

- [10] Hanley J. P., 2004, Warfarin reversal, *J. Clin. Pathol.*, 57, 1132-1139.
- [11] Ikawa M., Stahmann M. A., Link K. P., 1944, Studies on 4-hydroxycoumarins. V. The condensation of α,β -unsaturated ketones with 4-hydroxycoumarin, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 902-906.
- [12] Shapiro S., Ciferri F. E., 1957, Intramuscular administration of the anticoagulant warfarin (Coumadin) sodium, *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 165, 1377-1380.
- [13] Ansell J., Hirsh J., Poller L., Bussey H., Jacobson A., Hylek E., 2004, The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest*, 126, 204S-233S.
- [14] Ansell J., Hirsh J., Hylek E., Jacobson A., Crowther M., Paley G., 2008, Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), *Chest*, 133, 160S-198S.
- [15] Hankey G. J., Eikelboom J. W., 2011, Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor, *Circulation*, 123, 1436-1450.
- [16] Perzborn E., Roehrig S., Straub A., Kubitza D., Misselwitz F., 2011, The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 10, 61-75.
- [17] Angier R. B., Boothe J. H., Hutchings B. L., Mowat J. H., Semb J., Stokstad E. L. R., Subbarow Y., Waller C. W., Cosulich D. B., Fahrenbach M. J., Hultquist M. E., Kuh E., Seeger N. D., Sickels J. P., Smith J. M. jr., 1946, The structure and synthesis of the liver L casei, *FactorScience*, 103, 667-669.
- [18] Shive W., Ackermann W. W., Gordon M., Getzendaner M. E., Eakin R. E., 1947, 5(4)-Amino-4(5)-imidazolecarboxamide, a precursor of purines, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 725-726.
- [19] Pereira M. P., Kelley S. O., 2011, Maximizing the therapeutic window of an antimicrobial drug by imparting mitochondrial sequestration in human cells, *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 3260-3263.
- [20] G-Dayananandan N., Paulsen J. L., Viswanathan K., Keshipeddy S., Lombardo M. N., Zhou W., Lamb K. M., Sochia A. E., Alverson J. B., Priestley N. D., Wright D. L., Anderson A. C., 2014, Propargyl-linked antifolates are dual inhibitors of *Candida albicans* and *Candida glabrata*, *J. Med. Chem.*, 57, 2643-2656.
- [21] Trefouel J., Trefouel J., Nitti F., Bovet D., 1935, Activite du p-aminophenylsulfamide sur les infections streptococciques experimentales de la souris et du lapin, *CR Soc. Biol.*, 120, 756-758.
- [22] Stokstad E. L. R., Jukes T. H., 1987, Sulfonamides and folic acid antagonists: a historical review, *J. Nutr.*, 117, 1335-1341.
- [23] Zejca A., Gorczyca M., Chemia leków, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, wyd. II, Warszawa 2004.
- [24] Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W., Biochemia Harpera, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
- [25] Smith J. M., Cosulich D. B., Hultquist M. E., Seeger D. R., 1948, The chemistry of certain pteroylglutamic acid antagonists, *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 10, 82-83.
- [26] Heidelberger C., Chaudhuri N. K., Danneberg P., Mooren D., Griesbach L., Duschinsky R., Schnitzer R. J., Plevin E., Scheiner J., 1957, Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds, *Nature*, 179, 663-666.
- [27] Farber S., Diamond L. K., Mercer R. D., Sylvester R. F., Wolff J. A., 1948, Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin), *N. Engl. J. Med.*, 238, 787-793.
- [28] Rajagopalan P. T. R., Zhang Z. Q., McCourt L., Dwyer M., Benkovic S. J., Hammes G. G., 2002, Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: Ensemble and single-molecule kinetics, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 13481-13486.
- [29] Visentin M., Zhao R., Goldman I. D., 2012, Antifolates, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 26, 629-648.
- [30] Golani L. K., George C., Zhao S., Raghavan S., Orr S., Wallace A., Wilson M. R., Hou Z., Matherly L. H., Gangjee A., 2014, Structure-activity profiles of novel 6-substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidine thienoyl antifolates with modified amino acids for cellular uptake by folate receptors α and β and the proton-coupled folate transporter, *J. Med. Chem.*, 57, 8152-8166.
- [31] Muller C., 2013, Folate-based radiotracers for PET imaging – update and perspectives, *Molecules*, 18, 5005-5031.
- [32] Pereira M. P., Kelley S. O., 2011, Maximizing the therapeutic window of an antimicrobial drug by imparting mitochondrial sequestration in human cells, *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 3260-3263.

Kamila Szafuła

kszafuła@mitr.p.lodz.pl

Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Dekstran i jego pochodne w inżynierii tkanek miękkich – opatrunki do leczenia ran trudno gojących się

Wstęp

Zagadnienie trudno gojących się ran jest globalnym problemem medycznym, z którym zmagają się coraz więcej pacjentów z uwagą na wzrastającą częstotliwość występowania

u ludzi otyłości oraz cukrzycy typu II, ale także związanym ze zjawiskiem ciągłego starzenia się społeczeństwa. Leczenie ran takich jak odleżyny, poparzenia czy rany powstałe w wyniku powikłań w zespole stopy cukrzycowej wymaga stosowania nowoczesnych opatrunków, które nie tylko

osłaniają ranę przed czynnikami zewnętrznymi, takimi jak zanieczyszczenia, czy nadmierne promieniowanie słoneczne, ale aktywnie wspomagają proces jej regeneracji [1,2]. Problem trudno gojących się ran, których leczenie ma przebieg długotrwały i często bolesny, dotyka milionów ludzi na całym świecie negatywnie wpływając na jakość ich życia [3].

Proces rekonstrukcji skóry jest powolny i rzadko prowadzi do całkowitej odbudowy i odzyskania jej funkcji. Inżynieria tkankowa skupiająca się na leczeniu chronicznych ran skóry wciąż stanowi wielkie wyzwanie dla medycyny. Swoje działania skupia na procesie regeneracji uszkodzonej tkanki poprzez zasiedlanie rusztowań komórkowych komórkami (zwykle pochodzącymi od pacjenta), a następnie implantację. Mniej typowym podejściem jest inżynieria tkankowa *in situ*, która może wykorzystywać zastosowanie innowacyjnych opatrunków, które będąc nośnikiem substancji aktywnych lub same wykazując pewną aktywność biologiczną, mogą wspomagać procesy odnowy.

W przeszłości, do opatrywania uszkodzonych tkanek miękkich szeroko stosowane były tradycyjne formy opatrunków takie, jak: bandaże, gazy czy opaski. Charakteryzowały się one ograniczonym stopniem zdolności absorpcji wody. Ich nadrzędną funkcją było utrzymanie rany w stanie suchym umożliwiając parowanie wysięków przez opatrunek oraz stanowienie bariery ochronnej przed przedostaniem się drobnoustrojów do gojącego się obszaru. Po latach udowodniono, że utrzymanie rany w środowisku lekko wilgotnym przyczynia się do znacznego przyspieszenia procesu gojenia, a sama zmiana zastosowanych opatrunków jest znacznie mniej bolesna dla pacjenta, ponieważ materiał opatrunkowy nie jest przyklejony do gojącego się obszaru [1]. Współczesne materiały opatrunkowe wykorzystują polimery, zarówno syntetyczne jak i naturalne, a szczególnie grupę stanowią hydrożele polimerowe. Opatrunki wykonane z hydrożelu mogą stanowić idealne środowisko do regeneracji tkanki, gdyż zapewniają odpowiednią wilgotność, prawidłową termoregulację i wymianę gazową w obszarze gojenia rany. Ponadto, zdolne są do absorbowania wysięków i wydzielin, zapobiegają utracie płynów ustrojowych oraz tworzą fizyczną barierę przed czynnikami zewnętrznymi. Dodatkowo, dobierając właściwości fizyczne opatrunków tak, by były one podobne do tych charakteryzujących zdrową tkankę (np. właściwości mechaniczne), możliwe jest zaprojektowanie materiału, który zapewni efektywniejsze gojenie.

Hydrożele wytworzone z polimerów naturalnych są powszechnie stosowane jako opatrunki z uwagi na wiele zalet, jakie posiadają nad tymi wykonanymi z polimerów syntetycznych. Polimery naturalne znane są ze znakomitej

biokompatybilności oraz zdolności do biodegradacji [4]. Warto zaznaczyć, że wiele z nich zdolnych jest do aktywnego wspierania i intensyfikowania procesów biologicznych. Cecha ta jest niezwykle ważna z punktu widzenia leczenia regeneracyjnego [5]. Polimery te można również modyfikować chemicznie przy jednoczesnym zachowaniu ich nietoksycznego charakteru. Na drodze wprowadzenia do struktury chemicznej odpowiednich grup funkcyjnych można otrzymać pochodne o różnorodnych właściwościach fizykochemicznych. Wśród polimerów naturalnych, które stosuje się w leczeniu trudno gojących się ran, swoje zastosowanie znalazły polisacharydy takie, jak: chitozan, alginian, kolagen, kwas hialuronowy, czy dekstran [1,2,6]. Związki te, jak i ich chemiczne modyfikacje mają szerokie zastosowanie biomedyczne ze względu na ich wysoką biokompatybilność, ale przede wszystkim ich aktywność biologiczną wspomagającą efektywne leczenie [5, 7]. Niniejszy artykuł przedstawia krótki rys zastosowań dekstranu i jego pochodnych w leczeniu chronicznych, trudno gojących się ran.

Rana – proces gojenia

Ranę definiuje się jako przerwanie lub uszkodzenie anatomicznej struktury powierzchni naskórka i skóry właściwej, które może prowadzić do defektów w warstwach podskórnych (mięśni, ścięgien, nerwów, naczyń, a nawet kości). Gojenie się rany jest procesem wieloetapowym, o bardzo złożonym przebiegu. Interakcje pomiędzy aktywnie działającymi biomolekułami matrycy zewnątrzkomórkowej takimi, jak czynniki wzrostu (ang. *growth factors*, GF), a obecnymi w pobliżu uszkodzenia komórkami takimi, jak fibroblasty czy keratynocyty oraz gromadzącymi się leukocytami, wspólnie przyczyniają się do przywrócenia ciągłości tkanki w miejscu jej przerwania i prowadzą do jej odbudowania [1]. Ze wszystkich tkanek w organizmie człowieka to właśnie tkanki miękkie powłoki skórnej są najbardziej narażone na uszkodzenia, urazy, oparzenia, zmiany chorobowe, czy naruszenia ciągłości wynikające z interwencji chirurgicznej. Tylko szybkie przywrócenie homeostazy w obszarze rany prowadzić będzie do prawidłowej rekonstrukcji tkanki i przywrócenia wszystkich jej funkcji. Powolne gojenie oraz brak optymalnych warunków dla tego procesu sprzyja natomiast nieprawidłowemu odbudowaniu struktury tkanki, co w konsekwencji prowadzić może do poważnych jej dysfunkcji takich, jak ubytek skóry, zanik czucia, utrata włosów czy gruczołów, pojawienie się infekcji oraz chorób skóry, a w niektórych przypadkach może prowadzić również do śmierci tkanek [2].

Zwyczajowo rany dzieli się na te o ostrym przebiegu



procesu gojenia oraz chroniczne. Te pierwsze powstają w wyniku mechanicznych urazów – tarcia lub rozerwania. Mogą być wynikiem zabiegu chirurgicznego lub mniejszego oparzenia termicznego czy chemicznego. W wyniku prawidłowo przebiegającego gojenia zwykle są kompletnie uleczone, z minimalnym zabiżnieniem w czasie wynoszącym od 8 do 12 tygodni.

Prawidłowo funkcjonujący organizm człowieka proces gojenia rany rozpoczyna bezpośrednio po jej powstaniu. Mechanizm ten można podzielić na kilka etapów, które opisano poniżej oraz schematycznie przedstawiono na rysunku 1.

- Etap I powstanie rany – dochodzi do uszkodzenia ciągłości tkanek i przerwania naczyń krwionośnych. Znajdujące się w krwi płytki aglomerują tworząc czop płytkowy, a aktywacja enzymów odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi powoduje polimeryzację fibrynogenu i powstanie skrzepu.
- Etap II stan zapalny – miejscowe zapalenie powoduje rumień w miejscu uszkodzenia skóry. Rana zostaje odizolowana od środowiska zewnętrznym strupem, pod którym jest oczyszczana przez działanie komórek zapalnych tj.: neutrofilów, monocytów i limfocytów, w późniejszym etapie także przez makrofagi. Możliwa jest wzmożona produkcja wysięków. Uszkodzenie nadal jest głębokie i bolesne.
- Etap III przebudowa – następuje intensywne namnażanie fibroblastów, które formują trójwymiarową strukturę tkanki w miejscu jej uszkodzenia. Fibroblasty tworzą kolagen, który umożliwia wytworzenie blizny.
- Etap IV obkurczenie i zabiżnienie – zarówno skóra właściwa jak i naskórek są świeżo wygojone. Następuje powolna przebudowa kolagenu, która ma na celu zwiększenie wytrzymałości mechanicznej zabiżnionego obszaru [1, 8].



Rysunek 1 Schemat prawidłowo przebiegającego procesu gojenia rany

Rany chroniczne są ranami trudno gojącymi się, gdzie czas leczenia przekracza zakładane 12 tygodni. Niejednokrotnie rany te odnawiają się. Często są zanieczyszczone i charakteryzują się znacznym ubytkiem tkanki, dodatkowo prowadząc do uszkodzenia głębszych struktur ciała takich, jak mięśnie i ścięgna, czy naczynia krwionośne i nerwy. Rany te nie ulegają gojeniu, co w rezultacie prowadzi do zakłócenia normalnego procesu rekonstrukcji. Istnieje kilka istotnych czynników, które prowadzą do powstania rany chronicznej. Są to między innymi:

- zwiększony poziom białek odpowiedzialnych za występowanie stanu zapalnego, który prowadzi do znacznego spadku aktywności czynników wzrostu i macierzy zewnątrzkomórkowej niezbędnych do prawidłowej regeneracji,
- infekcje bakteryjne, które wzmagają odpowiedź zapalną w miejscu występowania rany oraz uwalniają enzymy, które mogą redukować aktywność czynników wzrostu oraz degradować fibrynę uniemożliwiając gojenie,
- niedotlenienie, które zmniejsza efektywność rekonstrukcji, ponieważ fibroblasty nie mogą w takich warunkach proliferować, tym samym zostaje zmniejszona produkcja kolagenu, dodatkowo może powodować namnażanie się niektórych bakterii,
- nieodpowiednia dieta, jeżeli jest uboga w białko, może opóźniać proces gojenia powodując, że rany pozostają w stanie ciągłego zapalenia [9].

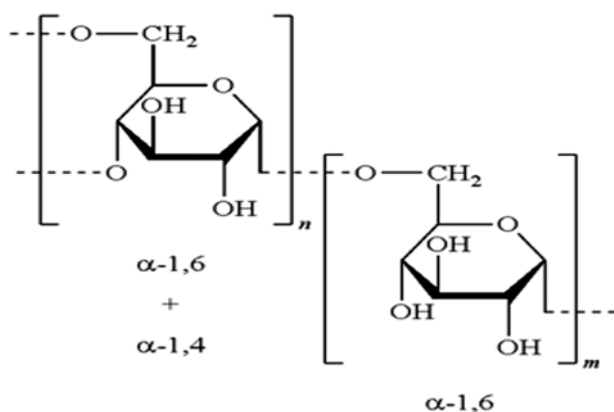
Upośledzenie procesu regeneracji może skutkować wzmożoną produkcją wysięków, co w konsekwencji może powodować macerację (obumieranie) zdrowej tkanki wokół rany [1,2]. Leczenie tych ran jest niezwykle skomplikowane, długotrwałe i wymaga stosowania nowoczesnych, często skomplikowanych rozwiązań. Opatrunki nie tylko izolują ranę przed czynnikami zewnętrznymi i zapewniają odpowiednie środowisko do regeneracji, ale także mogą dostarczać substancje stymulujące odbudowę tkanki skóry (np. czynniki wzrostu), czy same są biologicznie aktywne i wspomagają proces tworzenia nowych i odbudowanie uszkodzonych naczyń krwionośnych. Opatrywanie tych obszarów opatrunkami pozwala na efektywniejszą odbudowę tkanek. Istotne znaczenie dla procesu gojenia głębokich ran ma proces neowaskularyzacji, czyli tworzenia nowych naczyń krwionośnych, który inicjuje procesy naprawcze w głębszych warstwach tkanek skóry [10,11]. Tylko sprawna cyrkulacja krwi zapewnia optymalne warunki odnowy w obrębie rany.

We wstępie artykułu wymieniono polimery naturalne wykorzystywane w medycynie regeneracyjnej tkanek miękkich. Jednym z nich jest polisacharyd, który zdolny jest do aktywnego wspierania procesów gojenia – dekstran. Poniżej

zostanie przedstawiona jego przybliżona charakterystyka oraz zostaną omówione przykładowe materiały opatrunkowe wykonane na bazie dekstranu i jego pochodnych, które mogą mieć potencjalne zastosowanie w leczeniu regeneracyjnym tkanek trudno gojących się ran.

Dekstran i jego modyfikacje

Dekstran jest naturalnym homopolisacharydem glukozy, którego strukturę chemiczną przedstawiono na rysunku 2. Jest syntetyzowany przez bakterie z rodzaju *Leuconostoc*, *Streptococcus* i *Lactobacillus* [12].



Rysunek 2 Struktura chemiczna dekstranu uwzględniająca występowanie wiązań $\alpha-1,6$ - oraz $\alpha-1,4$ - glikozydowych

Łańcuch główny dekstranów zawiera pierścienie anhydroglukozy, które połączone są wiązaniami $\alpha-1,6$ -glikozydowymi (od 50 do 70%) z mniejszym udziałem procentowym wiązań $\alpha-1,2$ -, $\alpha-1,3$ - i $\alpha-1,4$ -. Obecność wiązań innych niż wiązania $\alpha-1,6$ -glikozydowe jest zależna od szczepu bakterii biorących udział w fermentacji sacharozy podczas syntezy. Każdy pierścień glukozy posiada trzy grupy hydroksylowe. Wodór w każdej z tych grup można poddać podstawieniu chemicznemu, co sprawia, że poprzez modyfikacje innymi grupami funkcyjnymi, możliwe jest uzyskanie pochodnej dekstranu o nowych, pożądanych właściwościach [13].

Dekstran jest polimerem o szerokim zastosowaniu biomedycznym ze względu na jego biokompatybilny charakter oraz biodegradowalność. Dodatkowo ulega on bioresorpcji w organizmie człowieka. Jednym z pierwszych zastosowań biomedycznych tego polimeru było wykorzystanie jego roztworów jako preparatu krwiozastępczego w przypadku wstrząsu hipowolemicznego (zbyt mała objętość krwi w krwioobiegu) [14]. Jego duża zdolność do wiązania wody powoduje zwiększenie objętości osocza i poprawienie właściwości reologicznych krwi, usprawniając tym samym jej przepływ w naczyniach. Siarczan dekstranu, z uwagi na

duże podobieństwo w strukturze chemicznej może zastępować heparynę stosowaną jako lek przeciwzakrzepowy, która podawana jest pacjentom poddawanym zabiegom chirurgicznym. Dekstran może zapobiegać zakrzepicy naczyń, gdyż przyczynia się do ograniczenia aglomeracji czerwonych krwinek oraz zmniejsza lepkość płytek krwi [15].

Jedną z unikalnych cech dekstranu jest jego zdolność do przyspieszenia procesu gojenia się ran i wspomaganie waskularyzacji, czyli procesu tworzenia się nowych naczyń krwionośnych. Sprawnie działający mechanizm tworzenia naczyń krwionośnych jest niezwykle ważny wszędzie tam, gdzie mamy do czynienia z regeneracją tkanek. To właśnie naczynia krwionośne odpowiedzialne są za transport niezbędnych substancji odżywczych i tlenu do namnażających się komórek w obrębie gojącej się rany, oraz za odbieranie produktów metabolizmu komórkowego [16,17,18].

Potencjalne zastosowania biomedyczne tego polisacharydu nie ograniczają się do jego wykorzystania w czystej formie. Dostępne piśmiennictwo donosi bowiem o szeregu chemicznych modyfikacjach dekstranu i możliwych aplikacjach tych pochodnych. Otrzymane materiały w postaci rusztowań do rekonstrukcji tkanek (ang. *scaffolds*) oparte na chemicznie formowanych mikrosferach, tubulach czy hydrożelach mogą być w przyszłości wykorzystane jako opatrunki stosowane w inżynierii tkankowej skóry [1,2,9,11]

Hydrożele dekstranowe w leczeniu trudno gojących się ran

Medycyna regeneracyjna od lat posługuje się opatrunkami hydrożelowymi. Możliwym jest bowiem otrzymanie hydrożelu, którego trójwymiarowa struktura będzie odpowiadała macierzy pozakomórkowej. Hydrożel posiadając właściwości fizyczne i mechaniczne podobne do zdrowej tkanki może posłużyć jako matryca dla nowotworzonych struktur komórkowych – tzw. rusztowania komórkowe.

Właściwości fizykochemiczne dekstranu (np. hydrofiliwość), biodegradowalność oraz angiogeny charakter czyni go wysoce atrakcyjnym materiałem do zastosowań w regeneracji tkanek miękkich. Modyfikacje chemiczne, jakim można poddać dekstran sprawiają, że łatwo można wykorzystać te pochodne do otrzymania hydrożeli dekstranowych. Dostępna literatura donosi o szeregu grup funkcyjnych wprowadzanych do dekstranu w celu zmiany jego właściwości. Poniżej zostaną przedstawione przykładowe modyfikacje tego polisacharydu umożliwiające sieciowanie chemiczne otrzymanych pochodnych w celu otrzymania hydrożeli chemicznych o potencjalnym zastosowaniu w medycynie regeneracyjnej skóry. Przedstawione pochodne



łączy szereg wspólnych cech takich, jak: biokompatybilność, biodegradowalność, zdolność do tworzenia hydrożeli oraz aktywność biologiczna wspomagająca procesy naprawcze tkanek [4,7,10,11].

Do modyfikacji chemicznej dekstranu powszechnie stosowane są podstawniki posiadające nienasycone wiązania węglowe takie, jak grupy metakrylowe, które umożliwiają rodnikowe sieciowanie dekstranu. Pierwsze prace, gdzie poddano dekstran funkcjonalizacji grupami metakrylowymi z wykorzystaniem metakrylanu glicydyłu (GMA), datuje się na rok 1995 [19]. W rezultacie otrzymano pochodną – metakrylan dekstranu (Dex-MA), jednak badania te miały na celu tylko optymalizację procesu modyfikacji tego polisacharydu. Przeprowadzenie dalszych prac wykazało, że Dex-MA zdolny jest do tworzenia hydrożeli chemicznych i może mieć potencjalne zastosowanie biomedyczne [20]. Ta pochodna przez ostatnie lata była intensywnie badana pod kątem jej zastosowania medycznego.

Również Lévesque i inni przeprowadzili modyfikację dekstranu z wykorzystaniem GMA [6], a następnie wykorzystali Dex-MA do wytworzenia skafoldów o kontrolowanym rozmiarze porów, które mogłyby znaleźć zastosowanie w inżynierii tkankowej. Wykorzystując glikol polietylenowy oraz metakrylowaną pochodną dekstranu, które w roztworze wodnym nie mieszają się, na drodze separacji faz otrzymano matryce do regeneracji tkanek miękkich o wielkości porów zależnej od stosunku objętościowego faz. Podobnej modyfikacji dokonał Möller i inni wykazując w badaniach biologicznych *in vitro* i pierwszych badaniach na zwierzętach dobrą biokompatybilność, stabilność oraz biodegradowalność otrzymanych rusztowań hydrożelowych z Dex-MA (badania *in vivo* przeprowadzono na królikach) [4]. W obu tych pracach wykorzystano środek sieciujący N,N,N',N'-tetrametylenoamina (TEMED), który umożliwił w rodnikowe sieciowanie grup metakrylowych w dekstranie.

Corrente i inni w swoich badaniach również wykorzystali metakrylowany dekstran, jednak o stopniu podstawienia na tyle wysokim, by umożliwić sieciowanie z wykorzystaniem promieniowania UV [7]. Produktem końcowym był elastyczny hydrożel, który charakteryzował się właściwościami podobnymi do ludzkiej tkanki.

Bardzo ciekawa w kontekście leczenia ran pooperacyjnych jest modyfikacja dekstranu, którą przedstawili Sun i inni [11]. W tych badaniach syntezowano pochodną dekstranu podstawioną izocyjanianem allilu i etyloaminą (Dex-AE), która następnie została poddana chemicznemu sieciowaniu z wykorzystaniem diakrylanu poli(glikolu etylenowego) (PEGDA). Wykazano, że otrzymane żełe z Dex-AE pozytywnie wpływają na proces neowaskularyzacji. Badania

in vivo (model zwierzęcy – myszy) jednoznacznie wskazują na całkowitą rekonstrukcję nabłonka i tkanki łącznej w ciągu 21 dni od nakrycia rany takim opatrunkiem. Po 5 tygodniach zaobserwowano dojrzałą skórę.

Inną pochodną, z której wytworzono żełe dekstranowe dodatkowo wzbogacone mikrocząstkami chitozanowymi z enkapsulowanym czynnikiem wzrostu przedstawił Ribeiro wraz ze współpracownikami [10]. Otrzymał on bowiem oksydowany dekstran (Dex-Ox), który następnie został wykorzystany jako podstawa opatrunku. Przeprowadzone badania *in vivo* wykazały, że zaprojektowane opatrunki wzbogacone o cząstki uwalniające czynnik wzrostu są nietoksyczne i korzystanie wpływa na przebieg leczenia rany (model zwierzęcy – szczury). Nie zaobserwowano zaostrzenia stanu zapalnego u zwierząt. Regeneracja zachodziła znacznie szybciej – po 21 dniach powierzchnia, jaką zajmowała rana leczona opatrunkiem, była o połowę mniejsza w porównaniu z kontrolną.

Kiedy rozważane jest potencjalne zastosowanie biomedyczne danego materiału, bardzo ważny jest świadomy i staranny dobór jego poszczególnych składników. Naukowcy w swoich badaniach starają się ograniczyć stosowanie związków takich, jak środki sieciujące i inicjatory sieciowania, po to by uniknąć obecności substancji, które mogą wywoływać odpowiedź immunologiczną organizmu chorego. Najważniejsze jednak są właściwości materiału bazowego. Dzięki unikalnym właściwościom fizykochemicznym oraz aktywności biologicznej wspomagającej waskularyzację, dekstran jest idealnym materiałem bazowym do projektowania opatrunków hydrożelowych wykorzystywanych do rekonstrukcji tkanek w ranach chronicznych.

Podsumowanie

Proces leczenia przewlekłych, trudno gojących się ran niesie za sobą negatywne skutki zdrowotne, społeczne i ekonomiczne zarówno dla pacjentów dotkniętych tym problemem, jak również dla społeczeństwa. Nieustannie podejmowane są próby, mające na celu poprawę jakości życia pacjentów. W powyższym artykule przedstawiono przykłady wykorzystania w tym obszarze dekstranu – polimeru pochodzenia naturalnego, relatywnie niedrogiego, biokompatybilnego, który wspomaga proces rekonstrukcji tkanki. Dodatkowo, praktycznie niekończące się możliwości jego modyfikacji chemicznych, tworzenia form i struktur opatrunków czy wprowadzania stopniowo uwalniających się składników aktywnych wspomagających proces odnowy (czynniki wzrostu) powoduje, że zastosowanie tego polisacharydu w inżynierii tkanek miękkich może skutkować wytworzeniem doskonałego materiału opatrunkowego do

leczenia ran chronicznych. Taki polimerowy okład na ranę, o odpowiednio dobranych właściwościach może wspomagać namnażanie nowych komórek, ostatecznie prowadząc do tworzenia naczyń krwionośnych, całkowitej rekonstrukcji tkanki i odzyskania pełnej sprawności chorego. Należy więc podjąć wszelkie wysiłki, by otrzymane innowacyjne materiały na bazie dekstranu mogły być używane klinicznie, tak by w rezultacie możliwym było skrócenie czasu gojenia ran chronicznych oraz zwiększenie komfortu życia pacjenta podczas leczenia, a także po jego zakończeniu zapewniając odzyskanie przez tkankę pierwotnych funkcji.

Literatura

[1] Boateng J.S., Matthews K.H., Stevens H.N.E., Eccleston G.M., 2008, Wound healing dressings and drug delivery systems: a review, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(80), 2892-2923.

[2] Boateng J., Catanzano O., 2015, Advanced therapeutic dressings for effective healing – a review, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 3653-3680.

[3] Balasubramani M., Kumar T.R., Babu M., 2001, Skin substitutes: a review, *Burns*, 27(5), 534-544.

[4] Möller S., Weisser J., Bischoff S., Schanebelrauch M., 2007, Dextran and hyaluronan methacrylate based hydrogels as matrices for soft tissue reconstruction, *Biomolecular Engineering*, 24, 496-504.

[5] Liu J., Willför S., Xu Ch., 2015, A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications, *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 5, 31-61.

[6] Lévesque S.G., Lim R.M., Shoichet M.S., 2005, Macroporous interconnected dextran scaffolds of controlled porosity for tissue-engineering applications, *Biomaterials*, 26, 7436-7446.

[7] Corrente F., Abu Amara H.M., Pacelli S., Paolicelli P., Casadei M.A., 2013, Novel injectable and in situ cross-linkable hydrogels of dextran methacrylate and scleroglucan derivatives: Preparation and characterization, *Carbohydrate Polymer*, 92, 1033-1039.

[8] Noszczyk W., *Chirurgia*, Wydawnictwo Lekarskie PZML, Warszawa 2007.

[9] Spear, M., 2013, Acute or chronic? What's the difference?, *Plastic Surgical Nursing*, 33(2), 98-100.

[10] Ribeiro M.P., Morgado P.I., Miguel S.P., Correia I.J., 2013, Dextran-based hydrogels containing chitosan microparticles loaded with growth factors to be used in wound healing, *Materials Science and Engineering C*, 33, 2958-2966.

[11] Sun G., Shen Y-I., Kusuma S., Fox-Talbot K., Steenbergen Ch.J., 2011, Punctional neovascularization of biodegradable dextran hydrogels with multiple angiogenic growth factors, *Biomaterials*, 32, 95-106.

[12] Caligur V., 2008, Dextran and related polysaccharides, *BioFiles*, 3(10).

[13] Maia J., Evangelista M.B., Gil H., Ferreira L., 2014, Dextran-based materials for biomedical applications, *Carbohydrate Applications in Medicine*, 31-53.

[14] Harrison J.H., 1954, Dextran as a plasma substitute with plasma volume and excretion studies on control patients, *Annals of Surgery*, 139, 137-142.

[15] Askari M., Fisher C., Weniger F.G., Bidic S., Lee W.P., 2006, Anticoagulation therapy in microsurgery: a review, *Journal of Hand Surgery (American Volume)*, 31, 836-846.

[16] Sun G., Mao J.J., 2012, Engineering dextran-based scaffolds for drug delivery and tissue repair, *Nanomedicine*, 7(11), 1771-1784.

[17] Ferreira L.S., Gerech S., Fuller J., Shieh H.F., Vunjak-Novakovic G., Langer R., 2007, Bioactive hydrogel scaffolds for controllable vascular differentiation of human embryonic stem cells, *Biomaterials*, 28(17), 2706-2717.

[18] Moura L.I., Dias A.M., Carvalho E. de Sousa H.C., 2013, Recent advances on the development of wound dressing for diabetic foot ulcer treatment – a review, *Acta Biomaterialia* 9, 7093-7114.

[19] van Dijk-Wolthuis W.N.E., Franssen O., Talsma H., van Steenbergen M.J., Kettense-van den Bosch J.J., Hennink W.E., 1995, Synthesis, characterization, and polymerization of glycidyl methacrylate derivatized dextran, *Macromolecules*, 28, 6317-6322.

[20] Henning W.E., Talsma H., Borchert J.C.H., Smedt S.C., Demester J., 1996, Controlled release of proteins from dextran hydrogels, *Journal of Controlled Release*, 39, 47-55.

Karolina Radomska

kajaa1991@gmail.com

Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Fotodynamiczna terapia antynowotworowa – nowe możliwości w leczeniu chorób nowotworowych

Wstęp

Nowotwory to jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych XXI wieku. Choroby nowotworowe stanowią w chwili obecnej obok chorób serca i układu krążenia największe zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi na całym

świecie. Szacuje się, że w 2012 roku w Europie zachorowało na nowotwór złośliwy 3,45 mln osób, a zmarło 1,75 mln [1]. Statystycznie umieralność na nowotwory złośliwe w krajach europejskich wynosi 50 %. Dotychczas stosowane w onkologii metody leczenia nowotworów, takie jak chemioterapia czy radioterapia prowadzą do licznych powikłań związanych

