

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

FUNDAMENTAL ASPECTS OF CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR SURGERY

УДК 615.461-77:577.11:621.31

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА И КОНЦЕНТРАЦИИ РАСТВОРА БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ И ИХ КОМПОЗИЦИЙ НА СТРУКТУРУ И ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАТРИЦ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОСПИННИНГА

Д. К. ШИШКОВА¹, М. В. НАСОНОВА¹, Ю. И. ХОДЫРЕВСКАЯ¹, А. Л. НЕМОЙКИНА²,
Н. В. ДОРНИНА³, Т. В. ГЛУШКОВА¹, Ю. А. КУДРЯВЦЕВА¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия*

² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет». Томск, Россия*

³ *Федеральное государственное учреждение науки «Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г. К. Скрыбина РАН». Пущино, Россия*

Цель. Изучить влияние состава и концентрации раствора полимерной композиции на структуру волокон и физико-механических характеристик матриц, получаемых методом электростатического формования.

Материалы и методы. Изготовлены матрицы на основе биodeградируемых полимеров: полигидроксипропионат (ПГБВ), поликапролактон (ПКЛ) и поли-D,L-лактида (ПЛА) методом электроспиннинга (ЭС) из растворов ПГБВ, ПГБВ/ПКЛ и ПГБВ/ПЛА в концентрации 6, 8 и 10 %. Исследовали механические свойства матриц, диаметр волокон и размер пор.

Результаты. Концентрация раствора полимера значительно влияет на диаметр волокон, формируемых в процессе ЭС, при этом не оказывая существенного влияния на размер образуемых пор. Использование 6 % раствора полимеров не позволяет получить полноценные волокна, что негативно отражается на их морфологии и физико-механических свойствах. Для создания матриц на основе ПГБВ, ПЛА и ПКЛ оптимальнее всего использовать концентрацию раствора 8–10 %. Добавление к ПГБВ ПЛА уменьшает диаметр волокон и размер пор, а включение в полимерную композицию ПЛА приводит к увеличению эластичности матриц.

Заключение. Состав полимерной композиции и концентрация раствора оказывают существенное влияние на размер пор, структуру и диаметр волокон, формируемых в процессе электроспиннинга, что в свою очередь сказывается на физико-механических свойствах получаемых матриц.

Ключевые слова: матрицы, биodeградируемые полимеры, электроспиннинг, пористость.

INFLUENCE OF COMPOSITION AND CONCENTRATION OF BIODEGRADABLE POLYMERS ON STRUCTURE AND PHYSICO-MECHANICAL PROPERTIES OF ELECTROSPUN SCAFFOLDS

D. K. SHISHKOVA¹, M. V. NASONOVA¹, YU. I. KHODYREVSKAYA¹, A. L. NEMOYKINA²,
N. V. DORONINA³, T. V. GLUSHKOVA¹, YU. A. KUDRYAVTSEVA¹

¹ *Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education National Research Tomsk State University. Tomsk, Russia*

³ *Federal State Institution of Science Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms. Puschino, Russia*

Purpose. To investigate the composition and concentration of the polymer solutions on structure and physico-mechanical properties of the electrospun scaffolds.

Materials and methods. We prepared electrospun scaffolds from poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV), polycaprolactone (PCL), and poly(D,L-lactide) (PLA) in concentrations of 6, 8, and 10 %. We investigated mechanical properties of the scaffolds, fiber diameter, and pore size.

Results. Concentration of the polymer solution significantly affected fiber diameter but not pore size. The optimal concentrations for PHBV, PLA, and PCL were 8–10 %. Use of PHBV/PLA composition lowered fiber diameter and pore size whilst PHBV/PCL composition increased elasticity of the scaffolds.

Conclusion. Composition and concentration of the polymer solutions significantly affects pore size, structure, and diameter of electrospun scaffolds, that influences physico-mechanical properties of the scaffolds.

Key words: scaffolds, biodegradable polymers, electrospinning, porosity.

Введение

Для разработки изделий медицинского назначения исследователи активно применяют полимерные материалы – биологического происхождения или полученные методом химического синтеза, с различными сроками биodeградации [4–6, 8, 20]. Каждый полимер обладает определенным набором свойств и характеристик, однако они не всегда идеально подходят для создания медицинского изделия. Например, поликапролактон, обладая высокими показателями прочности и эластичности, имеет при этом долгий срок биodeградации и низкую биосовместимость [3]. Однако хорошая растворимость в органических растворителях, возможность обработки при низких температурах, низкая скорость биodeградации (>24 месяцев) и отсутствие токсичности продуктов деградации делает его привлекательным для использования в биомедицинских приложениях, в которых предполагаются значительные механические нагрузки, например, в качестве ортопедических имплантатов или доставки лекарственных средств [5, 19]. Другим применением данного материала могут выступать изделия, имеющие элементы, которые в процессе своего жизненного цикла могли бы быть замещены на аутологичный биологический компонент. Примером таких изделий могут являться протезы клапанов сердца, створчатый аппарат которых изготовлен из полигликолида, деградирующего в организме пациента с замещением соединительной тканью пациента [14]. Длительный период деградации обеспечивает достаточные физико-механические характеристики изделия, предотвращая от резких изменений свойств створок в эксперименте. Особенно актуально применение такого подхода в случае бескаркасных протезов, которые потенциально могут быть заменены полностью собственной тканью пациента [1].

Полилактид – биodeградируемый, термопластичный, алифатический полиэфир, обладающий высокой биосовместимостью. К его недостаткам можно отнести риск закисления тканей в процессе деградации [2, 7]. Полигидроксиалканоаты – линейные полимеры, получаемые микробиологическим путем, при этом в силу особенностей биосинтеза, характеризуются широким спектром

значений скорости деградации и механических параметров, что позволяет применять полиоксиалканоаты в различных областях медицинской науки и практики [8, 13, 21]. В то же время известно, что обладая высокой биосовместимостью, полигидроксибутират характеризуется достаточной хрупкостью и невысокой прочностью. В связи с этим его все чаще используют не в виде единственного структурного полимера, а в виде сополимерных композиций для получения необходимых свойств конечного изделия [9, 13].

В последние годы для изготовления пористых изделий медицинского назначения, в том числе для тканевой инженерии и регенеративной медицины, используется метод электростатического формования (ЭСФ) – electrospinning. Технология ЭСФ позволяет получать микро- и нановолокна, матрицы, максимально приближенные по своим характеристикам к нативным тканям [11, 15, 16]. Этот метод предоставляет уникальную возможность для переработки биоразлагаемых полимеров в тканеинженерные конструкции и системы контролируемой доставки лекарственных препаратов. Это достигается возможностью аппаратного управления процессом электроспиннинга, что позволяет регулировать диаметр получаемых волокон (от нано- до микронного уровня) и размер образующихся пор [10, 17, 22]. Кроме того, изменяя соотношение сополимеров в полимерной композиции, можно в широких пределах варьировать упруго-деформативные и прочностные свойства получаемого продукта. Таким образом, достигается оптимальная структура матрицы в сочетании с необходимой механической прочностью.

Цель исследования – изучить влияние состава и концентрации раствора полимерной композиции на структуру волокон и физико-механических характеристик матриц, получаемых методом электростатического формования.

Материалы и методы

Сополимерные матрицы на основе полигидроксибутиролатерата (ПГБВ) ММ 900 кДа (Институт биохимии и физиологии им. Г. К. Скрябина (г. Пущино), поликапролактона (ПКЛ) ММ 80 кДа (Sigma, США); поли-D,L-лактида (ПЛА) ММ 20 кДа (Лаборатория биополимеров и био-

технологии химического факультета Томского государственного университета) были изготовлены методом ЭСФ на аппарате Nanon-1 (МЕСС, Япония) с использованием приемного коллектора диаметром 8 мм. Параметры ЭСФ: напряжение – 15 kV, скорость подачи раствора – 0,3 мл/ч, размер иглы – 22 G, скорость вращения коллектора – от 150 до 200 rpm, расстояние от иглы до коллектора – 150 мм. Концентрации растворов полимеров и полимерных композиций составили 6, 8 и 10 %. Были изготовлены матрицы состава ПГБВ, ПГБВ/ПЛА и ПГБВ/ПКЛ, соотношение ПЛА и ПКЛ к ПГБВ составило 30:70.

Исследование механических свойств матриц проводили в условиях продольного растяжения однотипно изготовленных образцов с помощью универсальной испытательной машины Zwick/Roell Z 2.5 (Германия). По результатам испытаний рассчитывали предел прочности, относительное удлинение и модуль Юнга материалов в соответствии с ГОСТ 11262-80.

Диаметр волокон и размер пор изучали методом сканирующей электронной микроскопии в условиях высокого вакуума на микроскопе Hitachi S-3400N (Япония) с формированием на поверхности образцов золото-палладиевого токопроводящего покрытия методом вакуумного напыления (установка Quorum Technologies SC7640) в течение 240 секунд. Расчетная толщина покрытия – 300–320 ангстрем. Оценку полученных изображений поверхности оценивали в программе ImageJ (National Institute of Health, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0. Рассчитывали медиану

и квартили (Me (25 %; 75 %)). Для проверки гипотезы о равенстве законов распределений использовали критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Графически результаты эксперимента представлены в виде диаграмм со значениями Me (25–75 %).

Результаты и обсуждение

Важной характеристикой тканеинженерных матриц является пористость материала, которая способствует миграции клеток, передаче сигналов, доставке питательных веществ и удалению продуктов метаболизма [10, 17, 18]. Проникновение клеток внутрь полимерной матрицы во многом зависит от ее пространственной структуры, в связи с чем значительное количество исследований направлено на увеличение размера пор и общей пористости, в том числе на подбор диаметра полимерных нитей [10, 17]. Так, волокна сосудистого графта должны имитировать фибриллярные белки, входящие в состав внеклеточного матрикса, такие как коллаген. Волокна с меньшим диаметром образуют большую удельную поверхность взаимодействия, что способствует лучшему прикреплению клеток, но в то же время волокна, имеющие наноразмеры, образуют очень мелкие поры и тем самым препятствуют инфильтрации графта клетками [4].

Методом сканирующей электронной микроскопии установлено, что диаметр волокна у матриц, изготовленных на основе 6 % растворов полимеров, возрастает в ряду ПГБВ – ПГБВ/ПЛА – ПГБВ/ПКЛ (рис. 1). При этом добавление к ПГБВ ПЛА увеличило диаметр волокон на 11,6 % ($p=0,01$), а добавление ПКЛ – на 16,9 % ($p=0,004$). Однако

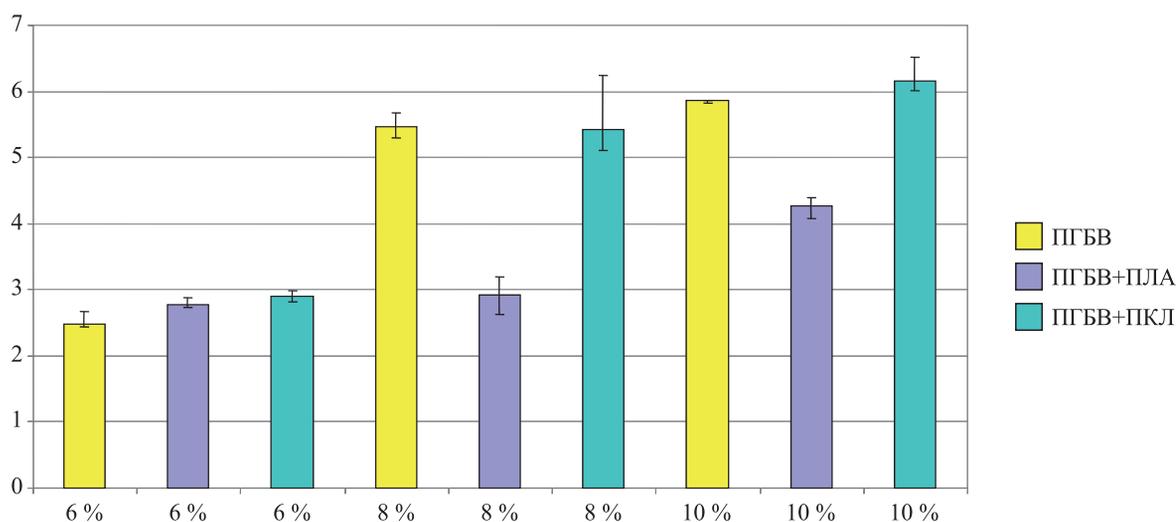


Рис. 1. Показатели диаметра волокон на основе ПГБВ и полимерных композиций с ПКЛ и ПЛА

при дальнейшем увеличении концентрации раствора полимеров данная зависимость не сохраняется. Диаметр волокон полимерной композиции ПГБВ/ПЛА увеличивается с возрастанием концентрации раствора: 2,78 мкм – 2,93 мкм – 4,17 мкм, при этом диаметр волокон данной композиции наименьший среди исследуемых полимеров при концентрации раствора 8 и 10 %. Необходимо отметить, что различия между группами образцов 6 и 8 % раствора ПГБВ/ПЛА не достоверны, и лишь повышение концентрации полимеров до 10 % значительно ($p=0,0001$) увеличило диаметр получаемого волокна.

Для матриц на основе ПГБВ и ПГБВ/ПКЛ наблюдали иную зависимость: увеличение концентрации раствора с 6 до 8 % значительно увеличило диаметр получаемых волокон ($p=0,0007$ и $p=0,0004$ соответственно). Дальнейшее увеличение до 10 % раствора несколько увеличило толщину волокон, однако различия достоверны только для группы образцов ПГБВ ($p=0,0007$). Добавление к ПГБВ ПКЛ при общей концентрации раствора 10 % привело к достоверному увеличению диаметра формируемых волокон ($p=0,034$) (рис. 1).

Полученные результаты согласуются с данными, описанными в литературе. Эффект, вызываемый повышением концентрации, связан с уменьшением зоны осаждения получаемых полимерных волокон, так как с повышением концентрации (и, соответственно, вязкости раствора) удлиняется путь маточной струи перед началом ее распада на дочерние, что из-за меньшего количества расщеплений приводит к увеличению диаметра конечных волокон [12]. Помимо этого, чем меньше молекулярная масса добавочного полимера, тем ниже вязкость раствора и, следовательно, меньше диаметр волокна, что подтверждают результаты нашего исследования.

Помимо толщины волокна при электроформовании, важен такой параметр, как морфология волокна. При недостаточной вязкости раствора, которая зависит как от концентрации полимера в растворе, так и от его молекулярной массы и сродства используемого растворителя к полимеру, вместо ЭФВ-процесса может происходить распыление полимерного раствора, в виду чего волокна образуются не ровной округлой формы, а деформированные, сплюснутые, с образованием дефектов в виде утолщений. На рисунке 2 показано, что ровные волокна с четким контуром и отсутствием дефектов можно получить при концентрации раствора полимера 8 и 10 %. Использование 6 % раствора приводит к небольшим

утолщениям в местах соприкосновения волокон. Поскольку реологические свойства растворов являются характеристикой, специфичной для каждой системы «полимер – растворитель», интервал соответствующих характеристик является достаточно значительным. Таким образом, для каждого полимера необходим подбор оптимальных концентраций, при которых возможно формирование ровных волокон без дефектов.

Для матриц, используемых в тканевой инженерии, очень важным является показатель пористости, т. е. размер пор, образуемых в процессе электроформования. Размер пор должен быть достаточно малым, для того чтобы клетки могли проникать вовнутрь матрицы. Например, размер фибробластов составляет в среднем 20 мкм, остеобластов – 15–20 мкм. Для того, чтобы данные клетки могли свободно проникать в матрицу, размер ее пор должен быть от 15 мкм и более.

Как показывают результаты нашего исследования, среди матриц, изготовленных на основе 6 % раствора полимеров, не отмечено достоверно значимых различий в зависимости от состава раствора (рис. 3). Размер пор находился в пределах от 17,6 до 22,2 мкм, что является достаточным для миграции клеток. Для образцов на основе чистого ПГБВ отмечено достоверное увеличение размера пор в матрице при увеличении концентрации раствора с 6 до 8 % ($p=0,01$) и до 10 % ($p=0,04$). Повышение концентрации раствора ПГБВ/ПЛА не оказало значительного влияния на размер образующихся пор, так, при использовании раствора с концентрацией полимеров 8 % размер пор составил в среднем 18,7 мкм (17,9–30,2 мкм), а при использовании 10 % раствора – 19,9 мкм (14,1–21,1 мкм). Среди матриц на основе ПГБВ с добавлением ПКЛ максимальный размер пор отмечен при использовании 8 % раствора полимерной композиции ($p=0,01$ по отношению к 6 %). Среди всех исследуемых образцов самой высокопористой структурой обладали матрицы на основе 8 % раствора ПГБВ – 36,75 мкм (31,3–40,9 мкм).

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что концентрация раствора не оказывает столь значительного влияния на размер образующихся пор в процессе электроспиннинга, в отличие от влияния на диаметр образующихся волокон. При всех исследуемых концентрациях и составах полимерных композиций размер образующихся пор является достаточным для миграции клеток внутрь матриц.

Физико-химические свойства также являются одной из важнейших характеристик матриц для тканевой инженерии. Одним из подходов для

улучшения физических свойств полиоксикалканатов, увеличения эластичности и механической прочности изделий на основе данного полимера является создание композитов ПГА с другими по-

лимерами [9, 13]. Оценка упруго-деформативных свойств исследуемых матриц выявила, что самыми прочными оказались образцы, полученные на основе 6 % раствора полимеров (рис. 4).

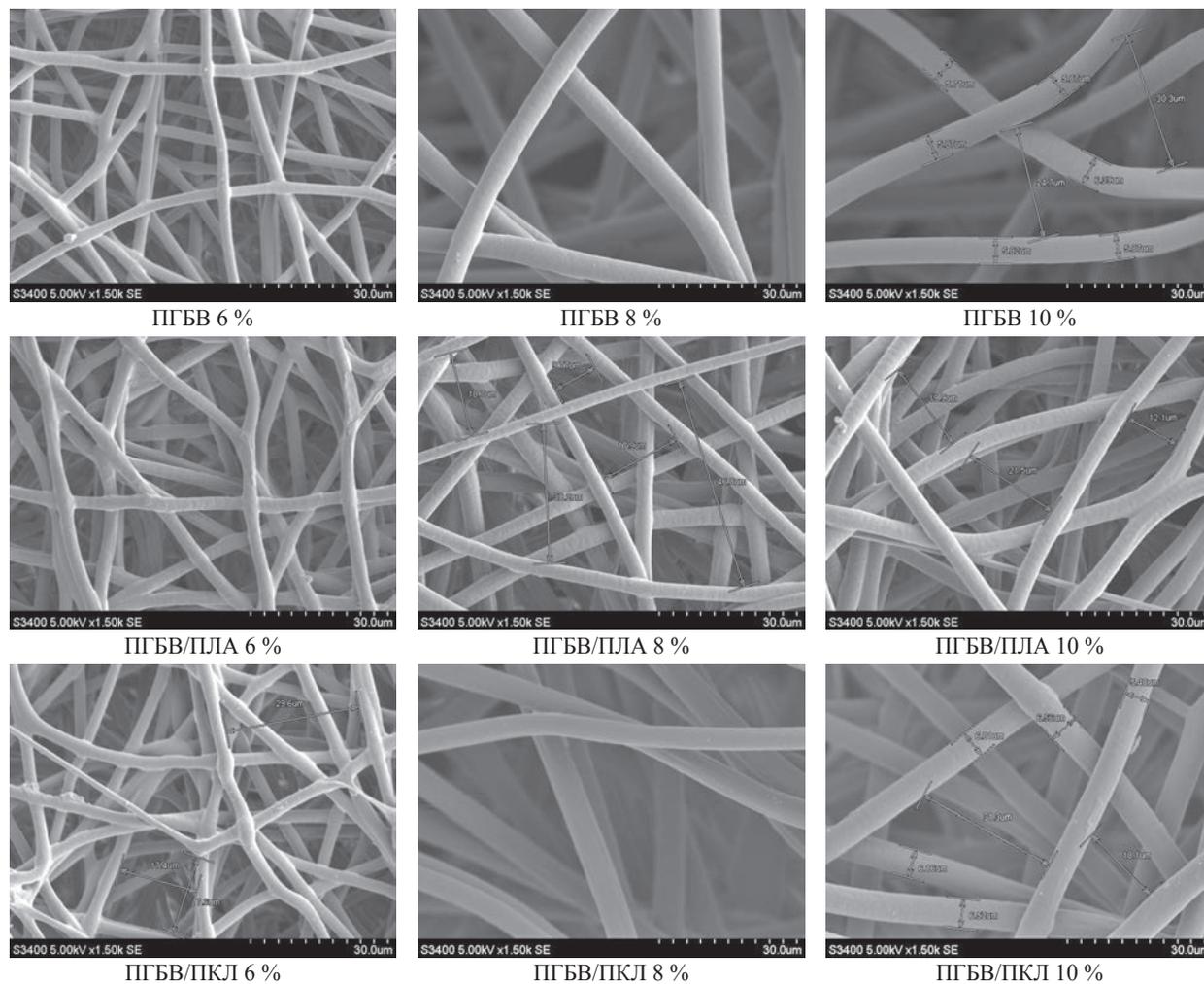


Рис. 2. Морфология волокон в зависимости от состава и концентрации полимерного раствора (сканирующая электронная микроскопия). Ув. 1500

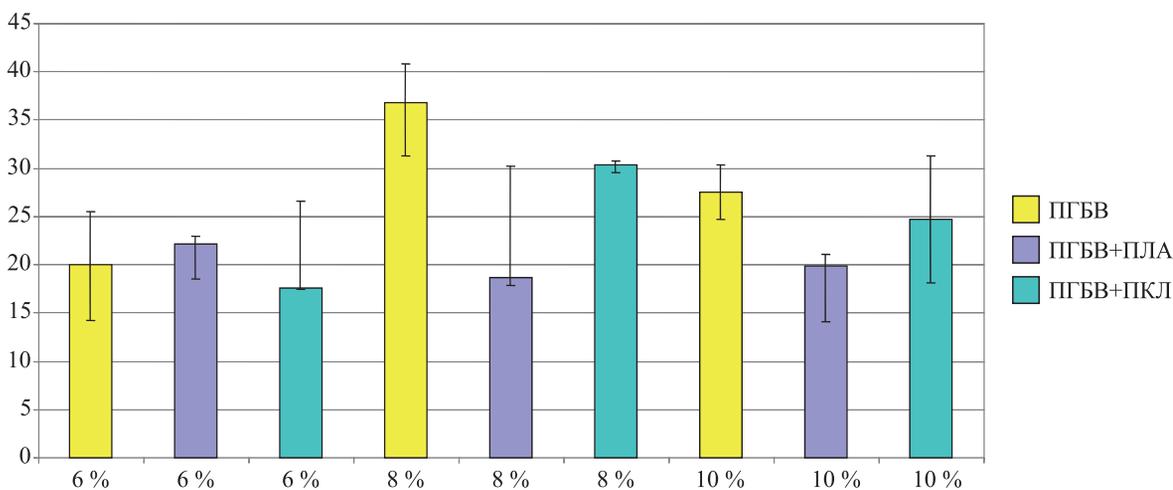


Рис. 3. Показатели размера пор матриц на основе ПГБВ и сополимеров с ПКЛ и ПЛА

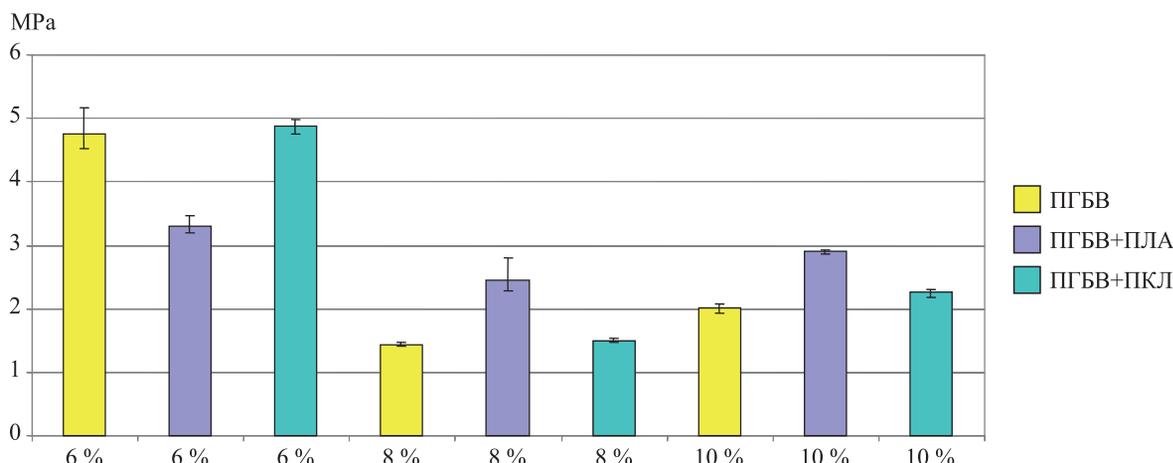


Рис. 4. Показатели прочности матриц на основе ПГБВ и сополимеров с ПКЛ и ПЛА

На первый взгляд эти результаты плохо согласуются с вышеприведенными результатами, показавшими, что с увеличением концентрации полимеров в растворе происходит увеличение диаметра формируемых из них нитей, следствием чего должно быть увеличение механической прочности. Но, с другой стороны, при низкой концентрации полимеров процесс электро-спиннинга нарушается, и вместо него происходит распыление раствора и притягивание нитей к приемному коллектору. В этом случае образуемые волокна не успевают достаточно полно высохнуть до попадания на сборочный коллектор и склеиваются при соприкосновении между собой. Визуально при наблюдении в сканирующем электронном микроскопе этот эффект проявляется в утолщении нитей в местах контактов друг с другом. В результате такого склеивания вместо нетканного материала нити образуют единый каркас, обладающий высокой механической прочностью, что, вероятно, и стало причиной увеличения прочности матриц на основе 6 % раствора.

Среди образцов матриц, изготовленных на основе 6 % раствора полимера (рис. 4), наибольшая прочность отмечена у матриц на основе ПГБВ – 4,76 МПа (4,53–5,16) и ПГБВ/ПКЛ – 4,87 МПа (4,75–4,98). Добавление ПЛА к ПГБВ при общей концентрации раствора 6 % привело к снижению в 1,43 раза прочности матриц ПГБВ/ПЛА – до 3,31 МПа (3,19–3,46) ($p=0,02$). При повышении концентрации раствора полимеров до 8 и 10 % наблюдали противоположную картину – матрицы ПГБВ/ПЛА имели более высокие показатели прочности, по сравнению с ПГБВ и ПГБВ/ПКЛ. Вероятно, это обусловлено меньшим диаметром

волокон и большей плотностью их упаковки в данной группе образцов, что наглядно продемонстрировано на рисунке 2.

Увеличение концентрации раствора с 8 до 10 % привело к достоверному увеличению прочности матриц всех исследуемых групп. При этом добавление ПКЛ к ПГБВ несколько повысило прочность образцов – при использовании 8 % раствора полимерной композиции эти различия были недостоверны ($p=0,14$), а в группе 10 % прочность возросла более существенно ($p=0,03$).

В то же время состав полимерной композиции оказал более значимое влияние на эластичность образцов (рис. 5). Эластичность матриц ПГБВ/ПЛА была самой низкой, независимо от концентрации используемого раствора. Добавление ПЛА приводило к значительному снижению прочности, по сравнению с группой образцов на основе только ПГБВ. Данный эффект, вероятно обусловлен тем, что используемый в настоящем исследовании поли-D,L-лактид относится к аморфным полимерам, которые имеют более худшие механические свойства и более низкую устойчивость к биodeградации по сравнению с аморфно-кристаллическими полилактидами на основе стереорегулярных макромолекул [2]. Таким образом, при использовании полилактидов в полимерной композиции необходимо ориентироваться на свойства конечного изделия – аморфные полилактиды ускорят сроки биodeградации матриц, но при этом снизится эластичность, либо использовать аморфно-кристаллические полилактиды, которые приведут к улучшению механических свойств, но при этом увеличатся и сроки биodeградации изделия.

Эластичность образцов, изготовленных на основе только ПГБВ, была в 2–3 раза выше по сравнению с образцами ПГБВ/ПЛА ($p=0,02$) при всех изучаемых концентрациях. Также необходимо отметить, концентрация раствора ПГБВ существенно влияла на эластичность образцов. Так, увеличение концентрации с 6 до 8 % привело к достоверному снижению эластичности ($p=0,02$), а дальнейшее увеличение – к возрастанию данного показателя ($p=0,04$).

Значимое увеличение эластичности наблюдали при добавлении ПКЛ к ПГБВ (рис. 5). Полученный эффект является вполне закономерным, т. к. поли(ϵ -капролактон) характеризуется высокой эластичностью (деформация при разрыве – 300–500 %) и низким модулем Юнга – 0,4 ГПа [3]. Добавление ПКЛ к ПГБВ при общей концентрации раствора 6 % увеличило эластичность образцов в 1,5 раза ($p=0,02$), при концентрации 8 % – в 1,8 раза ($p=0,02$), а при концентрации раствора

10 % образцы ПГБВ и ПГБВ/ПКЛ продемонстрировали близкие показатели – 283,4 % (243,2–299,5) и 282,7 (258,2–299,2) соответственно.

Состав полимерной композиции оказал значительное влияние на модуль Юнга (рис. 6). Наибольшие показатели модуля Юнга отмечены для образцов, изготовленных на основе 6 % раствора. Большая жесткость данных образцов, вероятно, обусловлена условиями процесса электроспиннинга. Низкая концентрация (вязкость) приводит к распылению раствора полимера, что оказывает влияние на качество образуемого волокна и приводит склеиванию волокон, что, в свою очередь, увеличивает прочность образцов (как было показано выше) и одновременно увеличивает их жесткость.

Увеличение концентрации полимеров приводит к стабилизации процесса электроспиннинга и формированию нетканых матриц, состоящих из правильно сформированных микро-

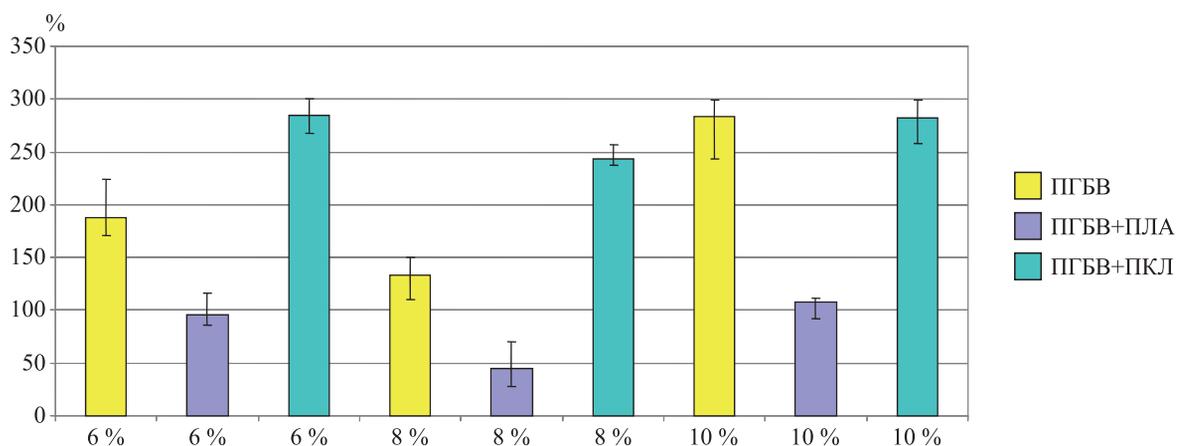


Рис. 5. Показатели эластичности мембран на основе ПГБВ и сополимеров с ПКЛ и ПЛА

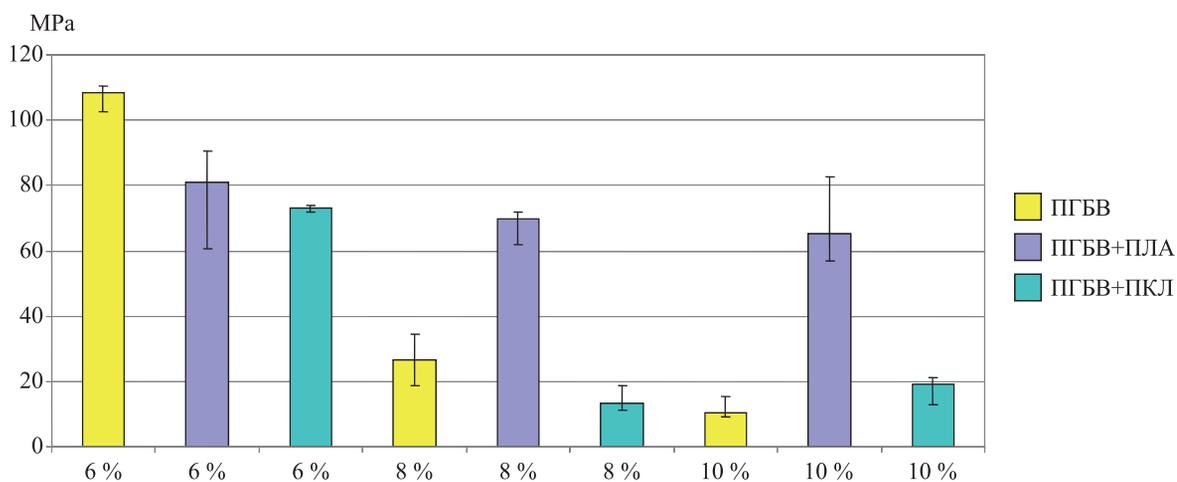


Рис. 6. Показатели модуля Юнга (упругости) на основе ПГБВ и сополимеров с ПКЛ и ПЛА

локон. Это, в свою очередь, снижает жесткость полученных конструкций, что наглядно отражено в показателях модуля Юнга (рис. 6). При этом необходимо отметить, что аморфный поли-D,L-лактид приводит не только к снижению эластичности, но и к увеличению жесткости, что вполне закономерно. При этом образцы ПГБВ/ПЛА продемонстрировали наиболее высокие показатели модуля Юнга, причем концентрация раствора не оказала достоверного влияния на данный показатель, чего нельзя сказать о группе образцов ПГБВ/ПКЛ.

Для матриц, изготовленных на основе 6 % раствора, добавление к ПГБВ эластичного ПКЛ приводит к снижению модуля Юнга по сравнению с исходным ПГБВ ($p=0,02$). Достоверных различий между группами образцов, изготовленных на основе 8 и 10 % растворов, не выявлено ($p=0,08$ и $p=0,38$ соответственно).

Таким образом, состав полимерной композиции, концентрация (вязкость) раствора оказывают существенное влияние на размер пор, структуру и диаметр волокон, формируемых в процессе электроспиннинга, что сказывается на физико-механических свойствах получаемых матриц. Для получения необходимых характеристик матриц, таких как сроки биodeградации, прочность, эластичность, пористость, необходим индивидуальный подбор состава полимеров и концентрации раствора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Астапов Д. А., Журавлева И. Ю., Клышников К. Ю., Щеглова Н. А., Демидов Д. П., Овчаренко Е. А. и др. Экспериментальное и клиническое обоснование эффективности имплантации в аортальную позицию биопротеза «Тиара» на каркасе из нитинола. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 17–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-17-21>.
2. Астапов Д. А., Журавлева И. Ю., Клышников К. Ю., Щеглова Н. А., Демидов Д. П., Овчаренко Е. А. и др. Экспериментальное и клиническое обоснование эффективности имплантации в аортальную позицию биопротеза «ТИАРА» на каркасе из нитинола. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 17–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-17-21>.
3. Круль Л. П., Белов Д. А., Бутовская Г. В. Структура и физико-химические свойства биodeградируемых материалов на основе полилактидов. Вестник БГУ. 2011; 2: 5–11.
4. Krul' L. P., Belov D. A., Butovskaya G. V. Struktura i fiziko-khimicheskie svoystva biodegradiruemykh materialov na osnove polilaktidov. Vestnik BGU. 2011; 2: 5–11.
5. Bölgen N., Menceloğlu Y. Z., Acatay K., Vargel İ., Pişkin E. In vitro and in vivo degradation of non-woven materials made of poly(ϵ -caprolactone) nanofibers prepared by electrospinning under different conditions. Journal of biomaterials science. Polymer Edition. 2005; 16 (12): 1537–1555. DOI: 10.1163/156856205774576655.
6. Dai Z. W., Zou X. H., Chen G. Q. Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) as an injectable implant system for prevention of post-surgical tissue adhesion. Biomaterials. 2009; 30 (17): 3075–3083. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.02.015.
7. de Valence S., Tille J., Mugnai D. Long term performance of polycaprolactone vascular grafts in a rat abdominal aorta replacement model. Biomaterials. 2012; 33 (1): 38–47. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.024.
8. Domb A. J., Kumar N., Ezra A. Biodegradable polymers in clinical use and clinical development. 2011; 734.
9. Heidemann W., Jeschkeit-Schubbert S., Ruffieux K., Fischer J. H., Jung H., Krueger G. et al. pH-stabilization of predegraded PDLA by an admixture of water-soluble sodiumhydrogenphosphate – results of an in vitro- and in vivo-study. Biomaterials. 2002; 23 (17): 3567–3574.
10. Kuppen P., Vasanthan K. S., Sundaramurthi D., Krishnan U. M., Sethuraman S. Development of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) fibers for skin tissue engineering: effects of topography, mechanical and chemical stimuli. Biomacromolecules. 2011; 2 (9): 3156–3165. DOI: 10.1021/bm200618w.
11. Lim J., Chong M. S., Teo E. Y., Chen G. Q., Chan J. K., Teoh S. H. Biocompatibility studies and characterization of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate)/polycaprolactone blends. J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl Biomater. 2013; 101 (5): 752–761. DOI: 10.1002/jbm.b.3287.
12. Lee B. L. P., Tang Z., Wang A., Huang F., Yan Z., Wang D. et al. Synovial stem cells and their responses to the porosity of microfibrillar scaffold. Acta Biomater. 2013; 9 (7): 7264–7275. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.03.009.
13. Memic A., Annabi N., Hossain M., Paul A., Dokmeci M. R., Dehghani F. et al. Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. Acta Biomater. 2014; 10 (1): 11–25. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.08.022.
14. Nezarati R. M., Eifert M. B., Cosgriff-Hernandez E. Effects of humidity and solution viscosity on electrospun fiber morphology. Tissue Eng. Part C Methods. 2013; 19 (10): 810–819. DOI: 10.1089/ten.tec.2012.067112.
15. Santos A. R. J., Ferreira B. M., Duek E. A., Dolder H., Wada M. L. Use of blends of bioabsorbable poly(L-lactic acid)/poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) as surfaces for Vero cell culture. Braz. J. Med. Biol. Res. 2005; 38: 1623–1632.
16. Shinoka T. Tissue engineered heart valves: autologous cell seeding on biodegradable polymer scaffold. Artif. Organs. 2002; 26 (5): 402–406.
17. Shin S.-H., Purevdorj O., Castano O., Planell J. A., Kim H.-W. A short review: Recent advances in electrospinning for bone tissue regeneration. J. Tissue Eng. 2012; 3 (1): 2041731412443530. DOI: 10.1177/2041731412443530.
18. Sill T. J., von Recum H. A. Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. Biomaterials. 2008; 29 (13): 1989–2006. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.01.011.
19. Soliman S., Sant S., Nichol J. W., Khabiry M., Traversa E., Khademhosseini A. Controlling the porosity of fibrous scaffolds by modulating the fiber diameter and packing density. J. Biomed. Mater. Res A. 2011; 96 (3): 566–574. DOI: 10.1002/jbm.a.33010.

18. Vats A., Tolley N. S., Polak J. M., Gough J. E. Scaffolds and biomaterials for tissue engineering: a review of clinical applications. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2003; 28 (3): 165–172.

19. Venugopal J., Zhang Y. Z., Ramakrishna S. Fabrication of modified and functionalized polycaprolactone nanofibre scaffolds for vascular tissue engineering. *Nanotechnology.* 2005; 16 (10): 2138–2142. DOI: 10.1088/0957-4484/16/10/028.

20. Webb A. R., Yang J., Ameer G. A. Biodegradable polyester elastomers in tissue engineering. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2004; 4 (6): 801–812.

21. Ying T. H., Ishii D., Mahara A., Murakami S., Yamakoka T., Sudesh K. et al. Scaffolds from electrospun polyhydroxyalkanoate copolymers: fabrication, characterization, bioabsorption and tissue response. *Biomaterials.* 2008; 29 (10): 1307–1317.

22. Zhong S., Zhang Y., Lim C. T. Fabrication of large pores in electrospun nanofibrous scaffolds for cellular infiltration: a review. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2012; 18 (2): 77–87.

Статья поступила 28.01.2016

Для корреспонденции:

Кудрявцева Юлия Александровна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, 6

Тел. 8 (3842) 64-42-38

E-mail: KudrUA@kemcardio.ru

For correspondence:

Kudryavtseva Yulia

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-42-38

E-mail: KudrUA@kemcardio.ru