

Биодеградация, биосовместимость и биомедицинское применение поли(3-оксибутират)

А.П. БОНАРЦЕВ^{1,3}, А.Л. ИОРДАНСКИЙ^{1,2}, Г.А. БОНАРЦЕВА¹, А.П. БОСХОМДЖИЕВ¹, Г.Е. ЗАИКОВ²

¹ Государственное учреждение Институт биохимии им. А.Н.Баха. РАН

² Государственное учреждение Институт химической физики им. Н.Н. Семенова. РАН

aljordan08@gmail.com

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, Биологический факультет
ant_bonar@mail.ru

Биодеградируемые полимеры привлекают повышенное внимание в биологии и медицине благодаря чрезвычайно широкому спектру их применения. Обзор посвящен биоразлагаемому и биосовместимому полимеру бактериального происхождения, поли-3-оксибутирату. Подробно рассмотрены основные свойства этого биополимера: способность к биодеградации и биосовместимость. Рассмотрено применение изделий и систем на основе поли-3-оксибутират в медицине в качестве хирургических имплантатов, в биоинженерии – в качестве каркасов для клеточных культур, в фармацевтике – в качестве новых лекарственных форм и систем.

Biodegradable biopolymers attract much attention in biology and medicine due to its wide application. The present review is designed to be a comprehensive source for research of biodegradable and biocompatible bacterial polymer, poly(3-hydroxybutyrate). This paper focuses on basic properties of biopolymer: biodegradability and biocompatibility. Application of biopolymer systems based on poly(3-hydroxybutyrate) in medicine as surgical implants, in bioengineering as scaffold for cell cultures, and in pharmacy as drug dosage forms and drug systems is observed in the present review.

Ключевые слова: полиоксиалканоаты (ПОА), поли-3-оксибутират (ПОБ), биодеградация, биосовместимость

Keywords: polyhydroxyalkanoates, poly(3-hydroxybutyrate), biodegradation, biocompatibility

Введение

В последние два-три десятилетия отмечается интенсивное развитие биомедицинских материалов и полимерных терапевтических систем на основе бактериального поли(3-оксибутират) [БПОБ] [1–3]. Данный полимер обладает оптимальным сочетанием скорости биоразложения и биосовместимости, и поэтому начинает широко применяться в качестве полимерных имплантатов [4, 5], двух- и трехмерных матриц для выращивания клеточного материала [6, 30], микро- и наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ см. например, [7]. В связи с этим, понимание механизма его биодеградации и гидролитической деструкции требует определенных обобщения и дальнейшей интенсификации исследований. Кроме того, изучение деструктивных процессов БПОБ является необходимым этапом его эффективного использования в качестве новых биодеградируемых упаковочных материалов, способных быстро усваиваться микроорганизмами окружающей среды [8, 9]. Хорошо известно, что разложение полимера в среде организма или в ландшафтных условиях может протекать, преимущественно, по механизму ферментативного гидролиза или путем гидролитической деструкции, а иногда разрушение БПОБ происходит при сочетании обоих процессов [2, 3, 10]. Поэтому в данный обзор включены современные представления, как о биодеградации, так и о неферментативном гидролизе интересующего нас биополимера.

В противоположность полигликолидам (ПГА), полилактидам (ПЛА) или их сополимерам (ПЛГА), поли(3-

оксибутират) рассматривается, скорее, как умеренно резистентный материал по отношению к деструкции *in vitro*, или биодеградации в живом организме. Сроки его эксплуатации могут существенно, варьироваться в зависимости от химической природы биополимера (например, благодаря появлению в цепи сополимеров оксивалериата или оксиоктаноата), степени кристалличности, морфологии, молекулярной массы, соотношению стереоизомеров и др. [11, 12]. Влияние физико-химических факторов на (био)деструктивный процесс, иногда не создают полной картины и даже находятся в некотором противоречии между собой. Наличие конфликтующих между собой результатов, по-видимому, обусловлено тем, что БПОБ получается путем различных биотехнологических процедур, с различными бактериями-продуцентами, что затрудняет сопоставление характеристик полимерного продукта, и в будущем требует его стандартизации.

Кроме того, в зависимости от целей биомедицинского применения, материалы на основе БПОБ могут иметь различную геометрию: пленки и пластины с различной толщиной [13–15], изделия цилиндрической формы [16], монофиламентные нити [17, 18], микросфера [19] и др.

Достоинством рассматриваемого биополимера является его термопластичность, т.е. возможность переработки из расплава, например, экструзионным методом, и удовлетворительная растворимость в ряде органических растворителей, что позволяет получать изделия на его основе из раствора, например, мокрым формированием.

Однако, подобное различие технологий может привести к многообразию не только морфологии в объеме образца, но и его пористости, а также изменению строения поверхности [14]. Поэтому материалы на основе БПОБ, полученные из раствора или из расплава, отличаются по своим транспортным характеристикам и, следовательно, могут иметь различные времена биодеградации. Число обзорных работ, посвященных механизму гидролиза и биодеградации в условиях *in vivo*, достаточно ограничено, что делает эти работы еще более ценными для практических целей описания биодеградации БПОБ [13,15, 20–22].

1.1. Гидролитическая деструкция БПОБ в условиях *in vitro*.

Существует ограниченное число работ, где представлен детальный анализ гидролитической деструкции БПОБ в водной среде фосфатного буфера при 37°C и pH = 7,4, т.е. в стандартных условиях *in vitro* [20–23]. В некоторых случаях для полноты картины и ускорения процесса гидролиза использовались результаты при повышенных температурах 55°C, 70°C, а иногда и выше и в широком диапазоне pH (от 2 до 11).

Классические исследования гидролиза БПОБ, сопоставленные с аналогичными исследованиями наиболее распространенного биодеградируемого ПЛА, проведены в работе Дои и Коямы [20]. Пленки БПОБ и ПЛА размером 10×10 мм и толщиной 50 мкм были приготовлены испарением растворителя, после чего термостатировались в течение трех недель для достижения равновесной кристалличности. По сути это первая фундаментальная работа, где показано, что в условиях *in vitro* гидролитическая деструкция БПОБ протекает медленнее его аналога – ПЛА. Масса пленок БПОБ в 10 мМ фосфатном буфере оставалась практически неизменной в течение 150 дней, тогда как аналогичная по размеру пленка из ПЛА потеряла 17% массы после экспозиции в этом же буферном растворе в течение 140 дней. Очевидно, что потеря массы образца не вполне отражает интенсивность деструкции, т.к. высокомолекулярные продукты деструкции с молекулярной массой более 20 кДа, вследствие своей низкой растворимости, не могут перейти в водный раствор. Поэтому авторы параллельно регистрации изменения массы измеряли среднечисловую молекулярную массу БПОБ и ПЛА. Результаты показали, что у первого биополимера потеря молекулярной массы составляла около 35%, а у ПЛА – 80%. В данной работе исходные молекулярные массы обоих полимеров существенно различались: 300 кДа для БПОБ и 9 кДа для ПЛА. В связи с этим, мы провели дополнительные эксперименты по измерению скорости потери массы пленок этих полимеров толщиной 40 мкм, и с одинаковыми средневязкостными молекулярными массами равными 450 кДа [24, 25]. В течение 84 дней контакта с буферным раствором (25мМ)

масса пленок БПОБ не менялась, тогда как пленки ПЛА при тех же условиях потеряли 13 вес. %.

Известно, что деструкция полиэфирных цепей катализируется концевыми карбоксильными группами, а ее скорость пропорциональна концентрации воды и концентрации сложноэфирных связей. Пренебрегая диффузионной стадией в водной среде (т.е при избытке молекул воды в матрице), а также при условии низкой степени гидролиза (что вполне справедливо для медленно деструктирующего БПОБ) кинетическое уравнение неферментативного гидролиза можно представить в виде [26–27]:

$$\ln M_n = \ln M_n^0 - kt \quad (1)$$

где M_n и M_n^0 – среднечисловой молекулярный вес в момент времени t и в начальный момент, соответственно, k – эффективная константа гидролиза.

Среднее число разорванных связей в полимере (N), в первом приближении, может быть представлено уравнением

$$N = (M_n^0 / M_n) - 1 = k_d P_n^0 t, \quad (2)$$

здесь P_n^0 – исходная среднечисловая степень полимеризации, t – текущее время и k_d – константа деструкции.

Таким образом, если механизм разрыва цепи происходит по закону случая, то величина N линейно возрастает во времени. Падение молекулярной массы БПОБ во времени представляет характерный признак гидролиза по отношению к ферментативному разложению. В последнем случае молекулярная масса этого полимера практически не меняется в течение длительного времени. В определенной степени остается дискуссионным вопрос могут ли крупные продукты деструкции (олигомеры) ускорять дальнейший процесс разложения БПОБ. Положительно на это вопрос отвечают авторы работы [20]. Однако Фрайер и соавторы [13] показали, что при появлении в системе олигомерных продуктов (их специально вводили) ускорение гидролиза не наблюдается. Скорости снижения общей массы и средневесовой молекулярной массы полимерной смеси (70:30) высокомолекулярного ПБОБ ($M_w = 641$ кДа) и низкомолекулярного ПБОБ ($M_w = 3$ кДа) были такими же как и у индивидуального высокомолекулярного компонента. Между тем, добавление аморфного атактического полиоксибутират (АПОБ) с молекулярной массой равной 10 кДа вызывает существенное увеличение скорости гидролиза: наблюдалась 7% потеря массы по сравнению с нулевой потерей чистого БПОБ и, соответственно, 88-ми процентное уменьшение ММ в смеси по сравнению с 48%-ным снижением ММ для индивидуального БПОБ [11,28]. Для полноты картины отметим, что пленки биополимера с высокими ММ (450 and 1000 кДа) деструктируют медленно, как это уже отмечалось ранее. Если использовать такие же пленки, но умеренной ММ (150 and 300 кДа) потеря массы во времени несколько возрастает [24–25].

Для интенсификации гидролиза буферный раствор разогревают до 50, 70, а иногда и более высоких температур [20]. В этой работе показано, что пленки БПОБ диаметром 12 мм и толщиной 65 мкм, а также с ММ 22 или 75 кДа не изменяли свою исходную массу при 55°C в течение 58 дней. Среднечисловая молекулярная масса снижалась с 768 до 245 кДа, а толщина пленки несколько увеличивалась с 65 до 75 мкм. Последние результаты свидетельствуют о том, что вода проникает в объем полимера [20, 21, 28], т.к. появление дополнительных функциональных групп, образующихся в результате гидролиза, приводят к возрастанию гидрофильности матрицы и следовательно к ее набуханию. Более того, сравнительные исследования поверхности и поперечного среза пленки до и после гидролиза, показывает, что поверхностный слой сохранялся неизменным, а внутренний слой характеризовался возрастанием пористости с образованием пор диаметром < 0.5 мкм. Молекулярно-весовое распределение БПОБ оставалось унимодальным, кинетика снижения массы образца подчинялась уравнению 1-го порядка (уравнения 1 и 2), что подтверждает механизм разрыва полимерных цепей по закону случая, протекающий в аморфных областях образца [11, 29]. Интересно, что примерно в этом же интервале времени АПОБ гидролизуется по 2x-стадийному механизму. На первой стадии протекает статистический разрыв макромолекул, что сопровождается снижением ММ образца, а затем при достижении примерно ММ равной 10000 начинает уменьшаться собственно вес образца, т.е. начинают десорбироваться в раствор относительно низкомолекулярные фрагменты АПОБ [23, 31–34].

Возрастание скорости гидролиза от температуры окружающей среды, по-видимому, еще одна характеристика, благодаря которой можно отличить неферментативную деструкцию БПОБ от ферментативной. Действительно, разогрев среду до 50–70°C мы снизим активность фермента, но увеличим скорость разрыва ковалентных связей, так же как и скорость транспортных процессов. Инкубация в течение 84 дней двух серий образцов БПОБ с 450 and 150 кДа, привела к падению массы образцов на 12% and 39%, соответственно [35, 40]. Для микросфер диаметром 250–850 мкм это влияние было еще более заметно: 25% и 50% после 150 дней при ММ БПОБ 50 кДа и 600 кДа, соответственно [36].

Анализ литературных данных демонстрирует широкий разброс результатов по измерению скорости гидролиза БПОБ в фосфатном буфере. Очевидно, что в гетерофазной системе процесс разрыва сложноэфирных связей сопряжен с транспортными процессами молекул воды в полимере, а также с десорбией продуктов гидролиза различной молекулярной массы и, следовательно, различной подвижности в полимерной матрице. В этом случае, наряду с уже упомянутыми различиями

биотехнологического происхождения и степенью очистки от белковых и липидных примесей, необходимо принимать во внимание геометрию/толщину образца, так же как его пористость. Таблица 1 предлагает определенную сводку результатов скорости гидролиза БПОБ.

Таблица 1. Гидролитическая деструкция БПОБ в водной среде.

Тип образца	исходный M _w , kDa	размер, мкм	условия	относительная потеря массы %	относительная потеря M _w , %	Время, дни	Источник
пленка	650	50	37°C, pH=7.4	0	35	150	20
пленка	640	100	37°C, pH=7.4	0	64	730	12
пленка	640	100	37°C, pH=7.4	0	45	364	11
пленка	450	40	37°C, pH=7.4	0	42	84	24-25
пленка	150	40	37°C, pH=7.4	12	63	84	24-25
пленка	279	-	37°C, pH=7.4	7.5	-	50	31
пленка	-	500	37°C, pH=7.4	3	-	40	30
пленка	380	1000	37°C, pH=7.4	0	-	28	37
пластина	380	2000	37°C, pH=7.4	0	8	98	32
нить	470	30	37°C, pH=7.0	0	-	180	18
нить	-	-	37°C, pH=7.2	0	-	182	17
микросфера	50	250-850	37°C, pH=7.4	0	0	150	36
нить	470	30	37°C, pH=5.2	0	-	180	17
пленка	279	-	37°C, pH=10	100	-	28	31
пленка	279	-	37°C, pH=13	100	-	19	31
пленка	650	50	55°C, pH=7.4	0	68	150	20
пластина	380	2000	55°C, pH=7.4	0	61	98	32
пленка	640	100	70°C, pH=7.4	-	55	28	11
пленка	150	40	70°C, pH=7.4	39	96	84	24-25
пленка	450	40	70°C, pH=7.4	12	92	84	24-25
микросфера	50	250-850	85°C, pH=7.4	50	68	150	36
микросфера	600	250-850	85°C, pH=7.4	25	-	150	36

В условиях *in vitro* (буферный раствор; pH = 7.4; 37°C) ряд работ сообщают об отсутствии потери веса после года и двух лет инкубации пленки БПОБ толщиной 100 мкм

и ММ = 640 кДа [13, 14]. Аналогично вели себя в течение полугода такая же пленка, но толщиной 50 мкм [20], и монофиламентная нить диаметром 30 мкм [17–18]. Вместе с тем, потеря веса пленки БПОБ (к сожалению, неизвестной ММ) толщиной 500 мкм составляла 3% после 40 дней инкубации [32]. Есть данные о более заметных изменениях веса пленки: 7,5 % (279 кДа и неизвестной толщины) после 50-ти дней инкубации [31]; 12% после 3 месяцев инкубации (150 кДа, толщина 40 мкм) [24–25]. Как и следует ожидать, среднечисловая ММ менялась более существенно и также наблюдалось некоторое противоречие этих результатов в работах см. Таблицу 1. Достаточно указать, что при одних и тех же условиях *in vitro* молекулярная масса БПОБ уменьшалась на 36% после 2x лет инкубации [12], на 58% после 84 дней [24–25] и на 87% после 98 дней [32] экспозиции пленок.

Кислотность водной среды сильно влияет на скорость гидролиза БПОБ. Во первых, в большинстве случаев щелочного гидролиза (рН в интервале 11–13) меняется состояние поверхности [33]. В присутствии NaOH она становится более шероховатой за счет образования малых по диаметру полостей, что, видимо связано с удалением продуктов гидролиза из аморфных областей биополимера см. рис 1 [33–35]. В этом диапазоне становится существенным изменение на каждую единицу pH. Например, при pH = 11 пленки ММ = 200 кДа и толщиной 100 мкм устойчивы к гидролизу в течение 140 дней, тогда как при pH = 13 и 37°C наблюдается завершение гидролиза БПОБ уже после 19 дней экспозиции [31]. Переход в сильно щелочную среду гидролизующего агента (1M NaOH) придает поверхности полимера несколько меньшую "зернистость" - диаметры пустот, хорошо различимые на рис 1, уменьшаются примерно на 50% [34–35].

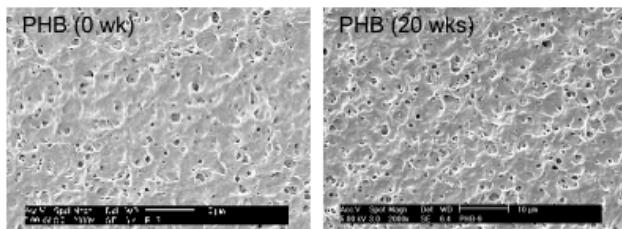


Рис. 1. Микрофотографии СЭМ поверхности пленок БПОБ, в исходном состоянии (левое фото) и после 20 недель экспозиции в 0.01 N растворе NaOH (правое фото). Ширина черной полосы эквивалентна 10 μм [33].

В заключение кратко рассмотрим изменение физико-механических характеристик ряда образцов БПОБ различной геометрии (нити, пластины, пленки) [17, 37]. При экспозиции шовных нитей БПОБ в течение 182 дней при 70°C и pH = 7,2 модуль Юнга не менялся, а напряжение при разрыве и относительное удлинение при разрыве снижались на 36% и 33% соответственно. При 37°C механические характеристики менялись несколь-

ко сложнее: вначале экспозиции, первые 90 дней, напряжение и удлинение при разрыве возрастали на 17% и 16%, соответственно, а затем наблюдалось постепенное снижение этих механических характеристик до исходных значений к 182 дню выдержки в буфере [17]. Для пленок БПОБ в течение 120 дней происходит постепенное снижение модуля Юнга до 32%, а напряжение при разрыве на 77% [37]. И, наконец, для полимерных пластин модуль Юнга и напряжение при разрыве в течение 1-го дня уменьшились на 32 и 13%, соответственно. Столь резко в течение первых суток менялась и твердость образов (на 40%). В дальнейшем модуль Юнга и твердость стабилизировались и не менялись в течение 28 дней, а напряжение при разрыве постепенно возрастало и достигало исходных значений [38]. Для пластин подобные изменения трудно объяснить влиянием деструкции. Здесь, по-видимому, мы имеем дело с относительно быстрым изменением поверхностного натяжения на границе полимер-раствор и диффузии растворителя в объем матрицы. Нити и пленки, как уже было сказано выше, подвергаются частичной деструкции, и их прочностные и деформационные характеристики отражают соотношение диффузионно-кинетических процессов в аморфных областях и на границе кристаллических областей. К сожалению, степень кристалличности для данных образцов не приводится.

1.2. Ферментативная деструкция БПОБ *in vitro*.

Исследование ферментативного гидролиза БПОБ в условиях *in vitro* представляет следующий, но весьма важный шаг на пути понимания как функционирует этот биополимер в органах и тканях. В большинстве случаев исследователи используют деполимеразу собственного клеточного продукта (БПОБ). Благодаря работам японского исследователя Е. Дои и его коллег, здесь достигнуты серьезные успехи в понимании сущности процесса [20–21]. Деполимераза, выделенная из *A. faecalis* и присутствующая в фосфатном буфере при 37°C и pH = 7,4, в течение 20 часов снижала массу пленок толщиной 50–65 мкм и с различными средневесовыми ММ (650–768 кДа и 22 кДа) на величину 68–85% и 58% соответственно. Скорость ферментативного гидролиза составляла 0, 17 и 0,15 мг/час, соответственно, а толщина образцов снижалась до 65 и 22 мкм, соответственно, т.е. на 32% от их исходной толщины. Исследования пленок БПОБ, проведенных одновременно методом сканирующее электронной микроскопии (СЭМ), показали, что их поверхности под действием фермента приобретали ярко выраженные дефекты в виде шероховатости, тогда как объем биополимера находился в насыщенном состоянии. Полученные результаты согласуются с постоянством среднечисловой ММ [20–21], что вполне очевидно, если деструкция протекает во внешней диффузии области, т.е. затрагивает поверхностную зону полимера.

Обширные литературные данные по ферментативному гидролизу (деструкции) БПОБ были собраны в чрезвычайно полезном обзоре К. Судеш - Н. Абе и Дои [39]. Однако, прежде чем суммировать принципиальные выводы, вытекающие из данного обзора, отметим, что БПОБ деполимераза представляет весьма специфичный фермент, и деструкция под ее воздействием сама по себе процесс достаточно уникальный. В реальных ситуациях, т.е. в клеточных тканях животных и даже в ландшафтных условиях на природе, деструкция БПОБ протекает, преимущественно, под действием неспецифических эстераз [19, 40]. В рамках настоящей работы результаты деструкции под действием БПОБ деполимеразы имеют скорее фундаментальный, чем практический аспект.

Анализ влияния БПОБ деполимеразы следует начать с того факта, что скорость ферментативного гидролиза исследуемого полимера зависит от концентрации фермента. Природа этой зависимости заключена в том, что действие белковой молекулы (БПОБ деполимеразы) осуществляется в две стадии. На первой стадии происходит адсорбция фермента на поверхности полимера по механизму закрепления одного из доменов деполимеразы на поверхности субстрата (БПОБ). Собственно расщепление полиэфирных связей протекает на следующем втором этапе процесса биодеградации, когда участвует активный центр ферментной макромолекулы. Скорость биодеградации зависит от стереосостава БПОБ (R- и S- стереоизомеры) и его тактичности, поскольку активный центр стереоспецифичен по отношению к субстрату. Водо-растворимые продукты гидролиза, а именно их растворимость является условием десорбции из зоны реакции, представляют смесь мономеров и олигомеров R-3-оксибутират. Степень кристалличности субстрата сильно влияет на скорость биодеградации образцов, полученных из расплава: последняя в 20 раз выше в аморфных областях БПОБ, чем в кристаллических. Предполагается, что биодеструкция в начале развивается в аморфных областях и затем переходит в кристаллические. Именно поэтому поверхность БПОБ после обработки ферментом становится шершавой. Литературные результаты свидетельствуют в пользу того, что механизм разложения лежит во внешней диффузионно-кинетической области или в рамках другой терминологии протекает по S-типу, т.е. в процессе ферментативного гидролиза деструкции протекает в поверхностной зоне, поскольку крупные по размеру макромолекулы фермента не в состоянии проникать в объем полимерного образца [39]. Помимо степени кристалличности другие факторы, такие как мономерный состав, молекулярная масса, модулируют скорость биодеградации.

Следующим логическим шагом представляется рассмотрение ферментативного разложения БПОБ в

присутствии эстераз, т.е. в среде моделирующей ткани и жидкости живых организмов. В условиях *in vitro* деградация пленок БПОБ под действием липаз, как неспецифичных эстераз, была проведена в работах [41–42] – буферная среда, [11] – в желудочном соке, в сыворотке и крови [18] и в экстракте тканей, содержащей смесь ферментов [19]. Во всех этих случаях исследовался механизм неспецифической ферментативной деструкции. В процессе исследования было выявлено, что триада аминокислот Ser..His..Asp входила в активный центр как деполимеразы [43], так и липазы [44]. Более того, серин – включающий пентапептид Gly-X1-Ser-X2-Gly локализован во всех известных БПОБ деполимеразах, а также липазах, эстеразах и сериновых протеазах [43].

Определенная устойчивость БПОБ проявлялась по отношению к воздействию липаз, выделенных из бактерий и грибов, когда его образцы оставались устойчивыми в течение 100 дней [41, 42]. Вместе с тем, авторы публикаций [24–25, 34–35] продемонстрировали постепенное разложение этого полимера под действием липаз. Добавление панкреатина не меняло вид кинетических кривых потери массы образцов [11], точно так же как и перемещение этих образцов из буферного раствора в плазму крови или кровь не влияло на их изменение массы [24–25]. В некотором противоречии находятся результаты работы [18], где сообщается о потере массы шовных нитей, помещенных на 180 дней в плазму и кровь, соответственно на 16 и 25%. Вытяжки из печени, почек, сердца, мозга, используемые как биоактивная среда, также приводят к потери массы образцов БПОБ, причем эта потеря зависит от pH среды. Так их инкубация в течение 17 часов при pH = 7,5 и 9,5 приводит к уменьшению массы на 2 и 18%, соответственно [19]. Скорость деградации в присутствии панкреатина (использовался не фосфатный буфер, а буфер Соренсена) возрастила примерно в три раза, так что потеря средневесовой молекулярной массы после 84 дней инкубации составляла 34% по сравнению с 11% потерей в чистом буфере [11]. Качественно аналогичные результаты были получены при добавлении в систему липазу свиньи (при активности 20 U/mg в трисбуфере): инкубация БПОБ (450 кДа) в течение тех же 84 дней привела к потере 72% Mw по сравнению с 39% потерей в чистом буфере [24–25]. Эти результаты находятся в определенном противоречии с результатами ферментативного гидролиза под действием БПОБ деполимеразы (см. выше) [20–21], где было показано, что ферментативный процесс реализуется только на поверхности и, следовательно, почти не влияет на молекулярную массу полимера.

Здесь следует обратить внимание на способ приготовления образцов. Пленочные образцы, полученные испарением растворителя, могут включать микропустоты,

размеры которых сопоставимы с размерами фермента деполимеразы, поэтому, как уже отмечалось, процесс протекает во внешней диффузионно-кинетической области. В то же время, меньшие по размеру макромолекулы липазы, благодаря системе разветвленных пор (см рис. 2) в объеме образца могут проникать вглубь полимера и осуществлять биоразложение полимера более эффективно [34–35].

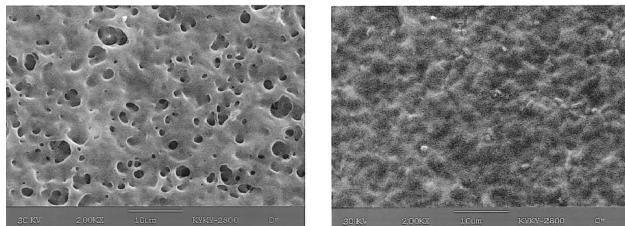


Рис. 2. Электронные микрофотографии поверхности БПОБ пленок. Исходная поверхность (слева), та же поверхность после обработки липазой в условиях: 0.1 г/л при 30°C и pH=7.0 в течение 24 часов [35].

Помимо пористости на активность ферментов могут оказывать еще два фактора, а именно, сегментальная подвижность полимера, которая существенно выше в аморфных межкристаллических областях БПОБ и гидрофобность полимера, т.е. степень его превращения (гидролиза), в процессе которого образуются гидрофильные группы [11]. Постепенное изменение механических характеристик (20% падение модуля Юнга и 29% потеря разрывной нагрузки) подтверждает изменение морфологии и молекулярной массы БПОБ в процессе воздействия плазмы крови [18].

1.3. Биодеградация БПОБ микроорганизмами почвы.

Полимеры, отслужившие свой срок пользования и выброшенные в почву, разлагаются в результате комплексного воздействия гидролиза, термического и обычного окисления, фотохимических процессов и биодеградации [4, 32, 45, 46]. Для биодеградируемого БПОБ преобладает последний процесс, причем цепочка химических превращений под действием микроорганизмов заканчивается углекислым газом и водой как конечными продуктами биоразложения. В связи с экологической чистотой данный биополимер начинает использоваться как упаковочный материал или материал для тары продуктов, медикаментов, химических соединений, а также бытовых материалов (Рис.3.) [2].

Проблема биоразложения БПОБ и его композитов в природной экосистеме, включающей почву, компост, водосодержащие объекты и т.п. активно рассматривалась в ряде публикаций [2, 32, 45, 46]. Так Маргарт и сотрудники выделили из почвы более 300 штаммов микробов способных разлагать БПОБ [45]. В частности, среди бактерий, обнаруженных на деградируемых пленках БПОБ были следующие виды *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Azospirillum*, *Mycobacterium*, and *Streptomyces*

etc. Помимо этого, образцы полимера исследовались на грибоустойчивость, путем измерения скорости роста грибов как в присутствии, так и в отсутствии полимера. В качестве тестовых видов грибов использовались *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Chaetomium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Trichoderma*, для роста которых БПОБ представлял вполне хороший субстрат [47].



Рис. 3. Образцы бытовых изделий на основе БПОБ, способные к биодеградации в почве в течение 3 месяцев [2].

Помимо этих исследований, биоразложение пленок БПОБ исследовалось в аэробных, микроэробых и анаэробных условиях, как в присутствии, так и в отсутствии нитратов. В качестве среды использовались почва и осадочные отложения, которые образовались в результате работы анаэробного нитрифицирующего/денитрифицирующего реактора. В случае денитрификации была сформирована культурная среда для деградации БПОБ. Различия в степенях разложения для различных бактериальных сред представлены на рис. 4 [48]. Для образцов, экспонированных в таких средах, регистрировались изменения молекулярной массы, кристалличности и механических характеристик. Для

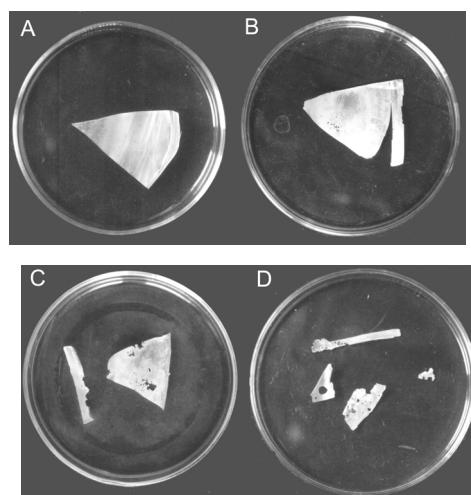


Рис. 4. Биоразложение пленок БПОБ при различных условиях. А – исходный образец, (В–Д) – образцы после 2х-месячной инкубации в водной почвенной суспензии: В – анаэробные условия при отсутствии нитратов, С – микроаэробные условия в присутствии нитратов, Д – микроаэробные условия в отсутствии нитратов [24, 48].

них наблюдалась прямая корреляция между потерей массы и падением молекулярного веса. В то же время при высоких степенях деградации наблюдалось возрастание степени кристалличности, что подтверждает представления о деградации БПОБ, протекающей преимущественно в аморфных областях [49]. В результате исчезновения аморфной фазы и возрастания степени кристалличности образцы становятся более хрупкими и одновременно рыхлыми [48].

Продолжая серию исследований разложения БПОБ в почве, в качестве среды, не содержащей нитраты, была использована микробиологическая реперная среда Ги-

льтая. В ней доминируют бактерии вида *Pseudomonas fluorescens* and *Pseudomonas stutzeri*, что привело к по-разительно быстрому полному разложению биополимера, которое происходит всего за семь дней. В отличие от предшествующей работы Дои и др. [21], где демонстрируется отсутствие деградации БПОБ в водном растворе БПОБ-деполимеразы, выделенной из *Alcaligenes faecalis*, в наших экспериментах (см. выше) средневязкостной молекулярный вес как у высокомолекулярных, так и среднемолекулярных образцов постепенно уменьшался от 1540 кДа до 580 кДа и от 890 кДа до 612 кДа, соответственно.

Таблица 2. Сравнительные результаты биодеградации БПОБ *in vivo*.

Вид образца	Толщина/ диаметр, мкм	Животное	Место имплантации/ хирургическая процедура	Потеря массы, %	Потеря Mw, %	Время, месяц	Литера- тура
Пленка, экструзия	1200	мыши	подкожно	1.6	43	6	13
Пленка (полив)	150-200	кролики	подкожно дорзально	6	60	6	10
Пленка (полив)	50	крысы	Подкожно вентрально	100	100	3	24,25
Смесь БПОБ- АБОП заплата	100	крысы	Внутрибрюшинно	>90*	62	6.5	11
Пористый БПОБ- АБПОБ заплата	250	свинки	Контакт с черепнойостью и мозговой оболочкой	>50*	65	6.5	12
Пленки и пластины	100-1000	Кролики, кошки	Фиксация на кости черепа или челюстной дуге.	100	-	25	52
Пленки и пластины	100 and 500	кролики	Фиксация на кости черепа или челюстной дуге.	<10*	-	20	52
Пленки и пластины	500 and 1500	кролики	Фиксация на кости черепа или челюстной дуге.	0	-	12	25
Цилиндр, нервный кондукт	150	крысы	Вокруг нервного волокна	0	-	1	16
Цилиндр, нерв- ный кондукт	150	кошки	Вокруг нервного волокна	>25*	-	12	15
Монофи- ламентная нить	-	крысы	подкожно	0	-	6	17
Монофи- ламентная нить	30	крысы	подкожно (шейная складка)	30	-	6	18
пленка, частицы	-	кролики	Подкожно и внутримышечно	>30*	-	2	59
Волокнистая, неплетенная заплата	200-600 (патч) 2-20 (волокно)	овцы	На стенке перикарда, закрытие дефекта	>90*	-	24	55
Волокнистая, неплетенная заплата	200-600 (патч) 2-20 (волокно)	овцы	Легочная артерия, заплата стенки кишечника.	>99*	-	12	56
Волокнистая, неплетенная заплата	200-600 (патч) 2-20 (волокно)	теленок	на перегородке правого предсердия	>99*	-	12	53
Волокнистая, неплетенная заплата	200-600 (патч) 2-20 (волокно)	пациент	на стенке перикарда, с целью предотвращения адгезии.	27	-	24	57
микросфера	0.5-0.8	крыса	внутривенно	8*	-	2	19
микросфера	100-300	мышь	внутримышечно	0*	-	2	58
пластина	2300	кролик	Внутрикостно, латеральное сочленение бедренной кости	<10*	-	6	37

* - косвенные измерения

Известно, что "экзо-тип" расщепления макромолекуллярной цепи, т.е. ее распад по концу цепи, протекает быстрее, чем деструкция по закону случая ("эндо-тип" расщепления). Поэтому при конкуренции этих двух механизмов, казалось бы, должен преобладать механизм концевых групп как более быстрый, однако в поверхностном слое, где протекают энзиматические реакции, слишком низка концентрация концевых групп, доступных ферментативной атаке [50]. Однако их концентрация может возрастать по мере снижения молекулярной массы полимера, и поэтому для низкомолекулярных образцов необходимо учитывать "экзо-тип" реакции деструкции [48, 51].

*1.4. Биодеградация БПОБ *in vivo* в клетках животных*

Одни из первых публикаций, посвященных биодеградации БПОБ в условиях *in vivo* в тканях животных, были работы Миллера и сотрудников, а также Сайто и сотрудников, опубликованные 15–20 лет назад, см. соответственно [17, 19]. Это были высококвалифицированные исследования, в которых впервые были представлены принципиальные характеристики процесса. Как уже отмечалось выше, механизм биодеградации БПОБ может включать совместное сочетание ферментативного и неферментативного разложения. Однако, этот факт совсем не означает, что биодеградация в этом случае представляет простую комбинацию (сложение) этих двух процессов. Более того, биодеградация БПОБ *in vivo*, проявляющаяся в снижении молекулярной массы и общей массы образца, остается объектом пристальных исследований, не имеющих однозначной интерпретации. Как уже отмечалось выше для описания процесса гидролиза биополимера в условиях *in vitro*, основной причиной расхождения в описании механизма гидролитической деструкции является использование нестандартных и заметно отличающихся технологических условий, с одной стороны, также как и условий имплантации, сопряженных с моделированием живого организма. Подавляющая часть исследований биодеградации использует в качестве объектов прототипы медицинских изделий БПОБ, а именно, пленки и пластины [10, 13, 24, 52], пористые заплаты для органов [11, 12], не плетеные волокнистые заплаты для органов [53–57], фиксирующие крепления и винты [24], полые трубки как каркасные футляры для регенерации нервных волокон [13, 15–16], монофиламентные хирургические нити [17–18], микросфера [19, 58] и др. Более того, эксперименты *in vivo* проводятся, а результаты сопоставляются при имплантации в организм различных животных: крыс [11, 16–19, 24], мышей [13, 58], кроликов [10, 52, 59], свинок [12], кошек [15], телят [53], овец [54–56], и, наконец, людей в клинической практике [57]. Очевидно, что все вышеупомянутые живые организмы отличаются друг от друга уровнем и

особенностями метаболизма, не говоря уже о различии размеров животных. Достаточно сравнить вес мыши (10–20 г) и теленка (примерно 50 кг). Пестрота картин исследований дополняется расхождением в путях (способах) введения имплантата: подкожно [10, 13, 17, 18, 24, 59], внутрибрюшинно [11], для фиксации костей черепа [12, 52], внутримышечно [58–59], внутривенно [19], для закрытия дефектов в области перикарда [54–57], предсердия [53] и как каркасного футляра для регенерации нервных волокон [14–16]. Наконец, при описании поведения имплантата в живом организме времена имплантации варьируются в широком диапазоне 2.5 ч, 24 ч, 13 дней, 2 месяца [19]; 7, 14, 30 дней [16], 2, 7, 14, 21, 28, 55, 90, 182 дней [17]; 1, 3, 6 месяцев [10, 13, 14]; 3, 6, 12 месяцев [53]; 6, 12 месяцев [15]; 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяцев [56, 57] (см. Таблицу 2).

2. Применение БПОБ

2.1 Медицинские изделия на основе БПОБ и их биосовместимость.

Наиболее широкий сегмент применения БПОБ принадлежит хирургическим имплантатам, используемым в таких важных областях как герниопластика, стоматология, кардиохирургия, ортопедия и др. Для этих целей предлагаются биоразлагаемые шовные материалы [17–18, 62–63], биодеградируемые крепежные винты и скобы [24, 52], пародонтальные мембранны в стоматологии, хирургические сетки с покрытиями на основе БПОБ [24], раневые покрытия [64], хирургические заплаты для закрытия дефектов кишечника, перикарда или костных тканей [11–12, 53–57] и некоторые другие. Часть этих изделий, полученных нами, представлены на рис. 5.

В этих ситуациях очень важно исследовать реакцию тканей на введенный имплантат *in vivo*. В большинстве случаев для БПОБ наблюдается хорошая биосовместимость. Так, например, не отмечена острая воспалительная реакция, не регистрировались абсцессы или некрозы тканей вблизи полимера. Более того на достаточно удаленном от имплантата расстоянии, отсутствовали клеточная реакция и клеточная мобилизация [10, 13, 24, 58]. Сопоставление реакции тканей на БПОБ и полиэфиров типа ПЛА, ПГА или их сополимеров показывает, что, с одной стороны, такая реакция на протяжении короткого интервала времени вполне умерена [13], но, с другой стороны последние по сравнению с БПОБ могут вызывать хроническую воспалительную реакцию [65–69].

Под кожная имплантация пленок БПОБ в течение одного месяца дает основание заключить, что такие образцы окружены хорошо организованной и достаточно гомогенной фиброзной капсулой толщиной 80–100 мкм. Вакулиризированная, т.е. содержащая систему кровеносных сосудов, капсула состоит из клеток соединительной ткани (г.о. круглых, молодых клеток фибробластов),

которые расположены параллельно имплантированной поверхности. Весьма умеренная воспалительная реакция обусловлена присутствием моноядерных макрофагов и лимфоцитов. Спустя три месяца после имплантации фиброзная капсула утолщается, достигая 180–200 мкм, что является следствием возрастания объема клеток, ее образующих. Существенное снижение концентрации воспалительных клеток наблюдается после 6 месяцев имплантации одновременно со снижением толщины капсулы примерно до 80–100 мкм. Теперь капсула, главным образом, состоит из коллагеновых волокон при значительном снижении числа клеток соединительной ткани. Небольшое количество экскудата воспалительных клеток наблюдалось в тканях непосредственно примыкающих/адгезированных к имплантату в интервале 3–6 месяцев имплантации БПОБ [10, 13]. Еще одна демонстрация умеренной биосовместимости БПОБ была проведена при подкожном введении пленок этого полимера различной молекулярной массы (300, 450, 1000 кДа). Тканевая реакция, в этом случае, не отличалась от реакции этих же тканей на контрольную стеклянную пластину [24].

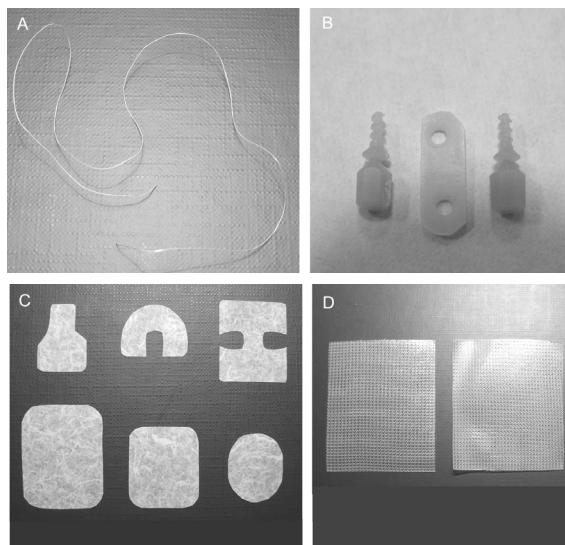


Рис. 5. Медицинские изделия на основе БПОБ. А – биоразлагаемый хирургический шпагат, В – биодеградируемые винты и скобы для крепления фрагментов костей, С – периодонтальные мембранны, Д – хирургические сетки на основе полипропилена с нанесенным покрытием на основе БПОБ: слева сетка без лекарственного вещества, справа сетка с покрытием, содержащим дипиридамол как ЛВ препятствующее адгезии тромбоцитов [24].

При контакте имплантата из БПОБ с костью общая реакция ткани благоприятствовала высокой скорости заживления повреждения за счет быстрого формирования новой костной ткани, так что остеогенные характеристики ПГБ превосходили эти же характеристики других синтетических термопластов, таких как полиэтилен. На начальном этапе имплантации окружающая имплантат среда состоит из комбинации мягкой

ткани, содержащей активные фибробlastы, и плотно скрученные остеональные тяжи диаметром около 100 мкм. Гигантские клетки, обычно наблюдаемые на ранней стадии имплантации, в данном случае не были обнаружены. С течением времени, данная тканевая система становится все более ориентированной в направлении параллельно поверхности имплантата.

Спустя три месяца имплантации костная ткань формируется не только вблизи полимерной поверхности, но значительно интенсивнее на некотором удалении от имплантата, а при более поздних временах (6 месяцев и больше) имплантат полностью "вмонтирован" во вновь образованную костную ткань. Эти результаты свидетельствуют о возможности успешно использовать материалы на основе БПОБ в качестве эффективных имплантатов костной ткани [37].

Уже пятнадцать лет назад шведскими кардиологами [53, 56] было показано, что достаточно длительные наблюдения (3–24 месяца) за состоянием регенерирующей неоинтимы, так же как и за структурой вновь образованных новых тканей (неомедиа) показали, что неплестиенные сосудистые эндопротезы БПОБ (трансангулярные заплаты), внедренные в вентрикулярный тракт или в легочную артерию не вызывали патологий по сравнению с аналогичными тканями натуральной артерии. Регенерация тканей происходила на трех уровнях: а) слой неоинтимы с эндотелиально-подобной выстилкой клеток; б) неомедиа, сформированная из коллагеновых клеток, формирующих эластичную мускульную ткань; и коллагеновый, пронизанный капиллярами слой, примыкающий к БПОБ, с внедренными в него полинуклеотидными макрофагами. Число лимфоцитов было крайне мало. Эти результаты позволили сделать заключение о возможности использования БПОБ как материала каркаса (скаффолд) для регенерации тканей и выращивания сосудов и органов, что в настоящее время подтверждается значительным числом работ.

Биодеградируемые заплаты БПОБ, закрывающие дефекты сердечной перегородки или стенок предсердия, способствовали клеточной регенерации, последствием которой было образование тканей близких к нативным, что способствовало репарации вышеуказанных элементов сердца. И в этом случае эндотелиальный слой неоинтимы, на макроскопическом и микроскопическом уровнях напоминал нативный эндотелиальный слой кардиоцитов. Собственно полимерный материал был инкапсулирован макрофагами, так что наблюдалась резкая граница между коллагеновыми и фагоцитарными слоями. Присутствие БПОБ, по-видимому, стимулирует равномерную инфильтрацию макрофагов, что принципиально важно при деградации биополимера и способствует регенерации функциональных тканей. Отметим, что инфильтрация лимфоцитов как следствие реакции организма на чужеродное тело, и

наблюдающаяся, например, при протезировании сосуда коммерческой плетеной заплатой, Дакроном, в случае БПОБ практически отсутствовала [53].

Предотвращение постоперационной адгезии перикарда путем имплантации заплат БПОБ проявляется достаточно явно в сердечно-сосудистой хирургии. Здесь вновь наблюдается эффективная регенерация мезотелиального слоя, но теперь уже для перикарда, содержащего имплантированный БПОБ [55]. Регенерация нормальной филаментной структуры наблюдалась иммуногистохимическими методами [54], с помощью которых было показано образование промежуточного фильтра – цитокератина, который входит в состав эпителиальных и мезодермальных клеток. Помимо этого, в слоях вышеуказанных клеток обнаружен гепарин-сульфат-протеогликан, который является известным маркером базальных мембран [54].

Аналогично сердечно-сосудистым имплантатам, заплаты БПОБ, предназначенные для восстановительной хирургии желудочно-кишечного тракта, не вызывали серьезных воспалительных реакций и не инициировали фиброз, что было продемонстрировано в экспериментах на животных в течение 6 месяцев [11, 70].

Еще одним интересным направлением в применении БПОБ является, создание направляющих каналов для роста нервных волокон – нервных кондукторов. Подобная процедура стала использоваться сравнительно недавно и считается крайне желательной при повреждении нервов в области спинного мозга. Прогрессирующее восстановление нервной ткани, прорастающей в цилиндрическом пространстве БПОБ имплантата уже через месяц. Гистологический анализ имплантированных кондукторов показал, что они содержат многочисленные миеленированные аксоны и клетки Шванна. Воспалительные процессы и в этом случае не были отмечены. Более того, нервные окончания и стенки кондуктора были пронизаны системой капилляров, т.е. рост и восстановление нервных проводящих каналов сопровождался прогрессирующими ангиогенезом [16, 71].

Первые эксперименты по введению микросфер из БПОБ были проведены в начале 90-х годов прошлого столетия. Их биосовместимость исследовалась в работе [58] при имплантации в бедренную мышцу крыс. Микросфера молекулярной массой 450 кДа были окружены одним или реже двумя слоями веретенообразных клеток. Спустя примерно одну неделю после имплантации в этих слоях обнаруживается присутствие мононуклеарных клеток и клеток воспалительного инфильтрата. После 4-х недель число воспалительных клеток снижалось, а сами слои начинают утолщаться. Спустя 8 недель в окружении инкапсулированных микросфер воспалительные клетки полностью отсутствовали. Токсичность по отношению к нормальным тканям для этих имплантатов была минимальна [58].

Рассматривая реакцию живых тканей на имплантацию заплат БПОБ в области перикарда, было отмечено два обстоятельства. Во-первых, реакция тромбомодулина, мультифункционального белка, обладающего антикоагулянтными свойствами, была позитивна как в колонии мезотелиальных клеток, так и эндотелиальных клеток. Уровень продукции простациклина, ответственного за цитопротекторный эффект перикарда и предотвращающего его адгезию, в регенирированных тканях был аналогичен такому же уровню в нативном перикарде [53, 55]. Здесь мы вновь находим подтверждение биосовместимости БПОБ заплат, поскольку признаки воспалительных явлений на макроскопическом уровне не наблюдались. Одновременно уровень воспалительного процесса, опосредованный концентрацией мРНК провоспалительных цитокинов, после имплантации существенно не менялся, хотя было обнаружено некоторое возрастание интерлейкина-1 β и интерлейкина-6.

2.2. Биосовместимый БПОБ как материал для клеточной инженерии.

Благодаря своей высокой биосовместимости, БПОБ представляет весьма перспективный материал для клеточной инженерии. В качестве подтверждения этого тезиса следует представить следующие примеры клеточных культур, которые проявляют удовлетворительный уровень клеточной адгезии, пролиферации и жизнеспособности при контакте с пленками или полимерными клеточными каркасами на основе БПОБ: мышечные и человеческие фибробласти [12, 34, 72–74], мезенхимные стволовые клетки [75], остеобlastы костной ткани кролика [30, 73, 76], остеогенные клетки саркомы человека [78–79], хондроциты суставного хряща кролика [80–81] и клетки гладкой мускулатуры кролика [82]. Дополнительно, для пленок БПОБ было показано, что фибробласты, эндотелиальные клетки и изолированные гепатоциты, посаженные на поверхность пленок БПОБ, проявляют высокий уровень клеточной адгезии и их рост (рис.6) [83].

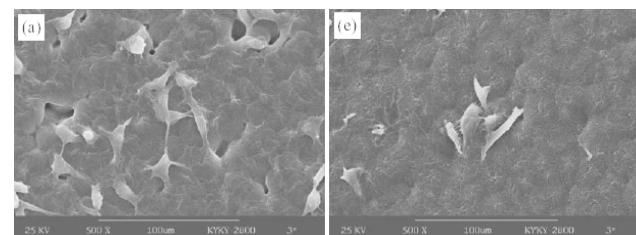


Рис. 6. Двухдневный рост фибробластов на поверхности пленок БПОБ (а) и ПЛА (е). Микрофотографии получены методом растровой электронной микроскопии при увеличении $\times 500$. Плотность растущих клеток на поверхности БПОБ заметно выше, чем на поверхности ПЛА [73].

Высокая жизнеспособность и пролиферация макрофагов и фибробластов отмечалась при их культивации в присутствии частиц низкомолекулярного БПОБ [61].

Однако рост клеток на пленках был относительно мал при клеточной плотности в интервале от $1 \cdot 10^3$ до $2 \cdot 10^5$ [34, 73, 81]. Некоторые нарушения взаимодействия между матрицей БПОБ и клеточного скелета посевных клеток был продемонстрирован в работе [77]. Вместе с тем, такие характеристики полимера как химический состав, морфология поверхности, поверхностная энергия и гидрофобность полимера оказывают большое влияние на жизнеспособность клеток и их рост [84]. Подводя определенные итоги можно констатировать, что данный биополимер, БПОБ, может быть использован в качестве клеточного каркаса в условиях *in vivo* для контролируемой клеточной пролиферации [34, 76, 80].

В большинстве случаев получение БПОБ каркасов для клеточной инженерии основано на модификации поверхностных свойств этого биополимера, что достигается, например, методом вымывания предварительно введенной соли или обработки поверхности ферментами или химическими и физическими методами [34, 76, 80, 85]. Роль поверхности наиболее важна прежде всего потому, что ключевым фактором, определяющим использование биополимера в клеточной инженерии является адгезия клеток, которая в свою очередь определяет клеточную физиологию. Наиболее эффективными методами, повышающими клеточную адгезию к БПОБ и рост клеток на поверхности, являются обработка поверхности эстеразами, щелочью или плазмой [34, 85]. Например, обработка липазой увеличивает число здоровых клеток в 200 раз по сравнению с необработанным образцом ПГБ [34]. Обработка щелочью (NaOH) усиливает выше указанный эффект в 25 раз [34]. И обработка поверхности пленок БПОБ в плазме низкого давления в присутствии амиака увеличивает рост фибробластов человека и эпителиальных клеток респираторной мукозы как результат возрастания гидрофильности полимерной поверхности [74]. Таким образом, возрастание гидрофильности поверхности вследствие ферментативной обработки (липаза), щелочной обработки (NaOH) или, как это было сказано выше, плазмой приводит к гидрофилизации поверхности, что упрощает протекание адгезии к таким модифицированным поверхностям. Влияние гидрофильности биоматериалов на клеточную адгезию было продемонстрировано ранее [86].

Продолжая рассмотрение данной проблемы, отметим, что морфология поверхности БПОБ существенно влияет на адгезию и рост клеток [87–89]. Причем различные клетки предпочитают различные по структуре поверхности. Так, остеобlastы предпочитают развиваться на грубых шероховатых поверхностях с подходящим размером углублений и пор [87, 88], тогда как фибробласты предпочитают гладкие поверхности как и эпителиальные клетки, выбирающие для адгезии гладкие поверхности [89]. Подобная чувствительность

клеток к размерам пор и шероховатости поверхности, по-видимому, связана с жизнедеятельностью клеток, с необходимостью газового обмена и обмена различными веществами, т.е с возможностью реализовать некоторые диффузионные и гидродинамические условия подачи питательных веществ для клеток, а также с особенностями адсорбции белков [30, 76, 80]. В связи с этим, интересный результат сообщается в работе Севастьянова и др., где сообщается, что пленки БПОБ, приводимые в контакт с кровью, не активируют (не смещают) гемостаз системы на клеточном уровне, но могут активировать систему коагуляции и реакцию комплемента, т.е. воздействовать на молекулярном уровне [90].

В определенном смысле, многосторонний аспект биосовместимости обусловлен несколькими причинами. Во-первых, БПОБ – это природный полимер, принимающий участие в функциональной деятельности прокариотов и эукариотов [92–96]. Как следствие природного происхождения данный биополимер строго стереорегулярен и состоит из фрагментов D-3 оксимасляной кислоты [91]. Низкомолекулярный БПОБ (до 150 звеньев оксимасляной кислоты), вступающий в комплексы с другими биомолекулами представляет неотъемлемый компонент прокариотических и эукариотических организмов [92–96]. Комплексы БПОБ (кПОБ) были найдены во множестве различных органов и тканей млекопитающих, включая человека, а именно, в крови, почках, сосудах, нервах, липопротеиновых частицах, тромбоцитах и др. Концентрация кПОБ варьируется от значений 3–4 мкг/г в нервных тканях и мозгу до 12 мкг/г в плазме крови [97, 98]. В плазме крови человека концентрация комплекса биополимера может изменяться в достаточно широком пределе от 0,60 до 18,2 мг/л при усредненном значении 3,5 мг/л [98]. Особенный интерес представляют фосфатные комплексы БПОБ, способные образовывать ионные каналы в плазменных мембренах эритроцитов и митохондриальных мембренах гепатоцитов [99, 100]. Способность данных объектов образовывать гидрофобные каналы и осуществлять перенос метаболитов через гидрофобные участки мембран определяет их специфическую физиологическую нишу в клеточном метаболизме [94]. Однако, механизм синтеза в эукариотических организмах недостаточно исследован. Можно предположить, что кПОБ – один из продуктов симбиотического продукта взаимодействия между животными и кишечными микроорганизмами. Так, в подтверждение этого тезиса, известно, что бактерия *E.coli* способна синтезировать низкомолекулярный БПОБ для выполнения определенной роли в бактериальной клетке [96, 101]. Промежуточный продукт биодеградации БПОБ – D-3-оксимасляная кислота в норме содержится в крови и тканях всех животных в концентрациях 0,3–1,3 мМ [102, 103].

Как это было показано выше, БПОБ имеет более медленную скорость деградации в организме по сравнению с деградацией полилактидов или сополимеров лактидов с гликогидами. Замедление скорости биодеструкции приводит к снижению концентрации продуктов распада вблизи имплантанта, среди которых для БПОБ доминирует оксимасляная кислота [10, 13]. В то же время, в процессе быстрого гидролиза полилактидов и их сополимеров продукты гидролиза не успевают утилизироваться в организме, и вблизи имплантата резко снижается pH окружающей среды. Хронические раздражения ткани в результате снижения pH являются серьезной проблемой применения полимерных имплантантов на основе сополимеров ПЛГА [104, 105]. Хроническое воспаление как ответ на деструкцию полилактидов и полигликогидов может усугубляться иммунным откликом на высвобождение нестереорегулярных водорастворимых олигомеров, образуемых в результате деградации данного класса полимеров [105–107].

7.2. Новые средства дозировки лекарств на основе БПОБ

Использование биополимеров для инкапсуляции лекарственных веществ различной природы открывает широкие перспективы создания новых полимерных систем в медицине. Разработка инъекционных систем для контролируемого высвобождения, где лекарственные соединения инкапсулированы в микрочастицах (микросферах или микрокапсулах), полученных на основе биодеградируемых полимеров остается передовым фронтом современной фармакологии. Иммобилизация биологически активных компонентов в матрице или резервуаре биополимеров и последующее их высвобождение (десорбция) из микрочастиц позволяет создать требуемую эффективную концентрацию в локальной области органа-мишени, причем, благодаря такому подходу, эта концентрация может поддерживаться в течение достаточно длительного времени. Пролонгированная адресная доставка биологически активных веществ, реализуемая при их высвобождении из микрочастиц, позволяет избежать тех характерных недостатков, которые присущи традиционным методам введения, (пероральное, инъекционное, ингаляционное и др. способы введение лекарственного вещества), таких как повышенная токсичность, нестабильность лекарственно-го препарата, прерывистый характер его введения. Практически все эти недостатки могут быть преодолены путем создания пролонгированных форм микрочастиц, что весьма существенно при терапии острых и хронических заболеваний, а также в постхирургический период [108]. Безусловно, и для микрочастиц существуют определенные ограничения. Например, их размер должен быть достаточно однородным, так чтобы самая большая по размеру фракция не превышала 125 мкм в диаметре. Производство микрочастиц с наполненным

лекарственным веществом должно использовать воспроизводимую, масштабируемую и щадящую технологию с высокой степенью инкапсуляции [109, 110].

В связи с этими требованиями и благодаря своей биосовместимости, а также способности к контролируемой биодеградации БПОБ представляется весьма перспективным материалом для получения дозируемых полимерных систем в виде микро- и наночастиц. Широкий спектр лекарственных веществ используется в качестве активного начала вводимого в БПОБ его производные. Во-первых это класс модельных соединений, используемых для изучения механизма контролируемого высвобождения таких как 2,7-дихлорфлуоресцеин [111], декстран-ФИТЦ [112], метиловый красный [113, 114], 7-оксиэтилтиофеллин [115, 116]. Во-вторых это лекарственные вещества используемые в терапевтической практике: антибиотики и антибактериальные соединения (рифампицин [117, 118], тетрациклин [119], цефоперазон и гентамицин [120], сульперазон и дуодицид [121–124], сульбактам [125]), противоопухолевые препараты (5-фторурацил [126], 2',3'-диацил-5-фтор-2'-деоксиуридин [58]), противовоспалительные агенты (индолметацин [127]), анальгетики (трамадол [128]), вазодилататоры и антитромбогенные препараты (дипиридамол [24, 127, 129], доноры окиси азота [130, 131]). Помимо исследования кинетического профиля, для большинства из этих систем проведены испытания биосовместимости и фармакологической активности [24, 58, 117, 123–125, 128, 131]. Отметим еще, что в чистом виде, как гомополимер, БПОБ используется несколько реже [58, 113–118, 127–131], чем когда в качестве биоразлагаемой матрицы (микросфер) используются полиоксиалканоаты, т.е. его гомологи.

Впервые БПОБ был использован в качестве системы для контролируемого высвобождения в работе В. Корсатко и др., где сообщалось о быстром высвобождении инкапсулированного 7-оксиэтилтиофеллина из таблеток БПОБ с ММ = 2000 кДа, сопровождающимся потерей общей массы образца в результате подкожной имплантации. Здесь был сделан предварительный вывод о том, что БПОБ с молекулярной массой, превышающей 100 кДа не желателен для получения длительно функционирующих дозированных форм [115].

Путон и Ахтар рассматривали контролируемое высвобождение низкомолекулярных лекарственных соединений из матрицы БПОБ, характеризующейся повышенной пористостью и высокой проницаемостью воды [132]. Удержание и десорбция модельного соединения, метилового красного, из матрицы БПОБ сформированной в результате кристаллизации из расплава здесь зависели от кинетики кристаллизации и морфологии кристаллической фазы [113, 114]. Удивительно, что общая величина степени кристаллизации не влияла на скорость высвобождения. Хорошо известно, что

кристаллические области БПОБ не проникаемы для молекул лекарства и, поэтому представляют препятствие для его диффузационного транспорта. С учетом высокой пористости, этот результат можно объяснить как следствие движении лекарственного вещества по водной фазе, заполняющей сформированную систему пор и, следовательно, в этой ситуации мы должны наблюдать высокую скорость высвобождения, а кристаллы не препятствуют движению лекарственного соединения. Действительно, высокая скорость высвобождения (так называемый "взрывной" эффект) на начальном этапе выхода лекарства и последующая фаза линейного высвобождения не противоречат высказанному нами предположению.

Более детально влияние химического строения лекарственного вещества и молекулярной массы полимера на контролируемое высвобождение было продемонстрировано в работе Кавагучи и сотрудников [58]. Микросфера диаметра 100–300 мкм, полученные из БПОБ с различной ММ (65, 135 и 450 кДа) были загружены пролекарством 5-фтор-2'-деоксиуридином (ФДУ). В зависимости от природы замещаемого в эфирной группе радикала (пропианата, бутират или пентаноата) его гидрофильность (растворимость в воде) меняется от 70 мг/мл для самого ФДУ до 0,1 мг/мл для бутирил-ФДУ. Таким образом, в работе показана возможность регуляции скорости доставки лекарственного вещества путем смещения гидрофильно-гидрофобного баланса в последовательности пропионил-ФДУ > бутирил-ФДУ > пентаноил-ФДУ, с одной стороны. Помимо этого, здесь же отмечалось влияние ММ БПОБ на контролируемое высвобождение. Выход лекарства из микросфер, полученных на основе относительно низкомолекулярного БПОБ (65 кДа) был для производных ФДУ существенно выше, чем для микросфер из высокомолекулярного БПОБ (135 и 450 кДа). Значение данной работы ценно еще и тем, что здесь показано ускоряющее влияние возрастания концентрации лекарственного вещества на скорость его высвобождения [58].

Фармакологическая активность лекарственного соединения в сочетании с биосовместимостью БПОБ достаточно подробно рассматривалась в работах [24, 58, 117, 128]. В них было показано, что имплантируемые пленки данного биополимера, содержащие дипиридамол или индометацин вызывают достаточно умеренный отклик окружающих живых тканей. Воспалительный процесс наблюдается на ограниченном отрезке времени и токсичность минимальна [24]. Для микросфер, загруженных трамадолом (анальгетиком), токсичность вообще не зарегистрирована [128]. Использование микросфер с анальгетиком представляется весьма перспективным, поскольку в форме микрочастиц данный препарат оказывает обезболивающее действие в течение 21 часа, тогда как эквивалентная доза трама-

дола, введенная традиционным инъекционным способом, сохраняет эффект обезболивания только в течение 5 часов.

Об использовании микросфер БПОБ в качестве эмболизирующей системы с последующими гистопатологическими исследованиями сообщается в работе [117]. Сопоставление почечных ангиограмм, полученных до и после эмболизации, и аналогичных гистологических наблюдений показало высокую эффективность применения данного объекта как хемоэмболизующего агента, т.е. матрицы, способной, осуществлять эмболизацию кровеносных сосудов и десорбировать лекарственное вещество в область эмболизации одновременно.

Наряду с развитием полимерных терапевтических систем при лечении таких социально значимых заболеваний как нарушения в сердечно-сосудистой системе, туберкулез, артриты, остеомелиты и др. медицинские имплантаты из БПОБ используются для контролируемой доставки ингибиторов и активаторов ферментов. Использование имплантируемых матриц и микрочастиц, направленных на регулирование ферментативных процессов в живых системах, позволяет создавать новые физиологические модели, например, с целью снижения воспалительных процессов в тканях. Для этого нами предлагается БПОБ система пролонгированного высвобождения доноров окиси азота, в частности, в ткани сосудистой стенки. Развитие модели длительного и локального действия NO на ткани сосудов остается достаточно сложной задачей современной физиологии, поскольку продолжительность существования такого донора составляет несколько минут. Поэтому использование БПОБ, как депо для эффективного донора NO, ФПТО, вызывает пролонгирующий эффект и, по нашему мнению, представляется весьма эффективным направлением при купировании таких серьезных заболеваний как гипертензионные аномалии или рестеноз сосудов [133]. Применение цилиндров, изготовленных из БПОБ, позволяет увеличить срок высвобождения доноров и, следовательно, поддерживать терапевтический уровень NO в течение месяца. Для определенности отметим, что имплантаты монтировались вокруг левой сонной артерии крысы. Таким образом, использование доноров окиси азота, инкапсулированных в имплантатах на основе БПОБ, позволяет проводить терапевтическое действие сосудистой системы, а также способствует проверке модельных представлений о механизме физиологического воздействия NO в организме [24, 130, 131].

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного Контракта №02.512.12.2004 от 10 июня 2008 г. Федерального агентства по науке и инновациям РФ., а также программе Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине".

Литература

1. Chen G.Q., Wu Q. The application of polyhydroxyalkanoates as tissue engineering materials. *Biomaterials*, 2005, 26(33): 6565-6578.
2. Lenz R.W., Marchessault R.H. Bacterial Polyesters: Biosynthesis, Biodegradable Plastics and Biotechnology. *Biomacromolecules*, 2005, 6(1): 1-8
3. A.P. Bonartsev, A. L.Iordanskii, G.A. Bonartseva and G.E.Zaikov. Polymers Research Journal. Volume 2 Issue 2 pp. 127-160- YB (2008) Biodegradation and Medical Application of Microbial Poly (3-Hydroxybutyrate)
4. Шишатская Е.И., Волова Т.Г., Пузырь А.П., Могильная О.А., Ефремов І.Н., и Гительсон И.И. Клеточный морфогенез при имплантации биодеградируемого полигидроксипроизводного. ДАН. Биологические науки. 2002. 383(6), 838-842.(Tissue Morphogenesis under the Conditions of Implantation of Polyhydroxybutyrate, a Biodegradable Polymer)
5. Lukinska Z. B., Bonfield W. Morphology and ultrastructure of the interface between hydroxyapatite-polyhydroxybutyrate composite implant and bone. *Journal of Mater. Science : Materials in Medicine*. 1997, 8, 379 - 383.
6. Cai Z., Cheng G. Novel method to produce poly(3-hydroxybutyrate) scaffolds with controlled multi-pore size. *Journal of Mater. Sci. Letters*. 2003. 22, 153- 155.
7. Wang, Y., Wang, X., Wei, K., Zhao, N., Zhang, S., Chen, J. Fabrication, characterization and long-term in vitro release of hydrophilic drug using PHBV/HA composite microspheres. *Materials Letters* 61 (4-5), pp. 1071-1076.
8. Jendrossek D., Handrick R. Microbial degradation of polyhydroxyalkanoates. *Annu Rev Microbiol*. 2002; 56:403-432.
9. Steinbuchel, A. and Lutke-Eversloh, T. Metabolic engineering and pathway construction for biotechnological production of relevant polyhydroxyalkanoates in microorganisms. *Biochem. Eng. J.* 2003,16, 81-96.
10. Marois Y., Zhang Z., Vert M., Deng X., Lenz R., Guidoin R. Hydrolytic and enzymatic incubation of polyhydroxyoctanoate (PHO): a short-term in vitro study of a degradable bacterial polyester. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 1999, 10, 483-499.
11. Abe H., Doi Y. Side-chain effect of second monomer units on crystalline morphology, thermal properties, and enzymatic degradability for random copolymers of (R)-3-hydroxybutyric acid with (R)-3-hydroxyalkanoic acids. *Biomacromolecules*. 2002, 3(1): 133-138.
12. Renstad, R., S. Karlsson, and A.C. Albertsson. 1999. The influence of processing induced differences in molecular structure on the biological and non-biological degradation of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate), P(3-HB-co-3-HV). *Polym. Degrad. Stab.* 63, 201-211. 10. Qu X.H., Wu Q., Zhang K.Y., Chen G.Q. In vivo studies of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) based polymers: biodegradation and tissue reactions. *Biomaterials*, 2006, 27(19):3540-3548 (c).
13. Freier T., Kunze C., Nischan C., Kramer S., Sternberg K., Sass M., Hopt U.T., Schmitz K.P. In vitro and in vivo degradation studies for development of a biodegradable patch based on poly(3-hydroxybutyrate). *Biomaterials*. 2002, 23(13):2649-2657.
14. Kunze C, Edgar Bernd H, Androsch R, Nischan C, Freier T, Kramer S, Kramp B, Schmitz KP. In vitro and in vivo studies on blends of isotactic and atactic poly (3-hydroxybutyrate) for development of a dura substitute material. *Biomaterials*. 2006 Jan; 27(2):192-201 (a).
15. Gogolewski S., Jovanovic M., Perren S.M., Dillon J.G., Hughes M.K. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). *J. Biomed. Mater. Res.* 1993, 27(9):1135-1148.
16. Hazari A., Johansson-Ruden G., Junemo-Bostrom K., Ljungberg C., Terenghi G., Green C., Wiberg M. A new resorbable wrap-around implant as an alternative nerve repair technique. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume*, 1999 24B: 3: 291-295 (a).
17. Miller N.D, Williams D.F. On the biodegradation of poly-beta-hydroxybutyrate (PHB) homopolymer and poly-beta-hydroxybutyrate-hydroxyvalerate copolymers. *Biomaterials*. 1987 Mar;8(2):129-137.
18. Shishatskaya E.I., Volova T.G., Gordeev S.A., Puzyr A.P. Degradation of P(3HB) and P(3HB-co-3HV) in biological media. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2005;16(5):643-657.
19. Saito T., Tomita K., Juni K., Ooba K. In vivo and in vitro degradation of poly(3-hydroxybutyrate) in rat. *Biomaterials*. 1991, 12(3):309-312.
20. Koyama N. and Doi Y. Morphology and biodegradability of a binary blend of poly((R)-3-hydroxybutyric acid) and poly((R,S)-lactic acid). *Can. J. Microbiol.*, 1995, 41(Suppl. 1): 316-322.
21. Doi Y., Kaneshawa Y., Kunioka M., Saito T. Biodegradation of microbial copolymers: poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-4- hydroxybutyrate). *Macromolecules*, 1990a, 23:26-31.
22. Holland S.J., Jolly A.M., Yasin M., Tighe B.J. Polymers for biodegradable medical devices. II. Hydroxybutyrate-hydroxyvalerate copolymers: hydrolytic degradation studies. *Biomaterials*, 1987, 8(4):289-295.
23. Kurcok P., Kowalcuk M., Adamus G., Jedlin'ski Z., Lenz R.W. Degradability of poly (b-hydroxybutyrate)s. Correlation with chemical microstructure. *JMS-Pure Appl. Chem.* 1995, A32:875-880.
24. Bonartsev A.P., Myshkina V.L., Nikolaeva D.A., Furina E.K., Makhina T.A., Livshits V.A., Boskhomdzhev A.P., Ivanov E.A., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A. Biosynthesis, biodegradation, and application of poly(3-hydroxybutyrate) and its copolymers - natural polyesters produced by diazotrophic bacteria. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*, Ed: A. Méndez-Vilas, Formatex, Spain, 2007, V.1, p. 295-307
25. A.P. Bonartsev, A. L.Iordanskii, G.A. Bonartseva and G.E.Zaikov. Biodegradation and Medical Application of Microbial Poly (3-Hydroxybutyrate) *Journal of Balkan Tribological Association*14, #3, 359–395 (2008)
26. Cha Y., Pitt C.G. The biodegradability of polyester blends. *Biomaterials* 1990, 11(2):108-112.
27. Schliecker G., Schmidt C., Fuchs S., Wombacher R., Kissel T. Hydrolytic degradation of poly(lactide-co-glycolide) films: effect of oligomers on degradation rate and crystallinity. *Int. J. Pharm.* 2003, 266(1-2): 39-49.
28. A.L.Iordanskii, A.A.Ol'khov, O.V.Shatalova, G.E.Zaikov, and U.J.Hanggi. Water Diffusion, Crystalline Structure, and Mechanical Properties of Novel PHB-PVA Blends. (Eds A.L.Iordanskii, O.V.Startsev, and G.E.Zaikov.) Nova Science Publishers, Inc. New York. 2004 . Ch.9, pp 213-221.
29. Doi Y., Kaneshawa Y., Kawaguchi Y., Kunioka M. Hydrolytic degradation of microbial poly(hydroxyalkanoates). *Makrom. Chem. Rapid. Commun.* 1989;10:227-230.

30. Wang Y.-W., Yang F., Wu Q., Cheng Y.C., Yu P.H., Chen J., Chen G.-Q. Evaluation of three-dimensional scaffolds made of blends of hydroxyapatite and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) for bone reconstruction. *Biomaterials*. 2005, 26(8), 899-904 (a).
31. Muhamad I.I., Joon L.K., Noor M.A.M. Comparing the degradation of poly- β -(hydroxybutyrate), poly- β -(hydroxybutyrate-co-valerate)(PHBV) and PHBV/Cellulose triacetate blend. *Malaysian Polymer Journal*, 2006, 1:39-46.
32. Mergaert J., Webb A., Anderson C., Wouters A., Swings J. Microbial degradation of poly(3-hydroxybutyrate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) in soils. *Applied and environmental microbiology*, 1993, 59(10):3233-3238.
33. Choi G.G., Kim H.W., Rhee Y.H. Enzymatic and non-enzymatic degradation of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) copolymers produced by *Alcaligenes* sp. MT-16. *The Journal of Microbiology*, December 2004, 42(4):346-352.
34. Yang X., Zhao K., Chen G.Q. Effect of surface treatment on the biocompatibility of microbial polyhydroxyalkanoates. *Biomaterials*. 2002; 23(5):1391-1397.
35. Zhao K., Yang X., Chen G.Q., Chen J.C. Effect of lipase treatment on the biocompatibility of microbial polyhydroxyalkanoates. *J. material science: materials in medicine*. 2002; 13:849-854.
36. Wang H.T., Palmer H., Linhardt R.J., Flanagan D.R., Schmitt E. Degradation of poly(ester) microspheres. *Biomaterials*. 1990; 11(9):679-685.
37. Doyle C., Tanner E.T. and Bonfield W. In vitro and in vivo evaluation of polyhydroxybutyrate and of polyhydroxybutyrate reinforced with hydroxyapatite. *Biomaterials* 1991, 12:841-847.
38. Coskun S., Korkusuz F. and Hasirci V. Hydroxyapatite reinforced poly(3-hydroxybutyrate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) based degradable composite bone plate. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 2005, Vol. 16, No. 12, pp. 1485-1502.
39. Sudesh K., Abe H., Doi Y. Synthesis, structure and properties of polyhydroxyalkanoates: biological polyesters. *Prog. Polym. Sci.* 2000, 25: 1503-1555
40. Lobler M., Sass M., Kunze C., Schmitz K.P., Hopt U.T. Biomaterial patches sutured onto the rat stomach induce a set of genes encoding pancreatic enzymes. *Biomaterials*, 2002, 23:577-583.
41. Tokiwa Y., Suzuki T., Takeda K. Hydrolysis of polyesters by *Rhizopus arrhizus* lipase. *Agric. Biol. Chem.* 1986; 50:1323-1325.
42. Hoshino A. and Isono Y. Degradation of aliphatic polyester films by commercially available lipases with special reference to rapid and complete degradation of poly(L-lactide) film by lipase PL derived from *Alcaligenes* sp. *Biodegradation* 13: 141-147, 2002.
43. Jendrossek D., Schirmer A., Schlegel H.G. Biodegradation of polyhydroxyalkanoic acids. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1996; 46:451-463.
44. Winkler F.K., D'Arcy A., Hunziker W. Structure of human pancreatic lipase. *Nature* 1990; 343: 771-774.
45. Mergaert J., Anderson C., Wouters A., Swings J., Kersters K. Biodegradation of polyhydroxyalkanoates. *FEMS Microbiol. Rev.* 1992, 9(2-4): 317-321.
46. Tokiwa Y., Calabia B.P. Degradation of microbial polyesters. *Biotechnol. Lett.* 2004, 26(15):1181-1189.
47. Mokeeva V., Chekunova L., Myshkina V., Nikolaeva D., Gerasin V., Bonartseva G. Biodestruction of poly(3-hydroxybutyrate) by microscopic fungi: tests of polymer on resistance to fungi and fungicidal properties. *Mikologia and Fitopatologia* 2002, 36(5): 59-63.
48. Bonartseva G.A., Myshkina V.L., Nikolaeva D.A., Kevbrina M.V., Kallistova A.Y., Gerasin V.A., Iordanskii A.L., Nozhevnikova A.N. Aerobic and anaerobic microbial degradation of poly-beta-hydroxybutyrate produced by *Azotobacter chroococcum*. *Appl Biochem Biotechnol.* 2003, 109(1-3): 285-301.
49. Spyros A., Kimmich R., Briese B.H., Jendrossek D. 1H NMR Imaging Study of Enzymatic Degradation in Poly(3-hydroxybutyrate) and Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate). Evidence for Preferential Degradation of the Amorphous Phase by PHB Depolymerase B from *Pseudomonas lemoignei*. *Macromolecules*, 1997, 30(26): 8218-8225.
50. Hocking P.J., Marchessault R.H., Timmins M.R., Lenz R.W., Fuller R.C., Enzymatic Degradation of Single Crystals of Bacterial and Synthetic Poly(-hydroxybutyrate) Macromolecules, 1996, 29(7), 2472-2478.
51. Bonartseva G.A., Myshkina V.L., Nikolaeva D.A., Rebrov A.V., Gerasin V.A., Makhina T.K. [The biodegradation of poly-beta-hydroxybutyrate (PHB) by a model soil community: the effect of cultivation conditions on the degradation rate and the physicochemical characteristics of PHB] *Mikrobiologija* 2002, 71(2):258-263. Russian
52. Kramp B., Bernd H.E., Schumacher W.A., Blynnow M., Schmidt W., Kunze C., Behrend D., Schmitz K.P. [Poly-beta-hydroxybutyric acid (PHB) films and plates in defect covering of the osseus skull in a rabbit model]. *Laryngorhinootologie*, 2002, 81(5):351-356. [Article in German].
53. Malm T., Bowald S., Karacagil S., Bylock A., Busch C. A new biodegradable patch for closure of atrial septal defect. An experimental study. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 26(1): 9-14 (a).
54. Malm T., Bowald S., Bylock A., Saldeen T., Busch C (1992). Regeneration of pericardial tissue on absorbable polymer patches implanted into the pericardial sac. An immunohistochemical, ultrastructural and biochemical study in the sheep. *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 26(1): 15-21 (b).
55. Malm T., Bowald S., Bylock A. and Busch C. Prevention of postoperative pericardial adhesions by closure of the pericardium with absorbable polymer patches. An experimental study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1992, 104: 600-607. (c)
56. Malm T., Bowald S., Bylock A., Busch C., Saldeen T (1994). Enlargement of the right ventricular outflow tract and the pulmonary artery with a new biodegradable patch in transannular position. *European Surgical Research*, 26: 298-308.
57. Duvernoy O., Malm T., Ramström J., Bowald S. A biodegradable patch used as a pericardial substitute after cardiac surgery: 6- and 24-month evaluation with CT. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Oct;43(5):271-274
58. Kawaguchi T., Tsugane A., Higashide K., Endoh H., Hasegawa T., Kanno H., Seki T., Juni K., Fukushima S., Nakano M. Control of drug release with a combination of pro-drug and polymer matrix: antitumor activity and release profiles of 2',3'-Diacyl-5-fluoro-2'-deoxyuridine from poly(3-hydroxybutyrate) microspheres. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1992, 87(6): 508-512.

59. Baptist, J.N., (Assignor to W.R. Grace Et Co., New York), US Patent No. 3 225 766, 1965
60. Holmes P. Biologically produced (R)-3-hydroxy-alkanoate polymers and copolymers. In: Bassett DC (Ed.) Developments in crystalline polymers. London, Elsevier, 1988, Vol. 2: 1-65.
61. Saad B., Ciardelli G., Matter S., Welti M., Uhlschmid G. K., Neuenschwander P., Suterl U.W. Characterization of the cell response of cultured macrophages and fibroblasts to particles of short-chain poly[(R)-3-hydroxybutyric acid]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1996, 30, 429-439.
62. Fedorov M., Vikhoreva G., Kildeeva N., Maslikova A., Bonartseva G., Galbraikh L. [Modeling of surface modification process of surgical suture]. *Chimicheskie volokna* 2005, (6), 22-28. [Article in Russian]
63. Rebrov A.V., Dubinskii V.A., Nekrasov Y.P., Bonartseva G.A., Shtamm M., Antipov E.M. [Structure phenomena at elastic deformation of highly oriented polyhydroxybutyrate]. *Vysokomol.Soed. (Russian)* 2002, 44, 347-351 [Article in Russian].
64. Kil'deeva N.R., Vikhoreva G.A., Gal'braikh L.S., Mironov A.V., Bonartseva G.A., Perminov P.A., Romashova A.N. [Preparation of biodegradable porous films for use as wound coverings] Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 2006, 42(6): 716-720. [Article in Russian].
65. Solheim E., Sudmann B., Bang G., Sudmann E. Biocompatibility and effect on osteogenesis of poly(ortho ester) compared to poly(DL-lactic acid). *J. Biomed. Mater. Res.* 2000, 49(2), 257-263.
66. Bostman O., Pihlajamaki H. Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review. *Biomaterials*, 2000, 21(24), 2615-2621.
67. Lickerish D., Chan J., Song J., Davies J.E. An in-vivo model to interrogate the transition from acute to chronic inflammation. *Eur. Cell. Mater.*, 2004, 8, 12-19.
68. Khouw I.M., van Wachem P.B., de Leij L.F., van Luyn M.J. Inhibition of the tissue reaction to a biodegradable biomaterial by monoclonal antibodies to IFN-gamma. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1998, 41, 202-210.
69. Su S.H., Nguyen K.T., Satasiya P., Greilich P.E., Tang L., Eberhart R.C. Curcumin impregnation improves the mechanical properties and reduces the inflammatory response associated with poly(L-lactic acid) fiber. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2005, 16(3), 353-370.
70. Lobler M., Sass M., Schmitz K.P., Hopt U.T. Biomaterial implants induce the inflammation marker CRP at the site of implantation. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2003, 61, 165-167.
71. Novikov L.N., Novikova L.N., Mosahebi A., Wiberg M., Terenghi G., Kellerth J.O. A novel biodegradable implant for neuronal rescue and regeneration after spinal cord injury. *Biomaterials*, 2002, 23, 3369-3376.
72. Cao W., Wang A., Jing D., Gong Y., Zhao N., Zhang X. Novel biodegradable films and scaffolds of chitosan blended with poly(3-hydroxybutyrate). *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, 2005, 16(11), 1379-1394.
73. Wang Y.-W., Yang F., Wu Q., Cheng Y.C., Yu P.H., Chen J., Chen G.-Q. Effect of composition of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) on growth of fibroblast and osteoblast. *Biomaterials*. 2005, 26(7), 755-761 (b).
74. Ostwald J., Dommerich S., Nischan C., Kramp B. [In vitro culture of cells from respiratory mucosa on foils of collagen, poly-L-lactide (PLLA) and poly-3-hydroxybutyrate (PHB)]. *Laryngorhinootologie*, 2003, 82(10), 693-699 [Article in German].
75. Wollenweber M., Domaschke H., Hanke T., Boxberger S., Schmack G., Gliesche K., Scharnweber D., Worch H. Mimicked bioartificial matrix containing chondroitin sulphate on a textile scaffold of poly(3-hydroxybutyrate) alters the differentiation of adult human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng.* 2006 Feb;12(2):345-359.
76. Wang Y.-W., Wu Q., Chen G.Q. Attachment, proliferation and differentiation of osteoblasts on random biopolyester poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) scaffolds. *Biomaterials*, 2004, 25(4), 669-675.
77. Nebe B., Forster C., Pommerenke H., Fulda G., Behrend D., Bernewski U., Schmitz K.P., Rychly J. Structural alterations of adhesion mediating components in cells cultured on poly-beta-hydroxy butyric acid. *Biomaterials* 2001, 22(17): 2425-2434.
78. Qu X.-H., Wu Q., Chen G.-Q. In vitro study on hemocompatibility and cytocompatibility of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, 2006, 17(10), 1107-1121 (a).
79. Pompe T., Keller K., Mothes G., Nitschke M., Teese M., Zimmermann R., Werner C. Surface modification of poly(hydroxybutyrate) films to control cell-matrix adhesion. *Biomaterials*. 2007, 28(1), 28-37.
80. Deng Y., Lin X.S., Zheng Z., Deng J.G., Chen J.C., Ma H., Chen G.-Q. Poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyhexanoate) promoted production of extracellular matrix of articular cartilage chondrocytes in vitro. *Biomaterials*, 2003, 24(23), 4273-4281.
81. Zheng Z., Bei F.-F., Tian H.-L., Chen G.-Q. Effects of crystallization of polyhydroxyalkanoate blend on surface physicochemical properties and interactions with rabbit articular cartilage chondrocytes. *Biomaterials*, 2005, 26, 3537-3548.
82. Qu X.-H., Wu Q., Liang J., Zou B., Chen G.-Q. Effect of 3-hydroxyhexanoate content in poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) on in vitro growth and differentiation of smooth muscle cells. *Biomaterials*. 2006 May;27(15):2944-2950 (b).
83. Shishatskaya E.I., Volova T.G. A comparative investigation of biodegradable polyhydroxyalkanoate films as matrices for in vitro cell cultures. *J. Mater. Sci-Mater. M.*, 2004, 15, 915-923.
84. Fischer D., Li Y., Ahlemeyer B., Kriglstein J., Kissel T. In vitro cytotoxicity testing of polycations: influence of polymer structure on cell viability and hemolysis. *Biomaterials* 2003, 24(7), 1121-1131.
85. Nitschke M., Schmack G., Janke A., Simon F., Pleul D., Werner C. Low pressure plasma treatment of poly(3-hydroxybutyrate): toward tailored polymer surfaces for tissue engineering scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2002, 59(4), 632-638.
86. Chavel-Lesrat D.J., Pellen-Mussi P., Auroy P., Bonnaure-Mallet M. Evaluation of the in vitro biocompatibility of various elastomers. *Biomaterials* 1999, 20, 291-299.
87. Boyan B.D., Hummert T.W., Dean D.D., Schwartz Z. Role of material surfaces in regulating bone and cartilage cell response. *Biomaterials* 1996, 17, 137-146.
88. Bowers K.T., Keller J.C., Randolph B.A., Wick D.G., Michaels C.M. Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblasts responses in vitro. *Int. J. Oral. Max. Impl.*, 1992, 7, 302-310.

89. Cochran D., Simpson J., Weber H., Buser D. Attachment and growth of periodontal cells on smooth and rough titanium. *Int. J. Oral. Max. Impl.*, 1994, 9, 289-297.
90. Sevastianov V.I., Perova N.V., Shishatskaya E.I., Kalacheva G.S., Volova T.G. Production of purified polyhydroxyalkanoates (PHAs) for applications in contact with blood. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2003, 14, 1029-1042.
91. Seebach D., Brunner A., Burger H.M., Schneider J., Reusch R.N. Isolation and 1H-NMR spectroscopic identification of poly(3-hydroxybutanoate) from prokaryotic and eukaryotic organisms. Determination of the absolute configuration (R) of the monomeric unit 3-hydroxybutanoic acid from Escherichia coli and spinach. *Eur. J. Biochem.*, 1994, 224(2), 317-328.
92. Reusch R.N. Poly- β -hydroxybutyrate/calcium polyphosphate complexes in eukaryotic membranes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1989, 191, 377-381.
93. Reusch R.N. Biological complexes of poly- γ -hydroxybutyrate. *FEMS Microbiol. Rev.*, 1992, 103, 119-130.
94. Reusch R.N. Low molecular weight complexed poly(3-hydroxybutyrate): a dynamic and versatile molecule in vivo. *Can. J. Microbiol.*, 1995, 41(Suppl. 1), 50-54.
95. Müller H.M., Seebach D. Polyhydroxyalkanoates: a fifth class of physiologically important organic biopolymers? *Angew. Chemie*, 1994, 32, 477-502.
96. Huang R., Reusch R.N. Poly(3-hydroxybutyrate) is associated with specific proteins in the cytoplasm and membranes of Escherichia coli. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 22196-22201.
97. Reusch R.N., Bryant E.M., Henry D.N. Increased poly-(R)-3-hydroxybutyrate concentrations in streptozotocin (STZ) diabetic rats. *Acta Diabetol.*, 2003, 40(2), 91-94.
98. Reusch R.N., Sparrow A.W., Gardiner J. Transport of poly- β -hydroxybutyrate in human plasma. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992, 1123, 33-40.
99. Reusch R.N., Huang R., Kosk-Kosicka D. Novel components and enzymatic activities of the human erythrocyte plasma membrane calcium pump. *FEBS Lett.*, 1997, 412(3), 592-596.
100. Pavlov E., Zakharian E., Bladen C., Diao C. T. M., Grimbley C., Reusch R.N., French R. J. A large, voltage-dependent channel, isolated from mitochondria by water-free chloroform extraction. *Biophysical Journal*, 2005, 88, 2614-2625.
101. Theodorou M.C., Panagiotidis C.A., Panagiotidis C.H., Pantazaki A.A., Kyriakidis D.A. Involvement of the AtoS-AtoC signal transduction system in poly-(R)-3-hydroxybutyrate biosynthesis in Escherichia coli. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, 1760(6), 896-906.
102. Wiggam M.I., O'Kane M.J., Harper R., Atkinson A.B., Hadden D.R., Trimble E.R., Bell P.M. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1347-1352.
103. Larsen T., Nielsen N.I. Fluorometric determination of beta-hydroxybutyrate in milk and blood plasma. *J. Dairy Sci.*, 2005, 88(6), 2004-2009.
104. Agrawal C.M., Athanasiou K.A. Technique to control pH in vicinity of biodegrading PLA-PGA implants. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1997, 38(2), 105-114.
105. Ignatius A.A., Claes L.E. In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: poly(l, dl-lactide) and poly(l-lactide-co-glycolide). 1996, 17:8, 831-839.
106. Rihova B. Biocompatibility of biomaterials: hemocompatibility, immunocompatibility and biocompatibility of solid polymeric materials and soluble targetable polymeric carriers. *Adv Drug. Delivery Rev.*, 1996, 21, 157-176.
107. Ceonzo K., Gaynor A., Shaffer L., Kojima K., Vacanti C.A., Stahl G.L. Polyglycolic acid-induced inflammation: role of hydrolysis and resulting complement activation. *Tissue Eng.* 2006, 12(2), 301-308.
108. Chasin M. and Langer R. (eds), *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, New York, Marcel Dekker, 1990.
109. Johnson O.L., Tracy M.A. Peptide and protein drug delivery. In: Mathiowitz E, ed. *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Vol 2. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 1999, 816-832.
110. Jain R.A. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. *Biomaterials*. 2000, 21, 2475-2490.
111. Gursel I., Hasirci V. Properties and drug release behaviour of poly(3-hydroxybutyric acid) and various poly(3-hydroxybutyrate-hydroxyvalerate) copolymer microcapsules. *J. Microencapsul.*, 1995, 12(2):185-193.
112. Li J., Li X., Ni X., Wang X., Li H., Leong K.W. Self-assembled supramolecular hydrogels formed by biodegradable PEO-PHB-PEO triblock copolymers and α -cyclodextrin for controlled drug delivery. *Biomaterials* 2006, 27(): 4132-4140.
113. Akhtar S., Pouton C.W., Notarianni L.J. Crystallization behaviour and drug release from bacterial polyhydroxyalkanoates. *Polymer*, 1992, 33(1): 117-126.
114. Akhtar S., Pouton C.W., Notarianni L.J. The influence of crystalline morphology and copolymer composition on drug release from solution cast and melting processed P(HB-HV) copolymer matrices. *J. Controlled Release*, 1991, 17: 225-234.
115. Korsatko W., Wabnegg B., Tillian H.M., Brauneck G., Lafferty R.M. Poly-D-hydroxybutyric acid-a biologically degradable vehicle to regard release of a drug. *Pharm. Ind.* 1983, 45:1004-1007.
116. Korsatko W., Wabnegg B., Tillian H.M., Egger G., Pfragner R., Walser V. Poly D(-)-3-hydroxybutyric acid (poly-HBA)-a biodegradable former for long-term medication dosage. 3. Studies on compatibility of poly-HBA implantation tablets in tissue culture and animals. *Pharm. Ind.*, 1984, 46:952-954.
117. Kassab A.C., Piskin E., Bilgic S., Denkbas E.B., Xu K. Embolization with polyhydroxybutyrate (PHB) micromerspheres: in vivo studies, *J. Bioact. Compat. Polym.*, 1999, 14, 291-303.
118. Kassab A.C., Xu K., Denkbas E.B., Dou Y., Zhao S., Piskin E. Rifampicin carrying polyhydroxybutyrate microspheres as a potential chemoembolization agent, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 1997, 8: 947-961.
119. Sendil D., Gursel I., Wise D.L., Hasirci V. Antibiotic release from biodegradable PHBV microparticles. *J. Control. Release* 1999, 59: 207-17.
120. Gursel I., Yagmurlu F., Korkusuz F., Hasirci V. In vitro antibiotic release from poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) rods. *J. Microencapsul.*, 2002, 19:153-164.
121. Turesin F., Gursel I., Hasirci V. Biodegradable polyhydroxyalkanoate implants for osteomyelitis therapy: in vitro antibiotic release. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2001, 12: 195-207.
122. Turesin F., Gumusyazici Z., Kok F.M., Gursel I., Alaeddinoglu N.G., Hasirci V. Biosynthesis of polyhydroxybutyrate and its copolymers and their use in controlled drug release. *Turk. J. Med. Sci.*, 2000, 30: 535-541.
123. Gursel I., Korkusuz F., Turesin F., Alaeddinoglu N.G., Hasirci V. In vivo application of biodegradable controlled

- antibiotic release systems for the treatment of implant-related osteomyelitis. *Biomaterials*, 2001, 22(1): 73-80.
124. Korkusuz F., Korkusuz P., Eksioglu F., Gursel I., Hasirci V. In vivo response to biodegradable controlled antibiotic release systems. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2001, 55(2): 217-228.
125. Yagmurlu M.F., Korkusuz F., Gursel I., Korkusuz P., Ors U., Hasirci V. Sulbactam-cefoperazone polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate (PHBV) local antibiotic delivery system: In vivo effectiveness and biocompatibility in the treatment of implantrelated experimental osteomyelitis. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1999, 46: 494-503.
126. Khang G., Kim S.W., Cho J.C., Rhee J.M., Yoon S.C., Lee H.B. Preparation and characterization of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) microspheres for the sustained release of 5-fluorouracil. *Biomed. Mater. Eng.*, 2001, 11: 89-103.
127. Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Makhina T.K., Mashkina V.L., Luchinina E.S., Livshits V.A., Boskhomdzhev A.P., Markin V.S., Iordanskii A.L. [New poly-(3-hydroxybutyrate)-based systems for controlled release of dipyridamole and indomethacin] *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 2006, 42(6): 710-715.
128. Salman M.A., Sahin A., Onur M.A., Oge K., Kassab A., Aypar U. Tramadol encapsulated into polyhydroxybutyrate microspheres: in vitro release and epidural analgesic effect in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2003, 47: 1006-1012.
129. Bonartsev A.P., Livshits V.A., Makhina T.A., Myshkina V.L., Bonartseva G.A., Iordanskii A.L. Controlled release profiles of dipyridamole from biodegradable microspheres on the base of poly(3-hydroxybutyrate). *Express Polymer Letters*, 2007 Vol.1, No.12, p. 797-803 (b).
130. Bonartsev A.P., Postnikov A.B., Myshkina V.L., Artemieva M.M., Medvedeva N.A. A new system of nitric oxide donor prolonged delivery on basis of controlled-release polymer, polyhydroxybutyrate. *American Journal of Hypertension*, 2005, 18(5A), p.A
131. Bonartsev A.P., Postnikov A.B., Makhina T.K., Myshkina V.L., Voinova V.V., Boskhomdzhev A.P., Livshits V.A., Bonartseva G.A., Iorganskii A.L. A new in vivo model of prolonged local nitric oxide action on arteries on basis of biocompatible polymer. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2007, Suppl. A, V. 9, N. 5, p. A152 (c).
132. Pouton C.W., Akhtar S. Biosynthetic polyhydroxyalkanoates and their potential in drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 1996; 18:133-162.
133. Kots A.Y., Grafov M.A., Khropov Y.V., Betin V.L., Belushkina N.N., Busygina O.G., Yazykova M.Y., Ovchinnikov I.V., Kulikov A.S., Makhova N.N., Medvedeva N.A., Bulargina T.V., Severina I.S. Vasorelaxant and antiplatelet activity of 4,7-dimethyl-1,2-, 5-oxadiazolo[3,4-d]pyridazine 1,5,6-trioxide: role of soluble guanylate cyclase, nitric oxide and thiols. *Br. J. Pharmacol.* 2000, 129(6): 1163-1177.

УДК 678

Оценка влияния соотношения мономеров в исходной смеси на свойства сополиамидоэфиров

A.B. ИВАНОВА, Р.Р. СПИРИДОНОВА, А.М. КОЧНЕВ

Казанский государственный технологический университет
ab_ivanova@mail.ru

Проведена тройная анионная сополимеризация ω -додекалактама, ϵ -капролактама и ϵ -капролактона в широком диапазоне изменения состава исходной смеси мономеров. С использованием симплекс-решетчатого метода планирования эксперимента, были установлены две оптимальные области составов, при которых получаются полимеры, характеризующиеся высокими значениями разрушающего напряжения, относительного удлинения, термо-, морозо- и водостойкости. Показатели свойств полученных сополимеров превышают таковые соответствующих гомополимеров.

The triple anionic copolymerization of ω -dodelactam, ϵ -caprolactam and ϵ -caprolactone was carried out in the wide range of change of the initial monomer mixture composition. Simplex-lattice method of the experiment planning allowed finding out the two optimal composition regions where the obtained polymers have high values of breaking stress, tensile strain, heat-, cold- and water-resistance. The characteristics of properties of the synthesized polymers exceed those for proper homopolymers.

Ключевые слова: Сополиамидоэфир, анионная активированная полимеризация, лактам, лактон

Keywords: copolyamidesters, anionic activated polymerization, lactam, lactone.

Введение

Анионная полимеризация лактамов и лактонов посредством раскрытия цикла позволяет получать высокомолекулярные соединения, обладающие набором ценных характеристик, что обуславливает их широкое использование. В то же время и этим полимерам присущ ряд недостатков, для полиэфиров – это низкая температура текучести, нестойкость к действию полярных

растворителей и невысокие прочностные показатели, а для полиамидов – это невысокие эластические свойства, удельная ударная вязкость, термостабильность и высокая температура плавления, лимитирующая их переработку из расплава.

Улучшить характеристики этих полимеров можно проведением сополимеризации лактамов и лактонов. В работах J.Roda [1, 2], I.Goodman [3-6], B.I.Kim, J.L.White