



КИЛЬДЕЕВА Н.Р.
ГАЛЬБРАЙХ Л.С.

ВОЛОКНИСТЫЕ И
ПЛЕНОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ
ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И
БИОТЕХНОЛОГИИ

ЧАСТЬ 2
БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ
МАТЕРИАЛЫ

Н.Р. Кильдеева, Л.С. Гальбрайх

**ВОЛОКНИСТЫЕ И ПЛЕНОЧНЫЕ
МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ
И БИОТЕХНОЛОГИИ**

Ч.2. БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Москва - 2015

УДК 677.46:61

К39

Кильдеева Н.Р., Гальбрайх Л.С. Волокнистые и пленочные материалы для медицины и биотехнологии. Ч.2. Биodeградируемые материалы: монография. – М.: ФГБОУ ВПО «МГУДТ», 2015. – 100 с.

Настоящее издание представляет собой вторую часть монографии «Волокнистые и пленочные материалы для медицины и биотехнологии», которая посвящена анализу современных разработок в области получения волокнистых и пленочных материалов из природных полимеров, а также биodeградируемых полимеров микробного происхождения или получаемых синтетическим путем. Основное внимание уделено материалам на основе хитозана и полигидроксикарбоновых кислот, как наиболее перспективных полимеров для создания материалов медико-биологического назначения. Монография ориентирована на специалистов, магистрантов и аспирантов, специализирующихся в области технологии переработки полимеров медико-биологического назначения, биотехнологии и технологии биологически активных соединений.

Рецензенты:

– зав. лабораторией дизайна и синтеза биологически активных соединений ФГБОУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН д.х.н. проф. *Михайлов С.Н.*

– профессор кафедры технологии химических волокон и наноматериалов ФГБОУ ВПО «МГУДТ» д.х.н. проф. *Дружинина Т.В.*

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части тематического плана госзадания вузам в 2015 г.

ISBN 978-5-87055-320-7

© Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологии», 2015

© Кильдеева Н.Р., Гальбрайх Л.С., 2015

© Дизайн. Обложка. Целикова Г.А., 2015

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. Биodeгpaдиpyeмыe пoлимepы	8
1.1. Ocoбeннocти cтpoения биodeгpaдиpyeмыx пoлимepoв.....	9
1.2. Пoлиcaxapиды xитин и xитoзaн.....	13
1.3. Биodeгpaдиpyeмыe пoлиэфирь.....	15
1.4. Пoлигидpoксиaлкaнoаты. Пoлигидpoксибyтиpaт.....	19
2. Биodeгpaдaция пoлимepoв.....	21
2.1. Биopазлoжeниe: oснoвныe пoнятия и oпpeдeлeния.....	21
2.2. Мeхaнизм дeгpaдaции пoлимepoв.....	22
3. Вoлoкниcтыe и плeнoчныe мaтepиaлы нa oснoвe биodeгpaдиpyeмыx пoлиэфирoв.....	26
3.1. Xиpypгичecкиe шoвныe нити из пoлиглицoлидa, пoлилaктидa и coпoлимepoв нa их oснoвe.....	26
3.2. Вoлoкнa нa oснoвe пoлигидpoксиaлкaнoaтoв.....	33
3.3. Пoлимepныe кoмпoзициoнныe плeнки нa oснoвe плигидpoксибyтиpaтa и eгo cмecей c дpyгими биodeгpaдиpyeмыми пoлиэфирaми.....	35
4. Плeнки и вoлoкнa нa oснoвe xитoзaнa.....	46
4.1. Мeтoды пoлyчeния и cтpyктypa xитoзaнoвыx плeнoк.....	46
4.2. Плeнки из пoлиэлeктpoлитныx кoмплeкcoв нa oснoвe xитoзaнa.....	50
4.3. Пoвepхнocтнaя мoдификaция xитoзaнoвыx плeнoк ПAB.....	53
4.4. Плeнки нa oснoвe xитoзaнa, мoдифициpoвaннoгo cшивaющими рeaгeнтaми.....	54
4.5. Пoлyчeниe вoлoкoн из paствopoв xитoзaнa.....	58
4.6. Биoлoгичecки aктивныe мaтepиaлы нa oснoвe xитoзaнa.....	62
5. Иннoвaциoнныe мeтoды пoлyчeния выcoкoпopиcтыx пoлимepныx мaтepиaлoв для эндoxиpypгии и ткaнeвoй инжeнepии.....	67
5.1. Кpиoтpoпнoe гeлeoбpaзoвaниe	70
5.2. Элeктpoфopмoвaниe.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ЛИТЕРАТУРА.....	85

ВВЕДЕНИЕ

Полимерные материалы (волокна, пленки, пластмассы, каучуки и композиты на их основе) благодаря широкому спектру свойств (низкой плотности, уникальным прочностным и деформационным характеристикам, термической устойчивости и устойчивости к действию химических реагентов и др.) давно и устойчиво занимают важное место при создании разнообразных изделий в таких отраслях как авиационная, автомобильная, текстильная и легкая промышленность, энергетика, медицина, строительная индустрия. Объем производства полимерных материалов превышает 300 млн. тонн в год [1]. При этом основное количество материалов составляют материалы на основе синтетических полимеров, которые по окончании срока эксплуатации переходят в разряд отходов производства, устойчивых к воздействию природной среды, а, следовательно, требующих создания технологии и оборудования для их утилизации.

В настоящее время в передовых странах объем синтетических полимерных материалов, подвергаемых вторичной переработке, составляет всего около 20%, что создает не только экономические, но и серьезные экологические проблемы. В сложившейся ситуации биodeградируемые полимеры как природного происхождения, так и синтетические, сходные по свойствам с традиционными полимерами и вместе с тем подверженные деструктирующим воздействиям в естественных условиях, представляются истинными «материалами будущего», вестниками нового времени, шагом к новому миру, где человечество не паразитирует на планете, а существует в гармонии с природой. Многие из этих полимеров в природе являются продуктами метаболизма живых организмов [2] или могут быть получены синтетическим путем из возобновляемого сырья [3]. Эти полимеры не будут десятилетиями лежать на свалках, выделяя токсичные продукты распада [3,4].

Существует несколько основных направлений применения биodeградируемых полимеров [5,6]. В первую очередь, это пленочные материалы, применяемые для упаковки, главным образом, пищевых продуктов. Второе направление применения биополимеров – получение биосовместимых и биodeградируемых материалов для новейших медицинских технологий.

Биodeградируемые волокнистые и пленочные материалы медико-биологического назначения относятся к биоматериалам, то есть предназначены для работы в контакте с биологическими системами (органами, тканями, биологическими жидкостями, организмом в целом), обеспечивая поддержку, лечение, частичную или полную замену ткани, органа или их функции [6]. Возможность их использования в медицине связана с тем, что в живых организмах они полностью разлагаются на нетоксичные, участвующие в метаболизме продукты. Ценность материалов из таких полимеров заключается в том, что они не вызывают аллергических, воспалитель-

ных и других вредных реакций в организме, обладают широко варьируемыми сроками биodeградации, а при использовании их в качестве опорных элементов для временного остеосинтеза не требуют проведения повторных операций.

Особенности химического строения природных биodeградируемых полимеров определяют возможность получения из них изделий медицинского назначения с использованием только растворных технологий. В то же время синтетические биodeградируемые полимерные материалы обладают не только растворимостью в большом числе доступных растворителей, но и термопластичностью, что позволяет использовать процессы формования из расплава для получения более широкого спектра изделий. Следует подчеркнуть, что волокна, нити и пленки на основе биополимеров и термопластичных биodeградируемых полимеров могут быть получены с использованием существующих технологий и оборудования.

Необходимая физическая форма биоматериалов определяется потребностями той или иной области или способом применения. Преимущества волокнистых форм [6] заключаются, прежде всего, в хороших физико-механических свойствах: прочности, упругости, эластичности – характеристиках, необходимых для использования в качестве биodeградируемых шовных нитей, плетеных сосудов или сетчатых эндопротезов. Традиционное направление использования биорезорбируемых пленок – это терапия послеоперационных и ожоговых ран, аллопластика и закрытие донорских мест, кроме того, тонкие пленки из биополимеров улучшают биосовместимость эндопротезов и хирургических нитей из синтетических полимеров.

На основе биоразлагаемых полимеров изготавливают хирургические нити, пленки различного функционального значения, пластины, зажимы, винты, штифты. Эти изделия находят применение в хирургии, травматологии, стоматологии, онкологии и во многих других отраслях медицины. С каждым годом ассортимент таких изделий все более расширяется. Полимеры данного типа используют и в фармакологии для создания лекарств пролонгированного действия. Важной задачей современной химии и технологии полимеров является поиск специализированных биосовместимых материалов для сформировавшегося в последние годы нового направления медицинского материаловедения – клеточной и тканевой инженерии, связанного с разработкой биоискусственных органов.

Потребность в биodeградируемых материалах высока и увеличивается с каждым годом. Об этом свидетельствует рост публикационной активности в мире в данной предметной области (рис.1). Количество публикаций по данным на 21 ноября 2015 года в базе данных Web of Science превысило 9000, а количество цитирований этих статей – 130000 (рис. 1). Число цитирований этих публикаций за последние 10 лет возросло более, чем на порядок.

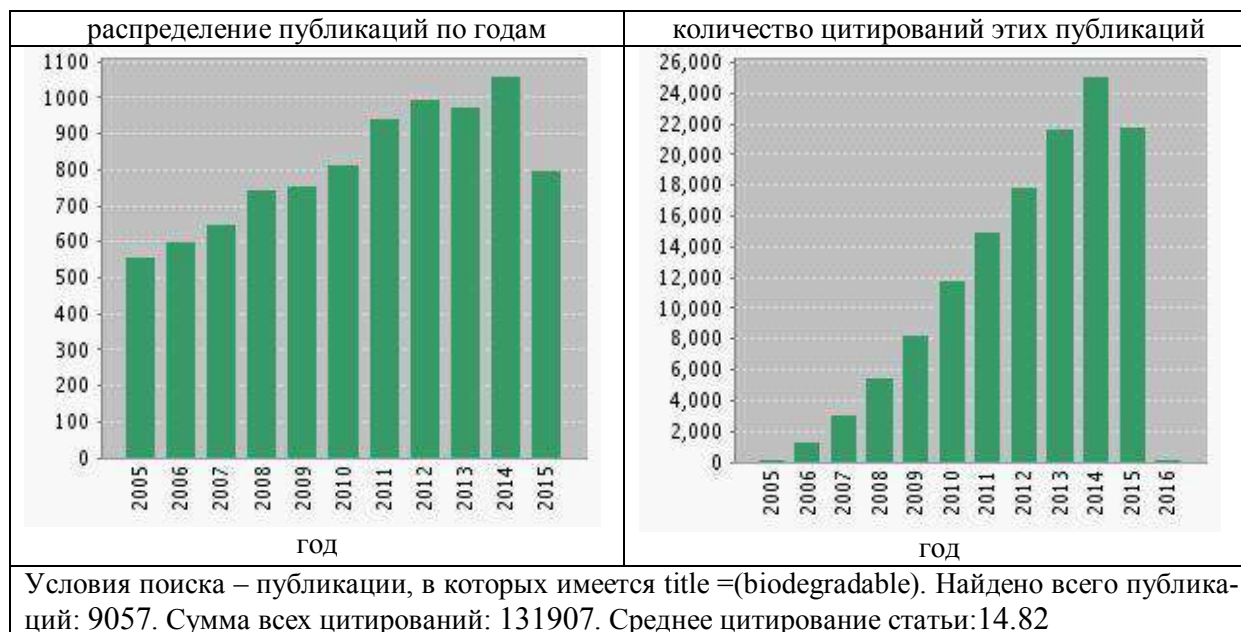


Рис. 1. Количество публикаций и их цитирование по данным на 21 ноября 2015 года в базе данных Web of Science. Условия поиска (title = biodegradable)

Особенно востребованными являются работы в области волокнистых биodeградируемых материалов: средняя цитируемость одной публикации, посвященной разработке их волокнистых форм, составила 26.82 (рис. 2), что почти в 2 раза больше среднего числа цитирований работ, посвященных биodeградируемым полимерам и биodeградации вообще.

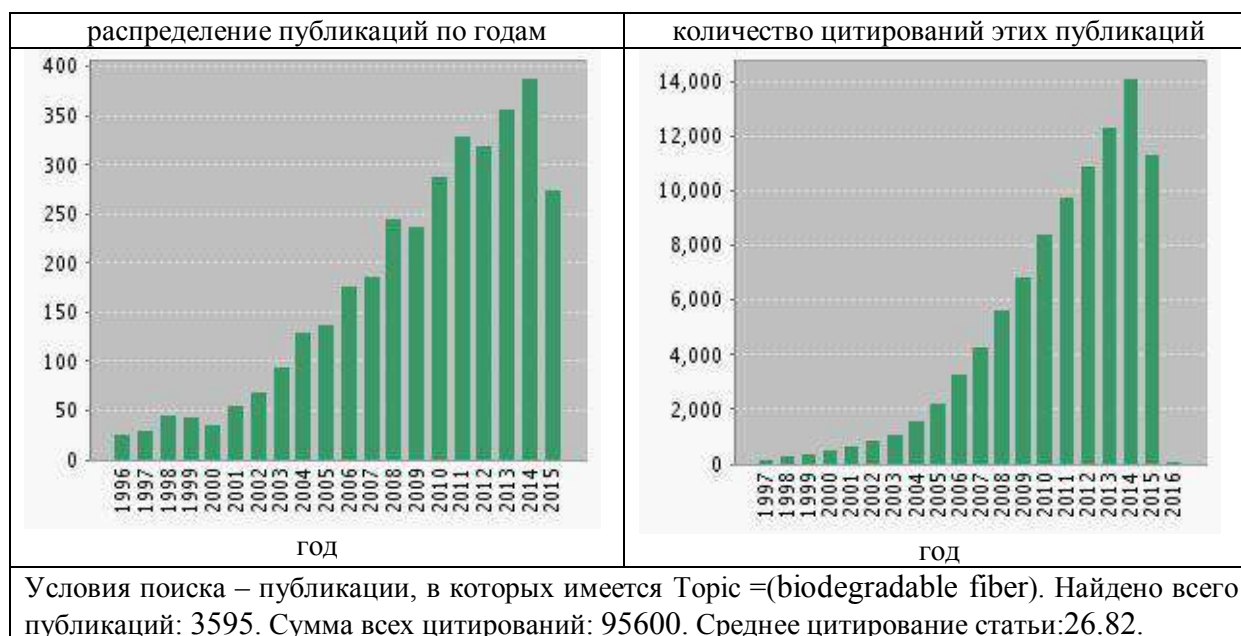


Рис. 2. Количество публикаций и их цитирование по данным на 21 ноября 2015 года в базе данных Web of Science. Условия поиска (topic = biodegradable fiber)

Этот факт в большой степени связан с развитием инновационной технологии получения волокон – электроформования, которое можно осуществить из растворов и расплавов биodeградируемых полимеров, что обеспечило возможность формирования воспроизводимых структур трехмерных матриц для тканевой инженерии из ультратонких и наноразмерных волокон.

Разнообразие областей применения биodeградируемых материалов определяет направление исследований полимеров в химии, физико-химии и технологии с нужным комплексом свойств. Наибольшее внимание уделяется поиску новых природных биоразлагаемых полимеров и способов их выделения, проблемам синтеза и модификации биоразлагаемых полимеров, разработке методов получения современных высокоэффективных материалов для медицины и других областей использования.

Настоящее издание представляет собой вторую часть монографии «Волокнистые и пленочные материалы для медицины и биотехнологии», которая в значительной степени посвящена новым разработкам в области высокопористых материалов на основе биodeградируемых полимеров и инновационным способам их получения. Целью монографии является анализ современных научных и научно-технических разработок в области получения, модификации, изучения свойств и областей использования волокнистых и пленочных материалов из природных полимеров, а также биodeградируемых полимеров микробного происхождения или получаемых синтетическим путем, выполненных в последние десятилетия в России и за рубежом, в том числе авторами настоящей монографии. Основное внимание уделено материалам на основе хитозана и полигидроксиалканоев, как наиболее перспективных полимеров для создания материалов медико-биологического назначения.

Монография ориентирована на специалистов, работающих в области исследования биополимеров и разработки полимерных материалов медико-биологического назначения. Кроме того, она будет полезна студентам, магистрантам и аспирантам, обучающимся по направлению «Химическая технология» и специализирующимся в области переработки полимеров, создания материалов медико-биологического назначения, технологии биологически активных соединений, а также специалистам в области медицины и биотехнологии.

1. БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПОЛИМЕРЫ

Способность материала сохранять целостность и неизменные свойства в процессе эксплуатации является необходимым условием для большинства областей, в которых успешно применяются полимеры. Однако уже очевидно, что широкое использование полимерных материалов привело к появлению важнейшей проблемы, вызванной необходимостью утилизации отходов, что является весьма проблематичным, так как используемые в промышленных масштабах полимеры не способны ассимилироваться окружающей средой.

Чтобы не накапливаться в природе, рассеянные полимерные отходы, в том числе отходы полимерных упаковочных материалов, под воздействием внешней среды (микроорганизмы, свет, вода, тепло и другие факторы), должны разрушаться. Среди перечисленных факторов биоразрушение полимерных отходов является наиболее надежным, быстрым и экологически безопасным способом утилизации [7,8]. Именно способность биополимеров, таких как целлюлоза, разлагаться под действием атмосферных условий и микроорганизмов вызывает интерес к ним как к материалам для упаковки (бумага, картон), однако, другие свойства полисахаридов: гидрофильность и низкая прочность, особенно в мокром состоянии ограничивает их использование.

Принципиально новые возможности открывает использование биоразрушаемых материалов в медицине – хирургические нити, перевязочные средства, лекарственные препараты пролонгированного действия, изделия для заместительной хирургии, покрытия на раны и ожоги, пленочные материалы для стоматологии и хирургии, зажимы, винты и штифты для сращения костей при остеосинтезе. При использовании полимеров в медицине, в областях, связанных с эндохирургией, в целях временного замещения тех или иных тканей организма на период лечения и последующего роста здоровых клеток ферментативный гидролиз является практически единственным способом деструкции полимера, выполнившего свою физиологическую функцию. Фрагменты полимерной цепи захватываются клетками ретикуло-эндотемальной системы и в результате различных видов эндоцитоза, в ходе которого происходит их биодеструкция до более легких и даже низкомолекулярных фрагментов, после чего низкомолекулярные продукты гидролиза полимеров выводятся из организма в результате почечной фильтрации [9,10].

Спектр задач, в решении которых может помочь создание новых полимерных материалов, очень широк. Учитывая объемы используемых упаковочных материалов замена традиционно используемых полимеров на биodeградируемые может дать существенный эффект в области снижения нагрузки на окружающую среду, необходимости создания новых свалок, снизится вероятность распространения инфекционных заболеваний. При

применении в медицине полимеров, способных к биодеструкции, снимается необходимость повторных операций для удаления временных эндопротезов и шовных нитей, сокращается срок нахождения больного в стационаре, открываются возможности создания новых лекарственных форм, обеспечивающих медленное, контролируемое поступление лекарственного вещества в организм, при этом снижается эффект привыкания к препарату и расход дорогостоящих препаратов на курс лечения, уменьшается риск побочных эффектов.

В зависимости от области применения биodeградируемых материалов требования, предъявляемые к ним, могут сильно отличаться. Основные показатели свойств биodeградируемых материалов: скорость биорассасывания, физико-механические свойства, температура плавления (для кристаллизующихся полимеров) и стеклования связаны с молекулярно-массовыми и структурными характеристиками. Сохранение необходимой механической прочности в течение определенного времени важно как для изделий выполняющих несущую функцию, например, штифтов, винтов и т.д. так и для изделий, способствующих сращиванию тканей, например, шовного материала, однако необходимые сроки сохранения механической прочности для этих двух изделий различны. Биodeградируемые материалы для упаковок пищевых продуктов или корпусов оборудования должны иметь максимальные сроки рассасывания на воздухе и быстро ассимилировать при повышенной влажности в почве. Направление применения биodeградируемых материалов определяет применение полимеров с нужным комплексом свойств, важнейшими из которых являются скорость деструкции в организме и окружающей среде, скорость потери массы, прочности и т.д. Эти свойства биodeградируемых полимеров определяются, прежде всего особенностями строения полимерной цепи.

1.1. Особенности строения биodeградируемых полимеров

Все природные полимеры - высокомолекулярные соединения животного, растительного и микробиологического происхождения, подвержены гидролитической деструкции, катализируемой ферментами, входящими в состав, живых организмов, то есть являются биodeградируемыми полимерами. Обычно природные полимеры называют биополимерами, однако, в настоящее время понятие биополимер – это многоплановое понятие. И если в середине прошлого века к биополимерам относили, в основном, только белки и нуклеиновые кислоты, то сейчас в литературе и интернет-ресурсах порой ставится знак равенства между биополимерами и биodeградируемыми полимерами. С такой трактовкой понятия «биополимер» трудно согласиться, так как далеко не все биodeградируемые полимеры имеют природное происхождение, а приставка «био-» относится именно к происхождению полимера. В настоящей монографии под биополимерами

авторы подразумевают полимеры природного происхождения, синтезируемые эукариотными и прокариотными организмами.

В отличие от биополимеров большинство синтетических полимеров (полипропилен, полиэтилен, поливиниловый спирт, поливинилхлорид, политетрафторэтилен и др.) устойчивы к биодеструкции. В некоторых гетероцепных полимерах мономерные звенья соединены связями, способными разрушаться в результате различных процессов, чаще всего под действием гидролитической деструкции, ускоряемой каталитическим действием. Биodeградируемые полимеры отличаются от остальных синтетических полимеров возможностью разложения путем химического, физического или биологического воздействия.

Гидролитическая устойчивость ковалентных связей зависит от характера связи, ее пространственной конформации и т. п. По устойчивости ковалентные связи условно делят на 4 группы [9]:

- 1) лабильные связи, которые медленно гидролизуются без участия ферментов (альдиминовая, кетиминовая связи);
- 2) относительно лабильные связи, которые медленно гидролизуются без участия ферментов и быстро разрушаются гидролазами (сложноэфирная, карбонатная и иминоуретановая связи);
- 3) относительно стабильные связи, которые гидролизуются с заметной скоростью только ферментативно (уретановая, амидная, тиомочевинная и мочевинная связи);
- 4) стабильные связи, которые в физиологических условиях не гидролизуются (связи азот-азот, углерод-углерод, амидная и простая эфирная связи).

Для того, чтобы полимерный материал был стабилен в условиях получения и хранения, но быстро деструктировался в организме (то есть в присутствии ферментов и микроорганизмов) в полимерной цепи должны находиться связи 2-ой из перечисленных групп [9], способные к кислотному или щелочному гидролизу.

Таким образом, способность к биоразложению и натуральное происхождение – это не одно и то же. Биополимеры могут производиться по различным технологиям: как из сырья животного или растительного материала (восстанавливаемые ресурсы), так и на основе нефтехимических продуктов. Биоразлагаемыми являются не те материалы, которые получены из натурального сырья, а те, которые имеют соответствующее химическое строение. Нефть, например, может служить сырьем для полимерных изделий, которые подвержены биологическому разложению, то есть из углеродородного сырья также могут производиться биоразлагаемые материалы [11]. Например, полилактид: его получают как синтетическим способом – полимеризацией лактона, так и ферментативным брожением декстрозы, сахара или мальтозы, которые являются возобновляемым сырьем биологического происхождения.

В аналитическом обзоре [11] сделана попытка классификации биоразлагаемых полимеров по происхождению и источникам получения (рис. 3). Приведенная схема, с некоторыми оговорками в части терминологии, отражает многообразие полимеров, способных к гидролитической и ферментативной деструкции.

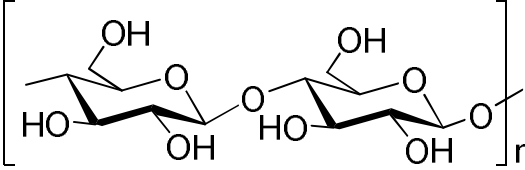
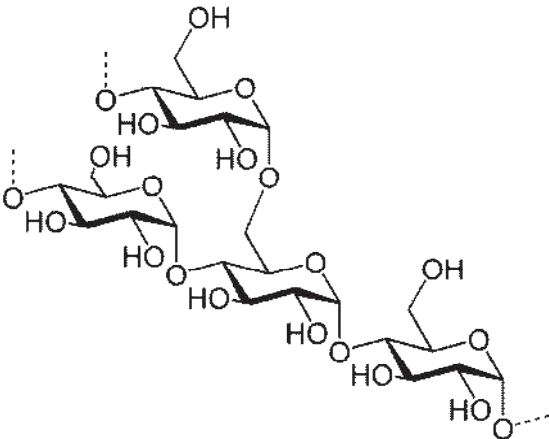
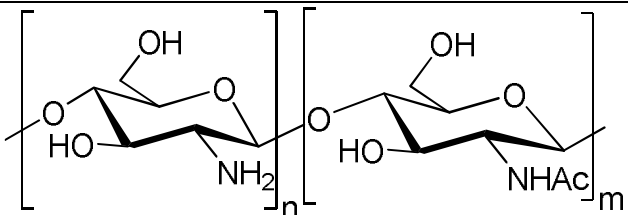
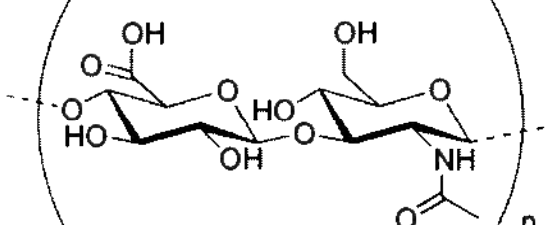
Рис. 3. Природные и синтетические биоразлагаемые полимеры [11]

Уникальный комплекс свойств полимеров природного происхождения, таких как биосовместимость, биоразлагаемость, низкая токсичность, обуславливает перспективы применения материалов на их основе в биотехнологии, медицине, фармацевтике и пищевой промышленности. Среди полисахаридов наибольшее применение в медицине нашел хитозан. Наличие атома азота придает этому полимеру специфические свойства: реакционную или ионообменную способность, рН-зависимую растворимость в воде, и различные виды биологической активности. Благодаря уникальным свойствам хитозан является объектом научных исследований и находит применение в пищевой и фармацевтической промышленности, для полу-

чения хемосорбционных материалов и материалов медико-биологического назначения [12].

Таблица 1

Строение полисахаридов.

Целлюлоза	
Крахмал	
Хитин ($m > n$) и хитозан ($n > m$)	
Гиалуроновая кислота	

Однако наибольшие перспективы для использования в медицине, особенно в эндохирургии имеют алифатические полиэфиры, содержащие сложноэфирные группы в основной цепи, такие как полилактид, полигликолид, полигидроксибутират и другие полигидроксиалканоаты. Существенным преимуществом таких материалов по сравнению с биодеструктируемыми полимерами природного происхождения являются их известный и предсказуемый состав, контролируемые сроки биодеструкции и сохранения эксплуатационных свойств. Для их синтеза используют широкий спектр экспериментальных методов, применяемых в химии полимеров, таких как поликонденсацию и полимеризацию циклов. Кроме того, именно биоразлагаемые сложные полиэфиры получают не только химическим, но

и микробиологическим способом. Структура наиболее распространенных биodeградируемых полиэфигов приведено в табл. 2.

Таблица 2

Биodeградируемые полиэфиры.

Полилактид	$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{C} - \text{O} \\ \\ \text{H}_2 \end{array} \right]_n$
Полигликолид	$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{C} - \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]_n$
Поликапролактон	$[-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{CO}-]_n$
Полигидроксиалканоаты	$\left[\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{O} - \text{C} - (\text{CH}_2)_m - \text{C} \\ \qquad \parallel \\ \text{R} \qquad \text{O} \end{array} \right]_n$
Полигидроксибутират	$\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H}_2 \\ \quad \\ \text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{C} \\ \qquad \parallel \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array} \right]_n$
Полигидроксивалериат	$\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H}_2 \\ \quad \\ \text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{C} \\ \qquad \parallel \\ \text{CH}_2 \quad \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]_n$

Учитывая предметную область монографии: полимерные материалы медико-биологического назначения, и современные тенденции в создании новых материалов для эндохирургии и тканевой инженерии, в монографии будут рассмотрены новые разработки, посвященные волокнистым и пленочным материалам на основе биополимера хитозана, а также природных и синтетических биodeградируемых полиэфигов.

1.2. Полисахариды хитин и хитозан

Хитин и хитозан являются линейными полисахаридами, состоящими из различного количества N-ацетил-2-амино-2-дезокси-D-глюкопиранозы (глюкозамин) и 2-амино-2-дезокси-D-глюкозы, находящимися в пиранозной форме и связанных 1-4 гликозидными связями (рис. 4). Хитин является вторым наиболее распространенным природным полимером после целлюлозы. В выделенном из природных источников хитине, как правило, со-

держится 5-10% остатков 2-амино-2-дезоксид-глюкозы. Дезацетилирование хитина обычно осуществляют в жестких щелочных условиях, при этом происходит частичная деполимеризация. Проведение дезацетилирования в мягких условиях (с помощью ферментов или при низких температурах) позволяет получать хитозан с высокой молекулярной массой. В настоящее время отсутствует общепринятое определение хитозана и хитина в зависимости от содержания N-ацетильных групп. Для удобства, эта условная граница может быть проведена по степени ацетилирования, которая в хитине составляет более 50%, а в хитозане менее 50%. Степень ацетилирования является одним из наиболее важных параметров, влияющих на свойства хитозана.

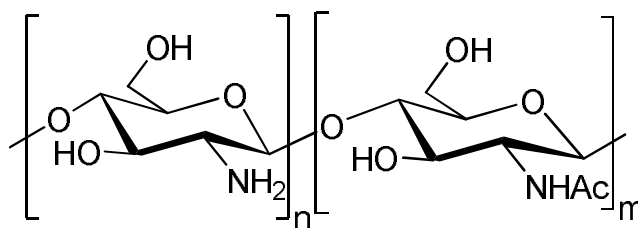


Рис. 4. Структура хитина ($m > n$) и хитозана ($n > m$)

Клеточные стенки некоторых грибов содержат как хитин, так и хитозан, который получается под действием хитиндеацетилаз. В настоящее время получение хитозана из этих источников не может конкурировать с общепринятой схемой получения хитозана. Однако, с появлением новых биотехнологий, этот метод будет использоваться в будущем. Учитывая эти данные хитозан можно считать истинным природным биополимером [13].

Хитин является структурным элементом наиболее древних и эволюционно устойчивых организмов. Он входит в состав экзоскелета и других органов гидробионтов: ракообразных (крабов, креветок, криля, лангустов, омаров, лобстеров, раков), кальмаров, морских губок, моллюсков, кораллов, медуз, водорослей, а также насекомых (мух, жуков, пчел, тараканов), грибов (высших и низших). Различные сырьевые источники отличаются не только содержанием в них хитина (% на сухое вещество): 6 – 30% в панцире ракообразных, 18 – 20% в биомассе мицелиальных грибов, 60 – 65% в покровных тканях тараканов, 40 – 50% - в подморе пчел, высших низших грибов, но и его структурой и свойствами [14]. Хитин ракообразных и диатомовых водорослей характеризуется повышенной степенью кристалличности, более высокой молекулярной массой и степенью ацетилирования, имеет удовлетворительные физико-механические и прочностные свойства, что делает его перспективным для изготовления пленок-покрытий, нитей, повязок-регенераторов кожи, оболочек для лекарств и т.д [14].

В основе получения хитозана лежит реакция отщепления от структурной единицы хитина – N-ацетил-D-глюкозамина – ацетильной группы или реакция дезацетилирования, глубину которой принято оценивать по вели-

чине степени ацетилирования – или по величине степени дезацетилирования.

На рис. 5 приведены структурные формулы целлюлозы и хитозана. Хитозан, имеющий свободную аминогруппу, обладающую существенно большей нуклеофильностью, чем гидроксильная группа целлюлозы и других полисахаридов, может подвергаться различным химическим модификациям с получением самых разнообразных продуктов и композитов.

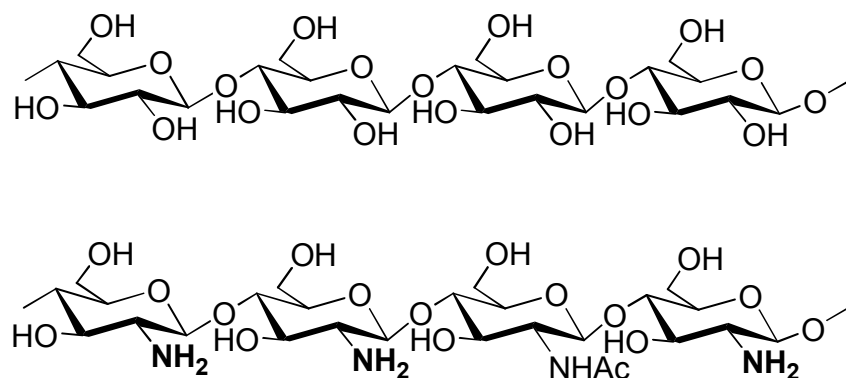


Рис. 5. Структура целлюлозы и хитозана

Большие запасы и разнообразие сырьевых источников, а также огромный научный потенциал, вкладываемый в разработку более рентабельных и экологически безопасных способов получения хитина и его модификаций, позволяет предположить, что этот природный полимер с успехом вытеснит синтетические аналоги в многочисленных областях использования и оправдает название «Полимер XXI века» [15].

1.3. Биodeградируемые полиэфиры

Основные полиэфиры, которые нашли широкое применение в медицине: полигликолиевая кислота (ПГК) или полигликолид, полимолочная кислота (ПМК) или полилактид, поли-ε-капролактон (ПКЛ), поли(1,4диоксан-2,3-дион)(полиэтиленоксалат), поли(1,3диоксан-2-он)(политриметиленкарбонат), полипарадиоксанон, полигидроксibuтират, и полигидроксивалериат.

Интерес к биodeградируемым полиэфирам в значительной степени обусловлен тем, что обладая биосовместимостью и биodeградабельностью, свойственными биополимерам, они, как и многотоннажные синтетические полимеры обладают термопластичностью и способны к переработке в изделия как из раствора, так и из расплава.

В табл. 3 приведены физико-химические свойства некоторых биodeградируемых полиэфиров.

Таблица 3

Свойства биоразлагаемых полиэфиров.

Полимер	ПГБ	Поли-(ε-капролактон)	Полилактид	Полигликолид
Формула элементарного звена	$\left[\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\overset{\text{H}_2}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} \right]_n$	$\left[-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{CO}- \right]_n$	$\left[\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{O} \right]_n$	$\left[\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\overset{\text{H}_2}{\text{C}}-\text{O} \right]_n$
ММ, кДа	300-1000	40-80	100-300	80-250
Т ст, С ⁰	15	-60	60	37-42
Т пл, С ⁰	175	63	190-195	225-230
Степень кристалличности, %	80-90	60-80	30-80	35-65
Плотность, кг/м ³	1250	1140	1250	1707
Растворители	Хлороформ Метиленхлорид Пропиленкарбонат Этиленкарбонат Дихлорметан Трихлорэтилен	Бензол Толуол Метиленхлорид Хлороформ СCl ₄ Тетрагидрофуран Циклогексанон Метилэтилкетон Диметилформамид Ацетон Этилацетат	Хлороформ Бензол Метиленхлорид Диоксан Бутилацетат	Гексафторизопропанол Гексафторацетона М-крезол

Как и для любого полимера, основополагающей характеристикой при оценке возможности переработки биоразрушаемых высокомолекулярных соединений является их способность переходить в вязкотекучее состояние посредством растворения или плавления. Спектр растворителей, которые можно использовать для переработки различных полиэфиров, достаточно широк. За исключением полигликолида, все полимеры растворимы в самых распространенных и недорогих растворителях.

Способность полимеров растворяться, а также химическая природа растворителей и свойства получаемых растворов, такие как стабильность, равновесность, вязкость и другие, являются важнейшими характеристиками. Аналогично растворимости, термопластичность определяет спектр возможных методов переработки полимеров. У большинства синтетических биодegradируемых полимеров температура разложения выше температуры

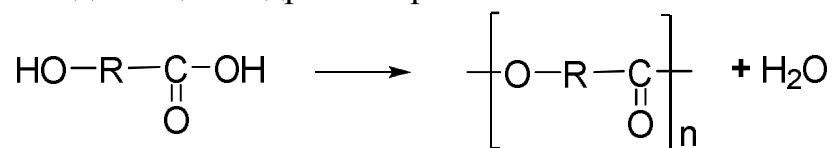
плавления, соответственно существует возможность получения из них расплавов.

Кроме того, значимой характеристикой для биополимеров является степень кристалличности, определяющая кинетику деструктивных процессов, в связи с различной скоростью диффузии влаги и других соединений в аморфных и кристаллических областях. В табл. 3 приведены различные физико-механические свойства полимеров. В дополнение к свойствам, указанным в таблице, следует отметить, что по таким показателям как модуль упругости и предел прочности при растяжении ПГБ превосходит полипропилен при удлинении 6% (ПП 400%). Кроме того, ПГБ оптически активен, обладает пьезоэлектрическими свойствами и низкой кислородопроницаемостью, устойчив к ультрафиолетовому излучению, что немаловажно при стерилизации [16].

Биоразлагаемые сложные полиэфиры возможно получить химическим (поликонденсация, полимеризация циклов) и микробиологическим методами путем синтеза полимеров или мономеров с помощью микроорганизмов [16, 17]. Наряду с гомополимерами особый интерес представляют сополимеры [18].

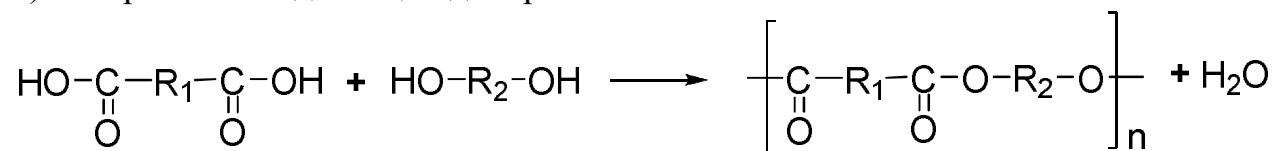
Поликонденсация может идти по двум схемам:

1) гомополиконденсация гидроксикарбоновых кислот:

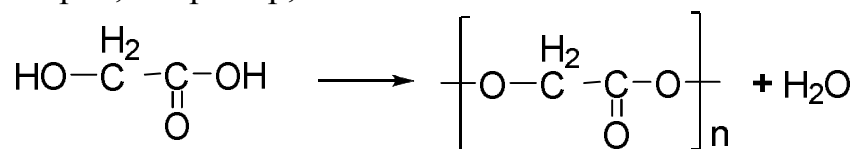


R = -CH₂-, -CH(CH₃)-

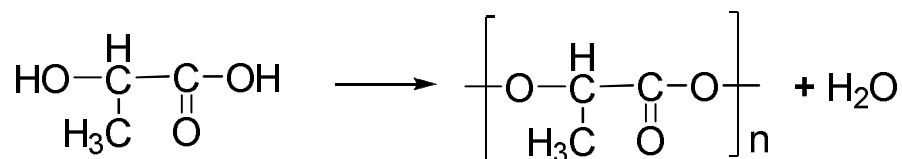
2) гетерополиконденсация дикарбоновых кислот и гликолей



Катализаторами поликонденсации являются соединения металлов. Методом гомополиконденсации можно получить высокомолекулярные соединения из мономеров, например, гликолевой кислоты:

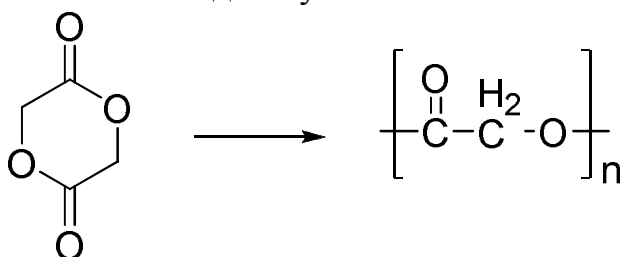


или молочной кислоты:

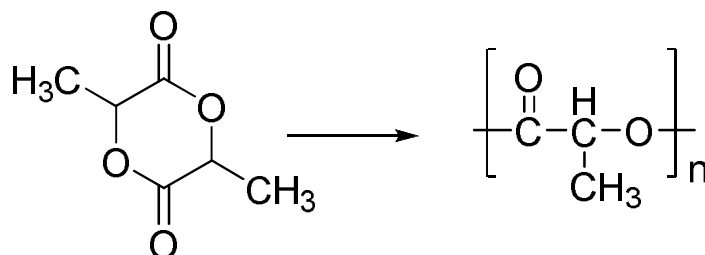


Однако в связи с равновесностью реакции гомополиконденсации, а также протеканием побочных реакций, полилактиды и полигликолиды наиболее распространенным методом получения биоразлагаемых сложных полиэфиров медицинского назначения является полимеризация циклических мономеров и их сополимеризация [2, 17, 18]. Основные мономеры используемые для создания биodeградируемых материалов - это гликолид, лактид, п-диоксанон, этиленоксалат, ε-капролактон. Дилактоны содержат в кольце две группировки COO. Наиболее востребованными для медицины лактонами и дилактонами являются дилактоны - гликолид, лактид и лактоны - парадииоксанон, ε-капролактон. Для получения полилактонов чаще всего используют дилактоны α-гидроксикислот [19].

Полигликолид получают катионной полимеризацией гликолида:



Полилактид получают полимеризацией оптически активного лактида:



Лактид получают вакуумной перегонкой молочной кислоты. Производство молочной кислоты – микробиологическим способом дешевле синтетического, так как бактерии синтезируют ее из доступных сахаров в технологически несложном процессе [6].

Присутствие метильной группы при углероде в полилактидах обуславливает их отличные от полигликолида химические, физические и механические свойства. Структура полилактида обуславливает существование оптических изомеров: L-полилактид, D-полилактид и D,L-полилактид, из которых наибольший интерес в коммерческом плане представляют L-полилактид и D,L-полилактид и их сополимеры. Из-за стерических эффектов, обусловленных наличием СН₃-групп, эфирная связь в полилактиде гидролитически более устойчива, чем в полигликолиде. При этом аморфный D,L-полилактид подвергается деструкции быстрее, чем L-полилактид [8].

Поли(ε-капролактон) — это полимер, относящийся к алифатическим сложным полиэфирам линейно-разветвленной структуры, производится из продуктов нефтехимического синтеза. Интерес к данному полимеру в ме-

дицинской сфере обусловлен прежде всего тем, что поликапролактон в определенные (более длительные, чем полилактид и полигликолид) сроки может разлагаться на безопасные для человеческого организма компоненты [20].

1.4. Полигидроксиалканоаты. Полигидроксибутират

При росте некоторых микроорганизмов на средах, содержащих питательные углеродные вещества и имеющих дефицит азота или фосфора, микробные клетки начинают синтезировать и накапливать полигидроалканоаты (ПГА), которые служат им резервом энергии и углерода. При изменении окружающей среды в случае голода микроорганизмы могут разлагать ПГА и использовать образующиеся продукты для питания. Это свойство бактерий используют для промышленного получения полигидроалканоатов. Основные структуры полигидроксиалканоатов можно иллюстрировать следующим образом [16]:

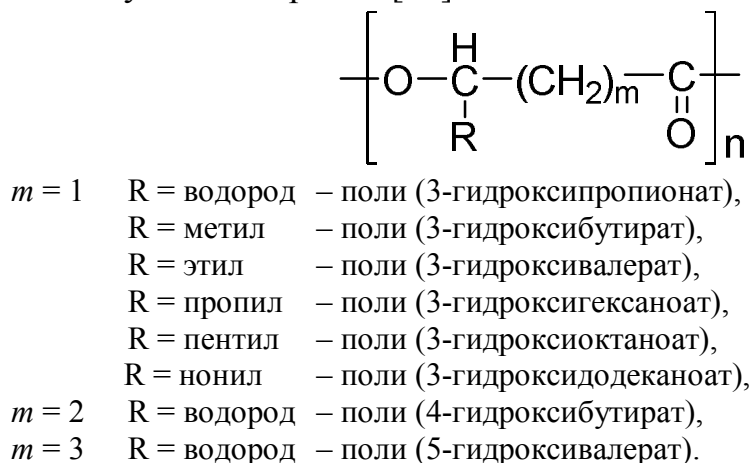
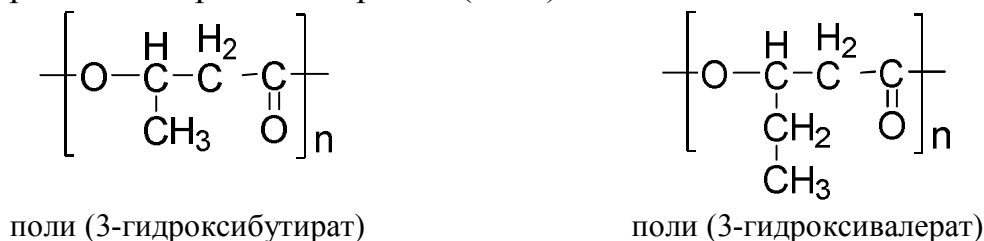


Рис. 6. Структура полигидроксиалканоатов [16]

Важнейшими из них являются полигидроксибутират (ПГБ) и его сополимер с полигидроксивалератом (ПГВ):



В противоположность полигликолидам, полилактидам или их сополимерам, поли(3-гидроксибутират) рассматривается, скорее, как умеренно резистентный материал по отношению к биodeградации в живом организме. Полигидроксиалканоаты по ряду физико-химических свойств сходны с широко применяемыми и выпускаемыми в огромных количествах

вах и не разрушающимися в природной среде синтетическими полимерами (полипропиленом, полиэтиленом). Помимо термопластичности, полигидроксиалканоаты обладают оптической активностью, антиоксидантными свойствами, пьезоэлектрическим эффектом и, что самое главное, они характеризуются биоразрушаемостью и биосовместимостью. Полигидроксиалканоаты чрезвычайно различаются между собой по структуре и свойствам (гибкости, кристалличности, температуре плавления и др.) в зависимости от таксономического положения и физиолого-биохимических свойств микроорганизмов-продуцентов, условий биосинтеза и типа углеродного субстрата. Свойства ПГА (молекулярный вес, кристалличность, механическая прочность и разрушаемость) могут существенно варьироваться в зависимости от условий биосинтеза и базовой структуры материала. Возможность получения на основе ПГА композитов с различными природными и синтетическими материалами, позволяющая направленно изменять их структуру, состав и, следовательно, базовые свойства материала – пластичность, механическую прочность, температурные и другие характеристики, еще более усиливает привлекательность ПГА и расширяет возможные сферы применения [21].

Первым среди выделенных и наиболее полно к настоящему моменту охарактеризованным полиоксиалканоатом является полигидроксibuтират (ПГБ) или другое его название: полиоксибутират. Полиоксибутират ($C_4H_6O_2$) является гомополимером D(-)-3- β -оксимасляной кислоты и представляет собой изотактический полиэфир с регулярными, повторяющимися единицами ($C_4H_6O_2$). В отличие от сложных синтетических полиэфиров, полигидроксibuтират – это стереорегулярный оптически активный полимер, который образует спирали в растворе и кристаллизуется в сферолиты. Молекулярная масса ПГБ может составлять от нескольких сотен до миллионов Да. Растворяется полимер в хлороформе, трихлорэтилене, дихлорметане, диметилформамиде, этилацетатом, камфаре, ледяной уксусной кислоте, 0.5 М феноле и 1М растворе едкого натра. Полигидроксиалканоаты относительно сложны для переработки из-за их хрупкости и нестойкости расплавов к термической деградации. Вследствие этого их переработку чаще всего проводят из растворов [22].

Биосовместимость ПГА основывается на том, что мономер, образующий данный полимер, β -оксимасляная кислота, является естественным продуктом обмена высших животных и человека и присутствует в крови последних. Таким образом, ценные медико-биологические свойства полигидроксиалканоатов, прежде всего биосовместимость и биоразрушаемость, разнообразие состава и в силу этого варибельность физико-химических и технологических свойств, возможность получения различными биотехнологическими методами и переработки в специальные изделия медицинского назначения определяют широту и разнообразие реальных и потенциальных возможностей биомедицинского использования [21].

2. БИОДЕГРАДАЦИЯ ПОЛИМЕРОВ

С точки зрения биоматериаловедения деградация — поведение разлагающегося полимера связанное с изменениями в его молекулярной структуре, геометрии и изменениями его механических свойств. Согласно этим представлениям деградацию следует делить на 3 этапа [23]. Первый этап называется «квази-стабильный», он продолжается до тех пор, пока вес, форма образца, механические свойства и структурная целостность остаются постоянными. Между тем, средняя ММ полимера начинает уменьшаться. Второй этап - стадия "потери прочности", он начинается, когда модуль упругости материала уменьшается, а потеря веса и структурные изменения пока незначительны. Этот этап заканчивается, когда на третьем этапе под названием "нарушение структуры" начинается значительная потеря веса до полного исчезновения материала. При использовании деградируемого материала в качестве фиксирующего устройства, важно, чтобы он сохранял свои механические свойства, пока кость не зажила (Временной эквивалент стадии 1). Кроме того, последующие потери механических свойств должны быть достаточно медленными, чтобы позволить новой кости выстоять и выдерживать увеличение нагрузки (этап 2). Знание механизма деградации необходимо для создания имплантатов определенного назначения и с заданными свойствами.

2.1. Биоразложение: основные понятия и определения

Биоразлагаемыми или биodeградируемыми называют полимеры, способные полностью деструктировать в окружающей среде или живом организме без образования каких-либо токсичных продуктов. Биоразлагаемый полимер - полимер, в котором разложение вызвано биологической системой. Биологическая система может иметь разные уровни организации: отдельные клетки, бактерии, биологические жидкости живых организмов, микроорганизмы, обитающие в почве, грибы и т.п.

Биорассасывающимся называют полимер, который может ассимилироваться биологической системой. Термин «биорассасывающийся» был введен для соединений, чье разложение и полное выведение из организма естественным путём было доказано. Рассасывающиеся полимерные продукты удаляются через природные пути или с помощью простой фильтрации или после их метаболизма. Концепция биоресорбации отражает полную ликвидацию инородных материалов и любых побочных продуктов (низкомолекулярных соединений). Таким образом, биоразлагаемый полимер не обязательно саморассасывающийся. Наконец, материал является саморассасывающимся, если он может раствориться в жидкости организма без расщепления молекул. Затем материал выводится из организма. Биоре-

зорбция влечёт за собой полное устранение вещества без активных остаточных метаболитов (без побочных эффектов) [6-10].

2.2. Механизм деградации полимеров

Гидролиз является наиболее частым механизмом деструкции полимеров в биологической среде. Он является основным механизмом деградации для полиэфиров. Гидролиз сложноэфирной связи ускоряется гидролитическими ферментами, которые присутствуют в животных и растительных клетках. Поэтому скорость деградации полимера в условиях щелочного или кислотного гидролиза существенно ниже, чем в почве или живом организме (*in vivo*). При использовании полимеров в медицине, в областях, связанных с эндохирургией, в целях временного замещения тех или иных тканей организма на период лечения и последующего роста здоровых клеток ферментативный гидролиз является практически единственным способом деструкции полимера, выполнившего свою физиологическую функцию. Фрагменты полимерной цепи захватываются клетками ретикуло-эндотемальной системы и других органов в результате различных видов эндоцитоза, в ходе которого происходит их биодеструкция до более легких и даже низкомолекулярных фрагментов, после чего низкомолекулярные продукты гидролиза полимеров выводятся из организма в результате почечной фильтрации [8].

Резорбция полимерного материала в организме протекает клеточным путем и связана, в основном, с макрофагами, осуществляющими фагоцитоз мельчайших частиц полимера, и гидролитическими процессами вызывающими его лизис. «Доля» клеточного компонента биодеструкции обычно тем более выражена, чем больше развита поверхность полимера, например, у перисто-губчатых имплантатов, или на поздних этапах деструкции полимеров, когда поверхность имплантата увеличивается за счет эрозии [24].

В процессе взаимодействия с живым организмом материал, проходит пять основных стадий деструкции, которые могут быть как последовательными, так и параллельными [6,7]:

1. Гидролиз имплантата начинается с момента помещения материала в живой организм, где и происходит абсорбция им воды из окружающей среды. В зависимости от массы и размеров поверхности имплантата достижение равновесной концентрации воды в материале в процессе диффузии занимает от нескольких дней до нескольких месяцев. Гидролиз аморфных сегментов происходит быстрее, чем кристаллических. В трехмерной полимерной матрице вода проникает глубоко во внутренние области, приводя к частичной деструкции полимера.

2. Вторая стадия включает деполимеризацию, т.е. химическое расщепление полимерного скелета по ковалентным связям в результате воздействия воды. Это приводит к снижению средней молекулярной массы и

прочности полимерного материала. Потеря прочности зависит от многих факторов, таких как объем имплантата, площадь его поверхности, химическая и надмолекулярная структура (степень кристалличности) полимера, pH окружающей среды, методы стерилизации материала и т.д.

3. Эта стадия деструкции состоит в разрушении полимерного материала из-за уменьшения сил когезии в полимере и его распада на отдельные низкомолекулярные фрагменты. При этом размеры имплантата заметно уменьшаются.

4. Дальнейшее развитие гидролитических процессов приводит к образованию мономерных анионов (например, лактатов и гликолатов), растворимых в межклеточной жидкости. Некоторые исследования показывают, что эти процессы в полимерных материалах продолжаются от 20 месяцев до 5 лет.

5. На заключительной стадии в процессе выведения продуктов деструкции из организма происходит дальнейшее разложение мономерных остатков с образованием CO_2 и воды.

Процессы гидролитической деструкции с разрывом основной цепи и образованием водорастворимых продуктов приводят к эрозии материала (рис.7) [25]. Следует отметить, что деструкция является химическим процессом, в то время как эрозия – физическим. Эрозию полимеров разделяют на объемную и поверхностную. При объемной эрозии ее скорость зависит от полной массы материала и, обычно, уменьшается по мере расходования последнего. В случае поверхностной эрозии материал расходуется с поверхности, и скорость эрозии прямо пропорциональна площади поверхности. Таким образом, например, для тонких пластин, которые при утоньшении сохраняют площадь поверхности неизменной, скорость эрозии останется постоянной до полного исчезновения материала. В общем случае, поверхностная эрозия полимеров гораздо проще поддается контролю, и скорость разложения может быть управляема за счет изменения не только химических свойств материала, но также формы и размеров изделия. Последнее является весьма существенным фактором при медицинском применении материала, когда легко контролируемая поверхностная эрозия позволяет контролировать скорость высвобождения препарата и препятствует его преждевременному разложению *in vivo* [26] .

Следует отметить еще одну важную особенность синтетических биодеградируемых полимеров, связанную с механизмом ферментативного гидролиза. В основе высокой эффективности каталитического действия ферментов лежит их исключительная специфичность. Поэтому строение полимерной цепи синтетического полимера должно обеспечить ему свойство субстрата для того или иного фермента. Чем в большей степени строение соседних со сложноэфирной связью групп будет комплементарно структуре активного центра данного фермента, тем быстрее произойдет деструкция. Это делает химическое строение полиэфиров одним из наибо-

лее важных факторов, на который обращено особое внимание при синтезе биodeградируемых полимеров[7].

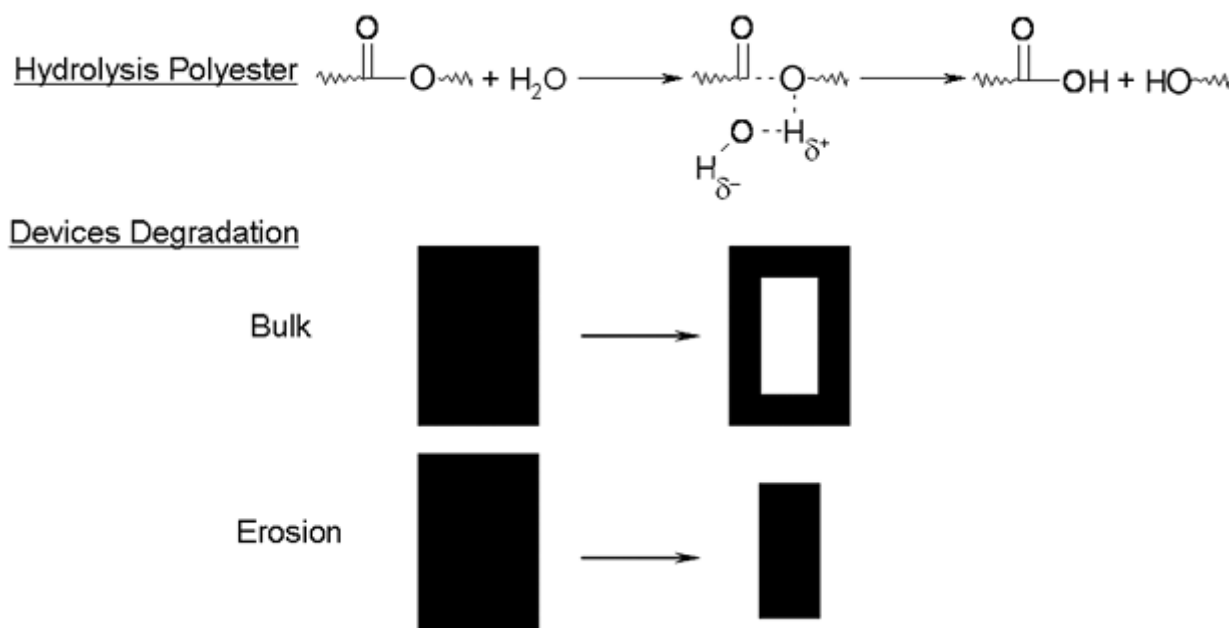


Рис. 7. Схема механизма гидролиза полиэфиров и объемной (bulk) и поверхностной эрозии (errision) полимерного материала в процессе его деградации [25]

Для изучения процесса деградации биоматериала процесс гидролиза проводят в модельных условиях (*in vitro*) – в водном растворе различных ферментов, чаще всего лизоцима, или вовсе в отсутствии биокатализаторов - в водных буферных растворах при определенном pH [6].

В среде буферного раствора процесс потери массы образцом идет в три стадии:

- 1) молекулярная масса падает быстро с низкой потерей массы образца;
- 2) потеря молекулярной массы идет параллельно с уменьшением массы образца;
- 3) тотальная потеря массы (около 50% полимера конвертируется в мономер); при этом гидролиз растворимых олигомеров протекает вплоть до полного превращения в соответствующие кислоты (молочную, гликолевую, изомасляную и т.п.).

Как правило, о механизме деструкции полимера (случайном или концевом) судят по увеличению концентрации концевых группировок. Если эти группы присутствуют в большом количестве, то делают вывод о концевом механизме, если их количество незначительно, то считают, что деградация идет по случайному механизму [6].

Гидролитическая деструкция полиэфиров зависит, как от их молекулярной массы или химического строения, так и от наличия аморфных и кристаллических областей, а также гидрофобно-гидрофильного баланса.

Более того, увеличение содержания воды в полимере и уменьшение температуры стеклования вследствие уменьшения молекулярной массы облегчает деструкцию полимера. Рассмотрим влияние некоторых из этих факторов [22-28].

Состав полимера. Строение мономеров, из которых состоит биodeградируемый полимер, влияет на устойчивость гидролизующих связей. Например, полигликолид - соединение из повторяющихся звеньев гликолевой кислоты деградирует быстрее, чем поликапролактон, состоящий из мономерных единиц капроновой кислоты.

Молекулярная масса полимера (ММ). Длина полимерной цепи влияет на скорость разложения. Очевидно, что чем длиннее цепь полимера (высокая ММ), тем больше гидролитических разрывов цепи необходимо для получения низкомолекулярных продуктов, которые способны диффундировать из материала. Поэтому высокая ММ снижает скорость разложения полимера. Появление разветвлений в макромолекулах, которые как правило уменьшают способность полимеров к кристаллизации, повышает их биоразлагаемость.

Кристалличность. Кристалличность является мерой организации, компактности и взаимодействий в материале. Хотя полимер и не может быть на 100% кристаллическим, частично кристаллические полимеры хорошо организованы на молекулярном уровне за счет многочисленных меж- и внутримолекулярных связей (например, водородных связей). В аморфном полимере, напротив, расположение макромолекул не имеет дальнего порядка и области с более и менее плотной упаковкой чередуются в виде кластеров. Таким образом, небольшие молекулы, такие как вода могут легче диффундировать в аморфных полимерах, чем в кристаллических полимерных материалах. Следствием этого является то, что аморфные полимеры гидролизуются быстрее, чем содержащие кристаллическую фазу.

Наличие примесей, наполнителей, пластификаторов и лекарственных добавок могут влиять на гидролиз полимеров путем изменения степени кристалличности. Кроме того, они могут также играть важную роль в деградации полимера, вызывая реакции окисления. Окисление - другой механизм деструкции полимеров. Это становится важным, главным образом, при рассмотрении условий хранения устройств и их стерилизации, так как окисление может происходить при воздействии света (УФ-излучение) и излучения высокой энергии процессов стерилизации (γ -излучение). Наконец, окисление полимера может также осуществляться ферментами.

Ферментативный гидролиз играет разную роль при биodeградации полимеров различного строения. Ферментативная деградация представляет собой биокаталитический процесс под действием протеолитических и гликолитических ферментов. Макромолекулы, присутствующие в тканях человека такие как коллаген, фибриноген и гиалуроновая кислота, *воспри-*

имчивы к ферментативному расщеплению в естественных условиях. Синтетические полимеры могут также деградировать ферментативно под действием ферментов, выпущенных фагоцитами, макрофагами и нейтрофилами, присутствующими травмированных тканях и стремящимися переварить инородный имплантированный материал. Это естественная реакция живых тканей, на чужеродный материал. Она происходит всегда, даже в самом благоприятном случае (на биосовместимый материал) при внедрении инородного тела [6,8,10].

3. ВОЛОКНИСТЫЕ И ПЛЕНОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИЭФИРОВ

Волокна и пленки как важнейшие физические формы полимеров имеют большое практическое значение при создании изделий и материалов медицинского назначения. Принципиальное отличие волокон от монолитных полимерных материалов – их дискретность. Волокнистые материалы состоят из большого числа одиночных волокон, связанных между собой силами трения или путем склеивания, переплетения, вследствие чего внешние усилия перераспределяются между отдельными волокнами, что придает способность выдерживать высокие нагрузки, а также формировать пористые 2-d и 3-d-структуры.

Можно выделить основные направления использования в медицине биodeградируемых волокнистых и пленочных материалов. Это материалы, предназначенные для введения в организм: внутренние протезы и искусственные органы, хирургические шовные материалы, а также материалы, используемые в технологии лекарственных форм. 2-я группа – материалы, контактирующие с тканями организма и биологическими жидкостями: перевязочные материалы, волокнистые биосорбенты, лечебные покрытия и биологически активные пленки.

Волокнистые и пленочные материалы получают путем переработки из растворов или расплавов синтетических и природных пленко- и волокнообразующих биodeградируемых полимеров или путем модифицирования уже имеющихся волокнистых материалов.

Большие возможности для широкого регулирования скорости биоразложения материалов медицинского назначения создает использование биodeградируемых полиэфиров полилактида, полигликолида, сополимеров лактида и гликолида, полигидроксibuтирата.

3.1 Хирургические шовные нити из полигликолида, полилактида и сополимеров на их основе

Биodeградируемый шовный материал должен надежно удерживать ткани и иметь достаточную эластичность, быть абсолютно безвредными

для организма и не вызывать негативных тканевых и системных реакций, постепенно резорбироваться со скоростью, адекватной кинетике восстановления тканей; при этом нетоксичные продукты деструкции материала должны легко элиминировать из зоны имплантации. Поиск биосовместимых резорбируемых материалов для нанесения полимерных покрытий на синтетические шовные нити и разработка полностью резорбируемых хирургических нитей являются перспективными направлениями современных научных исследований.

Среди хирургических нитей, пригодных для ушивания тканей и органов широкое распространение получили материалы - на основе полигликолида и его сополимеров, которые получают путем полимеризации и сополимеризации шестичленного дилактона гликолида. Главным достоинством хирургических нитей на основе синтетических полилактонов по сравнению с биодеструктируемыми шовными материалами природного происхождения (хирургический кетгут) являются известный состав, а также предсказуемые и контролируемые сроки рассасывания. Кроме того, полигликолидные нити не вызывают при биодеструкции какой-либо иммунной реакции организма, разрушаясь путем гидролиза.

Полигликолидные нити отличает высокая прочность, приближающаяся к наиболее прочным полиэфирным волокнам. Они удобны в эксплуатации, по сравнению с кетгутом, не слипаются, легко стерилизуются. Существенным преимуществом по сравнению с кетгутом является также более длительное сохранение прочности в течение критического периода заживления раны (7 - 11 дней). Недостатком гомополимера гликолида является высокая жесткость, что обуславливает малую эластичность нитей на его основе. В виде монофиламентов они могут быть использованы только при малых диаметрах (15 - 25 μ), применяемых, главным образом, в офтальмологии и микрохирургии [29]. Свойства шовного материала можно регулировать за счет использования сополимеров лактида и гликолида различного состава.

В патенте [30] хирургические нити изготавливали из сополимера гликолида с лактидом, с содержанием лактида порядка 10%. Так как гликолидные нити достаточно жесткие, лактид, используемый в качестве добавки, улучшает эластичность нитей и увеличивает сроки рассасывания их в живом организме. Полимеризацию вели при температуре 200⁰С в течение пяти часов, пока вязкость не достигла 1,4 дл/г в 0,1% концентрации гексаизопропанола при 25⁰С. В качестве катализатора использовали октаат олова. Полученные нити характеризовались следующими параметрами:

- температура стеклования – 55⁰С;
- температура плавления – 217⁰С;
- температура размягчения – 196 - 199 ⁰С;
- температура текучести – 206 - 207 ⁰С;
- прочность при растяжении – 49,23 кг/мм².

Однако, несмотря на несомненные преимущества этих нитей, сроки полной потери ими прочности недостаточны для заживления большинства медленно заживающих ран. При этом, использование мультифиламентных нитей не только усложняет технологию их получения, но и увеличивает реакцию тканей организма на инородное тело по сравнению с монофиламентной нитью, имеющей более низкую капиллярность.

В работе [31] разработаны новые биодеструктируемые синтетические нити на основе шестичленного гетероцикла *n*-диоксанона, полимеры которого можно рассматривать как чередующийся сополимер гликолевой кислоты и этиленгликоля. Для нитей *n*-диоксанона характерна большая стойкость к биодеструкции по сравнению с полигликолидными. При этом, такие нити отличаются высокой гибкостью, позволяющей использовать их в виде монофиламентов любых диаметров. Как и полигликолидные, они вызывают минимальную реакцию тканей и при биодеструкции образуют нормальные метаболиты организма - CO₂ и H₂O.

Хирургические нити, изготовленные из *n*-диоксанона имели следующие характеристики [30]:

- модуль Юнга – менее 421,8 кг/мм²;
- температура стеклования $t_{ст} = -16^{\circ}\text{C}$;
- температура плавления $t_{пл} = 110^{\circ}\text{C}$;
- кристалличность 37%;
- удлинение 99,4%;
- прочность при растяжении 25,73 кг/мм².

В нашей стране одним из ведущих производителей рассасывающихся хирургических нитей является предприятие «Линтекс», которое выпускает ассортимент полигликолидных нитей с различными сроками рассасывания [32].

В обзоре [33] описаны основные типы производимых в настоящее время хирургических нитей на основе полимеров гликолида, его сополимеров с лактидом и оксикарбоновых кислот. В соответствии с хронологией выпуска это нити на основе полимеров оксикарбоновых кислот – Дексон (Dexon фирмы DavisandGeck – 1968 г.) из полигликолида (ПГ) и Викрил (Vicryl фирмы Ethicon – 1972 г.) из сополимера гликолевой и молочной кислот в соотношении 9:1 (полилактин – ПГА 910).

Нить Дексон имеет микрофибрилярную структуру с периодическим чередованием кристаллических (до 80%) и аморфных участков. Сорбция воды, локализирующейся в начале в аморфных областях, при 37⁰С происходит за несколько минут [33].

При введении в ПГ звеньев лактида повышается гидрофобность полимера и снижается его кристалличность [34], а варьированием соотношения гликолида и лактида в сополимере можно в достаточно широком диапазоне регулировать сроки рассасывания. Первое из этих явлений приводит к снижению набухания и, соответственно, небольшому увеличению

срока сохранения прочности (на 21 сутки у Дексона сохранение прочности 35%, у - Викрила 40%). Одновременно уменьшение кристалличности приводит к сближению сроков потери прочности и полного распада (срок рассасывания у Викрила 56-70 суток, у Дексона – 60-90 суток).

Дексон и Викрил имеют плетеную структуру, так как из-за жесткости полимеров невозможно получать мононити с хорошими манипуляционными свойствами (мононити производят только для микрохирургии и офтальмологии диаметром 20-40 мкм). Для снижения фитильности и пиллящего эффекта при прохождении через ткани Викрил имеет рассасывающееся покрытие. С такой же целью на Дексон наносят покрытие из сополимера гликолида и ϵ -капролактона – Дексон II [33].

Рассасывающиеся мононити сначала (1980 г.) получили из полидиоксанона – ПДС (PDSII - Ethicon), модуль Юнга у которого в 4 раза ниже чем у ПГ и ПГЛ [33]. Поведение этих нитей в организме похоже на поведение Дексона и Викрила, а скорость распада их меньше.

В качестве сомономеров в различных сочетаниях и соотношениях были использованы гликолевая и молочная кислоты, *n*-диоксанон, ϵ -капролактон, триметиленкарбонат. Варьировался и состав полимерного покрытия (чаще всего использовали полиглактин 370 или поликапролактон в смеси со стеаратом кальция).

Ассортимент шовных нитей можно сгруппировать по срокам рассасывания – быстро-, средне-, и длительнорассасывающиеся, а также по структуре - плетеные и мононити. Свойства современных рассасывающихся шовных материалов представлены в табл. 4.

Таблица 4

Современные рассасывающиеся хирургические нити [33]

№ п/п	Шовный материал	Фирма, страна	Структура	Сохранение прочности на 14 сутки, %	Сроки рассасывания, сутки
Быстрорассасывающиеся					
1	Викрил-Рапид Vicryl Rapid	Ethicon (США)	Плетеная с покрытием	0	40-42
2	ПГА-Резоквик PGA-Resoquick	Resorba (Германия)	Плетеная с покрытием	10-15	40-42
3	Сафил-Квик Safil-Quick	B.Braun (Германия)	Плетеная с покрытием	0	40-42
4	ПГА-рапид	ООО «Линтекс», РФ	Плетеная с покрытием	10-15	35-40
5	Трисорб Рапид Trisorb Rapid	Samyang, Корея	Плетеная с покрытием	0	40-42
6	Мепфил-Квик Mepfil-Quick	Meta Biomed, Корея	Плетеная с покрытием	0	40-42
7	Капросин	Тусо	Мононить	15-20	50-56

	Caprosyn				
Рассасывающиеся в средние сроки					
8	Дексон С Dexon S	Tyco	Плетеная	55-65	60-90
9	Дексон II Dexon II	Tyco	Плетеная с покрытием	55-65	60-90
10	Викрил Vicryl	Ethicon	Плетеная с покрытием	60-65	56-70
11	Полисорб Polisorb	Tyco	Плетеная с покрытием	60-65	50-70
12	ПГА-Ресорба PGA-Resorba	Resorba	Плетеная с покрытием	50-55	70-90
13	Сафил Safil	B.Braun	Плетеная с покрытием	50-55	60-90
14	Трисорб Trisorb	Samyang	Плетеная с покрытием	60-65	70-90
15	Мепфил Mepfil	Meta Biomed	Плетеная с покрытием	60-65	70-90
16	ПГА	ООО «Лин- текс»	Плетеная с покрытием	60-65	70-90
17	Моносин Monosyn	B.Braun	Мононить	50-55	60-90
18	Монокрил Monocryl	Ethicon	Мононить	20-30	90-120
19	МоноФаст MonoFast	Samyang	Мононить	20-30	90-120
20	Мепфил-МО Mepfil-MO	Meta Biomed	Мононить	20-30	90-120
21	Биосин Biosin	Tyco	Мононить	60-65	90-110
22	Ультрасорб	ООО «Лин- текс»	Мононить	60-65	70-90
Длительнорассасывающиеся					
23	ПДС II PDS II	Ethicon	Мононить	60-75	180-210
24	Моно Плюс Mono Plus	B.Braun	Мононить	60-75	180-210
25	Моносорб	ООО «Лин- текс»	Мононить	65-75	180-210
26	Мепфил-D Mepfil-D	Meta Biomed	Мононить	65-70	180-210
27	Капролон Caprolon	Resorba	Мононить	75-80	175-180
28	Максон Maxon	Tyco	Мононить	65-75	130-170

В настоящее время на Российском рынке антимикробные рассасывающиеся хирургические нити представлены в основном шовным материалом Vicryl Plus фирмы Ethicon - плетеная нить на основе полиглактина 910 в оболочке, импрегнированная антисептиком триклозаном. В обзоре [33] отмечается, что потребность в такого рода материалах велика, т.к. оставшийся в зажившей ране инкапсулированный шовный материал нередко является источником хронического асептического воспаления, а в отдельных случаях – нагноения.

В работе [35] описана полигликолидная плетеная нить на основе сополимера лактида и гликолида (90:10) с полимерным покрытием, импрегнированную антисептиком. В качестве модификатора выбран сополимер 30% гликолида и 70% d,l-лактида. Модификацию нити проводили путем формирования полимерного покрытия из растворов полиглактина 370 в 1,3-диоксолане, содержащих антимикробный препарат мирамистин. Нанесение покрытия осуществляли в два приема. При нанесении первого покрытия происходит диффузия полимерной композиции внутрь нити, что обеспечивает ей антимикробную активность, а в результате формирования второго – на нити образуется тонкая оболочка, снижающая ее травматичность и повышающая надежность хирургического узла. Установлено [35], что за 72 часа экспозиции в физиологическом растворе нитей с полимерным покрытием полной десорбции мирамистина не наблюдается и в них остается до 50% препарата. Разработанные биodeградируемые нити обладали выраженной пролонгированной антимикробной активностью, хорошими прочностными и манипуляционными свойствами.

Биodeградация волокон из сополимеров лактида и гликолида.

Возможности регулирования скорости биоразложения полиэфиров не ограничиваются изменением состава сополимеров. При получении материалов медицинского назначения в этих системах могут быть реализованы различные типы межмолекулярных взаимодействий и надмолекулярных структур [36]. В полилактиде и полигликолиде были обнаружены слабые водородные связи типа $\sim (\text{H}) \text{C}\text{H} \dots \text{O} = \text{C} \sim$, которые во многом определяют надмолекулярную структуру этих полимеров [36]. Строение элементарного звена полилактида, наряду с возможностью образования водородных связей является причиной формирования плотной упаковки макромолекул и высокой степени кристалличности этого полимера. Именно поэтому полилактид разлагается *in vitro* и *in vivo* с наименьшей скоростью из всех полимеров, а тем более сополимеров на основе лактонов. Нарушение регулярности строения полимера за счет введения в его состав звеньев гликолида или этиленоксида приводит к ускорению деградации сополимеров как в модельных условиях, так и в организме.

В работе [37] были исследованы монофиламентные нити на основе простейших биodeградируемых полиэфиров полигликолида и его сополимера с лактидом (90/10). Было показано, что для нитей из этих полиэфиров

характерна способность быстрого полного вывода полимерных остатков из организма после потери изделием своих эксплуатационных свойств – 120 и 90 суток для полигликолидных и сополимерных нитей соответственно. Полученные полимеры и сополимеры перерабатывали из расплава в монофиламентные нити, которые вытягивали до различных степеней вытяжки при 100⁰С, образцы испытывали *in vivo*. Авторами были установлены две стадии процесса биодеструкции и изменения степени кристалличности образца. При этом деструкция вплоть до глубоких степеней протекала преимущественно в аморфной области. Поперечный размер кристаллитов претерпевал существенные изменения лишь через 18 суток пребывания *in vivo* изотропных образцов немодифицированного и модифицированного полигликолида, в то же время для волокон с разной степенью вытяжки этот параметр существенно изменяется уже через несколько дней пребывания образца *in vivo* [37].

Процесс биодеструкции мононитей на основе полигликолида, полученных формованием из расплава с различной степенью пластификационной вытяжки состоит из двух стадий: стационарной, в ходе которой скорость потери прочности постоянна, и ускоренной – с нарастающей во времени скоростью биодеструкции [36]. На начальных стадиях происходит разрыв основной полимерной цепи с образованием более коротких фрагментов. В ходе дальнейшей деструкции наряду с образованием коротких полимерных цепей появляются низкомолекулярные продукты гидролиза: дигликолевая и гликолевая кислоты, способные мигрировать как в объеме волокна, ускоряя процесс, так и диффундировать в окружающую волокно среду. При этом деструкция вплоть до глубоких степеней протекает преимущественно в аморфных областях. На первой стадии деструкции нитей степень кристалличности полимера незначительно возрастает, что обусловлено возможностью совершенствования кристаллической структуры при образовании более коротких цепей. На второй стадии – ускоренная деструкция – происходит резкое возрастание степени кристалличности до значений, соответствующих практически полной деструкции аморфной фазы. С ростом степени вытяжки увеличивается общее время сохранения эксплуатационных свойств и продолжительность стационарного периода деструкции, линейно зависящая от степени вытяжки [36]. Таким образом, стойкость к биодеструкции нитей из полимеров на основе гликолида определяется морфологическими особенностями полимера и может варьироваться в широких пределах за счет изменения степени ориентации полимерных цепей при вытяжке волокна.

Переход от гомополимеров к сополимерам позволяет направленно регулировать способность макромолекул к биодеструкции. Причина этого заключается в возможности, переходя от гомополимера к сополимеру и от блочного или регулярно-чередующегося сополимера к статистическому, уменьшить степень кристалличности. В общем случае, гидролитическая

деструкция полиэфиров зависит, как от их молекулярной массы или химической природы, так и от наличия эластичных, аморфных и кристаллических областей, а также гидрофобно-гидрофильного баланса. Увеличение содержания воды в полимере и уменьшение температуры стеклования вследствие уменьшения молекулярной массы облегчает деструкцию полимера [6].

3.2. Волокна на основе полигидроксикапролатов

Полигидроксикапролаты относительно сложны для переработки из-за их близости температуры плавления с температурой деградации, а также хрупкости. Есть также данные о нестойкости и термической деградации расплавов ПГА. Вследствие этого индекс текучести расплавов может во времени изменяться. Процесс также сопровождается образованием летучих продуктов в результате термической деградации. Низкая скорость кристаллизации ПГА приводит к липкости изделий, получаемых из расплава (пленки, волокна и др.) [16]. В монографии [16] описан ряд работ, посвященных оптимизации процесса получения шовных волокон из полигидроксикапролатов. Монофиламентные волокна, полученные формованием из расплава или раствора ПГА, могут иметь удовлетворительные физико-механические свойства, в том числе разрывную прочность (свыше 300 МПа) и модуль упругости (до 10 ГПа), обладая при этом высокой степенью обратимой деформации [38-41].

В одной из первых работ, посвященных исследованию волокон из полиоксикапролатов [42], было доказано, что мультифиламентные волокна из сополимеров гидроксибутирата с гидроксикапролатом устойчивы к воздействию биологических сред *in vitro* и *in vivo*. Волокна имели модуль упругости 4.2 КПа и прочность на разрыв 220–230 МПа. Волокна длительное время (до года) не изменяли свои прочностные свойства при экспонировании в фосфатном буфере при 37°C и имплантированные внутрибрюшинно лабораторным мышам.

Более прочные ориентированные волокна были получены С. А. Гордеевым с соавторами [39] (Gordeev and Nekrasov, 1999; Gordeev, Nekrasov, 1999). В работе использовали полиоксибутират, синтезированный бактериями *Al. eutrophus* В 5786, выделенный и очищенный в Институте биофизики СО РАН. Авторы получили нити прочностью до 290 МПа с модулем упругости 3–4 КПа. Далее авторы показали, что, варьируя этапы процесса переработки полимера (использование гель-технологии), можно получить волокна, имеющие разрывную прочность от 103 до 360 МПа и значения статического и динамического модуля, соответственно, до 5.6 и 7.5 ГПа при стабильном сохранении данных показателей после получения в течение длительного времени, до 100 и более суток (табл. 5) [41].

Таблица 5

Физико-механические свойства нитей из ПГБ [41].

Образцы нитей	Абсолютная прочность (МПа)	Статический модуль (МПа)	Динамический модуль (ГПа)	Удлинение при разрыве (%)
До ориентирования	332	3.8	5.8	104
Ориентированные	360	5.6	7.5	37

В работах японских авторов рассмотрен процесс получения мононитей из расплава ПОБ и сополимеров ПОБ-со-ПОВ и исследованы структура и свойства таких волокон [43,44]. С помощью рентгена было установлено, что полиоксибутират в полученных волокнах представлен двумя модификациями кристаллов и имеет бимодальную ориентацию цепей вдоль оси волокна и в поперечном направлении. В ходе последующего закаливания изделий при 100°C доля кристаллов первого типа существенно преобладает над второй популяцией, однако при повышении температуры соотношение изменяется в пользу поперечной ориентации. Полученные после закаливания волокна с увеличенной долей поперечно ориентированных цепей становятся более прочными. В работе [45] изучены структура и механические свойства волокон, полученных формованием из расплава полиоксибутирата. Используя технологию формования волокон из расплава, варьируя при этом температуру (75, 100, 125 и 150°C) и применяя последующее ориентирование волокон, авторы получали более прочные изделия (с абсолютной прочностью от 50 до 100 МПа).

В работе [46] применением новой оригинальной технологии холодной вытяжки «cold-drawn» удалось существенно повысить механическую прочность полифиламентных волокон из ПГБ. Для изготовления нитей использовали высокомолекулярный полимер (600 000 Да), синтезированный природным и рекомбинантными штаммами-продуцентами. Волокна формовали из расплава полимера в ванну с водой при температуре льда. После этого проводили двойное ориентирование; первое при температуре 0°C, второе – при комнатной. В результате волокна имели следующие характеристики: абсолютная прочность 1.4 ГПа; модуль упругости 18.1 ГПа.

ПГБ и сополимер с гидроксивалериатом по сравнению с полилактидами более устойчивы к разрушению в условиях длительной эксплуатации, а их механическая прочность намного превосходит таковую у изделий из молочной кислоты. Как правило, поли-3-гидроксибутират полностью абсорбируется за 24–30 месяцев [47,48].

Как в крови, так и в сыворотке скорость убыли массы нитей, полученных из сополимеров, превосходила таковую у нитей, изготовленных из ПГБ. Это согласуется с существующими представлениями о том, что

аморфные участки полиоксиалканоатов разрушаются быстрее упорядоченных зон [49,50]. Значения средней скорости изменения массы нитей из сополимера с гидроксивалериатом в 1.4–2.0 раза выше таковой у ПГБ.

Оценка потенциальной токсичности продуктов деградации ПГБ и сополимеров ПГБ/ПГВ, экстрагируемых буферными растворами при 37°C в сравнении с другими биоразрушаемыми полимерами (полигликолидами и полилактидами) показало, что продукты их деструкции (3- и 4-оксимасляная кислота и 3-оксивалериановая кислота) обладают меньшей биологической активностью и кислотностью (pK_a 4.70 и 4.72 соответственно), чем гликолевая (pK_a 3.83) и молочная (pK_a 3.08) кислоты [51].

Полученные результаты изучения биодеструкции нитей из двух типов ПОА позволяют заключить, что биодеструкция полиоксиалканоатов происходит с достаточно низкими скоростями, при постепенном (послойном) выщелачивании материала с поверхности без образования грубых дефектов и резкой потери прочности шовных нитей [16]. В целом имеющиеся литературные данные позволяют констатировать пригодность ПГА для изготовления биодеградируемых шовных нитей для ушивания внутренних швов [52] и имплантатов длительного функционирования.

3.3. Полимерные композиционные пленки на основе полигидроксibuтирата и его смесей с другими биодеградируемыми полиэфирами

В связи с хорошей растворимостью ПОА в неполярных растворителях существует возможность использования вязких полимерных растворов для изготовления пленок и мембран. Вязкие растворы полиоксибутирата и других ПОА в хлороформе обладают выраженным волокнообразующим свойством и широко используются для получения пленочных изделий. В ряде работ описаны различные типы полимерных пленок и мембран, полученных методом полива растворов ПОА различной концентрации, от 1–5 до 20%. Как правило, для этого используют обезжиренную поверхность стекол. В зависимости от химического состава полимера свойства, прежде всего, надмолекулярная структура и, следовательно, проницаемость изделий изменяется.

С целью определения возможности изготовления пленок из ПОА изучено поведение растворов полиоксибутирата и сополимеров оксibuтирата с оксивалератом различной концентрации в ряде растворителей (хлороформе, диметилформамиде, дихлорэтано и смеси хлороформа и толуола). Исследованы растворы 5, 10 и 15% концентрации полимера [53, 54]. Оказалось, что из взятых систем только 15% растворы ПОБ в хлороформе, дихлорэтано и диметилформамиде образуют структурированные растворы. Однако в процессе растворения ПОБ в диметилформамиде его молекулярная масса уменьшается практически в два раза. Поэтому полученные из данных растворов пленки и волокна были непрочными и разрывались при

незначительных деформациях растяжения и изгиба. При использовании в качестве растворителя дихлорэтана и хлороформа изменений значения M_v полимера не отмечалось.

При разработке процесса получения на основе полигидроксibuтирата пленок медицинского назначения должна быть решена задача определения факторов, использование которых обеспечивает возможность направленного регулирования основных характеристик структуры пленки. Эффективным способом регулирования надмолекулярной, морфологической и пористой структуры пленочных материалов является использование смесей пленкообразующих полимеров [55]. Достижимый при этом результат определяется как химической природой компонентов смеси и связанной с ней их термодинамической и кинетической совместимостью, так и их соотношением в композиции.

Недостатком ПГБ, влияющим на эксплуатационные свойства изделий на его основе, является высокая кристалличность [16], вызывающая хрупкость и жесткость материала. Для устранения этого недостатка используют сополимеры ПГБ или смеси на его основе. В [56] было показано, что одним из наиболее перспективных биodeградируемых материалов может явиться полимерная композиция на основе полигидроксibuтирата и синтетического биodeградируемого полиэфира поли- ϵ -капролактона (ПКЛ). Пленки, полученные из раствора этих близких по химическому строению, но различающихся по характеру надмолекулярной структуры кристаллизующихся полимеров, в широком диапазоне составов ПГБ - ПКЛ имели гетерогенную, а некоторые из них - пористую структуру, что является ключевым моментом при разработке изделий для заместительной хирургии. Такая структура формируется самопроизвольно в результате фазового разделения в процессе испарения растворителя без экстракции одного из полимеров и является предпосылкой для использования таких пленок в процессе лечения поражений различных тканей, способствуя их восстановлению.

Два кристаллизующихся полимера редко могут быть совместимыми, и их взаимная растворимость может реализоваться только на уровне аморфных областей [55]. Несмотря на то, что смешанные растворы ПГБ и ПКЛ прозрачны и однофазны, в процессе испарения растворителя происходит разделение раствора на фазы и формирование гетерогенных структур. Оба полиэфира, ПКЛ и ПГБ, имеют близкое строение, плотность и степень кристалличности около 70% (табл. 6), но пленки, полученные из растворов индивидуальных полимеров не прозрачны. Морфология поверхности и скола пленок из ПГБ существенно отличается от морфологии пленок из ПКЛ (рис. 8а и 8б). Структурные элементы имеют меньший размер, отсутствует ориентация вдоль поверхности пленки. Тем не менее, скол не гладкий, а поверхность неоднородна, что связано с наличием кристаллических образований.

Таблица 6

Характеристика и свойства биodeградируемых полиэфиров

Полимер	Степень полимеризации	Мм полимера, кДа	Плотность, г/см ³	T _{пл} , °C	Степень кристалличности, %
ПГБ	3500	300	1.2	175	71
ПКЛ	500	42	1.1	60	68

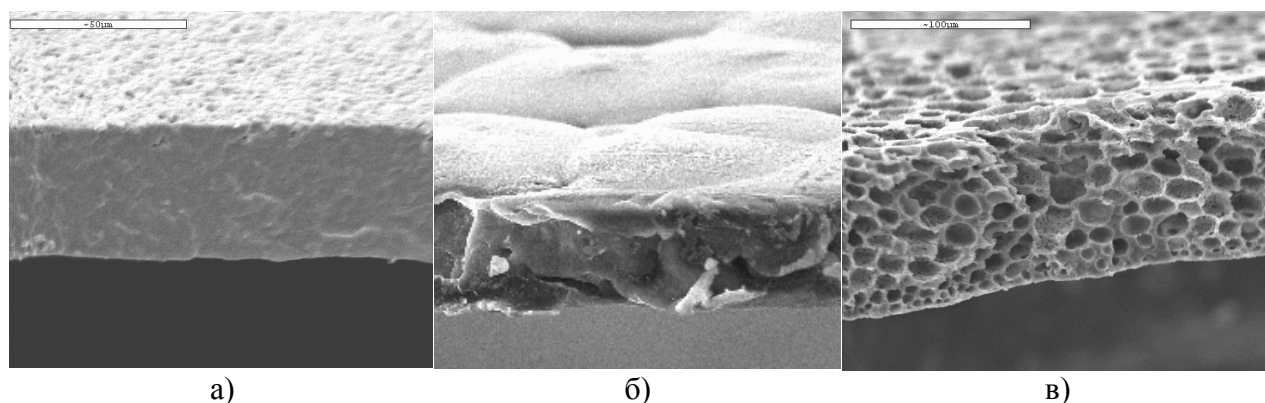


Рис. 8. Микрофотографии скола пленок из ПГБ (а), ПКЛ (б), и смеси ПГБ – ПКЛ 50:50 (в)

Для смесей ПГБ-ПКЛ характерна гетерогенная структура. Пленки состава ПГБ-ПКЛ 50:50 имеют систему взаимопроникающих пор размером от 1 до 20 мкм (рис. 8в), пронизывающих всю структуру материала и выходящих на поверхность [56]. Непрерывность и взаимное проникновение фаз являются одним из признаков спинодального механизма фазового разделения [56]. Обнаружено [56], что состав формовочной композиции оказывает влияние на характер надмолекулярной структуры полученных пленок. Пленки из смеси ПГБ-ПКЛ (50-50 и 25-75) имеют систему взаимопроникающих пор, размер которых зависит от состава смеси (рис.9).

Особенно интересна пленка состава ПГБ-ПКЛ 50:50, которая имеет высокопористую структуру (рис. 8в, 9В). Такая структура пленки обусловлена сильными различиями концентраций, при которых происходит кристаллизация из раствора ПГБ и ПКЛ. В процессе испарения растворителя кристаллизация ПГБ завершается гораздо раньше, чем при ПКЛ, который остается в системе в виде разбавленного раствора, инклюдированного в фазе закристаллизованного ПГБ. В ходе дальнейшего испарения растворителя ПКЛ выделяется на стенках образующихся пор.

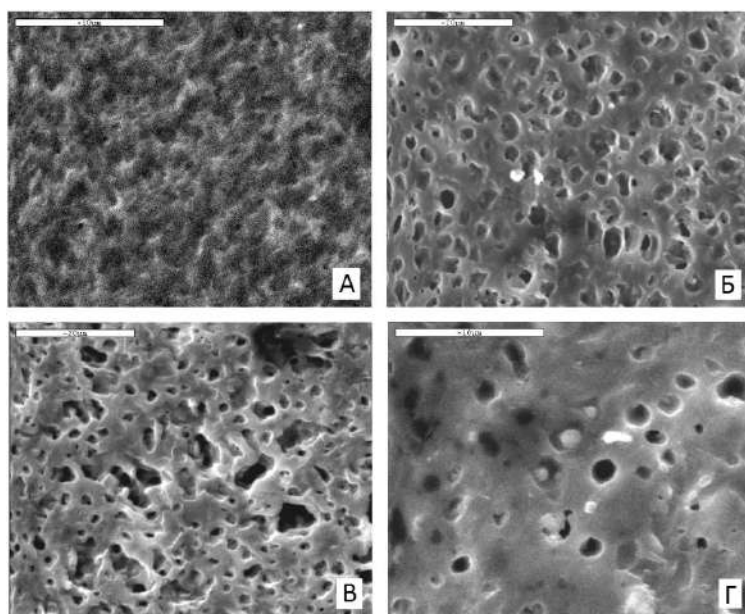


Рис. 9. Микрофотографии поверхности пленок из ПГБ (А) и его смесей с ПКЛ состава ПГБ-ПКЛ 25:75 (Б), 50:50 (В) и 75:25 (Г)

В результате релаксационных процессов обычно происходит контракция пор, формирующиеся в полимерном материале в ходе фазового разделения. При испарении хлороформа из общего раствора исследуемых полимеров не происходило контракции пор ввиду исключительной жесткости ПГБ, формирующего непрерывную фазу материала: значение модуля Юнга ПГБ в 6 раз превышает соответствующее значение для ПКЛ [56].

В пленке смесового состава ПГБ и ПКЛ регистрируется только одна T_c , представляющая собой суперпозицию температур стеклования чистых компонентов. Этот факт достоверно свидетельствует о совместимости аморфных областей кристаллизующихся полимеров ПГБ и ПКЛ, что подтверждает данные расчета параметра взаимодействия полимеров [55, 56]. Значение T_c пленки состава 50:50 ближе к значению T_c ПКЛ, по-видимому это связано с преобладанием этого полимера в межфазном слое. Интересно отметить, что механические свойства пленки, полученной из раствора смеси полимеров в области температуры $t^0 > T_c$ ПКЛ определяются не правилом аддитивности, а свойствами ПКЛ: значения модуля Юнга (E) пленок из ПКЛ и ПГБ (50:50) составляют 200 и 220 МПа соответственно (для пленок из ПГБ $E=1200$ МПа) [57,58].

Введение второго полимера существенно влияет на физико-механические свойства полимерной пленки. Если полимеры совместимы или образуют взаимопроникающие сетки, то должна наблюдаться аддитивность свойств композиционных материалов на их основе. Если смеси полимеров образуют гетерогенные структуры, то прочность пленок на их основе будет определяться полимером, образующим непрерывную фазу. Как видно из данных табл. 7, прочность пленок из ПГБ оказалась наиболее

высокой, при этом при разрыве образец практически не деформировался $\varepsilon = 0,4\%$ [57].

Таблица 7

Физико-механические свойства пленок из ПГБ и ПКЛ [57]

Состав пленки, %		Толщина, мкм	Разрывная нагрузка, Н	Прочность, МПа	Относительное разрывное уд- линение $\varepsilon, \%$
ПГБ	ПКЛ				
100	-	52,6	9,9	37,6	0,4
75	25	46,8	4,1	17,5	3,6
50	50	129	7,3	11,4	7,9
25	75	88	2,4	5,4	40,7
-	100	107	9,24	17,3	700

Уменьшение прочности композиционных пленок ПГБ-ПКЛ происходит не аддитивно (табл. 7) и, в соответствии с высказанными выше представлениями, определяется характером возникающей морфологической структуры. Некоторый рост относительного удлинения авторы [57] объясняют увеличением содержания ПКЛ в фазе, формирующей дисперсионную среду, в процессе кристаллизации из раствора или выделения ПКЛ на поверхности пор при испарении хлороформа уже после разделения фаз. Утверждается, что пленки состава ПГБ-ПКЛ 25:75 в качестве дисперсионной среды содержат ПКЛ, о чем свидетельствует высокое, по сравнению с пленками других составов, относительное разрывное удлинение, характерное для ПКЛ (табл. 7). Прочность этой композиционной пленки ниже прочности пленок из чистых полимеров и ниже прочности пленок других составов. Это может быть связано только с наличием частиц изолированной фазы из жесткого ПГБ, включенных в структуру пленки (рис. 9Г). Эти частицы служат концентраторами напряжений и вызывают резкое снижение прочности [57].

Хорошая пленкообразующая способность системы ПГБ – ПКЛ, уровень физико-механических свойств и особенности надмолекулярной и пористой структуры полученных на ее основе пленок создают перспективы для создания более широкого ассортимента лечебных средств. В результате испарения растворителя система образует структуру, которая может обеспечивать возможность регенерации поврежденных тканей и их временного замещения в течение периода биodeградации пористого покрытия.

В современной методике лечения гнойных ран, разработка способов ферментативного очищения раневого ложа, в том числе с использованием перевязочных материалов пленочного типа, в последнее время занимают все более заметное место [60-62]. На первой стадии течения раневого процесса (воспалении) протеолитические ферменты, входящие в состав раневого покрытия, вызывают лизис некротизированных тканей и микроорганизмов совместно с ферментами лейкоцитов организма. Во II фазе ранево-

го процесса основной функцией повязки является подавление оставшихся микроорганизмов, поддержание и регуляция влажности в ране, обеспечение адекватного кондиционирования раны, защита от механического повреждения и вторичной инфекции [63,64]. Таким образом, композиционные пленки, разрабатываемые с целью использования в качестве раневого покрытия, должны содержать антимикробные соединения, протеолитические ферменты, иметь структуру, обеспечивающую пролонгированное выделение лекарственных препаратов при отсутствии их инактивации в процессе иммобилизации [65], оптимальную воздухо- и паропроницаемость, а также способность сорбировать экссудат. Эти характеристики пленки зависят от ее надмолекулярной структуры, характера и размера пор.

Растворимость ПКЛ и ПГБ в несмешивающемся с водой органическом растворителе (хлороформе, метиленхлориде) позволяет включать в состав пленок водорастворимые соединения (белки, ферменты, антимикробные вещества) путем формирования из обратных эмульсий. В работе [59] включение трипсина в структуру пленок из смеси биodeградируемых полиэфиров проводили путем испарения растворителя из тонкого слоя эмульсии водного раствора протеолитического фермента трипсина в растворе смеси ПГБ и ПКЛ (1:1) в хлороформе. Морфология полученной пленки видна на микрофотографии ее скола (рис.10). Структура пленки, полученной из эмульсии, более пористая, чем структура пленки, полученной из раствора (рис.10), и характеризуется бимодальным распределением пор 20-30 мкм и 2-5 мкм.

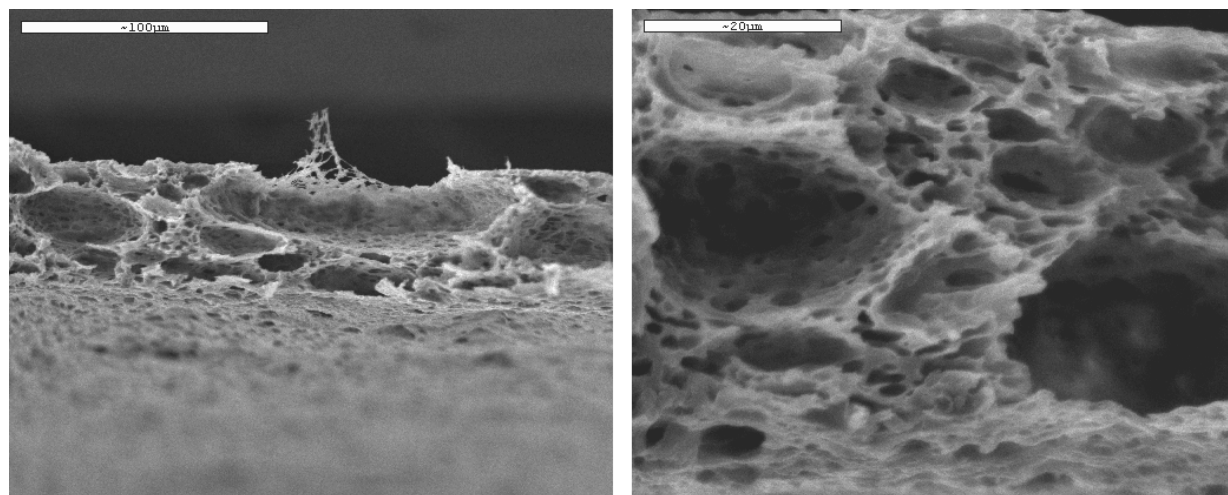


Рис. 10. Микрофотография скола пленки, полученной из эмульсии водного раствора трипсина в растворе смеси ПГБ и ПКЛ (1:1) в хлороформе [59]

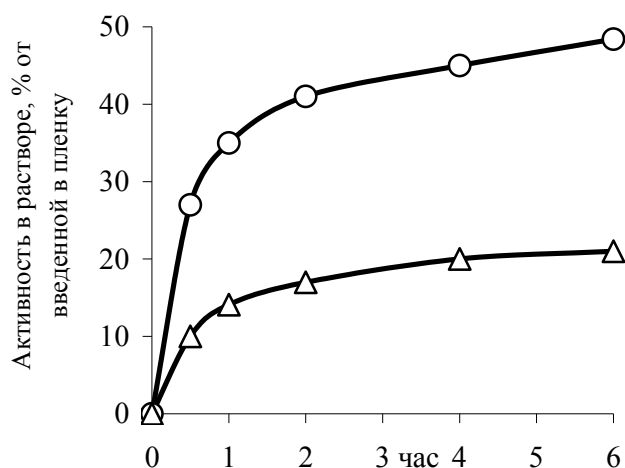


Рис. 11. Кинетика выделения белка из пленок на основе ПГБ в 0,9% раствор NaCl (40мг/г пленки).

1 – пленка на основе ПГБ; 2 – пленка на основе смеси ПКЛ-ПГБ 1:1 [59].

Такая высокопористая структура с системой взаимопроникающих пор должна была обеспечить интенсивный массоперенос при промывке пленок физиологическим раствором. Однако, как видно из полученных результатов, приведенных на рис. 11, скорость десорбции белка из пленки состава ПГБ-ПКЛ 1:1 ниже, чем из пленки на основе чистого ПГБ. Учитывая высокую выявляемую активность трипсина в пленке (табл.

8), этот факт авторы [59] объясняют адсорбцией амфифильных молекул белка из водных растворов на развитой внутренней гидрофобной поверхности пленок.

Таблица 8

Характеристика пленок на основе ПГБ и ПКЛ, содержащих трипсин

№ п/п	Соотношение пленкообразующих полимеров, %		Количество трипсина, введенного в пленку		Активность иммобилизованного трипсина	
	ПГБ	ПКЛ	мг/г	Е/г	Е/г пленки	% от введенной
1	100	0	2,0	20,0	8,5	42,5
2	50	50	2,0	20,0	10,5	52,5

Для придания полимерному материалу кроме протеолитической активности антимикробных свойств были использованы водорастворимые соединения: хлоргексидина биглюконат и пefлоксацин, которые также как и трипсин, вводили в водную фазу эмульсии, а также малорастворимый в воде препарат – фуразолидон, который добавляли в формовочную композицию в виде раствора в хлороформе. Наибольшая зона ингибирования роста тест-культур микроорганизмов наблюдалась у пленки, содержащей пefлоксацин (10,4 мм – табл. 9). Результаты изучения антимикробной активности пленок после выдерживания в физиологическом растворе представлены на рис. 12 [59]. Как видно из полученных данных, антимикробная активность пленки, содержащей пefлоксацин, через 4 часа выдерживания в физиологическом растворе составила 90% исходной активности пленки, а зона задержки роста микроорганизмов превышала область ингибирования.

ния тест-культур исходными образцами пленок, содержащих другие анти-микробные вещества (рис.12). Кроме того образец пленки из смеси ПКЛ и ПГБ, содержащий пefлоксацин и трипсин (п.2, табл. 8), обладал наибольшей ферментативной активностью.

Таблица 9

Биологическая активность пленок из смеси ПГБ и ПКЛ (1:1), содержащих трипсин и антимикробное вещество [59]

№	Антимикробное ве- щество	Коли- чество анти- мик- робно- го ве- щества, % от массы пленки	Антимикробная актив- ность		Ферментативная активность пленки,		
			Зона за- держки роста микроор- ганизмов, мм	Отношение площади зо- ны лизиса к площади об- разца	введенная в пленку, Е/г пленки	Е/г пленки	% от введен- ной в пленку
1	хлоргекси- дина биг- люконат	1,6	4,7	3,7	15,7	2,1	13,0
2	пefлокса- цин	1,6	10,4	9,4	15,7	4,5	29,0
3	фуразоли- дон	2,4	5,1	4,1	15,0	3,7	24,6

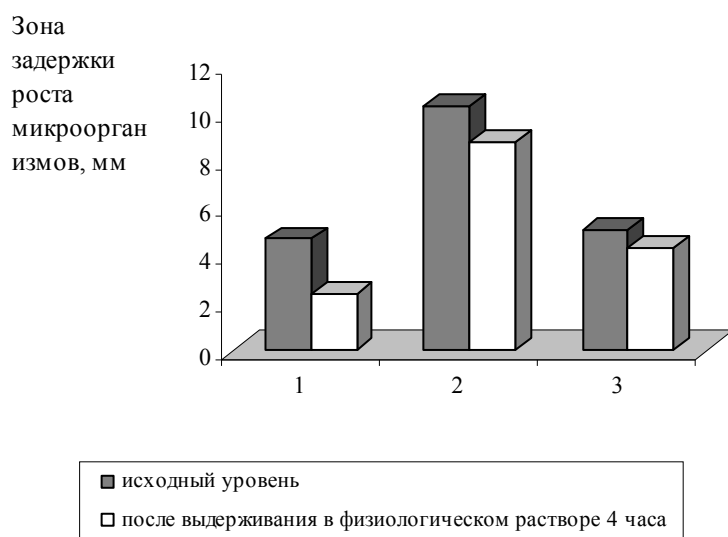


Рис. 12. Антимикробная активность пленок на основе ПГБ-ПКЛ (1:1) после выдерживания в физиологическом растворе в течение 4-х часов. Пленки содержали трипсин и антимикробное вещество (1 – хлоргексидина биглюконат, 2 – пefлоксацин, 3 – фуразолидон) [59]

Разработанный полимерный материал был рекомендован для создания полимерных раневых покрытий при закрытии обширных поражений кожи и мягких тканей на длительные сроки с последующим резорбированием после выполнения защитной и заместительной функций.

С целью создания новых биodeградируемых полимерных композиций с контролируемым выделением антимикробных веществ в работах [66,67]

впервые разработаны принципы получения пленок смесевых композиций ПГБ и сополимера полиамида 54С как из расплава прессованием, так и из раствора последовательным испарением комбинации растворителей (хлороформ, диоксан, этиловый спирт). В работе [67] показана возможность использования этих смесей в качестве матричных систем для длительной (более месяца) контролируемой доставки антисептика - фурацилина с постоянной и регулируемой скоростью высвобождения.

Зависимость диффузионной подвижности воды экспоненциально возрастает с содержанием в системе более гидрофильного компонента - полиамида. Установленные закономерности позволили в композициях ПГБ-полиамид регулировать скорость высвобождения антисептика в пределах 2 – десятичных порядков [67].

Сравнительное изучение деградации пленок из биodeградируемых полиэфиров.

В работах [68-72] проведены комплексные исследования биосовместимости и биodeградации пленочных систем на основе полиоксибутирата разной молекулярной массы и его сополимера с оксидвалератом *in vitro* и *in vivo* по сравнению с полилактидом. В работе [69] гидролитическая деструкция была исследована в двух различных водных средах: в фосфатном буфере рН=7,4 и в Трис буфере рН=7,7 при 37°C в течение 3-х месяцев. Анализ кинетических кривых показывает, что максимальная скорость потери веса отмечается у наиболее чувствительного к деградации низкомолекулярного полилактида (ПЛА ММ 67 кДа) и у ПГБ с относительно низкой ММ 169 кДа; кроме того, у этих полимеров гидролитическая деструкция заметно отличается в разных средах: в фосфатном буфере этот процесс происходит быстрее (рис. 13).

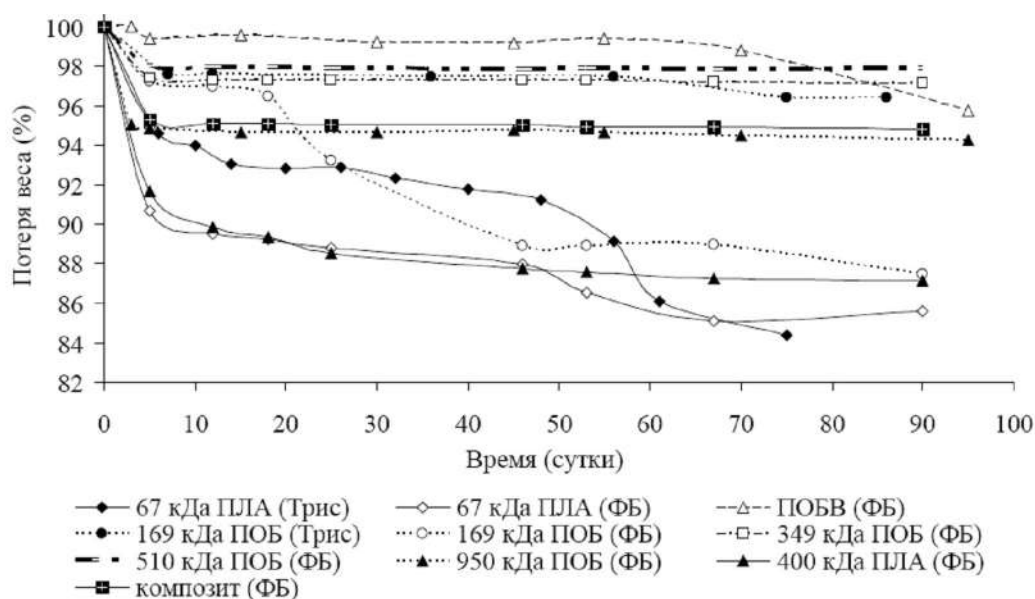


Рис. 13. Деградация полимеров ПГБ, ПГБВ, ПЛА разной ММ и композита в фосфатном буфере (ФБ) рН=7,4 и Трис буфере (Трис) рН=7,7 *in vitro* при t° 37°C [69]

Устойчивость к гидролитической деструкции в тех же условиях возрастает с увеличением ММ образцов ПГБ (рис. 13). У высокомолекулярных образцов ПОБ 349, 510 и 950 кДа значение остаточного веса выше и составляет 94-98%. Сопоставление кривых потери веса для пленок с близкими ММ биополимеров: ПЛА и ПГБ (ММ = 400 и 510 кДа соответственно) показало, что полилактиды теряют вес быстрее, чем аналогичные образцы ПГБ. Деградация ПГБВ идет достаточно медленно: в течение 60 суток потери веса почти не происходит, в этот период пленка теряет всего 1% от своего веса, а после 70 суток начинается заметное постепенное падение веса. На рис. 13 также видно, что композит ПГБ и ПЛА деградирует приблизительно с той же скоростью, что и высокомолекулярный ПОБ, входящий в его состав, тогда как низкомолекулярный ПЛА гидролизует с более высокой скоростью [69].

После 83 дней инкубации снижение ММ у полимерных пленок ПГБ достигало 81,65% для образца с ММ 169 кДа и составляло 31 кДа и достигало 91% для образца с ММ 510 кДа и составляло 46 кДа. Значительное уменьшение ММ у всех исследованных образцов было отмечено уже к 45 суткам инкубации, потом падение ММ замедлялось.

Значения степени кристалличности ПГБ составляли 74,8%, 76,5% и 77,9% для исходной пленки и пленок на сроках 45 и 83 суток соответственно. Так как структура полимера предполагает наличие аморфных и кристаллических областей, а аморфные области подвергаются гидролизу в первую очередь, очевидно, что при последовательном разрушении аморфных областей снижается молекулярная масса полимера и повышается степень его кристалличности. Исследования изменения кристалличности в процессе деградации *in vitro* показали, что изменение кристалличности полимеров ПГБ и ПГБВ имеет волнообразную природу: сначала значение кристалличности возрастает за счет вымывания аморфных областей полимера, затем постепенно снижается за счет появления аморфных областей из кристаллических. Наблюдались и обратные тенденции превращения кристаллических областей в аморфные [70]. По-видимому, процессы вымывания аморфных областей и образования аморфных областей из кристаллических происходят одновременно и независимо, благодаря чему общая кристалличность полимера в процессе его деструкции изменяется волнообразно и разнонаправленно в зависимости от условий эксперимента. В целом, гидролитическая деструкция ПГА - многоэтапный процесс: в первый период (несколько недель) происходит растворение «вымывание» аморфной фазы, в результате чего кристалличность полимера может несколько возрасти, далее происходит разрыв полимерных цепей и образование тетра-, димеров и мономеров и снижение молекулярной массы, затем развиваются процессы эрозии материала и происходит собственно снижение массы полимера (образца или изделия). Этот процесс длителен и в зависимости от условий среды и физико-химических свойств ПГА может

продолжаться многие месяцы. Изменение соотношения мономеров в ПГА сопровождалось существенными изменениями физико-химических свойств материала.

Изучение механизма и кинетики деструкции пленок *in vitro* показало, что гидролитическая деструкция пленок полиоксибутирата и его сополимера с оксивалератом происходит одновременно как на поверхности, так и в объеме полимера [71]. Ферментативная деструкция происходит преимущественно в объеме полимера. В эксперименте *in vivo* наблюдалось почти полное рассасывание полимера через 6 месяцев после имплантации пленок из ПГБ ММ 510 кДа (рис. 14) [72]. К этому времени начальный вес пленки у полимеров 950 и 1482 кДа уменьшался на 93% и 83% соответственно. Эти эксперименты наглядно показывают, что разрушение ПГБ происходит значительно быстрее в организме животного, чем в условиях *in vitro*, что объясняется наличием в организме большого числа неспецифических эстераз, способных расщеплять полимер.

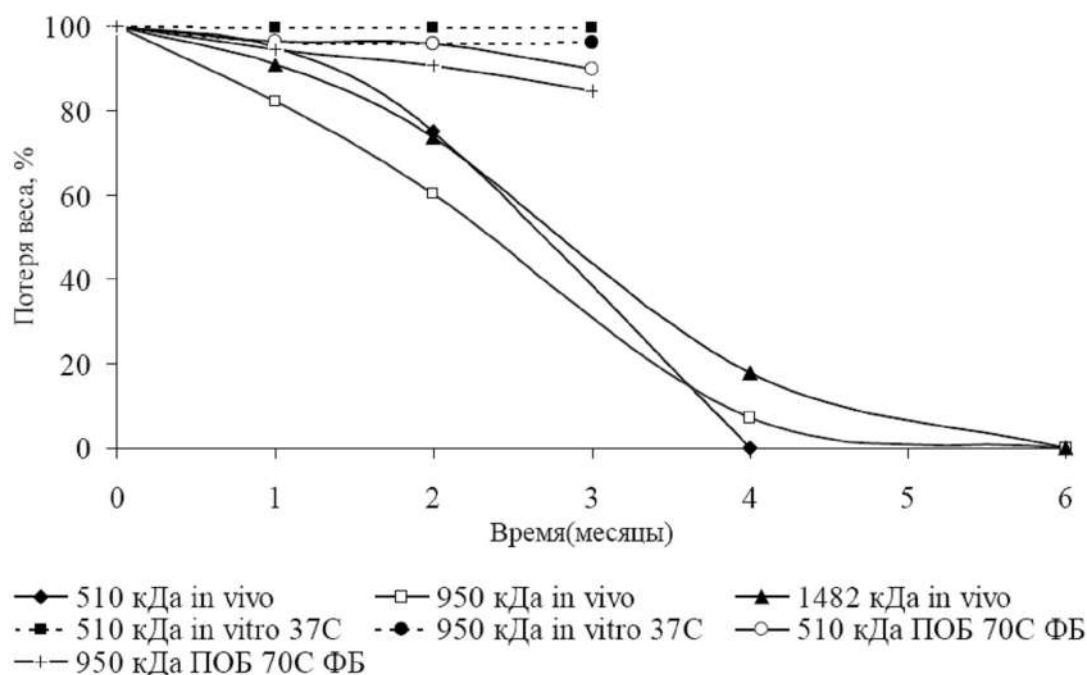


Рис. 14. Сравнительная деградация пленок из ПГБ *in vitro* в фосфатном буфере при t° 37 и 70°C pH=7.4 и *in vivo* при подкожной имплантации крысам [72]

Показано [72], что биodeградация полиоксиалканоатов *in vivo* происходит преимущественно за счет энзиматической деструкции с незначительным вкладом гидролитической. В процессе биодеструкции имплантаты полностью резорбировались через 6 месяцев после их имплантации.

Хроническое раздражение ткани в результате снижения pH является серьезной проблемой применения полимерных имплантатов на основе сополимеров полилактидов и полигликолидов. Тканевая реакция на имплантацию пленочных систем из полиоксиалканоатов характеризовалась уме-

ренной воспалительной реакцией, которая достоверно ниже реакции на имплантацию полилактидов [72]. Таким образом, пленки из полигидроксиалкананоатов не оказывают токсического действия и являются биосовместимыми.

4. ПЛЕНКИ И ВОЛОКНА НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА

Пленко- и волокнообразующие свойства хитина и хитозана известны давно [73, 74], но именно в последние годы резко возросло число публикаций, посвященных получению и изучению пленок и волокнистых материалов на его основе [75-80]. Это связано как с потребностями различных отраслей, так и с существенным повышением качества этих полимеров как сырья и уникальными свойствами пленок, получаемых на их основе. Природное происхождение, биосовместимость, нетоксичность, высокие сорбционные свойства хитозана по отношению к воде, ионам металлов, органическим молекулам, хорошие механические свойства пленочных изделий обуславливают перспективность использования их, главным образом, для медицины и в качестве разделительных мембран [81-85]. Интерес обусловлен также растворимостью хитозана и других производных хитина в водных средах, что существенно упрощает и снижает экологическую опасность процессов переработки этих полимеров в изделия.

4.1. Методы получения и структура хитозановых пленок

Традиционно хитозановые пленки формируют по сухому способу из водно-кислотных растворов, в которых полимер находится в солевой форме (С-форма). Фактически формовочный раствор представляет собой раствор солевой формы хитозана (ацетата хитозана, например) в воде. В качестве растворителя используют разбавленные водные растворы летучих одноосновных карбоновых кислот: уксусной и, реже, муравьиной. Пленки, сформованные из растворов соляной кислоты в отсутствие пластификаторов, характеризуются высокой хрупкостью и растрескиваются при отверждении.

При формовании пленки или волокна необходимо перевести полимер в водонерастворимую форму полиоснования (О-форма - собственно хитозан). Этот перевод осуществляют обработкой раствором едкого натра или раствором других оснований.

В работах [86-89] показана возможность получения прочных хитозановых пленок и формованием по мокрому способу (путем коагуляции в осадителе), в том числе с приложением электрического поля, способствующего формированию высокоориентированной надмолекулярной структуры пленок [87-89].

Учитывая, что при формировании полимерных изделий из растворов электролитов происходит не только фазовый переход, но и изменение химического строения полимера, рассмотрим процесс получения хитозановых пленок более подробно. Согласно общепринятым представлениям [90] при мокром способе формирования при попадании раствора полимера в осадительную ванну диффузионные процессы приводят к замене растворителя на осадитель. С точки зрения фазовых равновесий система с заданными параметрами (концентрация, температура) оказывается термодинамически неустойчивой, следствием чего является ее застудневание и синергетическое отделение жидкой фазы. Структурные особенности получаемых таким способом пленок будут определяться молекулярной массой полимера и его концентрацией в растворе, составом растворителя, составом и температурой осадительной ванны [11].

При формировании полимерных мембран по сухому способу (путем испарения растворителя) так же, как и при мокром (коагуляционном) способе, определяющими факторами являются природа и однородность полимера, состав (качество) растворителя, концентрация раствора, температура, толщина жидкой пленки и свойства подложки. Формование пленок по сухому способу из двухкомпонентных растворов, содержащих полимер и растворитель, принципиально возможно без распада системы на фазы, и испарение растворителя приводит к формированию непористой и структурно однородной пленки. Возможными причинами неоднородности мембраны в этом случае может быть различная скорость диффузии и испарения растворителя из разных слоев жидкой пленки и адгезия полимера к подложке. Однако применение однокомпонентного растворителя и отсутствие протекания каких-либо химических превращений полимера при формировании пленок по сухому способу является скорее исключением, и смешанные растворители специально используют для регулирования структуры мембран. При этом различие скоростей испарения компонентов растворителя на начальных стадиях приводит к обогащению системы более высококипящим компонентом и ухудшению качества растворителя, что, в свою очередь обуславливает фазовое разделение системы и гетерогенность структуры мембраны [91].

Как сказано выше, при формировании хитозановых пленок в качестве растворителя используют водные растворы летучих одноосновных уксусной, муравьиной кислот, образующих с хитозаном соответствующие соли. При испарении растворителей происходит изменение не только концентрации полимера и состава и качества растворителя, но и степени протонирования аминогрупп хитозана. Интересным является тот факт, что сродство и скорость набухания хитозана в парах бинарных смесей уксусная кислота (УК)-вода экстремально зависят от их состава [92, 93]. При этом наибольшим сродством к хитозану обладают пары 75-77%-ной уксусной кислоты, то есть с примерно эквимольным соотношением компонентов.

На рис. 15 приведена фазовая диаграмма системы хитозан – уксусная кислота (УК) – вода [94]. Состав пленок, полученных высушиванием растворов полимера с разным содержанием уксусной кислоты (на рис. 1 стрелки А, В и С), близок к эквимольному содержанию хитозана, кислоты и воды, что также подтверждает наибольшее сродство хитозана к эквимольной смеси уксусной кислоты и воды. На рис. 15 кривая 3 является границей между растворами (область 2) и нетекучими физическими гелями, при высушивании которых происходит формирование пленок из уксуснокислой соли хитозана (область 4). Нейтрализация последних приводит к получению пленок из хитозана в форме полиоснования. Из представленной диаграммы видно, что при формовании пленок высушиванием растворов полимера в 1-2%-ной уксусной кислоте (путь А) существует вероятность фазового разделения системы и получения структурно неоднородной пленки, тогда как в случаях В и С система и получаемая пленка должны быть более однородными.

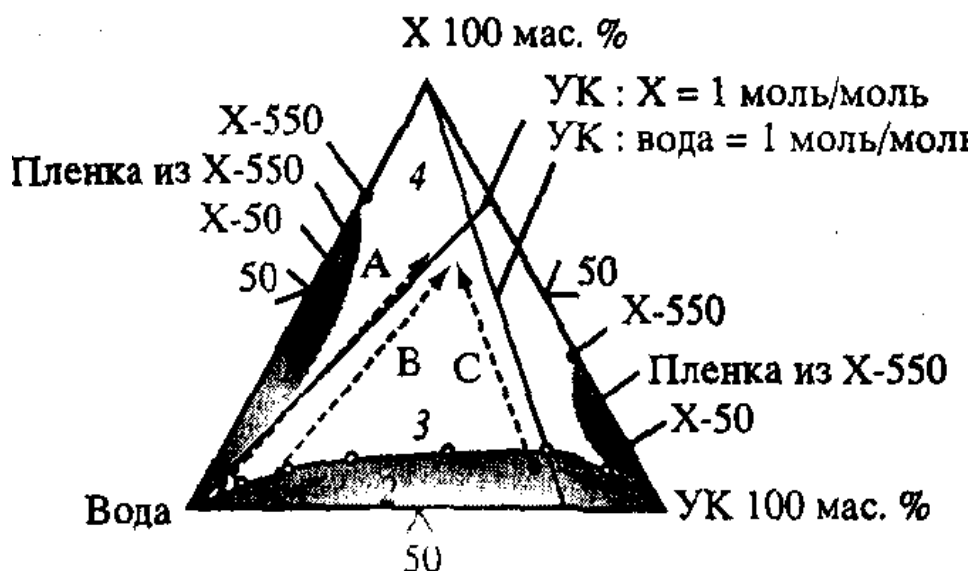


Рис. 15. Фазовая диаграмма системы хитозан – уксусная кислота (УК) – вода при $t^{\circ} 20^{\circ}\text{C}$; число в обозначении хитозана (X) указывает ММ хитозана в кДа [94]

Полученные в результате распада раствора полимера на фазы пленки представляют собой импрегнированные жидкостью гетерогенные пористые структуры. При испарении жидкости на последних стадиях отверждения или при сушке мембраны после промывки поры сжимаются и исчезают под действием сил контракции. Однако исчезновение пористости и гетерогенности носит кажущийся и обратимый характер, и образующиеся при этом материалы авторами [95] названы криптогетерогенными. О гетерогенности структуры таких пленок свидетельствует помутнение, то есть появление пористости и рассеивающей поверхности при набухании их в воде. Высушенные, они вновь становятся прозрачными, не обнаруживаю-

щими при электронномикроскопических и рентгеноскопических исследованиях неоднородностей.

Учитывая, что при формировании гидратцеллюлозных пленок по мокрому способу происходит фазовое разделение в системе раствор полимера - осадительная ванна, а при формировании хитозановых пленок по сухому способу также не исключена возможность фазового разделения системы до перехода ее в твердое состояние, гидратцеллюлозные и хитозановые мембраны, очевидно, нужно считать криптогетерогенными. Такое название оправдывается и свойствами этих пленок: высокой скоростью набухания в водных средах, соизмеримой с капиллярным натеканием, существенной зависимостью набухания от гидротермических обработок, помутнением при набухании свежесформованных пленок, большой усадкой и уплотнением структуры при сушке [96].

При обработке хитозановой пленки в солевой форме раствором щелочи и водой при термообработке сухой пленки происходит релаксация внутренних напряжений и частичная потеря криптогетерогенности. Варьируя условия формирования и последующих обработок, можно, очевидно, превратить их в гомогенные или, наоборот, закрепить развитую капиллярно-пористую структуру. Таким образом, с точки зрения структурных особенностей представляется оправданным рассматривать хитозановые пленки как занимающие промежуточное положение между формуемыми по мокрому способу гидратцеллюлозными (наиболее криптогетерогенными) и формуемыми по сухому способу поливинилспиртовыми (наиболее гомогенными).

Как при любом модельном подходе, в изложенной структурной модели полимерных мембран, объясняющей их поведение при набухании, абсолютизирована роль капиллярного давления, контракции пористой системы и наличия внутренних напряжений [74]. Вместе с тем нельзя игнорировать вклад осмотических явлений, связанных с наличием в хитозановых пленках ионизованных аминогрупп и подвижных противоионов.

В пленках, сформованных по сухому способу, аминогруппы хитозана протонированы, поэтому такие материалы растворяются в воде, что ограничивает возможности их использования. Обработка щелочью резко снижает способность материала к набуханию в воде. Поэтому для перевода хитозановых пленок в нерастворимое в воде состояние часто используют модифицирующие реагенты и различные способы модификации.

Структура хитозановых пленок, модифицированных (поверхностно или в объеме) ПАВ, сшивающими реагентами, введением других полимеров или биологически активных веществ, безусловно, будет характеризоваться своими особенностями.

4.2. Пленки из полиэлектролитных комплексов на основе хитозана

Полиэлектролитные комплексы (ПЭК) - продукты интерполиэлектролитных реакций [97, 98]. Отличительной особенностью строения ПЭК (рис. 16) является чередование высокогидрофильных петлеобразных фрагментов макромолекул индивидуальных полиэлектролитов и более гидрофобных и жестких двутяжных фрагментов из соединенных солевыми связями противоположно заряженных полиэлектролитов.

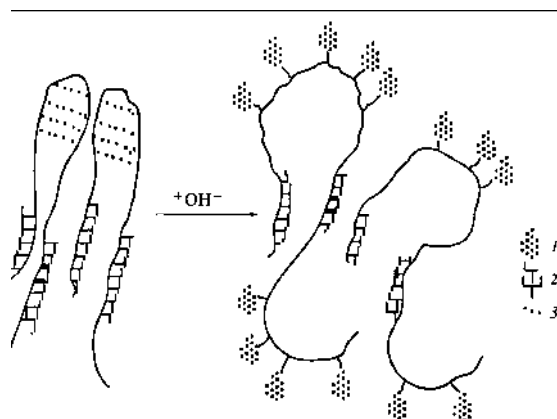


Рис. 16. Модель структуры ПЭК; 1 - ионизированные карбоксильные группы; 2 - солевые связи с аминогруппами; 3 - водородные связи

Такая модель наиболее правильно отражает строение частицы ПЭК и позволяет прогнозировать влияние различных факторов (рН, ионная сила, концентрация, соотношение и стерическая комплементарность компонентов, дополнительная стабилизация комплексных частиц водородными и иными связями) на свойства и поведение ПЭК. ПЭК в виде пленок обычно получают высушиванием смесей растворов противоположно заряженных полиэлектролитов в летучих кислотах или основаниях с последующим проведением термо- и гидрообработок. Сухие пленки ПЭК прозрачны, по данным рентгеноструктурных исследований аморфны. Их поведение при набухании в водных средах, в том числе, при разных температурных режимах [98] обнаруживает криптогетерогенность структуры. Наряду с потерей криптогетерогенности причиной снижения набухания пленок ПЭК после термо- и гидротермических обработок является частичная сшивка макроцепей полиэлектролитов ковалентными амидными связями. Частичная сшивка пленок ПЭК приводит к повышению устойчивости в щелочных и кислых средах и принципиально расширяет возможности их практического использования.

Высокая гидрофильность частично сшитых пленок и высокое содержание, так называемой, свободной воды обуславливают их очень высокую проницаемость в условиях пермеации, диализа, ультрафильтрации, обратного осмоса, ионного обмена и других разделительных процессов. Дру-

гой отличительной особенностью пленок ПЭК, представляющей большой практический интерес, является их высокая тромборезистентность и гемосовместимость, что обуславливает эффективность использования их в виде активного слоя мембран для процессов гемодиализа и гемофильтрации и специальных покрытий эндопротезов, контактирующих с кровью.

Авторами [99-104] описано получение и свойства пленок ПЭК хитозана с полиакриловой кислотой, карбоксиметилцеллюлозой и другими поликислотами. Особый интерес представляют пленки ПЭК на основе двух производных хитина - полиоснования хитозана и поликислоты карбоксиметилхитина (КМХТ), содержащих примерно равные количества различных по заряду ионогенных групп с фиксированным положением в элементарных звеньях макромолекул, что обеспечивает их высокую стерическую комплементарность [101]. Пленки ПЭК хитозана с полиакриловой кислотой и КМХТ получали высушиванием смесей их 1%-ных растворов в водном 3%-ном растворе муравьиной кислоты. Процесс удаления растворителя (вода + муравьиная кислота) и отверждение пленки сопровождается протеканием реакции образования солевых связей между макромолекулами полиэлектролитов, т.е. образованием ПЭК, которое завершается на последующих стадиях вакуумирования сухих пленок и промывок их водой. Соотношение хитозана и КМХТ в пленках ПЭК-1 эквимольного состава (число в обозначении ПЭК соответствует его составу Z) по данным элементного анализа совпадает с их соотношением в исходной формовочной смеси. Пленки из ПЭК, обогащенных хитозаном ($Z > 1$), содержащие муравьиную кислоту, очень сильно набухают при промывке водой, однако отсутствие в промывных водах этих пленок исходных полимеров свидетельствует о тождестве составов полученных пленок и формовочных смесей.

По внешнему виду сухие пленки из ПЭК не отличаются от хитозановой в О-форме. Они характеризуются прозрачностью и гладкостью поверхности, хотя в ходе высушивания смесей растворов хитозана с ПАК и КМХТ наблюдалось их временное помутнение, наиболее сильно выраженное у смесей стехиометрического состава, что подтверждает факт фазового разделения в этих системах в ходе их отверждения. Отличительной особенностью пленок ПЭК является то, что они менее эластичны, чем хитозановые, поскольку наличие системы ионных и водородных связей в пленках ПЭК обеспечивает формирование более жесткой, напряженной и хрупкой структуры. Набухшие в воде пленки характеризуются высокой пластичностью и значительно более низкими величинами разрывного напряжения, которые, тем не менее, обеспечивают возможность их практического применения [102].

Поведение в водных средах пленок ПЭК зависит от полноты включения ионогенных групп хитозана и КМХТ в солевые связи и степени релаксации внутренних напряжений, поэтому набухание пленок и раствори-

мость определяются величинами Z и проведением дополнительных температурно-водных обработок. Стабилизирующие ПЭК солевые связи разрушаются в кислых и щелочных средах, а также в средах с высокой ионной силой, поэтому свежеполученные пленки из ПЭК растворяются в сильно кислых водных средах и очень сильно набухают, а пленки из ПЭК-4 даже растворяются в воде. В литературе имеются сведения о том, что степень набухания пленок ПЭК на основе хитозана существенно зависит от их состава, pH формовочного раствора, pH и ионной силы жидкой среды [102-104]. Установлено также, что степень набухания пленок ПЭК существенно зависит от условий их сушки и кратности температурно-водных обработок. У пленок ПЭК, промытых водой до нейтральной реакции промывных вод, величины набухания в воде составляют сотни процентов, и они резко увеличиваются с повышением Z , т.е. содержания хитозана в ПЭК. У пленок, подвергнутых повторным обработкам водой с промежуточным высушиванием, степень набухания несколько снижается. По данным элементного анализа в ходе указанных обработок состав пленок ПЭК практически не изменяется.

Важно отметить также, что сильное набухание в воде пленок ПЭК, не подвергнутых термообработке, сопровождается их помутнением, а термообработанные и менее набухающие в воде пленки остаются почти прозрачными. Все это говорит о том, что свежесформованные пленки ПЭК являются криптогетерогенными материалами. Понижение набухания пленок ПЭК в результате температурно-водных обработок наряду с релаксационными процессами, обусловлено протеканием химических превращений, приводящих к уменьшению содержания заряженных групп, в частности, реакций образования в частицах ПЭК сшивок ковалентными амидными связями и формамидных групп. Возможность протекания подобных реакций показала на примере ПЭК, образованных полиакриловой кислотой и полиэтиленгликолем [98]. Увеличение интенсивности поглощения в области $1700\text{--}1500\text{ см}^{-1}$ и появление плеча при 1730 см^{-1} в ИК-спектрах прогретых пленок ПЭК и нерастворимость последних в кислых водных средах подтверждают справедливость сделанного вывода [98].

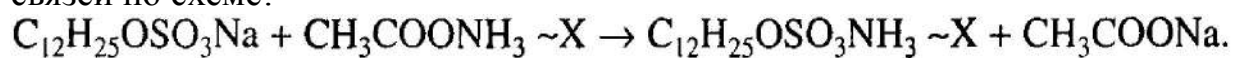
В результате термообработок и частичной сшивки меняется растворимость пленок ПЭК в различных средах. Нетермообработанные пленки ПЭК всех составов растворяются в кислых средах. Закономерно, что наименьшим набуханием в воде, растворах NaCl и ИПС характеризуются пленки из ПЭК эквимольного состава.

Разрушение ПЭК на основе хитозана в щелочных средах не приводит к полному растворению пленок, так как хитозан не растворяется в этих условиях, однако при уменьшении доли хитозана в ПЭК их набухание закономерно увеличивается в щелочной среде. Пленки из частично сшитых ковалентными связями ПЭК во всех средах имеют более низкую степень набухания. Изменение механических свойств пленок коррелирует с их сорб-

ционной способностью. Так, по мере приближения состава пленок ПЭК к стехиометричному и понижения их сорбционной способности происходит повышение прочности пленок. Сорбционная способность частично сшитой пленки ниже, чем у исходной, но выше хитозановой в О-форме [74].

4.3. Поверхностная модификация хитозановых пленок ПАВ

Модификация хитозана анионными ПАВ с длинными алкильными радикалами и образование ПАВ-полиэлектролитных комплексов (ПАВ-ПЭК) приводит к гидрофобизации и повышению адсорбионной активности на границе вода-воздух, вода-масло. Присоединение к хитозану, например додецилсульфата (ДСН), происходит, главным образом, за счет ионных связей по схеме:



При формировании нерастворимых ПАВ-ПЭК возникает упорядоченная наноструктура, обусловленная образованием мицеллоподобных кластеров молекул ПАВ. Формирование упорядоченной мицеллярной наноструктуры, характерное для гибкоцепных синтетических полиэлектролитов [105], впервые обнаружено для относительно жесткоцепного полиэлектролита - хитозана в работах [106, 107]. Физические гели ПАВ-ПЭК на основе хитозана с высокоупорядоченной мицеллярной структурой получают при фронтальной диффузии ПАВ и хитозана на границе раздела их индивидуальных растворов (рис. 17, 18 [74]) или при обработке пленок водным раствором ДДСН при концентрации выше ККМ.

Модификация хитозановых пленок и образование ПАВ-ПЭК в поверхностных слоях может привести к инверсии сродства хитозановых мембран к растворителям. В работах [106, 107] описано такое модифицирование хитозановых пленок ундециловой кислотой и ДСН обработкой пленок в С-форме раствором ПАВ. Содержание введенного модификатора практически не изменяется при промывках пленок водой и изопропанолом, тогда как промывка раствором NaOH приводит к полному удалению додецилсульфатных анионов, а показатели регенерированной пленки (ее состав и свойства) соответствуют показателям хитозановой пленки в О-форме. Многократные промывки водой приводят к постепенному удалению связанной уксусной кислоты, и после 6 промывок пленка, сохраняя 90% додецилсульфатных заместителей, не содержит остатков уксусной кислоты и мало набухает в воде. Неожиданно высокая прочность ($\sigma = 163$ МПа) модифицированных ДСН пленок может быть связана с "залечиванием" дефектов структуры пленки поверхностно-активным веществом.

Пленки, модифицированные ДСН, характеризуются тем, что их поверхностный слой, гидрофобизированный додецилсульфатными радикалами и мицеллами ПАВ, не растворяется в воде, а внутренний слой представляет собой растворимую солевую форму хитозана.

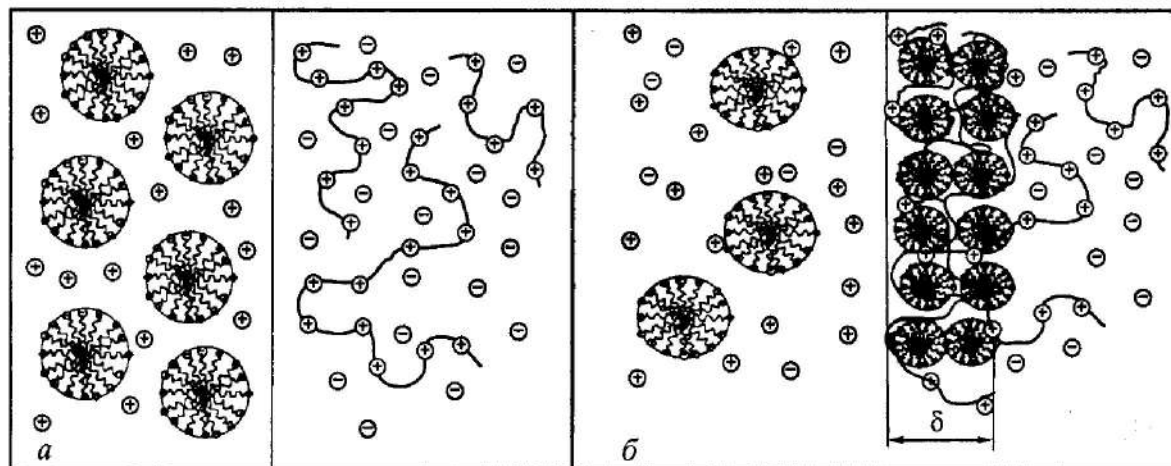
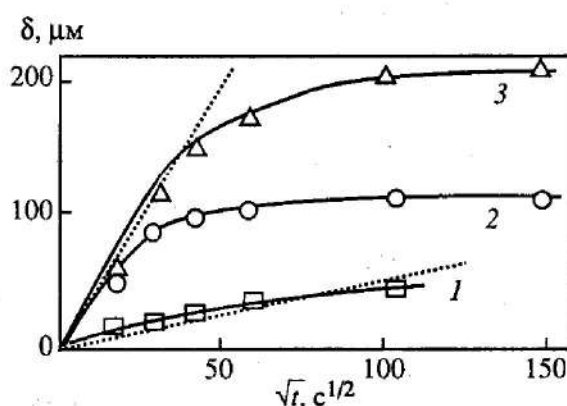


Рис. 17. Процесс гелеобразования при контакте водных растворов противоположно заряженных ПАВ и полиэлектролита в начале (а) и в конце (б) процесса

Рис. 18. Толщина гелевого слоя в зависимости от времени выдержки при $C_{\text{ДДСН}} = 0,1$ моль/л и $V_{\text{ДДСН}} = 50$ мл

1 – $C_{\text{ХТЗ}} = 0,1$ осново-моль/л; $V_{\text{ХЗ}} = 10$ мл;
 2 – $C_{\text{ХТЗ}} = 0,05$ осново-моль/л; $V_{\text{ХЗ}} = 10$ мл;
 3 – $C_{\text{ХЗ}} = 0,05$ осново-моль/л; $V_{\text{ХЗ}} = 20$ мл



Поэтому они обладают высоким (1000-4000%) водопоглощением, при этом набухание пленок в воде приводит к существенному (в ~2-4 раза) увеличению их толщины при неизменных длине и ширине. Нерастворимый поверхностный слой, толщина которого составляет 5-10 мкм (в зависимости от времени обработки ПАВ), обеспечивает целостность и прочность пленки, достаточную для ее практического использования. Регулирование степени набухания и толщины внутреннего слоя может быть осуществлено также увеличением толщины исходной пленки.

Способность к столь высокому и регулируемому водопоглощению модифицированных додецилсульфат-анионами хитозановых пленок представляет интерес для создания на их основе высоковпитывающих и дренирующих медицинских материалов или лечебных пленок, содержащих биологически активные соединения. Эти материалы рассмотрены в разделе 4.6.

4.4. Пленки на основе хитозана, модифицированного сшивающими реагентами

Материалы, полученные из растворов хитозана: пленки или волокна, водорастворимы, и для перевода хитозана из солевой формы в нерастворимую в воде форму полиоснования применяют растворы щелочей. В результате такой обработки материалы не только теряют рас-

творимость в воде, но и влагоудерживающую способность. Метод ковалентной сшивки является одним из наиболее эффективных и легко осуществимых методов получения гидрогелей хитозана, так как реакционно-способные аминогруппы содержатся практически в каждом элементарном звене хитозана. Использование сшивающих реагентов позволяет получать на основе хитозана нерастворимые в воде, но обладающие высокой способностью к набуханию материалы - гидрогели. Кроме того, химическая сшивка хитозана обеспечивает замедление десорбции включенных в структуру гидрогелевых материалов лекарственных веществ, обеспечивая их пролонгированное высвобождение. Гидрогели хитозана могут быть изготовлены в виде материалов различной физической формы: гранул, мембран, покрытий, волокон и пленок.

На сегодняшний день известно значительное число сшивающих реагентов, это диальдегиды, ангидриды фталевый и янтарный, эпоксиды, ди-хлорпроизводные различных соединений, дивинилсульфон, дженипин и др., способных взаимодействовать с первичными аминогруппами, их использование для химической модификации хитозана описано в ряде обзоров [108-110].

Наиболее реакционно-способным бифункциональным реагентом в реакции с аминогруппами хитозана и белков является глутаровый альдегид. В работе [111] показано, что сшивка хитозана ГА является сложным процессом: хитозан инициирует полимеризацию ГА с образованием неоднородных продуктов (рис. 19), при этом длина олигомерных цепей в модифицированном или сшитом хитозане и концентрация сопряженных связей $N=CHCH=C<$ и $O=CHCH=C<$ зависят от условий проведения процесса (концентрации ГА и pH реакционной среды). Этот факт необходимо учитывать при использовании реакции хитозана с ГА для создания материалов медицинского или медико-биологического назначения, так как с ростом числа сопряженных двойных связей увеличивается токсичность сшитого хитозана.

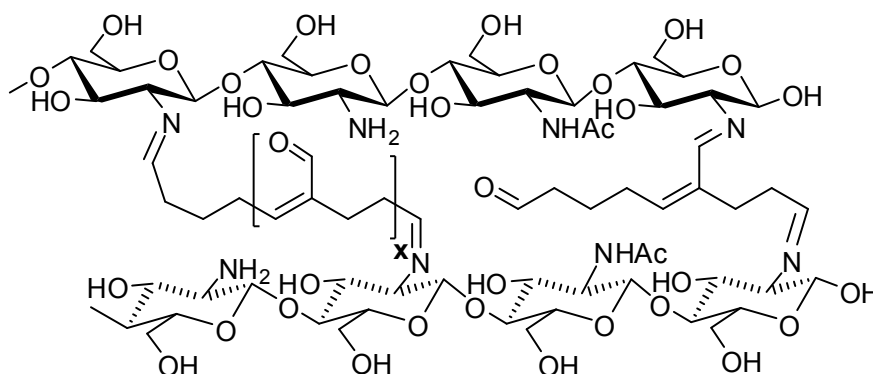


Рис. 19. Структура продуктов взаимодействия хитозана и ГА [111]

При получении пленок или волокон на основе хитозана с использованием сшивающего реагента необходимо, чтобы гелеобразующая система

оставалась жидкой в течение времени, необходимого для осуществления определенных технологических операций, связанных со смешением компонентов, подготовкой раствора к формованию и, собственно, формованием полимерного изделия. Основными параметрами, влияющими на кинетику гелеобразования и свойства ковалентно-сшитых гидрогелей хитозана являются природа сшивающего реагента, состав гелеобразующей композиции, молекулярная масса хитозана, а также pH раствора [111].

В процессе сшивки в растворе хитозана происходят изменения, связанные с ростом молекулярной массы и образованием пространственной структуры сшитого полимера. В качестве методов регистрации изменений, происходящих в растворах хитозана при его взаимодействии с ГА используют вискозиметрию для определения скорости изменения вязкости системы и точки гелеобразования (времени, при котором система теряет способность к течению). В работах [112] показано влияние молекулярной массы хитозана на положение точки гелеобразования и исследована кинетика гелеобразования в 2%-го раствора хитозана с ММ 10, 50, 180 и 400 кДа в 2%-ном водном растворе уксусной кислоты при различном соотношении ГА/NH₂ (рис. 20)). С ростом молекулярной массы хитозана время гелеобразования раствора уменьшалось в результате усиления межмолекулярных между полимерными цепями большей длины, вследствие чего для потери системой способности к течению оказывалось достаточным меньшего числа химических сшивок.

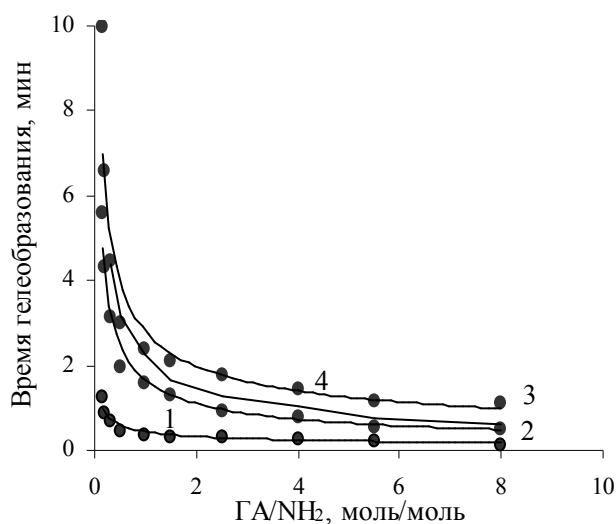


Рис. 20. Зависимость времени гелеобразования в растворах хитозана различной молекулярной массы от соотношения ГА/NH₂ [112]. Молекулярная масса хитозана, кДа: 1 – 400; 2 – 180; 3 – 50; 4 – 10

Одинаковое время гелеобразования (1 мин) растворов хитозана с ММ 400 кДа на 180 кДа наблюдалось при соотношении ГА/NH₂ 0,05 и 5 моль/моль соответственно. При снижении молекулярной массы хитозана до 10 кДа раствор утрачивает способность к гелеобразованию, и результатом сшивки макромолекул становится выпадение осадка. В работе [113] для хитозана с ММ 70 и 2000 кДа. была показана зависимость скорости гелеобразования от концентрации раствора, отмеча-

ется уменьшение времени гелеобразования с ростом концентрации хитозана.

При изучении влияния рН и соотношения реакционноспособных групп на скорость гелеобразования в работах [111,112] было показано уменьшение времени гелеобразования с ростом соотношения ГА/ NH_2 , причем при рН 5.6 система теряла способность к течению значительно раньше, чем при рН 4.1, что было особенно заметно при низких концентрациях ГА в реакционной смеси. За счет изменения соотношения ГА/ NH_2 и путем варьирования рН время гелеобразования может изменяться от нескольких секунд до суток.

В процессе перехода от высоковязкого раствора к пространственно-сшитой структуре геля формируется вязкоупругое тело, которое характеризуется определенной прочностью и способностью к деформированию. Авторами [114] был обнаружен рост во времени модуля сдвига гидрогелей хитозана (отношение деформирующей силы к величине деформации при точечном воздействии), который происходил уже после завершения гелеобразования; это указывает на образование дополнительных сшивок, фиксирующих структуру геля. Достижимая после завершения реакции сшивки величина модуля сдвига, зависит от концентрации в реакционной смеси ГА, хитозана и величины рН. При рН 5.6 значение модуля упругости приближается к 50 кПа, что более чем на порядок выше, чем при рН 4.1 и том же соотношении ГА/ NH_2 .

Для реакции хитозана с диальдегидами, протекающей в водном растворе уксусной кислоты характерна следующая особенность: большая часть аминогрупп находится в протонированной форме в то время как с карбонильными группами диальдегидов способны взаимодействовать только депротонированные аминогруппы. В работе [112] предложен метод направленного воздействия на свойства уксуснокислых растворов хитозана путем изменения степени протонирования аминогрупп хитозана при увеличении рН. С помощью такого приема оказалось возможным не только увеличить скорость гелеобразования и снизить концентрацию сшивающего реагента, но и снизить скорость падения вязкости растворов хитозана при хранении за счет подавления кислотного гидролиза гликозидных связей.

Пленки и мембраны из хитозана с использованием реакции сшивки диальдегидами можно получить двумя методами: обработкой уже сформированной пленки водным раствором диальдегида или добавлением сшивающего реагента непосредственно в раствор хитозана перед формованием пленки, при этом состав раствора и рН должны обеспечивать постоянную вязкость раствора в течение времени, необходимого для проведения подготовительных операций и завершение гелеобразования в тонком слое полимерного раствора. Установленные в работах [114, 115-117] закономерности гелеобразования в растворах хитозана в присутствии ГА позволили получить пленки с регулируемой степенью набухания от 200 до 4000%.

В работе [118] мембраны были получены из 2,5%-го раствора хитозана в 5% уксусной кислоте путем полива на чашки Петри и выдерживания

при комнатной температуре для испарения растворителя до постоянного веса. Мембраны толщиной 11 мкм промывали 0,1М раствором КОН, водой и сушили на воздухе. Подготовленные образцы определенного размера помещали в 0,25% раствор ГА на 14 часов, промывали водой и сушили в вакуум-сушильном шкафу. Сравнительные анализы несшитых мембран и мембран, полученных с использованием ГА, показали их большую гидрофильность (влагопроводность и влагопоглощение), а также способность к переносу целого ряда ионов.

4.5. Получение волокон из растворов хитозана

Из раствора хитозана в водном растворе уксусной кислоты можно сформовать волокна методом коагуляции в осадительной ванне. В качестве осадительной ванны обычно используют растворы NaOH или смешивающиеся с водой органические растворители. В первом случае полученные волокна не будут растворяться в воде, а во втором получают водорастворимые волокна, так как хитозан высаживается из раствора в солевой форме. Однако в обоих случаях хитозановые волокна растворимы даже в разбавленных растворах кислот. Чтобы получить волокна, не растворимые в воде во всем диапазоне pH, используют химическое сшивание диальдегидами [119, 120].

В работе [120] в качестве реагента для сшивки хитозанового волокна с целью снижения растворимости и улучшения механических свойств был использован глиоксаль. В этой статье изучено влияние условий реакции, например, концентрации и pH раствора глиоксаля, продолжительности процесса и температуры. Выбраны оптимальные параметры процесса сшивки: использование 4% раствора глиоксаля с pH 4, 400С, время реакции 60-70 мин. Показано, что взаимодействие с глиоксалем приводит не только к межмолекулярным сшивкам с образованием оснований Шиффа, но и к образованию ацеталей с гидроксильными группами хитозана, хотя образование альдиминных связей является преимущественным процессом.

Хитозановые волокна, модифицированные глиоксалем, имели более высокую прочность, чем немодифицированные волокна.

Более подробно сшивка хитозановых волокон диальдегидами была исследована в работе [119]. Монофиламентные хитозановые нити были получены из 4%-ных растворов хитозана с высокой степенью дезацетилирования ($95.28 \pm 3.03\%$) в 4%-ой уксусной кислоте. Формование осуществляли в осадительную ванну, содержащую 1М раствор NaOH, промывали дистиллированной водой, метанолом и высушивали. Сшивку проводили в растворах глиоксаля и ГА различной концентрации. Были исследованы зависимости механических свойств волокон хитозана и степени их набухания в воде от строения диальдегида, концентрации и pH раствора и температуры реакции. Показано, что в случае ГА, зависимость механических

свойств волокон (модуля упругости и разрывной нагрузки) от содержания диальдегида носит экстремальный характер. При использовании глиоксаля увеличение концентрации раствора до 0,1 моль/дл приводило к росту прочности волокон, при дальнейшем увеличении концентрации механические свойства волокон уже не изменяются. В работе не приводятся объяснений различного характера концентрационных зависимостей свойств хитозановых волокон, сшитых разными сшивающими реагентами, однако можно предположить, что причиной является различие в механизме взаимодействия ГА и глиоксаля с аминогруппами хитозана. Глиоксаль, в отличие от ГА не способен к альдольной и кротоновой конденсации, поэтому реакция образования оснований Шиффа является обратимой, кроме того в водных растворах глиоксаль, в основном присутствует в виде гидратированных линейных или циклических форм, а содержание диальдегидной формы менее 1% (о чем свидетельствует приведенный в статье ^{13}C ЯМР-спектр глиоксаля).

Эластические свойства волокон после сшивки обоими реагентами резко снижались, а разрывное удлинение падает с 28 до 4% при сшивке растворами диальдегидов даже очень низкой концентрации (10-3 моль/дл). Степень набухания закономерно уменьшалась, причем в большей степени с ростом концентрации глиоксаля, образующего короткие сшивки, чем концентрации способного к олигомеризации ГА.

Оптимизированы такие параметры процесса как время выдерживания раствора (при его изменении в пределах 1-60 мин.) и температура (варьирование в пределах 25-70)°С. Увеличение температуры сшивки позволило снизить время выдерживания волокна в растворе сшивающего реагента, однако привело к получению неравномерного по сечению волокна. Поверхностные слои хитозанового волокна, сшитого ГА имели коричневую окраску, а глиоксалем – желтую, в то время как ядро бесцветно, это свидетельствует об отсутствии продуктов реакции внутри волокна [119].

Как и в предыдущей работе, в [120] показано, что состав продуктов взаимодействия хитозана с глиоксалем отличается от состава продуктов реакции с ГА.

В работах [121, 122] реакция сшивки хитозана ГА использовалась для регулирования растворимости и ряда других свойств ультратонких волокон из хитозана, получаемых методом электроформования. При этом рассматриваются два принципиально различных способа введения сшивающего реагента. Согласно первому способу, который авторы называют двухстадийным, свежесформованное хитозановое волокно подвергают сшивке ГА, а во втором случае раствор ГА добавляют в формовочный раствор перед его переработкой в волокно. Для переработки в ультратонкие волокна использовались 2,7%-е растворы хитозана различной ММ (70, 200 и 600 кДа) в трифторуксусной кислоте (ТФУ). Вязкость растворов составляла 168, 308 и 1116 сПа. Раствор подавался под давлением в фильеру и

при разности потенциалов 26 кВ происходил процесс волокнообразования, во время которого испарялся растворитель и на поверхности противоположно заряженного электрода формировался волокнистый материал в виде неориентированных волокон. Электронная микроскопия показала минимальные (но закономерные, учитывая различия в вязкости растворов) различия в толщине нановолокон, полученных из растворов хитозана с высокой, средней и низкой молекулярной массой: 108 ± 40 , 77 ± 29 и 74 ± 28 нм, соответственно.

Следует отметить принципиальное отличие описанного в статье [121] процесса сшивки хитозана ГА от используемых в других работах – реакция происходит не в растворе ГА, а в парах сшивающего реагента в вакууме при температуре 23°C. Необходимость этого обусловлена высокой растворимостью хитозановых нановолокон, содержащих полностью протонированные аминогруппы. Несмотря на то, что сами авторы статьи отмечают неопределенность в равномерности и степени сшивания хитозана при проведении сшивки таким способом, полученные волокна не растворялись не только в растворе щелочи, но и в воде или уксусной кислоте.

При осуществлении процесса сшивки по «одностадийному» способу 50%-ный раствор ГА добавляли в раствор хитозана непосредственно перед формированием [122]. Отмечалось, что в течение 3-х часов в растворе не происходило гелеобразования. Это может быть обусловлено как низким содержанием ГА, так и низким значением pH раствора хитозана в ТФУ.

Средний диаметр нановолокон из хитозана, полученных сшивкой ГА «одностадийным» способом составил 128 ± 40 нм, что ниже, чем в волокнах, полученных «двухстадийным» способом (172 ± 75 нм), но превышает диаметр волокон, полученных методом электроформования без использования ГА (77 ± 29 нм). Эти факты авторы объясняют взаимодействием оставшейся в свежесформованном волокне трифторуксусной кислоты с парами ГА в формовочном растворе, приводящем к увеличению сольватной оболочки хитозана. Увеличение диаметра волокон, полученных из формовочных растворов, содержащих ГА, по нашему мнению связано с ростом вязкости раствора вследствие сшивки, хотя и медленно, но все же протекающей в растворе хитозана.

На основании данных ИК-спектроскопии авторы делают вывод, что преимущественным механизмом реакции с ГА является образование между аминогруппами хитозана и карбонильными группами ГА продуктов типа оснований Шиффа (альдиминных связей). Волокна, полученные по «одностадийному» способу, первоначально имели белую окраску, а со временем приобретали ярко-желтый цвет. На этом основании, авторами сделан вывод о появлении в продуктах взаимодействия хитозана и ГА сопряженных двойных связей, что подтверждает представления о механизме реакции, сформулированные в работе [111].

В результате сшивки ГА эластические свойства нановолокон снижались, а разрывная нагрузка почти не изменилась и составила 2,88 МПа.

Авторы отмечают преимущества «одностадийного» способа как более быстрого, технологичного, экономически выгодного и позволяющего осуществить процесс получения водонерастворимых хитозановых нановолокон в промышленных условиях. Электроформованию из растворов хитозана и других биodeградируемых полимеров посвящена специальная глава настоящей монографии.

Ограниченный круг растворителей хитина стимулировал синтез его производных, растворимых не только в водной среде (хитозан, карбоксиметилхитин), но в доступных органических растворителях. Одним из таких производных является эфир хитина и масляной кислоты, в частности, дибутирилхитин, хорошо растворимый в ацетоне, ДМФ, спиртах и других органических растворителях [123, 124]. Польскими учеными предложены и реализованы в лабораторных и опытно-промышленных условиях мокрый и сухой способы формования волокна из бутирилхитина, основные параметры процесса формования которого приведены в табл. 10. Полученные волокна характеризуются прочностными характеристиками, находящимися на уровне таковых у ацетатных волокон. Важно отметить, что при обработке такого волокна раствором щелочи происходит омыление бутирильных групп и регенерация хитина без нарушения его волокнистой формы. Этот процесс имеет прямую аналогию с омылением тиокарбоновых групп при производстве гидратцеллюлозного волокна по вискозному способу.

Таблица 10

Основные параметры процесса формования и свойства волокна
из бутирилхитина

Параметр	Способ	
	мокрый	сухой
Растворитель	ДМФ	Ацетон
Концентрация формовочного раствора, %	16–20	20–22
Осадитель	Вода (10–30 °С)	Обдув воздухом (80–45 °С)
Скорость формования, м/мин	40	70
Длина пути нити, м	0,8	6,0
Линейная плотность, текс	0,2	1,5
Плотность, г/см ³	1,24	1,21
Относительная разрывная нагрузка P_0 , сН/текс	14,8–16,5	8,3–7,4
Разрывное удлинение ϵ_p , %	7,4–5,9	36,9

Прочность хитинового волокна, полученного омылением бутирилхитинового, существенно выше (P_0 - 25,1-26,6 сН/текс), чем у исходного бу-

тирилхитинового и у хитинового, сформованного из растворов хитина в ДМАА ($P_0 = 11,3-12,2$ сН/текс) [124], находясь на уровне и даже немного превышая прочность обычных вязкозных волокон. Водно- и щелочерастворимые производные хитина (метил-, этил-, бутил-, изобутилхитин) могут быть переработаны в относительно прочные ($\sigma_p \sim 100$ МПа) волокна по мокрому способу в ванны из этилацетата с последующим ориентационным вытягиванием [125].

4.6. Биологически активные материалы на основе хитозана

Учитывая, что хитозан обладает способностью стимулировать репаративные процессы и некоторую антимикробную активность хитозана, на его основе разрабатывают различные формы раневых покрытий, в состав которых вводят протеолитические ферменты, другие биологически активные белки, антимикробные вещества. Так, например, для ускорения лечения ран в 1-й фазе раневого процесса в составе покрытий используют протеазы.

Наиболее простым способом получения пленочного раневого покрытия на основе хитозана является формирование пленок из совместных растворов белка и хитозана в растворе уксусной кислоты. Слабокислотные растворы хитозана имеют рН 3,0-4,0, что часто совпадает с оптимумом стабильности некоторых белков. Однако в работе [117] показано, что такие пленки водорастворимы, и в модельных условиях во внешний раствор белок переходит уже в течение 30 минут. Кроме того, в таких условиях в хитозановые пленки нельзя включать ферменты, которые нестабильны в кислой среде. Поэтому для иммобилизации в структуре полимерных материалов белковых молекул необходимо регулировать их растворимость и способность к набуханию в воде. Эти характеристики хитозановых пленок будут определять и фармакокинетические свойства полимерных систем, содержащих биологически активные вещества.

Объектами исследования в работе [117] стали пленки, полученные на основе хитозана и белковых препаратов - трипсина и альбумина, а в качестве сшивающего реагента – ГА. Плёнки формовали из 1.5%-ных растворов в 1-2%-ной уксусной кислоте высушиванием их на полиэтиленовой подложке при комнатной температуре в течение 2-3 сут. Содержание уксусной кислоты в плёнках определяли методом обратного потенциометрического титрования. Способность хитозановых набухать или растворяться в воде обусловлена наличием в них протонированных аминогрупп. При хранении плёнки, не содержащей ГА, в негерметичной таре при комнатной температуре в течение 30 и 120 суток соотношение уксусная кислота-хитозан в ней снижалось, но, как и исходная плёнка, она полностью растворялась в воде и физиологическом растворе. Авторы [117] предположили, что введение в хитозановые плёнки ферментов, могло бы привести к

частичной потере ими растворимости в результате образования интерполимерных комплексов белка с хитозаном. Однако оказалось, что введение протеолитического фермента трипсина в количестве 1-5% практически не сказывается на растворимости плёнок, что связано с положением изоэлектрической точки выбранного фермента в области 10.5. В формовочном растворе заряд его макромолекулы совпадает по знаку с зарядом молекул хитозана, что препятствует образованию комплексов макромолекул белка и хитозана. Введение альбумина приводит к заметному снижению вязкости смешанных растворов хитозана с белком. Однако комплексообразование хитозана с альбумином также не приводило к потере растворимости белоксодержащими плёнками.

Добавление всего 0.03 моль ГА к 1.5%-ному раствору хитозана в отсутствии альбумина и 0.05 моль/моль в присутствии белка приводило к гелеобразованию в формовочном растворе в течение 1-2 ч. Меньшее количество ГА (≤ 2 моль %) не вызывало потери текучести формовочного раствора уже в течение нескольких суток, что сделало возможным его подготовку к отливу плёнок (фильтрацию, обезвоздушивание) [117]. Был определён состав формовочных композиций, обеспечивающий высокую степень набухания плёнок (1000-2000%) при сохранении их целостности и прочности. Измерение активности трипсина в пленках показало, что она составляет 15-30% активности нативного фермента и изменяется в зависимости от количества сшивающего реагента в формовочной композиции, что свидетельствует о частичной инактивации фермента из-за модификации аминокрупп белка.

С целью оценки фармакодинамических свойств была изучена кинетика выделения трипсина из хитозановых пленок, сшитых глутаровым альдегидом при различном мольном соотношении (рис. 21). Скорость выделения белка уменьшается при увеличении соотношения ГА/ NH_2 с 0,005 до 0,02 моль/моль. Наибольший интерес представляет пленочный материал, получаемый из формовочных композиций, содержащих 2 мольных процента глутарового альдегида. В этих условиях формируется материал с длительным выделением белка и набуханием в физиологическом растворе до 1000%.

Таким образом было показано, что включение белков в состав пленок из хитозана и модификация ГА позволяет сохранить структуру белковой макромолекулы и получить материал с высоким набуханием в водных растворах и длительным выделением из полимерного материала.

В статье [126] исследован процесс биodeградации хитозановых пленок в протонированной и депротонированной формах, как не содержащих модифицирующих добавок, так и предварительно обработанных ГА. Хитозановые пленки были сформованы из уксуснокислотных растворов полисахарида, а сшивающий агент вводили в формовочный раствор в ко-

личестве, обеспечивающем потерю пленками растворимости – 1 и 2% от массы хитозана.

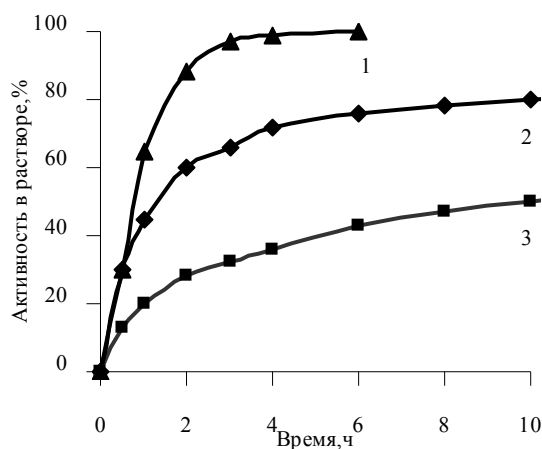


Рис. 21. Кинетика выделения трипсина из хитозановых пленок, модифицированных ГА. Соотношение ГА / NH₂ : 1- 0,005 моль/моль; 2- 0,01 моль/моль; 3 - 0,02 моль/моль

Как показали исследования, деградация пленок, оцениваемая относительной потерей их массы, происходила медленнее в случае их модификации сшивающими агентами, причем с увеличением содержания сшивающего реагента их способность к биоразложению уменьшалась.

Пленки на основе хитозана в протонированной форме, как модифицированные, так и немодифицированные, деградировали быстрее полученных аналогичным образом из аминополисахарида в депротонированной форме. Отмечается, что самыми устойчивыми к биодеградации являются пленки с высоким содержанием ГА. Высокая устойчивость хитозановых пленок к биодеградации коррелировала с их низким набуханием в водных растворах и была обусловлена, по мнению авторов, большей степенью сшивки [126].

Одним из основных требований, предъявляемых к современным перевязочным средствам, является сочетание высокой сорбционной способности раневого покрытия, обеспечивающей элиминацию раневого отделяемого, с низкой адгезией к поверхности раны. Однако гидрофильные полимеры обладают, как правило, высокой адгезией к ране. Одним из решений этой задачи, позволяющих удачно сочетать обозначенные требования к перевязочным средствам, являлось создание пленочного покрытия на основе поверхностно-модифицированного хитозана [127, 128].

Хитозановые пленки, содержащие трипсин, были сформованы традиционным способом из совместных уксуснокислотных растворов полисахарида и белка. Как было показано в [117], образование белок-полиэлектrolитных комплексов за счет электростатических взаимодействий заряженных ионогенных групп макромолекул полимеров или неионных взаимодействий если и протекало, то не приводило к существенному снижению растворимости хитозановых пленок. В качестве модифицирующего реагента для обработки поверхности сформованных пленок были использованы растворы анионного ПАВ додецилсульфата натрия (ДДСН)

[107] с концентрацией более высокой, чем критическая концентрация мицеллообразования.

Изучение кинетики набухания поверхностно-модифицированных ДСН ферментсодержащих хитозановых пленок показало, что в зависимости от толщины пленки и условий ее модифицирования максимальная степень набухания изменяется в пределах 1500-2500% [129]. Зависимость степени набухания от времени имела вид кривой с насыщением, что характерно для ограниченно набухающих полимеров (рис. 22) [128]. Как величина максимального набухания, так и время, за которое оно достигается, в значительной степени зависели от толщины пленки. Это связано с тем, что в пленках большой толщины содержится большее количество немодифицированного водорастворимого хитозана, который в протонированной форме неограниченно набухает в воде. Следовательно, и увеличение объема, обусловленное набуханием хитозана, в таких пленках больше. Кроме того, наибольшее значение предельной степени набухания было характерно для пленок с большей площадью [127].

Анализ кинетических кривых выделения белка показал, что, в то время как из немодифицированных хитозановых пленок фермент полностью выделяется во внешнюю среду уже через 30 минут, пленки, модифицированные ДСН, в течение часа теряли лишь 50% введенного белка, а полное завершение этого процесса происходило за 12 часов (рис. 23) [127]. Столь существенное снижение скорости десорбции белка из поверхностно-

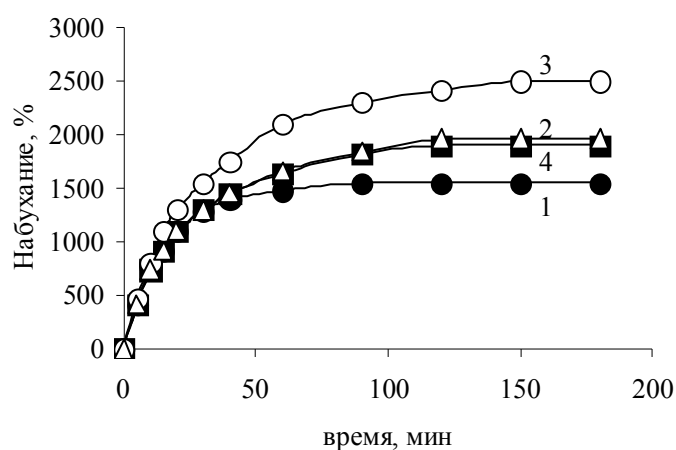


Рис. 22. Кинетика набухания хитозановых пленок, модифицированных ДСН; площадь образцов пленок, см²: 12,5 (1, 2, 4) и 22,5 (3); толщина пленок, мкм: 50 (1) и 100 (2 – 4); содержание трипсина, % от массы хитозана: 5 (4) и 3 (1 – 3) [128]

модифицированных пленок происходило не только за счет диффузионных затруднений, создаваемых мембраной из комплекса хитозан-ДДСН, но также из-за увеличения размеров диффундирующих молекул белка, часть которых находилась в виде белок-полиэлектrolитных комплексов, что доказано результатами гель-хроматографии.

В [127] отмечается, что, несмотря на денатурирующее действие многих поверхностно-активных ве-

ществ на ферменты, активность трипсина, выделившегося из поверхностно-модифицированной ДСН пленки, составляла 70% его первоначальной активности. Этот факт свидетельствует не только об отсутствии инактивации

ции фермента при образовании интерполиэлектrolитных комплексов хитозан-трипсин, но и о стабилизирующем фермент действии последних по отношению к ПАВ.

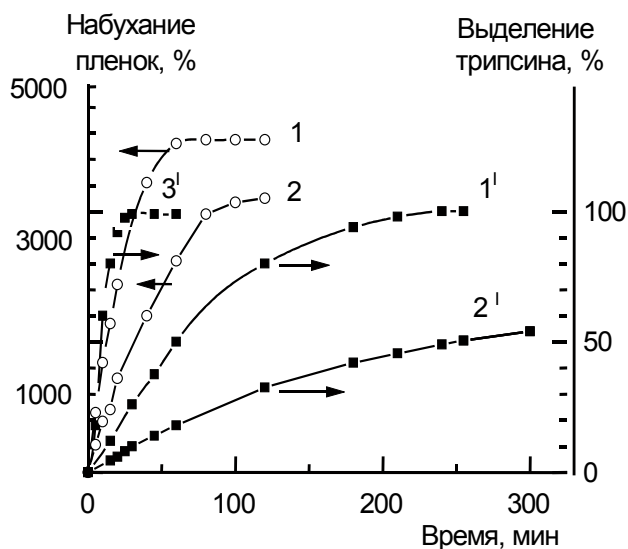


Рис. 23. Кинетика изменения свойств трипсинсодержащих хитозановых пленок в 0,9 М растворе NaCl: 1,2 – набухание; 1' - 3' – выделение белка. 1,1' – модифицирование пленок ДДСН в течение 15 мин, 2,2' – в течение 60 мин, 3' – немодифицированная пленка

подложке с последующим испарением растворителя.. Часть пленок подвергали термомодифицированию при 120°C. Эти пленки использовались для адсорбции α -фетопротейна из 0,004%-го раствора. Другая часть пленок без их перевода в О-форму подвергалась поверхностному модифицированию ДДСН. Степень набухания поверхностно-модифицированных пленок составляла 2800%, а термомодифицированных пленок в О-форме – 500%. Изучение кинетики выделения белка из полученных пленок показало, что из термомодифицированных пленок белок выделяется за 7 часов, а из пленок, модифицированных додецилсульфатом натрия быстрее (в течение 4-х часов). При использовании хитозановых пленок, модифицированных ДДСН содержащих плацентарный белок α -фетопротейн, в сравнительных исследованиях при лечении экспериментальных ран у крыс показало преимущество применения биологически активных хитозановых пленочных повязок перед традиционным способом лечения ожогов.

Закономерности, полученные при изучении ПАВ-полиэлектrolитных комплексов хитозан-ДДСН, были использованы не только при получении высоконабухающих раневых покрытий, но и для инкапсулирования ферментов. В хитозановые капсулы, поверхностный слой которых образован ПАВ-полиэлектrolитным комплексом хитозан-ДДСН, включали ферменты, значительно различающиеся по молекулярной массе – трипсин и уреазу [131, 132]. Капсулы получали капельным мето-

В работе [130] описано получение высоконабухающих, но нерастворимых в воде полимерных раневых покрытий на основе хитозана, содержащих плацентарный белок α -фетопротейн. Для введения в состав хитозановых мембран был использован препарат α -фетопротейна, выделенный из человеческой плаценты. Биологически активные хитозановые пленки получали из растворов хитозана в С-форме или совместных водных растворов α -фетопротейна и хитозана путем формирования через щелевую фильеру на тефлоновой

дом из совместных растворов хитозана и белка в 2%-ной уксусной кислоте. Капли формовочной композиции попадали в раствор ДСН, и на их поверхности формировался слой ПАВ-полиэлектролитного комплекса. При этом, как и в случае поверхностно-модифицированных пленок [128] ферменты, находящиеся в водорастворимом внутреннем ядре капсул, не содержащем ПАВ, практически не подвергались инактивации. Потеря ферментами активности происходит лишь в нерастворимом гелеобразном поверхностном слое капсул, образованном ПАВ-полиэлектролитными комплексами хитозан-ДСН и белок-ДСН. Отмечается, что если для трипсина – фермента с относительно невысокой молекулярной массой (25 кДа) варьированием параметров получения микрокапсул можно достичь требуемой скорости его выделения из них, то уреазы (400 кДа) необратимо включается в состав капсул и не переходит в 1 М раствор NaCl даже в течение суток [131, 132].

5. ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСОКОПОРИСТЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЭНДОХИРУРГИИ И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Появление примерно полвека назад биоинженерных приемов и процессов, дало толчок развития и внедрения в практическую медицину клеточных и тканевых технологии. Клеточная инженерии решает проблемы модификации, то есть направленного изменения строения и функции (конструирования) клеток, а цель тканевой инженерии - размножение (культивирование) какого-то типа клеток для их последующей трансплантации (пересаживания) пациенту взамен поврежденных или утраченных тканей. Естественно, что выращенные живые клетки и по строению, и по способности выполнять свои функции (по функциональным свойствам) в большей степени ответственствуют пораженным, поэтому лучше приживаются, не отторгаются организмом и способствуют более быстрому восстановлению всего организма. Особенно быстро и без осложнений идет этот процесс, если в качестве исходного материала используются клетки не постороннего донора, а самого пациента или его близких родственников [6].

Выращивание тканей протекает в специальных условиях, которые кроме температуры и среды предусматривают помещение клеток в полимерные матрицы (или матриксы – matrix), которые обычно представляют собой плоские (2-D) или чаще трехмерные (3-D) высокопористые материалы в виде гидрогелевых гранул, пленок, дисков или волокнистых материалов (рис. 24).

Матрица не только обеспечивает защиту клеток, но дает возможность закрепиться (адсорбироваться на поверхности или в объеме), обеспечить пространственную возможность клеткам для пролиферации, а также транспорт к растущим клеткам необходимых питательных веществ. Именно поэтому используемые полимеры должны обладать определенной

пористостью. Кроме того, они, безусловно, должны быть не цитотоксичны, относительно доступны, обладать достаточной механической прочностью, и по возможности способствовать процессу культивирования клеток.

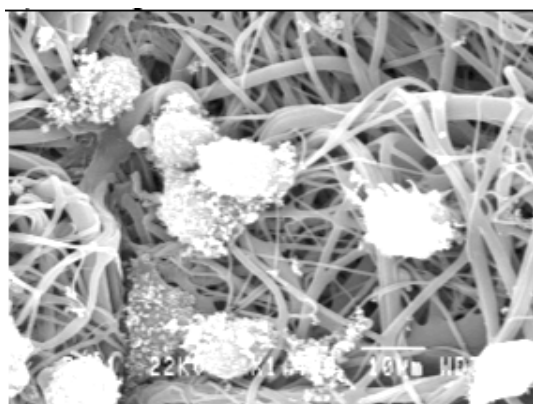


Рис. 24. Культивирование клеток мышинных фибробластов в структуре волокнистого материала [6]

Выращивание ткани (клеточного пласта) может протекать как вне организма (*in vitro*), так и в самом организме (*in vivo*). *In vitro*-выращенные клетки пересаживают на кожные покровы или внутренние органы человека. Процесс выращивания тканей человека или животного называют тканевой инженерией. Совокупностью процессов, связанных с введением полимерного материала в живой организм, будь то биodeградируемая пористая матрица, которая замещается собственными тканями организма, или шовная нить для ушивания внутренних органов и тканей занимается эндохирургия [133].

Одно из наиболее перспективных направлений тканевой инженерии основано на формировании тканевых структур на основе стволовых клеток. Стволовые клетки способны самообновляться, образуя новые стволовые клетки, делиться и дифференцироваться в специализированные клетки, то есть превращаться в клетки различных органов и тканей. Развитие многоклеточных организмов начинается с одной стволовой клетки. В результате многочисленных циклов деления и процесса дифференцировки образуются все виды клеток, характерные для данного биологического вида [133].

Одним из приоритетных направлений тканевой инженерии является восстановление структурной целостности кожных покровов, повреждённых в результате ожогов, трофических язв и воздействий другого рода [134]. В основе тканевой инженерии лежит культивирование клеток на искусственных полимерных матрицах. Полимерные матрицы, позволяющие культивировать на них кератиноциты человека с образованием многослойного клеточного пласта, при совместном переносе их в область повреждения позволят исключить процедуру обработки клеток, выращиваемых по известным технологиям, протеолитическими ферментами и ускорить процесс заживления ран [135]. Лечение обширных ран разной этиологии является комплексной проблемой, включающей лекарственную терапию, соз-

дание благоприятной для течения раневого процесса среды и условий для регенерации кожного покрова и других поврежденных тканей. Так, создание живого дермального эквивалента для лечения тяжелых ран и ожогов напрямую основывается на получении матрикса-носителя наиболее оптимального по составу и структуре и адекватного природной базальной мембране кожи.

Широкие возможности для реализации комплексного подхода к лечению тканевых повреждений создает использование нановолокнистых и наноструктурированных высокопористых материалов из биосовместимых и биodeградируемых полимеров.

Нановолокнистые материалы являются перспективными полимерными носителями при создании новых типов раневых покрытий с биологической активностью благодаря большой удельной площади их поверхности, наличию функциональных групп различного типа и возможностью варьирования условий формования (состав, диаметр, ориентация нановолокон). Их использование дает возможность создания матрикса-носителя, по составу и структуре адекватного природной базальной мембране кожи, обеспечивающего клеткам эпителия необходимую опору и деградирующего в организме после выполнения своей функции. Будучи выращенными в трехмерной системе полиферирующие клетки созревают и дифференцируются должным образом с образованием компонентов зрелой ткани.

Другой подход при создании материалов для трансплантации и закрытия раневых поверхностей может быть реализован при создании на основе биосовместимых и биodeградируемых полимеров наноструктурированных гидрогелевых пористых полимерных пленок, которые могут выполнять как функции трехмерных матриц для культивирования соответствующей клеточной ткани, так и носителей биоактивных веществ и функциональные компоненты биологической природы (ферментов, факторов роста и т.д.).

Полигидроксibuтират, как и синтетические биodeградируемые полиэфиры (полилактид, полигликолид, поликапролактон), перспективны как для создания рассасывающиеся в организме шовных нитей, так и материалов для временного замещения тканей организма [16]. Помимо определенных сроков биodeградации, последние должны обладать развитой пористой структурой с заданными размерами пор: для регенерации фибробластов оптимальный размер пор составляет 100-200 мкм, костной ткани - 150-250 мкм. Способы получения высокопористых материалов на основе биodeградируемых полиэфиров был описан выше. В настоящей главе будут рассмотрены методы получения пористых материалов из ультратонких и нано- волокон, морфология поверхности которых способствует прикреплению клеток к полимерному матриксу и их успешной пролиферации. Такие материалы получают с использованием инновационной технологии электроформования.

Для современных матриц для выращивания искусственных органов и тканей очень важно иметь материалы, характеристики которых близки к природным. Однако, проблема заключается в следующем- ткани человеческого организма имеют такие сочетания свойств, которые трудно воспроизвести искусственным путем: они одновременно и мягкие и прочные. Проблема создания биосовместимого пористого матрикса со свойствами, близкими к свойствам тканей организма может быть решена с помощью инновационного метода криотропного гелеобразования.

5.1. Криотропное гелеобразование

Гидрогели на основе биосовместимых полимеров находят широкое применение в различных областях: медицине, фармацевтике, тканевой инженерии, и т.д. [136]. Гидрогели, представляют собой трехмерные полимерные сетки, которые поглощают и удерживают от десятков до десятков тысяч % воды или биологических жидкостей по отношению к их сухому весу. Живые ткани по влагоудерживающей способности, упругости и эластическим свойствам близки к гидрогелям.

Гидрогели могут быть стабильными или они могут разрушаться со временем вплоть до полного растворения полимера. Для получения стабильных гидрогелей в раствор полимера вводят сшивающие реагенты. Благодаря уникальным биологическим свойствам и наличию реакционно-способных аминогрупп хитозан является наиболее перспективным полимерным прекурсором для получения гидрогелей.

В процессе химического сшивания хитозана в растворе диальдегидами и другими сшивающими реагентами происходит увеличение вязкости системы вплоть до полной потери раствором способности к течению. В результате формируется гидрогель – полимерная система, которая характеризуется способностью удерживать значительное количество жидкости (воды) и высокими эластическими деформациями [137].

В работе [138] исследовалась биосовместимость образцов хитозана, сшитых ГА и сшивающим реагентом природного происхождения дженипином, на примере анализа жизнеспособности клеток эпителия. Исследовались образцы не сшитого хитозана, а также хитозана, сшитого дженипином и хитозаном с одинаковой степенью сшивки (80%). Исследования показали биосовместимость образца хитозана и удовлетворительную толерантность клеток по отношению к хитозановой пленке, сшитой как дженипином, так и ГА, однако цитотоксичность хитозановой пленки, сшитой ГА, была выше и увеличивалась при увеличении длительности экспозиции.

Ковалентное сшивание приводит к формированию системы, позволяющей воде свободно диффундировать, а также увеличивает механические свойства геля. Эти свойства обусловили применение ковалентно-сшитых гидрогелей хитозана в качестве матриц для выращивания клеточ-

ных культур. Материал таких подложек должен обеспечить поддержку слоям полиферирующих клеток, необходимую влажность, адгезию и возможности роста формирующейся клеточной ткани [139]. Эти свойства зависят от природы полимера и состава композиции, используемой для получения скаффолдов. Гидрогели хитозана, сшитого глутаровым диальдегидом, были использованы в качестве скаффолдов для выращивания тканей печени [140]. Для улучшения адгезии клеток в состав композиции, содержащей раствор хитозана и сшивающего реагента, часто добавляют родственный животным тканям белок коллаген. В работе [141] результаты *in vitro* показали, что фибробласты кожи человека могут полиферировать в скаффолдах из композита коллагена с хитозаном, дополнительно сшитых ГА, и в дальнейших экспериментах *in vivo* выяснилось, что структура скаффолда, способна обеспечить поддержку клеткам и ускорить прорастание фибробластов из окружающих тканей.

Возможность формирования высокопористой структуры полимерного материала является важным условием при создании материалов, которые предназначены для использования в процессах, связанных с массопереносом: полимерных сорбентов, биосорбентов, гетерогенных биокатализаторов, а также биополимерных матриксов для клеточных и тканевых технологий. Гидрогели, полученные при положительных температурах, при удалении растворителя вследствие релаксации пористой структуры и контракции пор теряют способность удерживать воду. Наиболее простой путь получения пористого гидрогеля – это замораживание в жидком азоте и лиофильная сушка. В работе [142] пористый материал получали путем лиофильной сушки уже сформированного гидрогеля, полученного сшивкой хитозана в его растворе, содержащем ГА, или окисленный до карбонилсодержащих производных полисахарид декстран. При использовании окисленного декстрана средний размер пор был выше, чем у материала, полученного сшивкой ГА, и составил 190 мкм, при этом распределение пор по размерам уже – 150-280 мкм (в случае ГА 120-340 мкм). Показано, что с увеличением числа окисленных глюкопиранозных звеньев в декстране размер пор уменьшался. Окисленный декстран по сравнению с ГА является более мягким и менее токсичным полифункциональным альдегидным производным, однако, в работе [142] отмечается потеря прочности полученными пористыми материалами, что связано с разрушением структуры гидрогеля при замораживании в жидком азоте.

Добиться стабилизации пористой структуры можно путем проведения процесса гелеобразования в криоусловиях, когда замороженный растворитель, выполняющий роль порогена, после оттаивания системы придает гидрогелю макропористую структуру с системой сообщающихся пор [45].

Использование метода криотропного гелеобразования в системе раствор хитозана – ГА для получения гидрогелей, а также изучение свойств

криогелей, синтезированных при различных отрицательных температурах и соотношениях компонентов, с использованием хитозана с различной ММ описано в работе [143,144]. Для получения криогелей к 2%-ному раствору хитозана в 2%-ной уксусной кислоте добавляли сшивающий агент при разных соотношениях NH_2/CHO - 5:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1 и 50:1, замораживали в камере при 5 различных температурах (-10; -15; -20; -25 и 300С). Через 24 ч образцы извлекали из криостата и размораживали в микроволновой печи. Значения выхода гель-фракции зависели от степени сшивки хитозана, температуры и монотонно убывали с увеличением молекулярной массы полимера.

Было установлено [143,144], что зависимости скорости протекания воды через образец от температуры синтеза имели экстремальный характер. Подобный вид кривых является результатом конкуренции разнонаправленных факторов. С одной стороны, концентрирование реагентов в незамерзшей жидкой микрофазе приводит к увеличению скорости химической реакции, а с другой стороны, в процессе криоконцентрирования быстро нарастает вязкость реакционной системы, что снижает вероятность встраивания цепей хитозана в пространственную сетку криогеля.

Степень набухания криогеля определялась степенью сшивки хитозана, которая, с одной стороны, связана с концентрацией ГА в растворе, а, с другой – с температурой синтеза. На рис. 25. приведены микрофотографии поверхности криогелей, сформированных при разной отрицательной температуре.

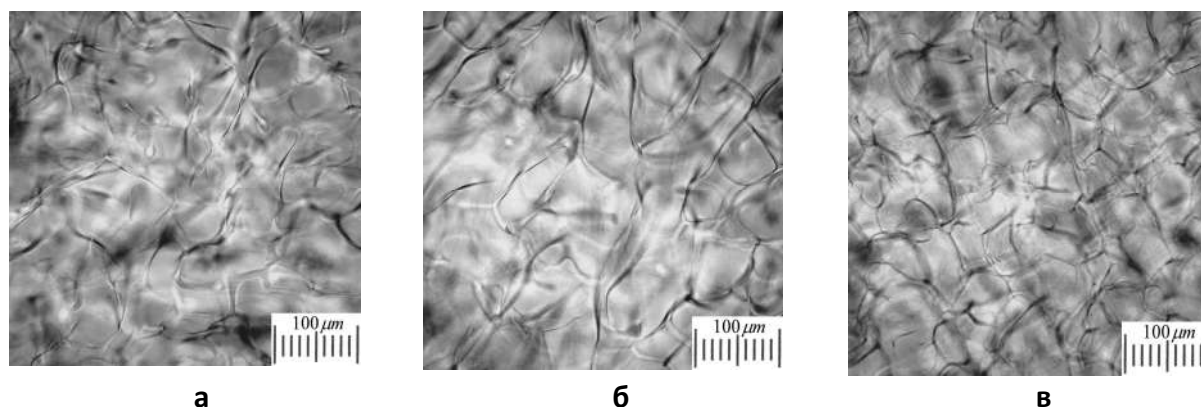


Рис. 25. Микрофотографии поверхности 2 мм дисков криогелей, сформированных на основе хитозана с ММ 470 кДа при температуре -10 (а), -15 (б), -30 (в). Мольное соотношение CHO/NH_2 : 1:5; температура синтеза -15°C

Закономерно, что возрастание степени набухания происходило с уменьшением степени сшивки хитозана, так как в этом случае увеличивалось количество непрореагировавших полярных аминогрупп, способных к гидратации. Авторам удалось получить образцы ковалентно-сшитого хитозана в условиях, позволивших снизить концентрацию ГА в реакционной системе в 25 раз по сравнению с условиями проведения процесса гелеобра-

зования при комнатной температуре [143], что должно привести к улучшению биосовместимости полученных материалов. Показана эффективность использования криогелей хитозана для удаления $^{233}\text{U(VI)}$ и для выделения ионов $^{90}\text{Sr}^{2+}$ из растворов с низким уровнем радиоактивности [145].

5.2. Электроформование

Процесс электроформования наряду с применением для получения фильтров, материалов для армирования композитов, сенсоров и др. [146, 147] благодаря простоте процесса, возможности формирования разнообразных структур с большой активной поверхностью (соотношение «площадь поверхности/объем»), наличию взаимосвязанных пор, регулируемым физико-механическим характеристикам и изменяемым функциональным свойствам, занимает всё более заметное место как способ создания широкого спектра материалов для медицины и биотехнологии, в том числе 3D структур, аналогичных по морфологии (биомиметических) замещаемым тканям. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации, посвященные применению электроформования при получении волокнистых материалов для скаффолдов в тканевой инженерии, систем регулирования транспорта лекарственных веществ. Химический состав таких материалов можно регулировать за счет использования различных полимеров, их смесей, а также путем создания нанокомпозитов на основе органических и неорганических компонентов. Возможность при определении параметров процесса контроля состава и характеристик материалов (диаметра волокон, размера пор и общей пористости, текстуры и др.) создает предпосылки для проектирования структуры, удовлетворяющей требованиям при их практическом применении. В то же время при разработке конкретных технологий получения первичных и вторичных перевязочных материалов, имплантатов различного назначения (реконструкции костных тканей, сосудов), оптимизации их состава в том числе в направлении создания новых материалов, имитирующих свойства (химические, физические, биологические) замещаемой ткани (биомиметических имплантатов) в условиях существования на рынке аналогичного ассортимента медицинских материалов важное место должна занимать оценка преимуществ и потенциальных барьеров, в том числе экономического характера, ограничивающих проведение исследований и реализацию их результатов в промышленной и клинической практике.

Большое внимание в литературе уделяется разработке методов электроформования хитозановых волокон [148-166], тем более, что это является непростой задачей. Хитозан растворим в разбавленной уксусной кислоте (УК), растворы полимера в которой целесообразно было бы использовать для получения нановолокна. Однако во многих работах [154, 161, 167] показано, что только растворы хитозана в концентрированной УК ($C \geq$

70%) пригодны для электроформования, что, связано с существенным снижением поверхностного натяжения и удельной электропроводности именно при переходе к концентрированной УК и соответствием этих параметров значениям, необходимым для протекания стабильного электроформования. Не исключено также, что в растворах в концентрированной УК макромолекулы хитозана имеют меньшую степень протонирования и жесткость, вследствие чего формируется более эластичная сетка зацеплений. Из данных рис. 26 о влиянии концентрации УК на структуру волокнистого материала наглядно видно, что только при концентрации кислоты более 70% волокнообразование преобладает над процессом каплеобразования.

Поэтому для получения ультратонких и нановолокон из хитозана методом электроформования используют или концентрированные растворы кислот [148,149,152,154], или формование осуществляют из совместных растворов с водорастворимыми гибкоцепными полимерами [153, 155-159, 162-167].

Смешанные хитозан/ПЭО волокна формовали из 3%-ных растворов полимеров в смеси 3% - ной уксусной кислоты с ДМСО (10:1). Волокна с содержанием полиэтиленоксида (ММ 5000 кг/моль) 20, 10 и 5 % характеризовались морфологической однородностью (рис.27) и имели диаметр, равный 102 ± 18 , 138 ± 15 и 114 ± 19 нм, соответственно, при этом корреляция между толщиной волокна и количеством ПЭО отсутствовала [168]. Вместе с тем, при использовании ПЭО с меньшей ММ (850 кДа) получали неоднородное волокно с дефектами в виде бусинок (рис. 27 А).

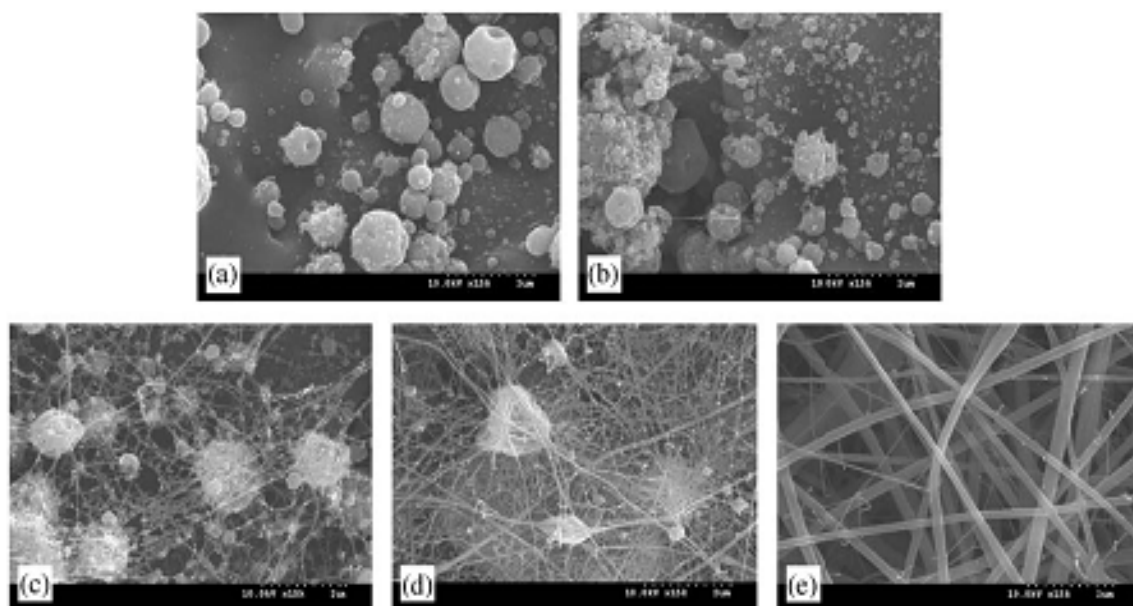


Рис. 26. Микрофотографии хитозановых изделий, сформованных при напряженности 4 кВ/см, расходе 0,02 мл/мин, концентрации хитозана 7 % и концентрации кислоты 10 (а), 30 (б), 50 (с), 70 (д), 90 % (е) [164]

Поэтому для получения ультратонких и нановолокон из хитозана методом электроформования используют или концентрированные растворы кислот [148,149,152,154], или формование осуществляют из совместных растворов с водорастворимыми гибкоцепными полимерами [153, 155-159, 162-167].

Смешанные хитозан/ПЭО волокна формовали из 3%-ных растворов полимеров в смеси 3% - ной уксусной кислоты с ДМСО (10:1). Волокна с содержанием полиэтиленоксида (ММ 5000 кг/моль) 20, 10 и 5 % характеризовались морфологической однородностью (рис.27) и имели диаметр, равный 102 ± 18 , 138 ± 15 и 114 ± 19 нм, соответственно, при этом корреляция между толщиной волокна и количеством ПЭО отсутствовала [168]. Вместе с тем, при использовании ПЭО с меньшей ММ (850 кДа) получали неоднородное волокно с дефектами в виде бусинок (рис. 27 А).

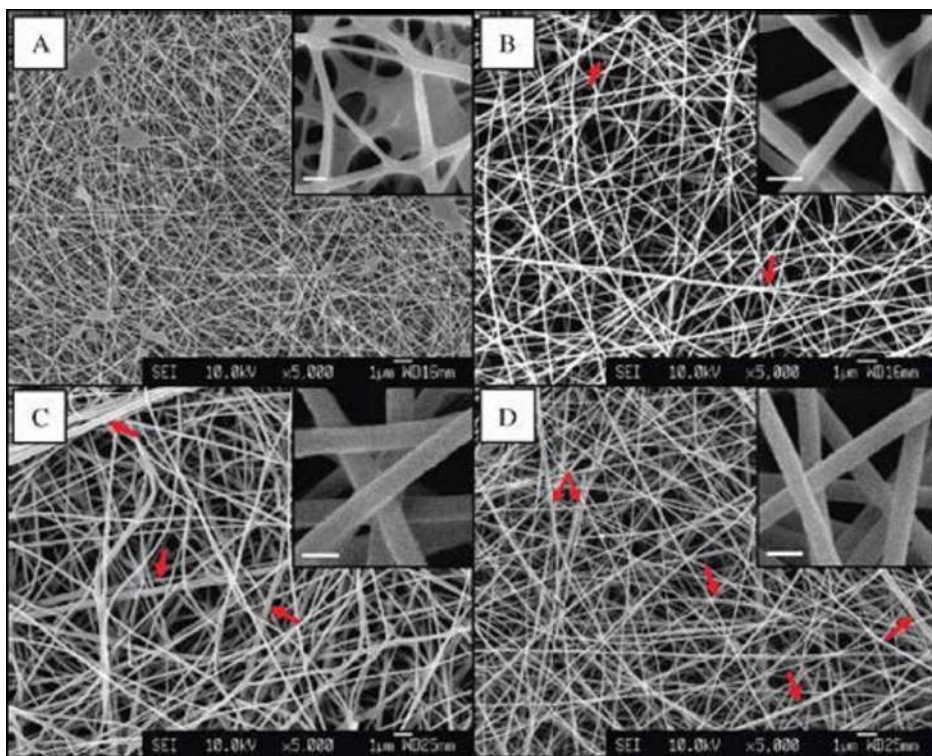


Рис. 27. Микрофотографии нановолокон из смеси ХТЗ-ПЭО с соотношением ХТЗ/ПЭО= 80:20 (А, В), 90:10 (С) и 95:5 (D). М ПЭО 850 (А) и 5000 кг/моль (В, С, D)

В предложенном в работе [158] способе получения хитозанового нановолокна первоначально формируют композитное ПЭО-хитозановое волокно со структурой «хитозановое ядро – полиэтиленоксидная оболочка», а затем полученное волокно промывают деминерализованной водой для удаления оболочки. Толщина бикомпонентного волокна составляла примерно 250 нм, а промытого хитозанового – около 100 нм. Полноту удаления ПЭО контролировали методом ИКС. К сожалению, полученное таким образом волокно имеет низкую прочность.

ПВС-хитозановые нановолокна диаметром 20 – 100 нм получены из смешанных 3 %-ных растворов ПВС (ММ 124 - 186 кДа) с хитозаном (ММ до 1600 кДа) в 2%-ной УК [156, 157]. Отмечено при этом, что при снижении ММ хитозана и увеличении его степени дезацетилирования происходит повышение совместимости полимеров в уксуснокислотных растворах и однородности получаемых бикомпонентных волокон. Показано также влияние на морфологию и диаметр волокон соотношения ПВС/хитозан: волокна с меньшей дефектностью получаются при содержании хитозана до 10 %, а при увеличении содержания хитозана в смеси до 30 % при снижении диаметра волокон увеличивается обрывность. Такая зависимость, по мнению авторов, связана с тем, что введение в формовочный раствор полиэлектролита хитозана приводит к появлению на струе дополнительных зарядов, отталкивание которых сначала обеспечивает ее вытягивание и утонение получаемых волокон, а затем их обрыв.

В медицине нановолокна используют для изготовления искусственных кровеносных сосудов, искусственных органов, имплантатов, матриц-носителей лекарственных средств, медицинских масок, повязок и т.п. [148,149,163]. Преимуществом нановолокнистого материала перед пленками является большая удельная поверхность, что обеспечивает возможность прикрепления клеток к поверхности полимерного матрикса в процессе их роста, что в совокупности с биосовместимостью и гидрофильностью хитозана делает его перспективным материалов для тканевой инженерии

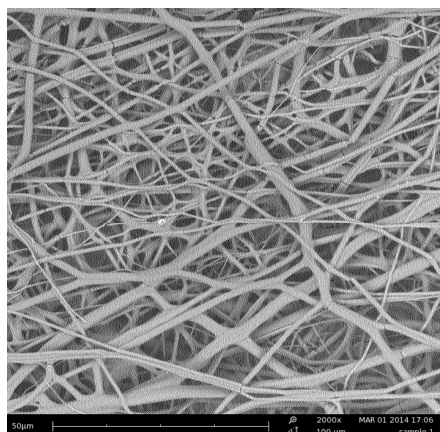
Рассмотренные работы свидетельствуют о том, что широкое внедрение процессов электроформования, являющихся инновационно привлекательными нанотехнологиями, должно обеспечить увеличение масштабов производства хитозановых волокон, перспективных для использования в ряде социально значимых областей. Проведенные к настоящему времени исследования привели к разработке технологически приемлемых условий получения лишь смешанных нановолокон, содержащих 5- 80% хитозана, что для ряда практических применений является вполне приемлемым.

К числу перспективных для медицинского применения биосовместимых биodeградируемых полимеров относится полигидроксibuтират, синтезируемый несколькими видами прокариотических микроорганизмов в виде высокомолекулярного кристаллического полимера. В работах [169, 170] исследована возможность создания волокнистого материала из ультратонких волокон методом бесфильтрного электроформования из растворов полигидроксibuтирата и его смесей с поликапролактоном. По сравнению с установками капиллярного типа, в которых формовочный раствор подается с заданным расходом через капиллярное сопло и под действием электрических сил образует ускоряющуюся и утончающуюся струю, на установке бесфильтрного электроформования NS-LAB 200 Nanospider™ вытягивание жидких струй осуществляется со свободной поверхности

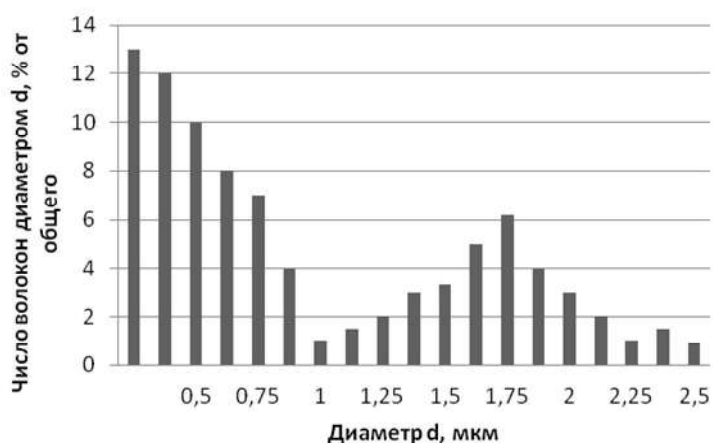
формовочного раствора. По этой причине один из важнейших для электроформования параметров формовочного раствора – вязкость играет особую роль в процессах поверхностного каплеобразования, преодоления сил внутреннего трения при вытягивании струи, гашения кавитации – процессах, которые обеспечивают саму возможность электроформования без использования дозирующих устройств. Высокая молекулярная масса ПГБ обуславливает очень высокую вязкость его растворов в хлороформе. Исследование возможности электроформования 2-6%-ных растворов исходного ПГБ в хлороформе показало, что низкоконцентрированный 2%-ный раствор только распыляется, а при использовании более концентрированных растворов происходит слишком быстрое отверждение и обрыв тонких струй формовочного раствора. Электроформование бесфильтренным способом растворов столь низкой концентрации и высокой вязкости осуществить не представляется возможным.

В работе [169] для получения волокон на установке капиллярного электроформования в качестве растворителя ПГБ было предложено использовать формовочные растворы, содержащие муравьиную кислоту. Другим способом снижения вязкости раствора ПГБ может быть использование смешанного раствора ПГБ с другим биodeградируемым полиэфиром с меньшей молекулярной массой. В качестве такого полиэфира был использован поликапролактон (ПКЛ) с ММ 45 кДа. Использование ПКЛ, с одной стороны, позволит снизить вязкость формовочной композиции, а с другой – повлиять на структуру формируемого нетканого материала [170].

Из 6%-го раствора эквивалентной смеси полимеров в хлороформе путем электроформования со свободной поверхности при следующих условиях: напряжение 23 ± 2 кВт, расстояние до подложки 15 см, температуре 25°C и влажность в камере $\sim 50\%$ были сформованы волокна (рис. 28А) с бимодальным распределением по диаметру (рис. 28Б): толстые и тонкие с диаметром до 5 мкм и ~ 500 нм, соответственно. Такая морфология волокнистого материала может объясняется тем, что в процессе испарения растворителя в смешанном растворе ПГБ и ПКЛ происходит процесс фазового разделения, и формируется структура изолированная фаза – матрица, а воздействие электрического поля на систему, содержащую деформируемые частицы изолированной фазы, приводит к формированию тонких волокон [170]. Такая структура является оптимальной для создания биodeградируемых матриц для выращивания клеток тканей живых организмов: тонкие волокна обеспечат прикрепление клеток к полимерной матрице, а толстые – возможности для их пролиферации (размножения и роста) [171, 172].



А



Б

Рис. 28. Микрофотография (А) и гистограмма распределения по размерам волокон из 6%-го раствора ПГБ в хлороформе

В тканевой инженерии использование скаффолдов, полученных методом электроформования, обеспечивает рост клеток, формирующих объемную высокопористую систему, повторяющую структуру природной внеклеточной матрицы, - новую внеклеточную матрицу, не вызывающую иммунных осложнений, взамен разрушенной в результате болезни, ранения или вследствие врожденных дефектов. Поскольку скаффолды должны обеспечивать последующее замещение новой регенерированной тканью, для их получения используют биосовместимые и биodeградируемые полимеры [173, 174].

При получении волокнистого материала методом электроформования должно быть обеспечено формирование геометрических характеристик, структуры и морфологии наноразмерных элементов, характерных для природной внеклеточной матрицы. Существенным является определение условий, обеспечивающих ориентацию элементов надмолекулярной структуры нитей, что, в свою очередь, обеспечивает контроль направления роста иммобилизуемых на поверхности материала клеток. Обзор публикаций по этой проблеме представлен в [175]. При этом выбор типа полимера определяется требованиями к физико-механическим свойствам, продолжительности биodeградации, которые зависят от вида (конфигурации) скаффолда, типа подлежащей регенерации ткани и скорости ее регенерации [176]. К числу полимеров, соответствующих этим требованиям, относятся алифатические гомо- и сополиэфиры – полилактид (ПЛА), поликапролактон (ПКЛ), полигидроксибутират (ПГБ), полигликолевая кислота (ПГК), полиэтиленгликоль (ПЭГ) и их сополимеры. Формируемые на их основе трехмерные биомиметические внеклеточные матрицы ускоряют процессы пролиферации, миграции и дифференциации клеток [177]. Систематизированные в обзоре [178] данные свидетельствуют о значительных возможностях, которые дает использование при получении мате-

риалов для тканевой инженерии и медицины полимеров и сополимеров поли(гидроксикарбоновых) кислот – молочной и гликолевой. Получаемые методом электроформования волокнистые материалы и изделия деструктируются в результате гидролиза с образованием нетоксичных конечных продуктов в течение сравнительно короткого времени (от нескольких недель до нескольких месяцев) в зависимости от химического строения полимера, его молекулярной массы, морфологии образовавшегося при формировании структуры. Важным технологическим преимуществом процесса получения волокнистых материалов из полимеров этого типа, в частности, ПЛА, блок-сополимера полиэтиленгликоля и ПКЛ, является возможность осуществления электроформования из расплава [179]. Так, в частности, в патенте [180] описан процесс получения волокон из расплава поли(лактид-со-гликолида) при температуре формования 152-155°C и смесей сополимеров этого типа с атактическим полигидроксibuтиратом при температуре формования 210-130°C, содержащих добавки гидроксиапатита и трикальцийфосфата. Процесс формования осуществляли со скоростью до 800 м/мин с последующим вытягиванием при 50-60°C в 2-4 раза и термостабилизацией при 100°C.

Для изменения таких характеристик материалов, получаемых методом электроформования, как скорость пролиферации, деградации, гидрофильность, механическая прочность, с успехом используется принцип их модификации путем изменения химического состава линейных полимеров или переходом от линейной к разветвленной структуре. Так, согласно [181], переход от гомополилактида к триблоксополимеру ПЛА-ПЭГ-ПЛА обеспечил одновременное повышение гидрофильности и скорости биodeградации мембраны из нитей диаметров 250-7500 нм. Поверхностная гидрофилизация материалов из ПГА, ПЛА при сохранении уровня адгезии фибробластов была достигнута в результате прививочной полимеризации акриловой кислоты, инициированной обработкой в атмосфере кислородной плазмы [182].

Значительный интерес для создания скаффолдов, участвующих в формировании не только мышечных, но и костных тканей, представляют системы композиционного состава, содержащие наряду с органическими полимерами, обеспечивающими процесс электроформования (полилактидом, сополимером поли(лактид-со-гликолидом, поливиниловым спиртом), неорганические компоненты – многослойные углеродные нанотрубки и гидроксиапатит, фосфат кальция [183]. Польскими исследователями [184] для получения материалов, применяемых в регенеративной медицине, был использован процесс электроформования из растворов в ДМСО сополимера поли(лактид-со-гликолида) и смеси поли(лактид-со-гликолида) с полигидроксibuтиратом, содержащих добавки гидроксиапатита. Полученные материалы являются биоресорбируемой матрицей для регенерации костных тканей. Разработанная технология обеспечила возможность формиро-

вания 3D структур малого диаметра. Вместе с тем, свойства таких систем обеспечивают возможность их применения не только при электроформовании из растворов, но и при формовании из расплава.

Скаффолды повышенной прочности, пригодные для протезирования мягких и жестких (костных) тканей, были получены [185] из композиции на основе полилактида, содержащих гидроксиапатит, оксиды алюминия, кальция, фосфора. Изменение содержания неорганических компонентов позволило регулировать уровень пористости полученного материала, определяющей скорость диффузии костного морфогенетического белка.

Процесс электроформования широко используется при получении для тканевой инженерии волокнистых материалов из природных биополимеров – белков (желатина, коллагена, фибриногена) и полисахаридов (хитозана, гиалуроновой кислоты, производных целлюлозы) и композиций на их основе, содержащих синтетические биodeградируемые полимеры. Приведенный в [176] далеко не исчерпывающий перечень таких систем свидетельствует о разнообразии как состава, так и направлений применения таких материалов:

Ацетат целлюлозы	матрица ткани мочевого пузыря
Хитозан и его производные	антибактериальный материал
Фиброин, фибриноген	тканевая инженерия
Альгинат	тканевая инженерия
Коллаген	тканевая инженерия
Желатин/гидроксиапатит	костная ткань
Коллаген/ПКЛ	импланты
Коллаген/ПКЛ/ПВС	тканевая инженерия
Коллаген/поли(гидрокси- бутират-со-гидроксивалерат)	тканевая инженерия
Поли(лактид-со-гликолид)/ хитозан/ПВС	тканевая инженерия

В работах, посвященных применению синтетических биodeградируемых полимеров, значительное место занимают исследования перспектив использования полимеров молочной кислоты (полимолочной кислоты, полилактида) и сополимеров на её основе. Свойства полилактида – термопластичного полимера с температурой стеклования 60-65°C и плавления 180-220°C, растворимого в ряде органических растворителей, обеспечивают возможность формования изделий как из расплава, так и из растворов. Принципиальное преимущество применения этого полимера в медицине – образование в процессе гидролиза в физиологических условиях сложноэфирных связей нетоксичных компонентов, выделяемых почками или элиминируемых в результате метаболических процессов до CO₂ и воды. При этом имплантируемый материал полностью абсорбируется организмом со

скоростью, зависящей от стереохимии асимметрического центра молекулы мономера, молекулярной массы полимера и морфологической структуры материала [186].

В обзоре [187] приведены многочисленные результаты исследований и патентные данные о применении полилактида, сополимеров и композиций на его основе в различных областях медицины – ортопедии, тканевой инженерии, в имплантатах в качестве носителя лекарственных и антимикробных соединений, противоопухолевых средств.

Использование синтетических биodeградируемых полимеров в составе композиции с природными полимерами при электроформовании протезов кровеносных сосудов и других тканей позволяет осуществить регулирование механических свойств имплантатов. Так, в [188] из смеси желатина, эластина и поли(лактид-со-гликолида) были сформованы скаффолды, по свойствам пригодные для инженерии мягких тканей сердца, легких, кровеносных сосудов. Аналогичный принцип был использован в [189] – для формования была применена композиция, содержащая 45% коллагена, 15% эластина (соотношение, характерное для состава кровеносных сосудов) и 40% синтетического полимера. Для формования скаффолда костной ткани в качестве полимерной матрицы в [190] была использована композиция полилактид/хитозан. Содержащийся в этой композиции хитозан обеспечивает нейтрализацию значительной части кислотных продуктов деструкции полилактида. В то же время, включение в состав композиции на основе синтетического полимера природного компонента приводит к улучшению биологической активности материала: в [191] было показано, что коллаген/ПКЛ нановолокнистый материал при использовании в качестве имплантата нейронов превосходит материал из ПКЛ по таким показателям как ориентация невритов, образование клеток оболочки нервных стволов и фибробластов.

Для получения методом электроформования волокнистых материалов из природных полимеров (белков, хитозана) и композитных материалов, в качестве компонентов которых используются смеси хитозана с алифатическими гомо- и сополиэфирами, например, с полилактид-со-капролактоном, предложено применение растворов в гексафторпропанол и трифторуксусной кислоте. Однако токсичность этих растворителей, а в случае формования растворов белков – денатурация белка, приводящая к значительному изменению структуры скаффолда, определяют необходимость поиска альтернативных растворителей. В качестве такой альтернативы для электроформования волокнистого материала из желатина в [192] был предложен водный раствор смеси уксусной кислоты и этилацетата.

Электроформование рассматривается как перспективный метод получения волокнистых материалов, содержащих иммобилизованные лекарственные вещества, с регулируемой скоростью их выделения. Одна из возможностей исключения залпового выброса иммобилизованного БАВ –

формирование на поверхности нитей защитного покрытия (создание структуры ядро-оболочка). В [193] в качестве системы доставки белка (бычьего сывороточного альбумина - БСА) был использован ПВС-нановолокнистый материал с поверхностным слоем из поли-п-ксилилена. В отсутствие оболочки наблюдался залповый выброс БСА, в то время как при наличии поверхностного защитного слоя происходило значительное замедление выделения БСА, скорость которого зависела от толщины оболочки, изменявшейся от 40 до 300 нм. Благодаря введению в качестве модельного фермента люциферазы было установлено отсутствие изменения при формировании ферментативной активности. Сохранение ферментативной активности в процессе электроформования является предпосылкой расширения использования этого метода для получения материалов, содержащих иммобилизованные ферменты и другие чувствительные к температурным и химическим воздействиям БАВ.

Процесс электроформования был использован [194] для получения волокнистого материала из композитных ультратонких нитей на основе смеси зеина и поливинилпирролидона, содержащей в качестве модельного лекарственного вещества кетопрофен. Детальное исследование морфологии нитей методами сканирующей электронной микроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, рентгеноструктурного анализа и Фурье ИК-спектроскопии позволило установить, что кетопрофен образует аморфную твердую фазу, равномерно диспергированную в полимерной матрице. Поскольку скорость выделения кетопрофена возрастает при увеличении содержания поливинилпирролидона в смеси, изменение соотношения зеин/поливинилпирролидон может быть использовано для получения композиционного материала с регулируемой скоростью выделения лекарственного вещества.

В [195, 196] при исследовании скорости выделения диклофенака из полученных электроформованием ПКЛ /ПВС волокнистых материалов, было показано монотонное увеличение количества лекарственных веществ при увеличении продолжительности контакта со средой. При этом скорость процесса оставалась постоянной в течение длительного времени.

Наряду с различными антибиотиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (салициловой кислотой, индометацином и др.) для иммобилизации применяют противораковые препараты. В [197] описаны результаты исследования *in vitro* в качестве имплантатов, обеспечивающих направленное воздействие на клетки глиомы (опухоли центральной нервной системы), микро- и нановолокон из сополимера - поли(лактид-со-гликолида), содержащих противораковый препарат паклитаксел, эффективное действие которых обеспечивалось постоянством выделения препарата в течение более 60 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в монографии материал позволяет сделать вывод, что разработка функционально-активных систем на основе биосовместимых и биodeградируемых полимеров привела к созданию волокнистых и пленочных материалов нового поколения, одной из важных особенностей которых является возможность регулирования сроков сохранения структуры и механических характеристик в течение всего периода их эффективного действия. Это, в свою очередь, создало предпосылки для организации инновационных биотехнологических и технологических процессов получения высокоэффективных материалов и их применения в медицине и биотехнологии, реализация которых меняет привычные представления о применяемых материалах и методах их применения.

Направления медицинского применения таких материалов весьма разнообразны – это рассасывающиеся шовные нити, материалы для восстановления утраченных тканей (хирургические пластины и сетки, остеопротезы, склеральные пленки в офтальмологии и мембраны в стоматологии), винты для фиксации пластин и трансплантатов других типов, имплантаты с возможностью постепенного замещения соединительной тканью организма, матрицы для получения лекарственных форм пролонгированного действия. Биodeградация таких материалов происходит в процессе поверхностной или объемной эрозии, а продукты деструкции удаляются через природные пути или в результате простой фильтрации, или в виде естественных метаболитов, что определяет требования к химическому строению и структуре полимеров и материалов на их основе. Эти обстоятельства послужили основой для рассмотрения в монографии особенностей строения основных биodeградируемых полимеров, применяемых в медицине, и механизма их деструкции, что, в свою очередь, позволяет при ознакомлении с этим материалом осуществить научно обоснованный подход к выбору полимера и типа материала, оптимальных для конкретных условий эксплуатации.

Формирование подходов к созданию для медицины начиналось с использования природных полимеров (производных целлюлозы, полисахаридов крахмала, коллагена и др.). На современном этапе достижения химии высокомолекулярных соединений в этой области, основанные на возможности использования мономеров, синтезируемых из природного возобновляемого сырья, а также полимеров, получаемых в процессе микробиологического синтеза, послужили основой для разработки методов получения и применения большой группы биodeградируемых полимеров, основное место в которой занимают полигидроксиалканоаты. Рассмотрение в монографии особенностей строения и свойств этих соединений позволяет оценить состояние и перспективы применения в медицине этого класса соединений. В то же время все возрастающее внимание к возможностям ис-

пользования хитозана - полисахарида, получаемого при переработке природного сырья, благодаря уникальному сочетанию особенностей химического строения, функционального состава, наличию собственной биологической активности, совместимости с другими полимерами и возможности создания на его основе биodeградируемых материалов различного типа (нановолокнистых материалов, пленок, гидрогелей), в том числе композиционного состава послужило основанием для систематического рассмотрения в монографии различных аспектов проблемы получения хитозановых и хитозансодержащих материалов.

При изложении материала неоднократно указывалось на особенности химического строения и структуры полимера (тип связей между элементарными звеньями, функциональный состав и, как следствие, гидрофильно-липофильный баланс поверхности, фазовое состояние) определяющие скорость деструкции, интенсивность адсорбции клеток и зависимость этих процессов от характера биологической среды организма, в контакте с которой находится имплантируемый материал. Весьма важными характеристиками являются молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение, от которых зависит достижение необходимого уровня деформационно-прочностных свойств, скорость деструкции, а в ряде случаев – возможность аллергических реакций. Именно поэтому значительное место в монографии уделено молекулярным характеристикам биodeградируемых полимеров как комплексу факторов, оказывающих влияние на поведение материалов в живом организме.

Разнообразие направлений применения в медицине полимерных материалов обуславливают необходимость создания различных физических форм с регулируемой структурой, пористостью, свойствами поверхности. Рассмотрение в монографии как традиционных, так и инновационных методов переработки, а также методов направленного изменения структуры и свойств материалов путем химического модифицирования позволяет показать возможности применения в медицине достижений химии и технологии полимеров.

При формировании материала авторы, не претендуя на исчерпывающую полноту информации, постарались дать возможность читателю получить достаточно полное представление о современном состоянии проблемы, отразив как результаты исследований зарубежных ученых, так и вклад отечественных исследователей, в том числе и авторов настоящей монографии

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aremu M.O., Layokun S.K., Solomon B.O.* Production of Poly (3-hydroxybutyrate) from cassava starch hydrolysate by *Pseudomonas aeruginosa* NCIB 950 // American journal of scientific and industrial research. – 2010. – №1. – P. 421-426.
2. *Okada M.* Chemical syntheses of biodegradable polymers // Prog. Polym. Sci. – 2002. – Т.27. – P.87-133.
3. *Tian H., Tang Z., Zhuang X., Chen X., Jing X.* Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application // Progress in Polymer Science. – 2012. – №37. – P. 237– 280.
4. *Sasikala C.H., Ramana C.V.* Biodegradable polyesters // Adv. Appl. Microbiol. – 1996. – Т. 42. – P. 97-218.
5. *Волова Т.Г.* Современные биоматериалы: мировые тренды, место и роль микробных полигидроксикапролатов // Журнал сибирского федерального университета. Биология, ч. 2. – 2014. – Т. 7. – С.103-133.
6. *Кильдеева Н.Р., Бычук М.А.* Биодegradируемые полимеры и их использование в медицине. Конспект лекций: учебное пособие. – М.: МГУДТ, 2014. – 67 с.
7. *Легонькова О.А., Сухарева Л.А.* Тысяча и один полимер от биостойких до биоразлагаемых. – М.: РадиоСофт. – 2004. – 272 с.
8. *Васнев В.А.* Биоразлагаемые полимеры // Высокомолек. соедин. – 1997. – Т. 39Б. – № 12. – С. 2073-2086.
9. *Плате Н.А., Васильев А.Е.* Физиологически активные полимеры. – М.: Химия. – 1986. – 296 с.
10. *Штильман М.И.* Биодegradация полимеров // Журнал Сибирского федерального университета. Биология. – 2015. – Т.8. – № 2. – С. 113-130.
11. *Тасекеев М.С., Еремеева Л.М.* Производство биополимеров как один из путей решения проблем экологии и АПК. Аналитический обзор. – Алматы: Национальный центр НТИ. – 2009. – 200 с.
12. *Ravi Kumar M.N.V.* A review of chitin and chitosan applications // Reactive & Functional Polymers. – 2000. – V. 46. – P. 1-27.
13. *Михайлов С.Н., Варламов В.П.* Хитозан – биополимер с уникальными свойствами // Хитозан /под ред. К.Г. Скрябина, С.Н. Михайлова, В.П. Варламова. – М.: Центр «Биоинженерия» РАН, 2013. – С. 3-13.
14. *Красавцев В.Е., Куприна Е.Э., Маслова Г.В., Албулов А.И.* // Хитозан. – М.: Центр «Биоинженерия» РАН. - 2013. – С.14-48.
15. *Paul W., Sarma S.P.* Chitosan, a drug carrier for the 21st century: a review // Pharma Sci. – 2000. – № 10. – P. 5-22.
16. *Волова Т.Г., Севастьянов В.Н., Шишацкая Е.И.* Полиоксикапролаты-биоразрушаемые полимеры для медицины. – Новосибирск: СО РАН. – 2003. – 332 с.

17. Барская И.Г., Людвиг Е.Б., Шифрина Р.Р., Изюмников А.Л. Катионная полимеризация D, L – лактида // Высокомолек. соедин. – 1983. – Т. 25А. – № 6. – С. 1283-1288.
18. Барская И.Г., Людвиг Е. Б., Тарасов С.Г., Тодовский Ю. К. Катионная со-полимеризация гликолида с D , L – лактидом // Высокомолек. соедин. – 1983. – Т. 25А. – № 6. – С. 1289-1293.
19. Chandra R., Rustgi R. Biodegradable polymers // Prog. Polym. Sci. – 1998. – Т.23. – P.1273-1335.
20. Woodruff M.A., Hutmacher D.W. The return of a forgotten polymer—polycaprolactone in the 21st century // Prog. Polym. Sci. – 2010. – Т. 35. – №10. – P. 1217-1256.
21. Bastioli C. Handbook of biodegradable polymers. – Shrewsbury: iSmithers Rapra Publishing, 2005 – 549 p.
22. Barham P.J., Keller A., Otun E.L., Holmes P.A. Crystallization and morphology of a bacterial thermoplastic: poly-3-hydroxybutyrate // J. Mater. Sci. – 1984. – Т. 19. – P. 2781-2794.
23. Wu L., Ding J. Effects of porosity and pore size on in vitro degradation of three-dimensional porous poly(D,L-lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering // J. Biomed. Mater. Res. Part A. – 2005. – №75. – P. 767-777.
24. Von Burkersroda F., Schedl L., Gopferich A. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion // Biomaterials. – 2002. – №23. – P.4221-4231.
25. Eglin D., Alini M. Degradable polymeric materials for osteosynthesis: tutorial // Eur. Cell. Mater. – 2008. – Т. 16. – С. 80-91.
26. Bostman O.M., Pihlajamaki H.K. Adverse tissue reactions to bioabsorbable fixation devices // Clin. Orthop. Rel. Res. – 2000. – №371. – P. 216-227.
27. Claes L.E. Mechanical characterization of biodegradable implants // Clin. Mater. – 1992. – №26. – P. 1553-1567.
28. Dunne M., Corrigan O.I., Ramtoola Z. Influence of particle size and dissolution conditions on the degradation properties of polylactide-co-glycolide particles // Biomaterials. – 2000. – №21. – P. 1659-1668.
29. Ходжемиров В.А., Бельская Б.Г. Промежуточный технический отчет по теме “ОЛЕАНДР - МХП”. – М., 1989.
30. Пат. № 3.839.297. (Германия). Использование октаата олова в качестве катализатора для производства L-лактид-гликолид сополимера/Вассерман, Этикон.
31. Санина Г.С., Фомина М.В., Хомяков А.К. Катионная полимеризация гликолида в присутствии трехфтористой сурьмы // Высокомолекулярные соединения. – 1975. – Т.7А. – №12. – С. 2726 -2732.
32. URL: <http://www.lintex.ru/pga> (дата обращения: 12.12.2015).

33. Жуковский В.А. Проблемы и перспективы раз.работки и производства хирургических шовных материалов // Химические волокна. – 2008. – №. 3. – С. 31-37.
34. Кузьмина Н.Л., Бибер Б.Л., Абакумова Г.Л. и др. Химические и натуральные нити для хирургических шовных материалов. – М.: НИИТЭХИМ, 1988. – 79 с.
35. Жуковский В.А., Анущенко Т.Ю., Мухина Н.И. Рассасывающиеся анти-микробные шовные материалы // Раны и раневые инфекции: материалы I Международного конгресса, 11-13 октября 2012. – Москва, 2012.
36. Бельенькая Б.Г., Сахарова В.И., Белоусов С.И., Синевич Е.А., Чвалун С.Н. Исследование биодеструкции монофиламентных нитей на основе полигликолида // Росс. хим. журнал. – 1998. – № 4. – С. 70-74.
37. Reich G., Bernickel E., Alvarez P.E. In vitro degradation kinetics of PLA/PLGA devices in the presence of enzymes: a mechanistic study // Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. – 1999. – V. 26. – P. 343.
38. Mochizuki M., Kan Y., Takahashi S., Kanemoto N., Muta Y. Biodegradable mul-tifilaments of poly(β -hydroxyalkanoates) and their manufacture // Japanese Patent № 06264306. – 1994.
39. Gordeev S.A., Nekrasov Y.P. Processing and mechanical properties of oriented poly(β -hydroxybutyrate) fibers // J. Mater. Sci. Lett. – 1999. – V. 18. – P. 1691–1692.
40. Scholz C. Poly(beta-hydroxyalkanoates) as potential biomedical materials: an overview // ACS Symp. Ser. (Polymers for resorbable materials) – 2000. – V. 764. – P. 328–334.
41. Gordeev S.A., Nekrasov Y.P., Shilton S.J. Processing of gel-spun poly(β -hydroxybutyrate) fibers // J. Appl. Polym. Sci. – 2001. – V. 81. – P. 2260–2264.
42. Miller N.D., Williams D.F. On the biodegradation of poly- β -hydroxybutyrate (PHB) homopolymer and poly- β -hydroxybutyrate-hydroxyvalerate copoly-mers // Biomater. – 1987. – V. 8. – P. 129–137.
43. Yamamoto T., Kimizzu M., Maekawa Y., Shinkawa T. High-strength biodegradable fibers of c-axis oriented crystals with other crystals and manufacture thereof // Japanese Patent № 07300720. – 1995.
44. Yamamoto T., Kimizu M., Kikutani T., Furuhashi Y., Cakmak M. The effect of drawing and annessing conditions on the structure and properties of bacterial Poly(3-hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) fibers // Int. Polym. Proc. – 1997. – V. 12. – P. 29–37.
45. Yamane H., Terao K., Hiki S., Kawahara Y., Kimura Y., Saito T. Processing melt spun polyhydroxybutyrate fibers // Polymer. – 2001a. – V. 42. – P. 3241–3249.
46. Iwata T., Aoyagi Y., Ymane H., Doi Y. Mechanical properties, high ordered structure and biodegradability of P(3HB) films, fibers and lamellar crytals // Ab-

stract of Int. Symp. Biol. Polym. ISBP-2002, 22–26 September 2002. – Germany, 2002.

47. *Malm T., Bowald S., Bylock A., Buch C.* Prevention of postoperative pericardial by closure of the pericardium with absorbable polymer parches. An experimental study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992b. – V. 104. – № 3. – P. 600–607.

48. *Hazari A., Johanson–Ruden G., Junemo–Bostron K., Ljungberg C., Teren–ghi G., Green C., Wiberg M.* A new resorbable wraparound implant as an alternative nerve repair technique // *J. Hand. Surg.* – 1999a. – V. 24B. – P. 291–295.

49. *Abe H., Doi Y., Hori Y., Hagiwara T.* Physical properties and enzymatic degradability of copolymers of poly[(R)-3-hydroxybutyric acid] and (S,S)-lactet // *Polymer.* – 1997. – V. 39. – P. 59–67.

50. *Jendrosser D., Handrick R.* Microbial degradation of polyhydroxyalkanoates // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2002. – V. 56. – P. 403–432.

51. *Taylor M.S., Daniels A.U., Andriano K.P., Heller J.* Six bioabsorbable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products // *J. Appl. Biomater.* – 1994. – V. 5. – № 2. – P. 151–157.

52. *Шишацкая Е.И., Волова Т.Г., Маркелова Н.М., Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Гавриленко Е.С., Кузнецов М.Н., Белецкий И.И., Зыкова Л.Д.* Первые результаты применения биodeградируемого шовного материала на основе линейного полиэфира 3-гидроксимасляной кислоты // *Успехи современного естествознания.* – 2008. – №9. – С.106-108.

53. *Волова Т.Г., Шишацкая Е.И., Гордеев С.А., Зеер Э.П.* Исследование структуры и свойств полиоксибутирата – термопластичного биоразрушаемого полимера // *Перспективные материалы.* – 2001. – № 2. – С. 40–48.

54. *Волова Т.Г., Шишацкая Е.И., Некрасов Ю.П., Гордеев С.А.* Получение и исследование пленок и шовных нитей из полиоксиалканоатов // *Пластические массы.* – 2003. – № 3. – С. 6–8.

55. *Пол Д., Ньюмен С.* Полимерные смеси. Т 1. – М.: Мир, 1981. – 550 с.

56. *Кильдеева Н.Р., Гальбрайт Л.С., Вихорева Г.А., Бычук М.А., Иорданский А.Л., Миронов А.В.* // Сб. статей «Структура и динамика молекулярных систем». № 12. Ч.1. – Йошкар-Ола – Уфа – Казань – Москва, 2005. – С. 342-345.

57. *Бычук М.А., Владимиров Л.В., Кильдеева Н.Р.* Особенности формирования структуры пленок из смешанных растворов биodeградируемых полиэфиров // *Пластические массы.* – 2014. – №10. – С. 18-20.

58. *Кильдеева Н.Р., Вихорева Г.А., Гальбрайт Л.С., Миронов А.В., Бонарцева Г.А., Перминов П.А., Ромашова А.Н.* Получение биodeградируемых пористых пленок для использования в качестве раневых покрытий // *Прикладная биохимия и микробиология.* – 2006. – Т. 42. – № 6. – С. 716-720.

59. Бычук М.А., Кильдеева Н.Р., Чердынцева Т.А. Пленочные материалы из смеси биodeградируемых полиэфиров с антимикробной и протеолитической активностью // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48. – № 1. – С. 45-49.
60. Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Власов С.В., Косенко Р.Ю., Симонова Ю.С., Заиков Г.Е. Матрицы контролируемого высвобождения фурацилина на основе пленок полигидроксibuтирата, модифицированного шунгитом // Энциклопедия инженера-химика. – 2012. – №7. – С. 17-21.
61. Романовская И.И. Потенциальное раневое покрытие с трипсином, иммобилизованным в модифицированный поли-N-винилпирролидон // Доп. НАН Украины. – 2009. – № 9. – С. 182-187.
62. Будневский С.В. Новые раневые покрытия, содержащие серотонин и трипсин, в лечении экспериментальных гнойных ран: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
63. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения // Хирургия. – 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 24-46.
64. Луцевич О.Э., Тамразова О.Б., Шikuнова А.Ю., Плешков А.С., Исмаилов Г.И., Воротилов Ю.В., Толстых П.И. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран // Хирургия. – 2011. – №5. – С. 72-77.
65. Кильдеева Н.Р., Гальбрайт Л.С. Структурообразование в формовочных растворах и в присутствии жидкой дисперсной фазы // Химические волокна. – 2000. – №6. – С.24-27.
66. Iordanskii A.L., Pankova Yu.N., Yakovlev V.V. Impact of Morphology upon Physical Properties in Environmentally Friendly Blends of Bacterial Poly(3-hydroxybutyrate) // “Polymer analysis, degradation and Stabilization.” /Eds. G.E. Zaikov, A.Jimenez. – New York: Nova Science Publishers, 2005. – P. 1 – 14.
67. Iordanskii A.L., Ol'khov A.A., Pankova Yu.N., Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., and Popov V.O. Hydrophilicity impact upon physical properties of the environmentally friendly poly(3-hydroxybutyrate) blends: modification via blending // Macromol. Symposium. – 2005. – №233. – P.108 – 116.
68. Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Лучинина Е.С., Лившиц В.А., Босхомджиев А.П., Маркин В.С., Иорданский А.Л. Новые полимерные системы для контролируемого высвобождения дипиридамола и индометацина // Прикладная биохимия и микробиология. – 2006. – Т.42. – №6. – С.710-715.
69. Босхомджиев А.П., Бонарцев А.П., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Иванов Е.А., Багров Д.В., Филатова Е.В., Иорданский А.Л., Бонарцева Г.А. Сравнительное изучение кинетики биodeградации биополимерных систем на основе поли-3-оксибутирата // Биомедицинская химия. – 2009. – Т.55. – №6. – С. 702-712.

70. *Босхомджиев А.П., Бонарцев А.П., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Иванов Е.А., Багров Д.В., Филатова Е.В., Бонарцева Г.А., Иорданский А.Л.* Гидролитическая деструкция биополимерных систем на основе поли-3-оксибутирата. Кинетический и структурный аспекты // Пластические массы. – 2009. – №8. – С. 13-18.
71. *Бонарцев А.П., Иорданский А.Л., Бонарцева Г.А., Босхомджиев А.П., Заиков Г.Е.* Биodeградация и биомедицинское применение бактериального поли(3-оксибутирата) // Все материалы. Энциклопедический справочник. – 2009. – №11. – С. 31-41.
72. *Bonartsev A.P., Postnikov A.B., Mahina T.K., Myshkina V.L., Voinova V.V., Boskhomdzhiev 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. – V. 9. – №5. – P. A152.
73. *Roberts G.A.* Thirty years of progress in chitin and chitosan // Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives. – 2008. – №13. – С.7-15.
74. *Вухорева Г.А., Гальбрайх Л.С.* Пленки и волокна на основе хитина и его производных // Хитин и хитозан: получение, свойства и применение. – М.: Наука, 2002. – С.254 – 279.
75. *Jayakumar R., Prabakaran M., Nair S.V., Tamura H.* Novel chitin and chitosan nanofibers in biomedical applications // Biotechnology Advances. – 2010. – №28. – С.142-150.
76. *Pillai C.K.S., Paul W., Sharma C.P.* Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation // Progress in Polymer Science. – 2009. – №34. – С.641-678.
77. *Pavinatto F.J., Caseli L., Oliveira O.N.* Chitosan in Nanostructured Thin Films // Biomacromolecules. – 2010. – №11. – С.1897–1908.
78. *Jayakumar R., Prabakaran M., Sudheesh Kumar, P.T., Nair S.V., Tamura H.* Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications // Biotechnology Advances. – 2011. – №29. – С.322-337.
79. *Dutta P.K., Tripathi S., Mehrotra G.K., Dutta J.* Perspectives for chitosan based antimicrobial films in food applications // Food Chemistry. – 2009. – №114. – С.1173-1182.
80. *Кильдеева Н.Р., Гальбрайх Л.С.* Получение материалов медицинского назначения из растворов биосовместимых полимеров // Сборник научных трудов «Полимеры и полимерные материалы: синтез, строение, структура, свойства». – М.: МГТУ, 2005. – С.112-115.
81. *Марквичева Е.А.* Хитозан и его производные в биоинкапсулировании // Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. – М.: Наука, 2002. – С.315 – 326.

82. *Rabea E.I., Badawy M.E.T., Stevens C.V., Smagghe G., Steurbaut W.* Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action // *Biomacromolecules*. – 2003. – №4. – С.1457-1465.
83. *Suh J.K.F., Matthew H.W.* Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review // *Biomaterials*. – 2000. – №21. – С.2589-2598.
84. *Madhally S.V., Matthew H.W.* Porous chitosan scaffolds for tissue engineering // *Biomaterials*. – 1999. – №20. – С.1133-1142.
85. *Jayakumar R., Prabakaran M., Muzzarelli R.A.A.* Chitosan for Biomaterials // *Advances in Polymer Science*. – 2011. – Vol. 243. – P.1-230.
86. *Kubota N., Kikuchi Y., Mizuhara Y., Ishihara T., Takita Y.* Solid-phase modification of chitosan hydrogel membranes and permeability properties of modified chitosan membranes // *J. Appl. Polym. Sci.* – 1993. – Vol. 50. – №9. – P.1665-1670.
87. *Ikeda H., Yamamura S., Takayama K., Nagai T.* Physicochemical Properties of Chitosan Film Prepared on a Metal Plate Loaded with Electric Charge // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1996. – Vol.44. – №7. – P.1372-1375.
88. *Ikeda H., Uchiyama K., Takayama K., Nagai T.* Chitosan Film Prepared on a Metal Plate Loaded with Electric Charge // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1995. – Vol.43. – №12. – P.2211-2214.
89. *Ikeda H., Takayama K., Nagai T.* Drug Permeation Behavior in Chitosan Film Prepared on the Metal Plate Loaded with Electric Charge // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1997. – Vol.45. – №1. – P.221-223.
90. *Панков С.П.* Физико-химические основы переработки растворов полимеров. – М.: Химия, 1971. – 372 с.
91. *Чесунов В.М.* Образование пленок из растворов полимеров. – М.: 1970. – 52с.
92. *Вихорева Г.А., Пчелко О.М., Роговина С.З., Аконова Т.А., Гальбрайх Л.С.* Использование экструзионной технологии при получении растворов и пленок на основе хитозана // *Материалы Пятой конф. "Новые перспективы в исследовании хитина и хитозана"*. – М.: ВНИРО, 1999. – С. 24-27.
93. *Агеев Е.П., Вихорева Г.А., Матушкина Н.Н.* Зависимость некоторых структурных и транспортных свойств хитозановых пленок от условий их формирования и характеристик полимера // *Высокомолекулярное соединение*. – 2000. – Т.А42. – №2. – С.333-339.
94. *Вихорева Г.А., Пчелко О.М., Роговина С.З., Гальбрайх Л.С.* Фазовое состояние и реологические свойства системы хитозан - уксусная кислота – вода // *Высокомолекулярное соединение*. – 2001. – Т.А43. – №6. – С.1079-1084.
95. *Синицына Г.М., Влодавец И.Н., Ребиндер П.А.* // *Докл. АН СССР*. – 1967. – Т.175. – №2. – С.399-402.
96. *Панков С.П., Файнберг Э.З.* Взаимодействие целлюлозы и целлюлозных материалов с водой. – М.: Химия, 1976. – 232 с.

97. *Кабанов В.А.* Физико-химические основы и перспективы применения растворимых интерполиэлектrolитных комплексов // *Высокомол. соедин. А.* – 1994. – Т.36. – №2. – С.183-197.
98. *Эльцефон Б.С.* Гидрогели интерполиэлектrolитных комплексов медицинского назначения // *Автореф. дис.... докт. хим. наук.* – М.: МГУ, 1990.
99. *Скорикова Е.Е., Калюжная Р.И., Вихорева Г.А.* Свойства интерполиэлектrolитных комплексов хитозана и полиакриловой кислоты // *Высокомол. соедин. А.* – 1996. – Т.38. – №1. – С.61-65.
100. *Агеев Е.П., Котова С.Л., Скорикова Е.Е., Зезин А.Б.* Первапорационные мембраны на основе полиэлектrolитных комплексов хитозана и полиакриловой кислоты // *Высокомол. соедин. А.* – 1996. – Т.38. – №2. – С.323-329.
101. *Агеев Е.П., Вихорева Г.А., Гальбрайт Л.С.* Получение и свойства пленок хитозана и пленок полиэлектrolитных комплексов хитозана и карбоксиметилхитина // *Высокомол. соедин. А.* – 1998. – Т.40. – №7. – С.1198-1204.
102. *Arguellsmonal W., Hecchavarria O.L., Rodriguez L., Peniche C.* Swelling of membranes from the polyelectrolyte complex between chitosan and carboxymethyl cellulose // *Polym. Bull.* – 1993. – Vol.31. – №4. – P.471-478.
103. *Скорикова Е.Е.* Получение, строение и свойства полиэлектrolитных комплексов на основе хитозана и сульфата хитозана: Дис. ... к.х.н. – М.: МТИ, 1989.
104. *Deyao K., Liu J., Cheng G.X.* Swelling Behavior of Pectin/Chitosan Complex Films // *J. Appl. Polym. Sci.* – 1996. – Vol.60. – №2. – P.279-283.
105. *Хандурина В., Рогачева В.Б., Зезин А.Б., Кабанов В.А.* Взаимодействие сетчатых полиэлектrolитов с противоположно заряженными ПАВ // *Высокомол. соедин.* – 1994. – Т. 36. – №2. – С.229-234.
106. *Demarger-Andre S., Domard A.* // *Abstracts Book. 1-st Int. Conf. of the European Chitin Society.* – Brest: 1995. – P.16.
107. *Babak V., Kildeeva N., Merkovitch E., Rinaudo M.* Formation of enzyme delivery systems from chitosan-surfactant physical gel complexes // *Chitin Enzymology.* – Atec: 2001. – P.591-594.
108. *Anitha A., Rejinold N. S., Bumgardner J.D., Nair S.V., Jayakumar R.* Approaches for Functional Modification or Cross-Linking of Chitosan // *Chitosan-Based Systems for Biopharmaceuticals: Delivery, Targeting and Polymer Therapeutics.* – Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, 2012. – P.107–124.
109. *Harish Prashanth K.V.H., Tharanathan R.N.* Crosslinked chitosan - preparation and characterization // *Carbohydrate Res.* – 2006. – №341. – P.169–173.
110. *Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Peppas N.A., Gurny R.* Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2004. – №57. – P.19–34.

111. *Kildeeva N.R., Perminov P.A., Vladimirov L.V., Novikov V.V., Mikhailov S.N.* About mechanism of chitosan cross-linking with glutaraldehyde // *Russian J. Bioorg. Chem.* – 2009. – №35. – P.360–369.
112. *Никоноров В.В., Перминов П.А., Кильдеева Н.Р.* Закономерности структурообразования в растворах хитозана в присутствии сшивающего реагента для получения волокнистых биокатализаторов // *Химические волокна.* – 2006. – № 2. – С. 9-11.
113. *Mi F.L., Kuan C.Y., Shyu S.S., Lee S.T., Chang S.F.* The study of gelation kinetics and chain-relaxation properties of glutaraldehyde cross-linked chitosan gel and their effects on microspheres preparation and drug release // *Carbohydr. Polym.* – 2000. – Vol.41. – P.389–396.
114. *Перминов П.А., Кильдеева Н.Р., Тимофеева Л.М., Абронин И.А., Ба-бак В.Г., Никоноров В.В.* Структурообразование в растворах хитозана в присутствии сшивающего реагента при получении биологически активных полимерных материалов // *Изв. вузов. Химия и химическая технология.* – 2007. – Т.50. – С.53–56.
115. *Kildeeva N.R., Veleshko I.E., Vladimirov L.V., Perminov P.A., Simanenкова L.M., Lozinsky V.I., Mikhailov S.N.* New materials on the basis of the chitosan, modified with aldehydes // *Advances in chitin science.* – 2011. – Vol.XIII. – P.138-143.
116. *Azarova A.I., Perminov P.A., Kil'deeva N.R., Mikhailov S.N., Vladimirov L.V.* Gel formation in polymeric composites for modification of fibrous materials // *Fibre Chemistry.* – 2011. – №43. – P.129-133.
117. *Вихорева Г.А., Шаблыкова Е.А. Кильдеева Н.Р.* Модификация хитозановых пленок глутаровым альдегидом с целью регулирования их растворимости и набухания // *Хим. вол.* – 2001. – №3. – С.38-42.
118. *Beppu M.M., Vieira R.S., Aimoli C.G., Santana C.C.* Crosslinking of chitosan membranes using glutaraldehyde: effect on ion permeability and water absorption // *J. Membrane Sci.* – 2007. – №301. – P.126–130.
119. *Knaut J. Z., Hudson S. M., Creber K.A.* Cross-linking of chitosan fibers with dialdehydes: proposal of a new reaction mechanism // *J. Polymer Sci. Part B: Polymer physics.* – 1999. – №37. – P.1079-1094.
120. *Yang Q., Dou F., Liang B., Shen Q.* Studies of cross-linking reaction on chitosan fiber with glyoxal // *Carbohydrate Polymers.* – 2005. – №59. – P.205-210.
121. *Schiffman J.D., Schauer C.L.* Cross-linking chitosan nanofibers // *Biomacromolecules.* – 2007. – №8. – P.594-601.
122. *Schiffman J.D., Schauer C.L.* One-step electrospinning of cross-linked chitosan fibers // *Biomacromolecules.* – 2007. – №8. – P.2665-2667.
123. *Szosland L.* Chitin and dibutylchitin bers // *Chemical Fibers Internatiol.* 1998. N 4 Sept. P. 316.

124. Счосланд Л., Стружчик Г. Некоторые аспекты модификации хитина и хитозана // Материалы Пятой конф. "Новые перспективы в исследовании хитина и хитозана". М.: ВНИРО, 1999. – С. 71.
125. Tokura S., Yoshida J., Nishi N., Hiraoki T. Studies on chitin. VI, Preparation and properties of alkyl-chitin fibers // Polymer. J. – 1982. – V. 14. – N 7. – P. 527-536.
126. Вихорева Г.А., Кильдеева Н.Р., Устинов М.Ю., Ночевкина Ю.Н. Получение хитозановых пленок и исследование их деградируемости // Хим. волокна. – 2002. – № 6. – С.29-33.
127. Кильдеева Н.Р. Новый подход к созданию материалов с контролируемым выделением лекарственного вещества // Вестник Московского Университета. – 2000. – Т.41. – №.6. – С.423-425.
128. Кильдеева Н.Р. Разработка биологически активного полимерного раневого покрытия на основе хитозана // Вестник МГТУ. – 2005. – С.107-109.
129. Kildeeva N., Dimitrov D., Golub M., Ageev E. Model of enzyme release from high-swelling modified chitosan films // Proceed. Int'l Simp.Control.Rel. Bioact. Mater. – 2000. – №27.
130. Петрова О.В., Никулина Д.М., Кильдеева Н.Р., Лужнова С.А., Самсонова А.В. Экспериментальное изучение биологического действия альфа-фетопротеина как компонента природного материала для покрытия ожоговых ран // Белки-маркеры патологических состояний. – Астрахань-Москва: Астрах. гос. Медич. акад., 2003. – С.133-139.
131. Кильдеева Н.Р., Бабак В.Г., Меркович Е.А., Чеснокова О.Я. Включение ферментов в оболочки из пав-полиэлектролитных комплексов на основе хитозана // Матер. VI Междунар. конф. «Новые перспективы в исследовании хитина и хитозана». – С.350-352.
132. Babak V., Kildeeva N., Merkovich E. The production of chitosan – surfactant complex gel capsules for enzyme delivery // Proceed. Int. l. Simp. Control. Rel. Bioact. Mater. – 2001. – V.28. – P.61-65.
133. Волова Т.Г. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии: Электрон. учеб. Пособие. – Красноярск: ИПК СФУ, 2009.
134. Naughton G.K. Skin and epithelia // Principles of tissue engineering. – Landes Company, 1997. – P.769-779.
135. Boranic M., Jakic-Razumovic J., Stanovic S. et al. Skin cell culture: utilization in plastic surgery and laboratory studies // Lijec Vjesn. – 1999. – №12. – P.137-143.
136. Rosiak J.M., Yoshii F. Hydrogels and their medical applications // Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sec. B. – 1999. – №151. – P.56–64.
137. Кильдеева Н.Р., Михайлов С.Н. Гидрогели хитозана, модифицированного бифункциональными сшивающими реагентами // Хитозан. – М.: Центр «Биоинженерия» РАН, 2013. – С.271-306.

138. *Lai J.-Y., Li Y.-T., Wang T.-P.* In Vitro response of retinal pigment epithelial cells exposed to chitosan materials prepared with different cross-linkers // *Int. J. Mol. Sci.* – 2010. – №11. – P.5256-5272.
139. *Liu X., Ma L., Mao Z., Gao C.* Chitosan-based biomaterials for tissue repair and regeneration // *Adv. Polym. Sci.* – 2011. – Vol. 244. – P.81-127.
140. *Kawase M., Michibayashi N., Nakashima Y., Kurikawa N., Yagi Y., Mizoguchi T.* Application of glutaraldehyde-crosslinked chitosan as a scaffold for hepatocyte attachment // *Biol. Pharm. Bull.* – 1997. – №20. – P.708–710.
141. *Shi Y.C., Ma L., Zhou J., Mao Z.W., Gao C.Y.* Collagen/chitosan-silicone membrane bilayer scaffold as a dermal equivalent // *Polym Adv. Technol.* – 2005. – №16. – P.789-794.
142. *Hoffmann B., Seitz D., Mencke A., Kokott A., Ziegler G.* Glutaraldehyde and oxidised dextran as crosslinker reagents for chitosan-based scaffolds for cartilage tissue engineering // *J. Mater Sci: Mater Med.* – 2009. – №20. – P.1495–1503.
143. *Nikonorov V.V., Ivanov R.V., Kil'deeva N.R., Bulatnikova L.N, Lozinskii V.I.* Synthesis and characteristics of cryogels of chitosan crosslinked by glutaric aldehyde // *Polymer science, Ser. A.* – 2010. – №52. – P.828–834.
144. *Nikonorov V.V., Ivanov R.V., Kil'deeva N.R., Lozinskii V.I.* Effect of Polymer-Precursor Molecular Mass on the Formation and Properties of Covalently Crosslinked Chitosan Cryogels // *Polymer Science, Ser. A.* – 2011. – №53. – P.1150–1158.
145. *Велешко И.Е., Никоноров В.В., Велешко А.Н., Румянцева Е.В., Буданцева Н.А., Кильдеева Н.Р., Гальбрайт Л.С.* Взаимодействие радионуклидов с сорбентами на основе ковалентно-сшитых криогелей хитозана // *Химическая технологи.* – Т.12. – №12. – С.740-748.
146. *Burger C., Hsiao B.S., Chu B.* Nanofibrous materials and their applications // *Ann. Rev. Mater. Res.* – 2006. – Vol. 36. – P.333-368.
147. *Struszyk M.H., Olejnik M.* Assessment of prospect of textile technologies for medical devices // *Fibres and textiles in Eastern Europe.* – 2012. – Vol.20. – №6A. – P.28-36.
148. *Pillai C.K.S., W. Paul, Sharma C.P.* Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation // *Progress in Polym. Sci.* – 2009. – №34. – P.641-678.
149. *Pillai C.K.S., Sharma C.P.* Electrospinning of Chitin and Chitosan Nanofibres // *Trends Biomater. Artif. Organs.* – 2009. – №22. – P.179-201.
150. *Дмитриев Ю.А.* Технология электроформования волокнистых материалов на основе хитозана: дис. ...канд. техн. Наук. Саратов.: СГУ им. Н.Г. Чернышевского, 2011.
151. *Дмитриев Ю.А., Шиповская А.Б., Коссович Л.Ю.* Влияние характеристик прядильного раствора и параметров электроформования на скорость образования и диаметр волокон из хитозана // *Изв. ВУЗов. Химия и химическая технология.* – 2011. – №54. – С.109-112.

152. *Byung-Moo M., Won L.S., Nam L.J., Young Y., Seung L.T., Hyun K.P., Ho P.W.* Chitin and chitosan nanofibers: electrospinning of chitin and deacetylation of chitin nanofibers // *Polymer*. – 2004. – №45. – P.7137-7142.
153. *Park W.H., Jeong L., Il Yoo D., Hudson S.* Effect of chitosan on morphology and conformation of electrospun silk fibroin nanofibers // *Polymer*. – 2004. – №45. – P.7151-7157.
154. *Geng X., Kwon O.-H., Jang J.* Electrospinning of chitosan dissolved in concentrated acetic acid solution // *Biomaterials*. – 2005. – №26. – P.5427-5432.
155. *Li L., Hsieh Y.-L.* Chitosan bicomponent nanofibers and nanoporous fibers // *Carbohydr. Res.* – 2006. – №341. – P.374-381.
156. *Ignatova M., Starbova K., Markova N., Manolova N., Rashkov I.* Electrospun nanofibre mats with antibacterial properties from quaternised chitosan and poly(vinyl alcohol) // *Carbohydr. Res.* – 2006. – №341. – P.2098-2107.
157. *Jia Y.-T., Gong J., Gu X.-H., Kim H.-Y., Dong J., Shen X.-Y.* Fabrication and characterization of poly (vinyl alcohol)/chitosan blend nanofibers produced by electrospinning method // *Carbohydr. Polym.* – 2007. – №67. – P.403-409.
158. *Ojha S.S., Stevens D.R., Hoffman T. J., Stano K., Klossner R., Scott M.C., Krause W., Clarke L., Gorga R.E.* Fabrication and characterization of electrospun chitosan nanofibers formed via templating with polyethylene oxide // *Biomacromolecules*. – 2008. – №9. – P.2523-2529.
159. *Desai K., Kit K., Li J. and Zivanovic S.* Morphological and Surface Properties of Electrospun Chitosan Nanofibers // *Biomacromolecules*. – 2008. – №9. – P.1000–1006.
160. *Haider S., Park S.-Y.* Preparation of the electrospun chitosan nanofibers and their applications to the adsorption of Cu(II) and Pb(II) ions from an aqueous solution // *J. of Membrane Sci.* – 2009. – №328. – P.90-96.
161. *Homayoni H., Abdolkarim H. Ravandi S., Valizadeh M.* Electrospinning of chitosan nanofibers: Processing optimization // *Carbohydr. Polym.* – 2009. – №77. – P.656-661.
162. *Teng S.-H., Wang P., Kim H.-E.* Blend fibers of chitosan–agarose by electrospinning // *Materials Letters*. – 2009. – №63. – P.2510-2512.
163. *Jayakumar R., Prabakaran M., Nair S.V., Tamura H.* Novel chitin and chitosan nanofibers in biomedical applications // *Biotechnology Advances*. – 2010. – №28. – P.142-150.
164. *Hana J., Zhanga J., Yina R., Maa G., Yanga D., Niea J.* Electrospinning of methoxypoly(ethylene glycol)- grafted chitosan and poly(ethylene ox-ide) blend aqueous solution // *Carbohydr. Polym.* – 2011. – №83. – P.270–276.
165. *Ziani K., Henrist C., Jérôme C., Aqil A., Maté J.I., Cloots R.* Effect of non-ionic surfactant and acidity on chitosan nanofibers with different molecular weights // *Carbohydr. Polym.* – 2011. – №83. – P.470-476.
166. *Pakravan M., Heuzey M.-C., Ajji A.* A fundamental study of chitosan / PEO electrospinning // *Polymer*. – 2011. – №52. – P.4813-4824.

167. *Sonina A.N., Vikhoreva G.A., Filatov Yu. N., Galbraikh L.S.* Production of nanofibre materials from chitosan by electrospinning (review) // *Fibre chemistry*. – 2011. – №6. – P.350-358.
168. *Zhang Y.Z., Su B., Ramakrishna S., Lim C.T.* Chitosan Nanofibers from an Easily Electrospinnable UHMWPEO-Doped Chitosan Solution System // *Biomacromolecules*. – 2008. – №9. – P.136–141.
169. *Староверова О.В., Ольхов А.А., Кузьмичева Г.М., Доморощина Е.Н., Власов С.В., Филатов Ю.Н.* Ультратонкие волокна на основе биополимера полигидроксibuтирата, модифицированные наноразмерными модификациями диоксида титана // *Вестник МИТХТ*. – 2011. – Т.6. – №6. – С.120.
170. *Бычук М.А., Кильдеева Н.Р., Куринова М.А., Богданов Н.В., Калинин М.В., Новиков А.В., Вухорева Г.А.* Получение биodeградируемых полимерных матриц методом электроформования // *Химические волокна*. – 2014 – №6. – С.12-16.
171. *Yang F., Murugan R., Wang S., Ramakrishna S.* Electrospinning of nano/micro scale poly(l-lactic acid) aligned fibers and their potential in neural tissue engineering // *Biomaterials*. – 2005. – V. 26. – №15 – P.2603-2610.
172. *Boudriot U., Dersch R., Greiner A., Wendorff J. H.* Electrospinning Approaches Toward Scaffold Engineering—A Brief Overview // *Artificial Organs*. – 2006. – №30. – P.785–792.
173. *Sangamesh G.K., Siam P.N., Roshan J.Hogan M.V., Laurencin C.T.* Recent Patents on Electrospun Biomedical Nanostructures: An Overview // *Recent Patents Biomed. Eng.* – 2008. – №1. – P.68-78.
174. *Boudriot U., Dersch R., Greiner A., Wendorff J.H.* Electrospinning approaches toward scaffold engineering—a brief overview // *Artif. Organs*. – 2006.– Vol.30.– №10.– P.785-792.
175. *Murugan R., Ramakrishna S.* Design Strategies Of Tissue Engineering Scaffolds With Controlled Fiber Orientation // *Tissue Eng.* – 2007.– Vol.13.– №8.– P.1845-1866.
176. *Agarwai S., Wendorff J.H., Greiner A.* Use of electrospinning technique for biomedical applications // *Polymer*. – 2008. - Vol.49.- Iss.26.- P.5603-5621.
177. *Engel E., Michiardi A., Navarro M., Lacroix D., Plomell J.A.* Nanotechnology in regenerative medicine: The material side // *Trend Biotechnology*. – 2008.– Vol. 26.– P. 39-47.
178. *Piskin E., Bolgen N., Egri S., Isoglu I. P.* Electrospun matrices made of poly(alpha-hydroxy acids) for medical use // *Nanomedicine*. – 2007.– Vol.2.– №4.– P.441-457.
179. *Dalton P.D., Calvet J.L., Ahmed K., Moeller M.* Melt electrospinning of poly-(ethylene glycol-block- ϵ -caprolactone) // *Biotechnol. J.* – 2006. – Vol.1.– №9. – P. 998 –1006.
180. *Krucinska I., Chrzanowska M. et. al.* Biodegradable textiles and methods of their manufacture // *Pat. WO*. – 2014/027906.

181. *Yang D.J., Zhang L.F., Xu L., Xiong C.D., Wang Y.Z.* Fabrication and characterization of hydrophilic electrospun membranes made from the block copolymer of poly(ethylene glycol-co-lactide) // *J. Biomed. Mat. Res. Part A.* – 2007.– Vol.82.– №3.– P. 680-688.
182. *Park K., Ju Y.M., Son J.S., Ahn K.D., Han D.K.* Surface modification of biodegradable electrospun nanofiber scaffolds and their interaction with fibroblasts // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* – 2007.– Vol.18.– №4.– P.360-382.
183. *Schneider O.D., Loher S., Brunner T.J., Ubersax L.* et al. Cotton wool-like nanocomposite biomaterials prepared by electrospinning: In vitro bioactivity and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells // *J. Biomed. Mat. Res. Part B. Appl. Biomater.* – 2008.– Vol.84.– №2.– P.350-362.
184. *Krucinska I., Bogun M., Chrzcanowska O., Kowalczyk M.M.* Technologies of bioresorbable medical products developed within the framework of the project “Biodegradable fibrous products” // *Chemik.* – 2014. – Vol.68.– №8.– P.665-685.
185. *Saikk-Baechstroem A., Tulamo R.M., Raeha J.E.* et al. Intramedullary fixation of cortical bone osteotomies with absorbable self-reinforced fibrillated polylactide rods // *Biomaterials.* – 2001.– Vol.22.– №1.– P.33-43.
186. *Tsuji H.* Poly(lactide) stereo complexes: Formation, structure, properties, degradation and application // *Macromolec. Bioscience.* – 2005.– Vol.5.– №7.– P.569-595.
187. *Pawar R.P., Tekale S.U., Shisodia S.U.* et al. Biomedical application of poly(lactid acid) // *Recent Patents on Regenerative Medicine.* – 2014.– №4.– P.40-51.
188. *Duan Y., Wang Z., Yan W.* et al. // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* – 2007.– Vol.18.– №9.– P.1153-1164.
189. *Lee S.J., Yoo J.J., Lim G.J.* et al. In vitro evaluation of electrospun nanofiber scaffolds for vascular graft application // *J. Biomed. Mat. Res. Part A.* – 2007.– Vol.83.– №4.– P.999-1008.
190. *Zhou C.R., Li L.H.* Application of novel PLA/chitosan composite on bone tissue scaffolds // *Aus. Soc. Biomater.* – 2004.– №8.– P.1572-1583.
191. *Schnell E., Rinkhammer K., Balzer S.* et al. Guidance of glial cell migration and axonal growth on electrospun nanofibers of poly-ε-caprolactone and a collagen/poly-ε-caprolactone blend // *Biomaterials.* – 2007.– Vol.28.– №19.– P.3012-3025.
192. *Song J., Kim H.E., Kim H.W.* Production of electrospun gelatin nanofiber by water-based co-solvent approach // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2008.– Vol.19. – P.95-102.
193. *Zeng J., Aigner A., Czubyko F.* et al. Poly(vinyl alcohol) nanofibers by electrospinning as a protein delivery system and the retardation of enzyme release by additional polymer coatings // *Biomacromolecules.* – 2005.– Vol.6.– №12.– P.1484-1488.

194. *Nie W., Yu D.-G., Brandfold-White C., Shen X.X., Zhu L.-M.* Elecspun-spun zein-PVP fibre composite and its potential medical application // *Materials Research Innovations*. – 2013. – Vol. 16. – №1. – P.14-18.
195. *Kanawung A.K., Panitchanapan K., Puangmallee R.* et al. Preparation and characterization of polycaprolactone/ diclofenac sodium and poly(vinyl alcohol)/tetracycline hydrochloride fiber mats and their release of the model drugs // *Polym. J.* – 2007. – Vol. 39. – №4. – P. 369-378.
196. *Kenawy B.E.R., Bowlin G.L., Mansfield K.* et al. Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly (ethylene-co-vinylacetate), poly (lactic acid), and a blend // *J. Control Release*. – 2002. – Vol.81. – P.57-64.
197. *Xie A.J., Wang C.H.* Electrospun micro-and nanofibers for sustained delivery of paclitaxel to treat C6 glioma in vitro // *Pharm Res.* – 2006. – Vol.23. – №8. – P.1817-1826.

КИЛЬДЕЕВА НАТАЛИЯ РУСТЕМОВНА,
ГАЛЬБРАЙХ ЛЕОНИД СЕМЕНОВИЧ

ВОЛОКНИСТЫЕ И ПЛЕНОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ
И БИОТЕХНОЛОГИИ
Ч.2. БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Научное издание

Печатается в авторской редакции

Форматирование и подготовка электронного макета Николаева Н.А.

Подписано в печать 31.12.15 Формат бумаги 60х84/16
Бумага множ. Усл.печ.л. 6,25 Заказ № 575–Н Тираж 500

Редакционно-издательский отдел МГУДТ
117997, Москва, ул. Садовническая, 33, стр.1
e-mail: riomgudt@mail.ru

Отпечатано в РИО МГУДТ