.Nakai, K.Shida, K.Shiraishi, M.Yoshida, I.Kaetsu. *J. Steroid. Biochem.*, **19**, 12 (1983)
321. M.Kumakura, I.Kaetsu. *Immunol. Commun.*, **13**, 119 (1984)
322. D.Shabat, F.Grynszpan, S.Saphier, A.Turansky, D.Avnir, E.Keinan. *Chem. Mater.*, **9**, 2258 (1997)
323. S.Rasmussen. In *Complementary Immunoassays*. (Ed. W.Collins). Wiley, Chichester, 1988. P.43
324. P.Larsson, S.Yohanson, A.Hult, S.Göthe. *J. Immunol. Methods*, **98**, 129 (1987)
325. I.Kaetsu, M.Kumakura, S.Kikuchi, S.Adashi, M.Suzuki. *Z. Naturforsch., C, Biosci.*, **38**, 812 (1983)
326. M.Kumakura, I.Kaetsu. *J. Dispers. Sci. Technol.*, **4**, 147 (1983)
327. F.Yoshii, I.Kaetsu, A.Yamada. *Z. Naturforsch., C, Biosci.*, **36**, 1061 (1981)
328. G.Aykut, V.Hasirei, C.Alalddinoglu. *Biomaterials*, **9** (3), 168 (1988)
329. T.Fujimura, I.Kaetsu. *Biotech. Bioeng.*, **29**, 171 (1987)
330. Пат. 3933195 США (1975)
331. I.Takamutsu, M.Sakamoto, H.Izumida, Y.Akagi. In *Radiat. Curing. (Abstracts of Reports)*. Osaka, 1991. P.612
332. M.Yoshida, M.Asano, M.Kumakura, R.Katakai, T.Mashimo, H.Yuasa, H.Yamanaka. *Drug Design Delivery*, **7**, 159 (1991)
333. А.П.Синицын, Е.И.Райнина, В.И.Лозинский, С.Д.Спасов. *Иммобилизованные клетки микроорганизмов*. Изд-во МГУ, Москва, 1994. С.103
334. P.L.Kronick, B.Artymyshyn, P.R.Bulcher, W.Wise. In *Renewable-Resource Materials; New Polymer Sources. (Proceedings of the 2th International Symposium on Polymers)*. New York; London, 1986. P.235; *РЖХим.*, 13 Ф 290 (1988)
335. И.П.Страхов, А.А.Голотеева, Е.А.Баранов. *Кожев.-обувная пром-сть*, **12**, 46 (1973)
336. И.П. Страхов, А.А.Голотеева, Е.А.Баранов. *Кожев.-обувная пром-сть*, **10**, 37 (1974)
337. B.Jansen. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **24**, 66 (1983)
338. I.L.Kamel, G.A.Neri. *Radiat. Phys. Chem.*, **14**, 603 (1979)
339. G.R.Hattery, V.D.Mc Ginnes. In *Proceedings of the National Meeting of the American Chemical Society*. Washington, DC, 1983. P. 393; *РЖХим.*, 1 С 266 (1986)
340. G.M.Meaburn, J.L.Hosszu, C.M.Cole. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **29**, 233 (1978)
341. J.Katal, B.Bednar, M.Houska. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **16**, 263 (1975)
342. Пат. 216805 Германия; *РЖХим.*, 19 С 1131П (1974)
343. D.Hunkeler, A.Prokop, A.Powers, M.Haralson, S.Dimari. *Polym. News*, **22**, 232 (1997)
344. A.Curtis, J.Forrester, P.Clark. *J. Cell. Sci.*, **86**, 9 (1991)
345. И.Ю.Галаев. *Успехи химии*, **64**, 505 (1995)
346. I.Kaetsu. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 247 (1995)
347. H.C.Schild. *Progr. Polym. Sci.*, **17**, 163, 2 (1992)
348. A.Matsuyama, F.Tanaka. *J. Chem. Phys.*, **94**, 781 (1991)
349. И.В.Обыденнова. Дис. канд. хим. наук. ИХС РАН, Москва, 1995
350. K.Kubota, S.Fujishige, I.Ando. *J. Phys. Chem.*, **94**, 5154 (1990)
351. N.Nagaoka, A.Safranj, M.Yoshida, H.Omichi, H.Kubota, R.Katakai. *Macromolecules*, **26**, 7386 (1993)
352. A.Safrany. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.*, **131B**, 376 (1997)
353. Yi Min, Li Jun, Ha Hongfei. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 855 (1995)
354. Zhai Maolin, Ha Hongfei, Wu Jilan. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 919 (1993)
355. A.Hoffman, A.Arassabi, L.C.Dong. *J. Control. Release*, **4**, 213 (1986)
356. L.C.Dong, A.S.Hoffman. *J. Control. Release*, **15**, 141 (1991)
357. L.C.Dong, Qi Yan, A.S.Hoffman. *J. Control. Release*, **19**, 171 (1992)
358. L.C.Dong, A.S.Hoffman. *J. Control. Release*, **13**, 21 (1990)
359. M.Yoshida, M.Tamada, M.Kumakura, R.Katakai. *Radiat. Phys. Chem.*, **38**, 7 (1991)
360. S.Uenoyama, A.S.Hoffman. *Radiat. Phys. Chem.*, **32**, 605 (1988)
361. M.Yoshida, A.Safrany, H.Omichi, R.Katakai. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 1053 (1995)
362. M.Yoshida, M.Asano, H.Omichi, M.Miyajima, Y.Takahashi, H.Yamanaka, N.Yonezawa, R.Katakai. *Makromol. Chem.*, **194**, 377 (1993)
363. M.Yoshida, H.Omichi, H.Kubota, R.Katakai. *J. Intell. Mater. Syst. Struct.*, **4**, 223 (1993)
364. Zhong-Li Ding, M.Yoshida, Zue-Teh Ma, M.Kumakura. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 959 (1993)
365. Zhong-Li Ding, M.Yoshida, M.Asano, Zue-Teh Ma, H.Omichi, R.Katakai. *Radiat. Phys. Chem.*, **44**, 263 (1994)
366. H.Omichi. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.*, **105B**, 302 (1995)

367. A.Safrany, M.Yoshida, H.Omichi, R.Katakai. *Langmuir*, **9**, 3338 (1993)
368. M.Miyajima, M.Yoshida, H.Sato, H.Omichi, R.Katakai, W.Higuchi. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 199 (1995)
369. H.Ichijo, O.Hirasa, R.Kishi, M.Owada, K.Sahara, E.Kokufuta, S.Kohno. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 185 (1995)
370. B.G.Kobra, M.K.Akhtar, S.H.Gehrke. *Polymer*, **33**, 990 (1992)
371. S.Sabharwal, Hari Mohan, Y.K.Bhardwarj, A.B.Majali. In *The 2nd International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers. (Abstracts of Reports)*. Guadelupe, 1996. P.17
372. S.H.Gehrke. *Adv. Polym. Sci.*, **110**, 96 (1993)
373. M.Susuki, O.Hirasa. In *Responsive Gels: Volume Transitions II*. (Ed. K.Disek). Springer-Verlag, Berlin, 1993. P.242
374. R.A.Horne, J.P.Almeida, A.F.Day, N.T.Yu. *J. Colloid. Sci.*, **35**, 77 (1971)
375. E.Kokufuta. *Adv. Polym. Sci.*, **110**, 167 (1993)
376. H.Omichi, M.Yoshida, M.Asano, N.Nagaoka, H.Kubota, R.Katakai, R.Spohr, N.Reber, A.Wolf, G.Alder, V.Ang, C.Bashford, C.Pasternak. *Nucl. Instrum. Methods, Phys. Res.*, **131B**, 350 (1997)
377. I.Kaetsu. *Adv. Polym. Sci.*, **105**, 93 (1993)
378. I.Kaetsu. *Radiat. Phys. Chem.*, **47**, 419 (1996)
379. Г.А.Мун, З.С.Нукеева, И.К.Нам. В кн. *Фундаментальные проблемы науки о полимерах. (К 90-летию академика В.А.Каргина). (Тез. докл. Междунар. конф.)*. Москва, 1997. С.2-62
380. А.Р.Хохлов, Е.Е.Дормидонтова. *Успехи физ. наук*, **167**, 113 (1997)
381. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy. V. 1-3*. (Ed. N.A.Peppas). CRC Press, Boca Raton, FL, 1986
382. J.Rosiak, J.Olejczak, A.Rucinska-Rubis, S.Galant, K.Burszak, W.Pekala. In *Radiation Technology for Immobilization of Bioactive Materials*. IAEA-TECDOS, Vienna, 1988. P.95
383. J.Rosiak, P.Ulanski, L.Pajewski, F.Yoshii, K.Makuuchi. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 161 (1995)
384. J.Rosiak, K.Burczak, T.Czolezynska, W.Pekala. *Radiat. Phys. Chem.*, **22**, 917 (1983)
385. J.Rosiak, K.Burszak, W.Pekala. *Radiat. Phys. Chem.*, **22**, 907 (1983)
386. Qian Mengping, Yu Ye, Chen Biokang, Xu Zhili. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 193 (1993)
387. Н.А.Высоцкая, Л.Г.Шевчук, В.М.Руссаковский. *Укр. хим. журн.*, **56**, 1228 (1990)
388. R.Azzam. In *Radiation Processing for Plastic and Rubber. (Proceedings of the International Conference)*. Brighton, 1984. P.31
389. S.Shalaby, L.McCormic, G.Butler. *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **467**, 82 (1991)
390. K.Masao. *Kobunshi Ronbunshu*, **50**, 755 (1993)
391. D.Saraydin, E.Karadag, S.Cetinkaya, O.Güven. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 1049 (1995)
392. Н.В.Нестюк, Л.Г.Шевчук, Н.А.Высоцкая. В кн. *3я Всесоюз. конф. «Водорастворимые полимеры и их применение»*. (Тез. докл.). Иркутск, 1987. С.119; *РЖХим.*, 21 С 354 (1987)
393. Т.И.Жесткова, Б.С.Мисевич, А.В.Котов. *Химия высоких энергий*, **22**, 19 (1988)
394. Ю.Д.Холодова, В.А.Шарпаты, Н.Б.Закатова. *Высокомол. соединения*, **5**, 795 (1965)
395. Zhang Zicheng, Li Qian, Li Donghui, Zhao Xin, Li Shuhua, Zhang Lihua. *Radiat. Phys. Chem.*, **30**, 307 (1987)
396. C.Burillo, O.Takeshi. *Radiat. Phys. Chem.*, **18**, 1143 (1981)
397. I.Ikada, T.Mita, I.Sakurada, M.Hotoda. *Radiat. Phys. Chem.*, **9** (4-6), 633 (1977)
398. J.Rosiak, K.Burczak, W.Pekala, N.Pislewski, S. Indziak, A.Charlesby. *Radiat. Phys. Chem.*, **32**, 793 (1988)
399. Shan Jun, Liu Zhanjun. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 955 (1993)
400. M.Dragunsun. In *Eur. Conf. Macromol. Phys. Europhys. Conf. Gels. Balatonszeplak*, 1995. P.55; *РЖХим.*, 2 Т 202 (1996)
401. J.M.Rosiak. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **31**, 361 (1990)
402. J.Bray, E.Merrill. *J. Appl. Polym. Sci.*, **17**, 3779 (1973)
403. Chen Wenxiu, Bao Huaying, Zhany Manwei. *Radiat. Phys. Chem.*, **26**, 43 (1985)
404. A.Vokal. In *The 34th IUPAC International Symposium on Macromolecular Chemistry. (Abstracts of Reports)*. Prague, 1992. P.402
405. A.Muhlebach, B.Müller, C.Pharisa, M.Hoffman, B.Seiferling, D.Guerly. *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **35**, 3603 (1997)
406. J.Bray, E.Merrill. *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 431 (1973)
407. N.Peppas, E.Merrill. *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 423 (1977)
408. N.Peppas, H.Maynihan, L.Lucht. *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 397 (1985)
409. C.Copinathan, T.Balan. In *The International Conference on Radiation Curing. (Abstracts of Reports)*. JAERI, Tokio, 1991. P.497
410. N.Peppas. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **18**, 798 (1977)
411. P.Penther, M.Hartmann. *Wiss. Z. Friedrich-Schiller-Univ., Jena Math. Nat. Wiss. Reihe*, **36**, 669 (1987)
412. *Радиационная стойкость органических материалов*. (Под ред. В.К.Милинчука, В.И.Тупикова). Энергоатомиздат, Москва, 1986. С.109
413. Пат. 5106876 США. *РЖХим.*, 17 Е 36П (1993)
414. V.I.Loizinsky. In *The International Conference IUPAC «Macromol. '94»*, Acron, 1994. P.520; *РЖХим.*, 12 С 37 (1995)
415. J.Rosiak, J.Olejniczak, A.Charlesby. *Radiat. Phys. Chem.*, **32**, 691 (1988)
416. I.Sakurada, Y.Ikada. *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.*, **42**, 22 (1964)
417. Lu Gongxu, Chen Hongying, Lin Dongyuan. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 229 (1993)
418. F.Yoshii, K.Makuuchi, D.Darwis, T.Iriawan, M.Rosiak. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 169 (1995)
419. F.Yoshii, K.Makuuchi, A.Zainuddin, D.Darwis, M.Razzak. *Jpn. J. Med. Instrum.*, **62**, 285 (1992)
420. Ho-Ching Yang, J.Silverman. *Radiat. Phys. Chem.*, **25**, 375 (1985)
421. К.С.Казанский, Р.Н.Архипович, М.В.Афанасьева, С.А.Дубровский, В.И.Кузнецова. *Высокомол. соединения*, **35A**, 850 (1993)
422. В.И.Дакин. *Пласт. массы*, **11**, 18 (1990)
423. L.Minkova, R.Stamenova, C.Tsvetanov, E.Nedkov. *J. Polym. Chem.*, **27**, 261 (1989)
424. P.King, J.Ward. *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem. Ed.*, **8**, 253 (1970)
425. J.Rosiak, P.Ulanski, A.Rzeznicki. *Nucl. Instrum. Methods, Phys. Res.*, **105B**, 335 (1995)
426. J.Stafford. *Makromol. Chem.*, **134B**, 57 (1970)
427. P.Ferloni, A.Magistris, G.Chiodelli, A.Faucitano, A.Buffafava. *Radiat. Phys. Chem.*, **37**, 615 (1991)
428. P.Rempp, L.Pierre. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **31**, 215 (1990)
429. A.L.Barry, L.J.Effinger. *Curr. Microbiol.*, **1**, 247 (1978)
430. E.Nedkov, S.Tsvetkova. *Radiat. Phys. Chem.*, **44**, 251 (1994)
431. E.Nedkov, S.Tsvetkova. *Radiat. Phys. Chem.*, **44**, 257 (1994)
432. J.Rosiak. In *The 1st International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers. (Abstracts of Reports)*. Guadelupe, 1994. P.24
433. J.Rosiak, J.Olejniczak. *Polym. Med.*, **19**, 93 (1989)
434. S.Baccaro, L.Pajewski, G.Scoccia, R.Volpe, J.Rosiak. *Nucl. Instrum. Methods, Phys. Res.*, **105B**, 100 (1995)
435. J.Rosiak, J.Olejniczak, W.Pekala. *Radiat. Phys. Chem.*, **36**, 747 (1990)
436. J.Rosiak, J.Olejniczak. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 903 (1993)
437. J.Rosiak. In *Radiation Effects on Polymers*. (Eds R.Clough, S.Shalaby). American Chemical Society, Washington, DC, 1991. P.271
438. D.Darwis, N.Hilmy, L.Hardiningsih, T.Erlinda. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 907 (1993)
439. Yu-Chin. *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **35**, 6, 1039 (1997)
440. Jie Chen, Yuegi Yang, Pingbo Qian, Zueteh Ma, Weibin Wu, Peizhi Sung, Xingguo Wang, Jinqhui Li. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 915 (1993)
441. Wu Weibin, Sung Peizhi, Wang Xingguo, Li Jinghui, Chen Jie, Yang Yuegi, Shen Yihao, Ma Zueteh. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 947 (1993)
442. N.Hilmy, D.Darwis, L.Hardiningsih. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 911 (1993)
443. O.Güven, M.Sen. *Polymer*, **32**, 2491 (1991)
444. A.Chapiro, S.Galant. *Radiat. Phys. Chem.*, **37**, 505 (1991)
445. A.Chapiro, N.Schmitt. *Eur. Polym. J.*, **26**, 293 (1990)
446. Hyuk Joon Choi, M.Kunioka. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 175 (1995)
447. I.Kaetsu. *Nucl. Instrum. Methods, Phys. Res.*, **105B**, 294 (1995)
448. M.Huglin, M.Zakaria. *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 245 (1983)

449. K.Pietrucha, J.Antczak, K.Shiraki, Y.Ikada. *Am. Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **33**, 534 (1992)
450. K.Pietrucha. *Biomaterials*, **12**, 320 (1991)
451. L.Polis, K.Pietrucha, E.Nowoslawska, W.Szymanski, K.Zakrzewski. *Pol. Neurol. Neurosurg.*, **2**, 323 (1993)
452. C.Bauey. In *The 1st The International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers. (Abstracts of Reports)*. Guadelupe. 1994. P.21
453. L.Bellincampi, M.Dunn. *J. Appl. Polym. Sci.*, **63**, 1493 (1997)
454. K.Pietrucha, J.Antczak. *Polim. Med.*, **18**, 152 (1988)
455. Н.А.Высоцкая, А.Ф.Рекашова, Г.М.Белоклейцева, Б.М.Гегнер, Т.В.Кирсенко. *Химия высоких энергий*, **17**, 309 (1983)
456. N.Mizuho. *J. Appl. Polym. Sci.*, **45**, 1865 (1992)
457. K.Dybek, A.Kubis, J.Rosiak. *Pharmazie*, **47**, 373 (1992)
458. H.Allcock, R.Rucher, M.Turner, R.Fitzpatrick. *Macromolecules*, **25**, 5573 (1993)
459. K.Kamath, K.Park. *Am Chem. Soc. Polym. Prepr.*, **33**, 91 (1992)
460. В.И.Пашинин, М.В.Гуськов, В.Н.Чурилева, Н.Е.Пурган. В кн. *Перспективы применения высокопроизводительных процессов производства резино-технических изделий и других полимерных материалов с использованием ионизирующей радиации. (Тез. докл. Всесоюз. совещ.)*. ЦНИИТЭнефтехим, Москва, 1989. С.25
461. G.Giffurd, E.Merrill, M.Morgan. *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**, 857 (1976)
462. P.Weathersby, T.Kolobow, E.Stool. *J. Biomed. Mater. Res.*, **9**, 561 (1975)
463. В.Б.Юрханов, А.Баркад, В.П.Бритов, О.О.Николаев, А.Г.Сирота, В.В.Богданов. *Журн. прикл. химии*, **70**, 2090 (1997)
464. Ho-Ching Yang, J.Silverman. *Radiat. Phys. Chem.*, **31** (4–6), 721 (1988)
465. Пат. 4596728 США (1986)
466. T.Plessis, C.Crobbelaar, F.Marias. *Radiat. Phys. Chem.*, **9**, 647 (1977)
467. K.Suzuki, A.Kishida, M.Akashi, N.Fukudome, S.Yamasoto. In *The 4th SPSJ International Polymer Society Conference. New Developments of Polymer Science and Technology*. Yokohama, 1992. P.429; *РЖХим.*, 14 С 139 (1993)
468. D.Behar, M.Juzynski, Ben Nur N., J.Golan, A.Eldad, Y.Tuchman, N.Strenberg. *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 731 (1986)
469. M.Ridwan. *Radiat. Phys. Chem.*, **25**, 887 (1985)
470. K.Makuuchi, F.Yoshii, I.Ishigaki, K.Tsushima, M.Mogi, T.Saito. *Radiat. Phys. Chem.*, **35**, 154 (1990)
471. A.Tsuchida, Y.Takarashi, K.Toyoda, T.Ushima, M.Takahashi, A.Nakemura. *Radiat. Phys. Chem.*, **39**, 541 (1992)
472. J.Laizier, G.Wajs, In *Large Radiation Sources for Industrial Processes*. IAEA, Vienna, 1969. P.205
473. Пат. 2240463 Франция (1975)
474. Пат. 2208775 Франция (1974)
475. K.Masamitsu, H.Makoto, M.Yosyinaru, M.Yutarf. *Kobunshi Ronbunshu*, **42**, 841 (1985)
476. A.Hoffman. *Radiat. Phys. Chem.*, **9**, 207 (1977)
477. I.Cifkova, P.Lapour, P.Vondracek, F.Jelinek. *Biomaterials*, **11**, 393 (1990)
478. P.Lapour, P.Vondracek, V.Janatova, J.Sulc, J.Vacik. *Biomaterials*, **11**, 397 (1990)
479. Пат. 51-11139 Япония; *РЖХим.*, 6 С 231П (1977)
480. R.Bawa, M.Nandu. *Biomaterials*, **11**, 724 (1990)
481. Пат. 38441985 США; *РЖХим.*, 19 Т 86П (1975)
482. Пат. 2088390 Англия (1980)
483. Пат. 5061057 США; *РЖХим.*, 7 Т 338П (1993)
484. Li Yu Ming, Yang Yue Qi, Chen Jie, Ma Zue Teh. *Radiat. Phys. Chem.*, **35**, 122 (1990)
485. H.Qitao. *Radiat. Phys. Chem.*, **42**, 33 (1993)
486. С.Н.Багров, А.В.Осипов, И.А.Маклакова, Л.С.Чаброва, Ю.Б.Ситникова, Е.В.Ларионов, Т.И.Ронкина, С.Н.Степанов, М.В.Исаенко, Н.В.Кузнецова. В кн. *2-й Научно-технический семинар по гемо- и биосовместимым материалам. (Тез. докл.)*. МНТК «Микрохирургия глаза», Москва, 1990. С.12
487. C.von Sonntag, E.Bothe, D.Deeble. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 527 (1995)
488. P.Ulanski, I.Zainuddin, J.Rosiak. *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 917 (1995)
489. В.Я.Кабанов, Н.А.Воронков, Д.А.Кочкин, Викт.И.Спицын. *Докл. АН СССР*, **200**, 628 (1971)
490. R.M.Iyer, V.Markovic. *Nucl. Instrum. Methods, Phys. Res.*, **105B**, 238 (1995)
491. J.Kroh. *Radiat. Phys. Chem.*, **47**, 19 (1996)
492. *Бюлл. МАГАТЭ*, **39**, 3 (1997)

PREPARATION OF POLYMERIC BIOMATERIALS BY VIRTUE OF RADIATION-CHEMICAL METHODS

V.Ya.Kabanov

Institute of Physical Chemistry, Russian Academy of Sciences

31, Leninskii prosp., 117915 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)335–1778

The data on the use of radiation chemistry to prepare polymeric biomaterials are surveyed and described systematically. Specific features, advantages, and shortcomings for each method are considered. The properties of polymeric biomaterials prepared by virtue of ionising radiation are discussed. Primary attention is devoted to the studies carried out during the last 10–15 years.

Bibliography — 492 references.

Received 4th January 1997