

**БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ
ДЛЯ МЕДИЦИНЫ: ОТ ИМПЛАНТА К ОРГАНУ**

В.И. Гомзяк^{1,2,@}, В.А. Демина², Е.В. Разуваева², Н.Г. Седуш^{1,2}, С.Н. Чвалун^{1,2}

¹Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва 119571, Россия

²Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт»), Москва 123182, Россия

@Автор для переписки, e-mail: vgomzyak@gmail.com

Развитие современных медицинских технологий было бы невозможно без применения различных материалов со специальными свойствами. В последнее десятилетие наблюдается все возрастающий интерес к биоразлагаемым материалам для использования в медицине и других областях народного хозяйства. Синтетические биоразлагаемые полимеры широко используются в медицине для создания систем контролируемой доставки лекарственных препаратов, шовных хирургических материалов, для изготовления ортопедических изделий (винты, штифты, стержни), а также нетканых материалов и матриц для тканевой инженерии. Наиболее востребованными полимерами для изготовления изделий биомедицинского назначения являются сложные полиэфиры α -гидроксикислот: полилактид, полигликолид, поли(ϵ -капролактон), полидиоксанон, а также их сополимеры. Регулирование молекулярной и надмолекулярной структуры биоразлагаемых полимеров позволяет управлять физико-химическими и физико-механическими характеристиками материалов, а также кинетикой их биодеградации. Это дает возможность подбирать оптимальный состав и структуру материала для разработки широкого ассортимента биомедицинских изделий. Введение различных функциональных наполнителей, таких как кальций-фосфаты, в структуру материала позволяет создавать биоактивные композиционные материалы с улучшенными физико-механическими характеристиками. Для получения высокодисперсных биомедицинских материалов для регенеративной медицины применяют такие методы как электроформование и лиофилизация. Варьирование технологических параметров процесса обеспечивает возможность изготовления материалов и изделий с заданным размером пор и различными механическими характеристиками. Повысить эффективность действия многих лекарственных средств можно путем включения их в наноразмерные полимерные мицеллы на основе амфифильных блочных сополимеров лактида и этиленоксида. Различная способность блоков лактида к кристаллизации и направленное изменение длины блоков позволяет получать мицеллы с различным размером и морфологией. В данной статье мы попытались сделать обзор основных работ, проводимых в нашем научном коллективе в области биоразлагаемых полимеров.

Ключевые слова: биоразлагаемые полимеры, полилактид, полигликолид, наночастицы, полимерные нанокомпозиты, импланты.

**BIODEGRADABLE POLYMER MATERIALS FOR MEDICAL APPLICATIONS:
FROM IMPLANTS TO ORGANS**

V.I. Gomzyak^{1,2,@}, V.A. Demina², E.V. Razuvaeva², N.G. Sedush^{1,2}, S.N. Chvalun^{1,2}

¹Moscow Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow 119571, Russia

²National Research Centre «Kurchatov Institute», Moscow 123182, Russia

@Corresponding author e-mail: vgomzyak@gmail.com

Development of modern medical technologies would be impossible without the application of various materials with special properties. Over the last decade there has been a marked increase in interest in biodegradable materials for use in medicine and other areas of the national economy. In medicine, biodegradable polymers offer great potential for controlled drug delivery and wound management (e.g., adhesives, sutures and surgical meshes), for orthopedic devices (screws, pins and rods), nonwoven materials and scaffolds for tissue engineering. Among the family of biodegradable polyesters the most extensively investigated and the most widely used polymers are poly(α -hydroxyacid)s: polylactide (i.e. PLA), polyglycolide (i.e. PGA), poly- ϵ -caprolactone (PCL), polydioxanone and their copolymers. Controlling the molecular and supramolecular structure of biodegradable polymers allows tuning the physico-chemical and mechanical characteristics of the materials as well as their degradation kinetics. This enables selecting the optimal composition and structure of the material for the development of a broad range of biomedical products. Introduction of various functional fillers such as calcium phosphates allows creating bioactive composite materials with improved mechanical properties. To manufacture the highly dispersed biomedical materials for regenerative medicine electrospinning and freeze-drying are employed. Varying the technological parameters of the process enables to produce materials and devices with predetermined pore sizes and various mechanical properties. In order to increase the effectiveness of a great number of drugs the perspective approach is their inclusion into nanosized polymer micelles based on amphiphilic block copolymers of lactide and ethylene oxide. Different crystallization behavior of the lactide blocks and controlled regulation of their length allows producing micelles with various sizes and morphology. In this article we have attempted to provide an overview of works that are under way in the area of biodegradable polymers research and development in our group.

Keywords: *biodegradable polymers, polylactide, polyglycolide, nanoparticles, polymeric nanocomposites, implants.*

Развитие современных медицинских технологий требует использования новых, в том числе наноструктурированных, полимерных, металлических и композиционных материалов и изделий. Такие материалы должны отвечать многим требованиям, важнейшим из которых является биосовместимость. Под термином «биосовместимость» принято понимать способность материала, изделия или устройства не вызывать отрицательных реакций организма [1]. В настоящее время в мире проводятся интенсивные исследования в области синтеза и модификации биоразлагаемых полиэфиров и нанокompозитов на основе лактонов, которые зарекомендовали себя как нетоксичные материалы с отличными физико-механическими характеристиками и регулируемые сроки биодegradации [2]. Наиболее важными областями применения таких полимеров являются: биодegradируемые хирургические шовные нити, системы доставки лекарственных веществ, сердечно-сосудистые, стоматологические и ортопедические временные крепежные элементы, матриксы для тканевой инженерии и биоискусственных органов [3]. Предпринимаются попытки использования различных полимерных материалов в сочетании с различными типами клеток для восстановления целостности кожи, хрящей, сосудов, нервной ткани, печени и других органов [4–6].

Наибольшее внимание среди биосовместимых биоразлагаемых алифатических полиэфиров привлекают полимеры и сополимеры на основе α -гидроксикислот: полилактид, полигликолид, поли- ϵ -капро-

лактон и др. В условиях окружения биологических тканей процесс гидролиза сложноэфирных связей этих полимеров протекает при наличии воды и содержащихся в биологических жидкостях ионов и ферментов, которые могут влиять на кинетику процесса. Продукты гидролиза выводятся, включаясь в метаболизм, а скорость гидролиза можно легко регулировать, изменяя химический состав и структуру (со)полимера.

Высокомолекулярный полилактид представляет собой термопластичный полимер, после формования изделия сохраняющий способность к повторной переработке, поскольку при нагревании обратимо переходит в вязкотекучее состояние. Полилактид отличается высоким пределом прочности на разрыв (до 60 МПа) и большим модулем упругости (до 3.5 ГПа) [7]. В промышленности производится, в частности, оптически активный поли(L-лактид): кристаллический непрозрачный бесцветный полимер изотактической структуры. Скорость деградации зависит от соотношения стереоизомеров в материале, размера и формы изделия, температурных условий.

Основным сырьем для получения полимолочной кислоты, а также внутреннего циклического диэфира молочной кислоты (лактида), является молочная (α -гидроксипропионовая, этилиденмолочная) кислота, которая имеет асимметрический атом углерода и поэтому встречается как в виде рацемата, так и в оптически активных L- и D-формах, из которых получают оптически активные L- и D-изомеры лактида и оптически неактивные мезо- и D,L-формы (рис. 1).

Температура плавления L- и D-форм лактида $T_m = 95\text{--}98\text{ }^\circ\text{C}$, для мезо-формы $T_m = 53\text{--}54\text{ }^\circ\text{C}$. D,L-форма представля-

ет собой эквимольярную рацемическую смесь L-лактида и D-лактида, имеющую $T_m = 122\text{--}126\text{ }^\circ\text{C}$ [8].

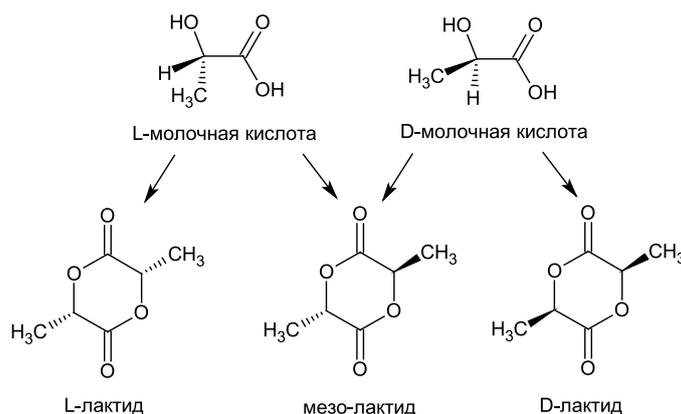


Рис. 1. Различные формы лактида.

Существует два основных способа синтеза полилактида: поликонденсация молочной кислоты и полимеризация с раскрытием цикла димера молочной кислоты – лактида (рис. 2) [9]. Методом поликонденсации молочной кислоты, ввиду необходимости отвода выделяющейся воды из реакционной среды, довольно сложно получить полимер с высокой молекулярной массой и хорошими физико-механическими характеристиками, пригодный для изготовления изделий медицинского назначения. Для смещения равновесия и получения высокомолекулярного продукта необходимо отгонять либо химически связывать образующуюся в процессе поликонденсации воду. Молекулярная масса полимолочной кислоты, полученной методом поликонденсации без использования дополнительных сшивающих агентов, как правило, не превышает 10 кДа [10, 11].

Наиболее распространенным методом получения высокомолекулярного полимера в промышленности

является полимеризация лактида с раскрытием цикла. Каталитическую активность в процессе полимеризации лактида проявляют самые разнообразные органические и неорганические соединения: металлы (Zn), оксиды металлов (MgO, CdO), соли металлов ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$, лактат цинка), кислоты Льюиса (AlCl_3), протонные кислоты (TfOH) и др. Октоанат олова (2-этилгексаноат олова(II)) является одним из наиболее широко применяемых катализаторов, так как проявляет высокую активность, растворяется в расплавленном мономере и большинстве органических растворителей, стабилен при хранении. Реакцию проводят, как правило, в расплаве при температуре $150\text{--}200\text{ }^\circ\text{C}$ при добавлении катализатора и гидроксилсодержащего активатора, который выступает также регулятором молекулярной массы. Данным методом можно получить полимер с молекулярной массой до 500 кДа и степенью конверсии до 99% [12–14].

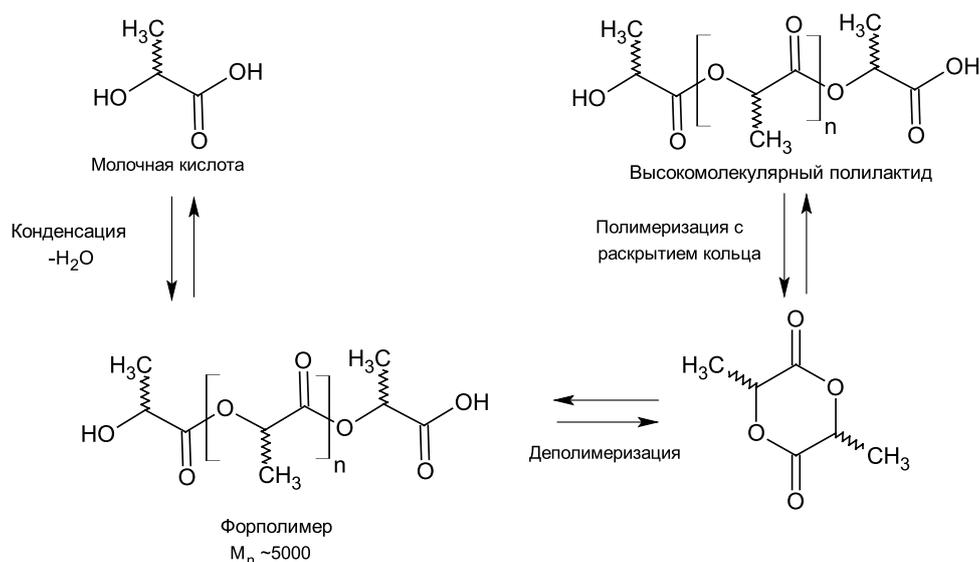


Рис. 2. Схема синтеза полилактида.

Полилактид, полученный полимеризацией L-лактида или D-лактида, представляет собой частично кристаллический полимер со степенью кристалличности до 60%, равновесной температурой стеклования 55 °С и равновесной температурой плавления 215 °С [15]. Однако из-за дефектов кристаллической решетки, рацемизации и наличия примесей фактическая температура плавления поли(L-лактида) находится в диапазоне 160–180 °С.

Полигликолид – простейший алифатический сложный полиэфир с высокой степенью кристалличности (45–55%). В отличие от полилактида, полигликолид не растворяется в большинстве органических растворителей, растворяющих полилактоны, таких как ацетон, хлороформ, метилхлорид и др., за исключением высокофторированных, таких как гексафторизопропанол. Основным продуктом биодеструкции полигликолида является гликолевая (гидроксиуксусная) кислота, являющаяся естественным продуктом обмена веществ живых организмов. В промышленности полигликолид получают полимеризацией гликолида при 140–230 °С в атмосфере инертного газа в присутствии высших спиртов как активаторов, катализаторы аналогичны используемым при полимеризации лактида (чаще всего $\text{Sn}(\text{Oct})_2$). Благодаря своим высоким механическим свойствам (напряжение при разрыве 218 МПа, модуль упругости до 7 ГПа), полигликолид нашел широкое применение в качестве материала для производства биоразлагаемых хирургических нитей. Однако из-за жесткости и сложностей в переработке чистый полигликолид практически не применяется, для уменьшения жесткости в полимерную цепь полигликолида вводят 10% звеньев лактида [16].

Для получения биоразлагаемых материалов с заранее заданными свойствами и сроками деградации проводят сополимеризацию одного или нескольких лактонов. Варьируя химический состав, молекулярную массу и надмолекулярную структуру, можно «управлять» механическими характеристиками материала, его растворимостью, теплофизическими свойствами и сроками биодegradации. Из-за различной реакционной способности лактида и гликолида могут быть получены сополимеры с различной микроструктурой. Важно подобрать оптимальные условия реакции, позволяющие добиться высокой конверсии и молекулярной массы полимера [17, 18]. Гидрофобность полилактида намного выше, чем у полигликолида, из-за наличия боковой метильной группы, вследствие чего скорость гидролиза основной цепи оказывается гораздо ниже, а растворимость в органических растворителях – выше.

Гомополимеры L-лактида и гликолида – высококристаллические материалы с относительно длительным сроком деградации, однако при их со-

лимеризации нарушается стереорегулярность цепей и снижается степень кристалличности. Поскольку аморфные области материала существенно доступнее для воды, чем кристаллические, в сополимерах лактида с гликолидом гидролитическая деструкция проходит быстрее. Сополимеры, содержащие более 30% гликолидных звеньев, полностью аморфны, температура стеклования – от 40 до 60 °С и зависит от молекулярной массы полимера и его состава. Скорость биоразложения также зависит от соотношения звеньев, как видно из рис. 3, минимум приходится на сополимер с составом 50:50.

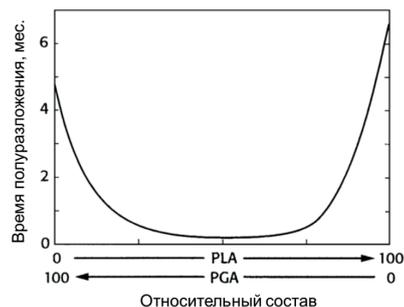


Рис. 3. Период полуразложения материалов на основе гомо- и сополимеров L-лактида с гликолидом [19].

Благодаря биосовместимости, а также возможности регулирования физико-механических свойств и сроков биодegradации, полимеры и сополимеры лактида с гликолидом широко используются для изготовления шовных материалов для хирургии, крепежных изделий для травматологии и ортопедии, матриц для регенеративной медицины, систем направленной доставки и пролонгированного высвобождения лекарств и др.

Крепежные изделия для травматологии и ортопедии с улучшенным комплексом свойств

Перспективное применение биосовместимых сополимеров α -гидроксикислот – изготовление крепежных изделий для остеосинтеза. Они позволяют зафиксировать костные фрагменты в правильном положении и обеспечивают сращивание кости и полное восстановление ее функций. Существует множество видов крепежных изделий, каждое из которых предназначено для определенного вида травм и переломов: штифты, винты, пластины, спицы и др. На первом этапе развития все эти изделия были металлическими, из-за чего требовалось проведение повторной операции для их извлечения. Довольно часто, ввиду того что в процессе остеосинтеза нагрузка на кость ложится преимущественно на крепеж, формируется неправильная структура кости. Преодолеть все эти недостатки и предоставить принципиально новые свойства позволяют биоразлагаемые крепеж-

ные изделия на основе биоразлагаемых полимеров [20]. Штифт, винт или любое другое изделие, сделанное из такого материала, постепенно рассасывается. В результате после восстановления кости не требуется проводить операцию для удаления изделия. При этом оптимальная скорость деградации полимера близка к скорости остеосинтеза, что позволяет постепенно замещать крепежное изделие на вновь образованную костную ткань и переносить нагрузку с изделия на кость. Благодаря способности набухать в физиологической среде, полимерные крепежные изделия надежно фиксируются в кости после имплантации.

Несмотря на все преимущества биоразлагаемых конструкций для остеосинтеза, ряд проблем остается нерешенным. По своим механическим характеристикам изделия из полилактинов уступают металлическим аналогам, поэтому спектр их применения ограничен лечением переломов костей, не несущих высокой нагрузки. В настоящее время имеется широкий ассортимент коммерчески доступных биоразлагаемых крепежных изделий для остеосинтеза, которые отличаются, преимущественно, конструкцией и размерами. В то же время лечение различных типов переломов разных видов костей требует достаточно тонкой «настройки» механических характеристик изделия и сроков его деградации. Неконтролируемое накопление продуктов деградации полимера может привести к снижению pH среды, что вызовет воспаление. Таким образом, для расширения областей применения биоразлагаемых изделий для остеосинтеза необходимо разработать биоразлагаемые материалы с улучшенными физико-механическими характеристиками, контролируемыми сроками биodeградации и наполненные различными функциональными добавками и лекарственными препаратами.

Многие из этих проблем могут быть устранены путем создания композиционных полимерных материалов с улучшенными физико-механическими характеристиками. В настоящее время изучено значительное число полимерных композиционных материалов с кальций-фосфатными наполнителями. Проблемой большинства подобных композитов является незначительное повышение их прочности, что обусловлено различными причинами, основными из которых являются недостаточная степень диспергирования наполнителя в матрице, слабая связь между полимером и частицами наполнителя. Решить данную проблему возможно путем разработки эффективных методов введения наполнителя в полимер, а также модификацией наполнителя с целью увеличения сродства между ним и полимерной матрицей [19, 21–24].

Для изготовления композиционного материала использовали поли(L-лактид) со среднемолекулярной массой 200 кДа и кальций-фосфатные наполнители. Гидроксиапатит (ГА) был предостав-

лен Институтом металлургии и материаловедения имени А.А. Байкова, трикальций-фосфат (ТКФ) фирмы AppliChem Panreac (ITW Companies). Гидроксиапатит (ГА) является основным компонентом костной ткани, что делает его перспективным наполнителем для создания композиционных материалов. Важно, что введение этих наполнителей оказывает буферный эффект, позволяя поддерживать необходимый уровень pH, что препятствует «закислению» среды в месте имплантации, исключая возможность воспаления и неконтролируемого ускорения биodeградации импланта.

При получении композиционного материала крайне важным является способ совмещения матрицы и наполнителя. Ведь выбранный способ, в основном, определяет характер распределения наполнителя в матрице, что особенно важно, учитывая высокую склонность гидрофильных фосфатов к агрегации в гидрофобной полимерной матрице. Одним из самых простых способов, но от этого не менее эффективным, является получение композиций через расплав при помощи двухшнекового экструдера Haake MiniLab II.

При одностадийном смешении полилактида и кальций-фосфатов в экструдере в полученном материале формировались агломераты и воздушные полости вокруг частиц наполнителя. Повышение температуры смешения, увеличение сдвиговых напряжений не дало существенных результатов: на микрофотографиях материала видны частицы наполнителя с размерами до 40 мкм (рис. 4 а). Несмотря на вышеперечисленные недостатки материала, наблюдалось повышение модуля Юнга композиционного материала до 2.7 ГПа при степени наполнения 20.0 вес.%, в то время как у ненаполненного полилактида модуль Юнга составляет 1.4 ГПа. Аналогичное увеличение модуля упругости наблюдали авторы в статье [25].

Для улучшения качества перемешивания композиционного материала одностадийная методика смешения была изменена на трехстадийную. При использовании многостадийного метода наблюдается разделение агломератов на отдельные частицы субмикронного размера (рис. 4 б). Средний размер частиц наполнителя (при степени наполнения 20.0 вес.%) уменьшился с 1.8 ± 1.3 до 0.5 ± 0.2 мкм по сравнению с одностадийным смешением.

Немаловажным параметром при создании полимерного композиционного материала (ПКМ) является степень наполнения полимерной матрицы. При уменьшении размера частиц наполнителя увеличивается его удельная площадь поверхности, при этом упрочнение ПКМ наблюдается при меньших степенях наполнения [26]. Учитывая склонность нанодисперсных кальций-фосфатов к агломерации, создание композиционного материала со степенью наполнения более 20.0 вес.% является крайне затруднительным.

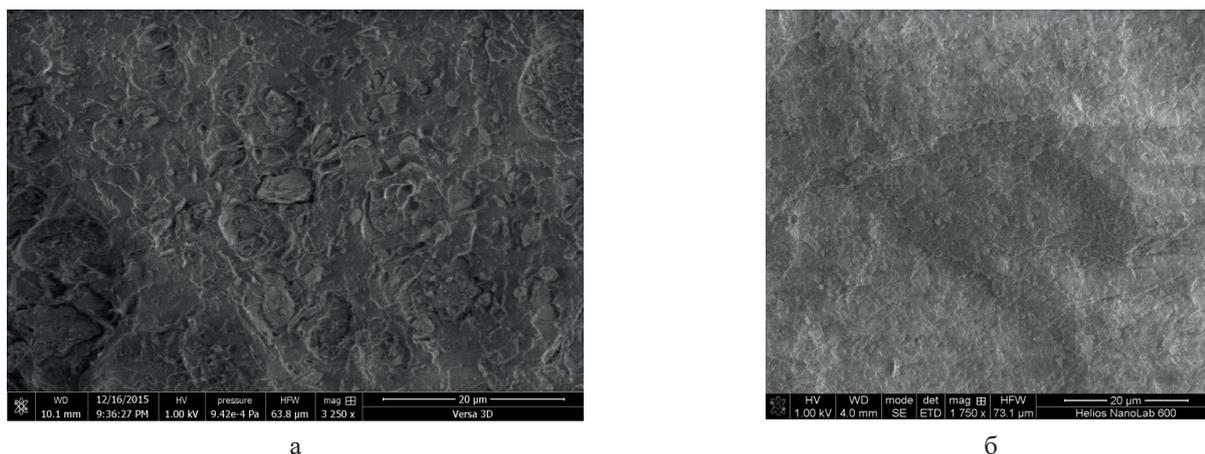


Рис. 4. Микрофотографии композита поли(L-лактида) с 20.0 вес.% гидроксиапатита при одностадийном (а) и трехстадийном (б) смешении.

Физико-механические характеристики композиционных материалов со степенью наполнения кальций-фосфатами 1.5–20.0 вес.% были исследованы методом трехточечного изгиба. Именно такие испытания наиболее показательны для характеристики ПКМ, предназначенных для изготовления крепежных изделий. При увеличении степени наполнения наблюдается возрастание модуля упругости на изгиб от 3.8 ± 0.1 ГПа для ненаполненного полимера до 6.4 ± 0.1 ГПа при 20.0 вес.% ТКФ. Однако, максимальная прочность при изгибе достигается при введении 5.0 вес.% наполнителя. При дальнейшем увеличении концентрации наполнителя прочность падает. Скорее всего, это связано с тем, что повышение степени наполнения ПКМ приводит к росту концентрации агломератов. Образование магистральных трещин в материале становится менее затруднительным, поэтому прочность композита падает.

Таким образом, разработана оптимальная методика смешения композиционных материалов в двухшнековом экструдере, позволяющая добиться высокой степени диспергирования частиц наполнителя в полимерной матрице и физико-механических характеристик, сравнимых с костью [53]. Средний размер частиц при этом составил 0.5 мкм. Максимальная прочность при изгибе (129 МПа) достигается при введении 5.0 вес.% ТКФ, а максимальный модуль упругости при 20.0 вес.% (6.4 ГПа). Для ненаполненного полилактида эти значения составляют 102 МПа и 3.8 ГПа, соответственно.

Наночастицы для направленной доставки лекарств

Еще одним важным применением амфифильных блок-сополимеров на основе лактонов является создание полимерных наноструктур для программируемой доставки лекарственных средств. Лекарственные системы направленного и пролонгированного

действия представляют большой интерес, поскольку позволяют значительно повысить терапевтическую эффективность препарата и снизить необходимую частоту его приема. В настоящее время активно разрабатываются новые микро- и наносомальные лекарственные формы на основе сополимеров лактида с гликолидом (PLGA). В зависимости от молекулярной массы, степени кристалличности и других факторов, время действия препаратов на основе таких полимеров может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев [27].

Наночастицы PLGA перспективны для создания новых эффективных лекарственных форм для терапии рака [28]. Препарат Genexol-PM уже одобрен в Корее для лечения рака груди и легких, еще десятки препаратов находятся на стадии разработки. Повысить селективность доставки к больному органу можно путем модификации наночастиц лигандами, специфичными к рецепторам больного органа или ткани [29, 30]. При лечении раковой опухоли существует также механизм «пассивного» нацеливания, реализующийся за счет того, что размеры наночастиц сопоставимы с размерами пор эндотелия сосудов опухоли. Поры в эндотелии больной ткани существенно увеличены по сравнению со здоровым эндотелием, поэтому наночастицы физически не способны проникнуть в здоровую ткань и аккумулируются преимущественно в опухоли. Лекарство высвобождается на ранних стадиях посредством диффузии, на поздних стадиях влияние оказывает также и деградация полимерной матрицы [31, 32].

Другим типом перспективных полимеров для создания наночастиц являются амфифильные блок-сополимеры на основе лактида и этиленоксида. Данные сополимеры в водной среде способны самоорганизовываться в надмолекулярные структуры – мицеллы. В простейшем случае в процессе самоассоциации происходит образование сферических мицелл типа «ядро–корона», в которых ги-

дрофобный полилактидный (PLA) блок формирует ядро, а гидрофильный полиэтиленоксидный (PEO) блок – корону [33–35]. Мицеллы на основе данных блок-сополимеров являются биосовместимыми, биодеградируемыми, нетоксичными, а формирующий корону полиэтиленоксидный блок обеспечивает необходимый стерический барьер, препятствует или ограничивает адсорбцию белков плазмы на поверхности частиц, увеличивая тем самым время циркуляции наночастиц в организме [36–38]. Несомненно, такие наночастицы имеют большой потенциал для создания на их основе средств пролонгированной и адресной доставки лекарств [39].

Двойные блок-сополимеры (L/D,L)-лактида и этиленоксида были синтезированы методом полимеризации лактида с раскрытием цикла, катализатором данной реакции был выбран 2-этилгексаноат олова(II), в качестве макроинициатора использовали монофункциональный метиловый эфир полиэтиленгликоля (рис. 5а). Полимеризацию проводили в среде инертного газа при температуре 150 °С в течение 24 ч и концентрации катализатора 300 ppm. Полученные сополимеры были выделены и очищены от остатков катализатора и мономеров трехкратным переосаждением в системе тетрагидрофуран–гексан, а затем высушены в вакуумном шкафу до постоянного веса.

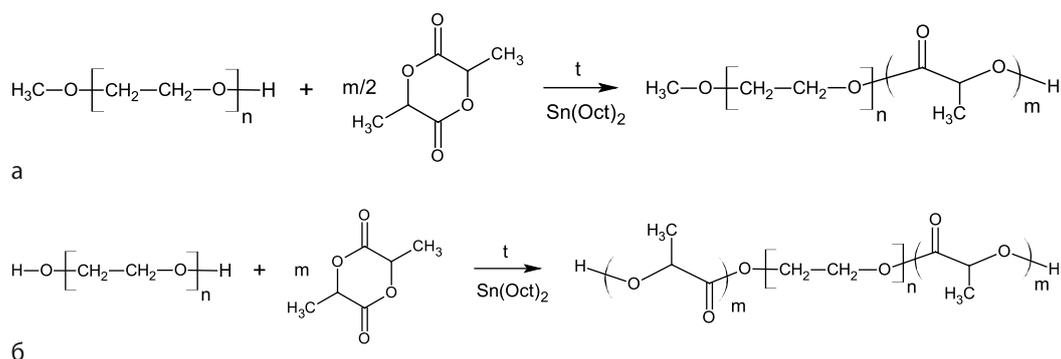


Рис. 5. Схема синтеза диблок- (а) и триблок- (б) сополимеров лактида и этиленоксида.

Исследование процесса мицеллообразования амфифильных блок-сополимеров представляет собой значительный интерес в связи с возможностью использования полимерных мицелл в качестве носителей гидрофобных лекарственных веществ. Варьирование параметров среды, архитектуры исходного блок-сополимера, степени полимеризации блоков, химической природы мономеров позволяет регулировать характеристики и свойства получаемых мицелл [40, 41].

Молекулярно-массовые характеристики синтезированных сополимеров, а также параметры полученных на их основе наночастиц (гидродинамический диаметр и ζ-потенциал) приведены в таблице. Водные дисперсии мицелл на основе синтезированных блок-сополимеров были получены методом диа-

лиза – постепенной замены неселективного органического растворителя на воду [33, 34].

Критическая концентрация мицеллообразования (ККМ) была определена методом флуоресцентной спектроскопии с пиреном в качестве флуоресцентного зонда [33]. ККМ определяется гидрофильно-гидрофобным балансом в исходном блок-сополимере: увеличение длины гидрофобного блока приводит к повышению агрегативной способности и, соответственно, к меньшим значениям ККМ. Все исследованные блок-сополимеры продемонстрировали низкие значения ККМ. Увеличение степени полимеризации гидрофобного полилактидного блока приводит к смещению величины ККМ в область меньших значений.

Молекулярно-массовые характеристики блок-сополимеров и параметры получаемых на их основе мицелл

Соотношение звеньев PLA и PEO по данным ¹ H-ЯМР	Молекулярная масса по данным ¹ H-ЯМР, г/моль	Полидисперсность по ГПХ	ККМ, М	Гидродинамический диаметр (D _h) мицеллы, нм	ζ, мВ
PDLLA ₃₇ -PEO ₁₁₃	7 670	1.3	1.3·10 ⁻⁶	42±3	-10±1
PDLLA ₉₃ -PEO ₁₁₃	11 700	1.3	3.2·10 ⁻⁷	59±4	-14±1
PDLLA ₂₁₂ -PEO ₁₁₃	21 280	1.5	8.9·10 ⁻⁸	88±3	-18±2
PLLA ₆₄ -PEO ₁₁₃	9 620	1.2	8.6·10 ⁻⁷	32±3	-11±1
PLLA ₁₆₆ -PEO ₁₁₃	16 980	1.3	8.2·10 ⁻⁷	46±9	-9±1
PLLA ₄₁₈ -PEO ₁₁₃	35 150	1.3	3.1·10 ⁻⁷	71±3	-13±1

Гидродинамический диаметр и ζ -потенциал мицелл на основе блок-сополимеров P(L/D,L)LA-PEO были определены методом динамического рассеяния света и электрофоретического рассеяния света,

соответственно. Распределение по размерам для образцов PDLLA₉₃-PEO₁₁₃ и PLLA₁₆₆-PEO₁₁₃ от числа частиц и интенсивности рассеянного света представлены на рис. 6.

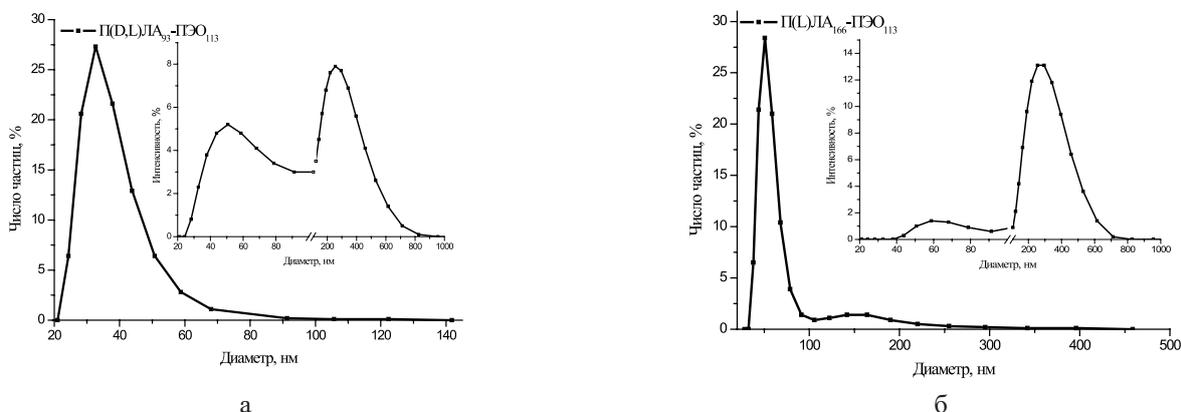


Рис. 6. Распределение по размерам наночастиц на основе блок-сополимера PDLLA₉₃-PEO₁₁₃ (а) и PLLA₁₆₆-PEO₁₁₃ (б) от числа частиц (основной график) и интенсивности рассеянного света (график во вкладке), полученное методом ДРС.

После анализа полученных с помощью метода ДРС данных мы пришли к выводу, что исследуемые блок-сополимеры на основе P(L/D,L)LA-PEO образуют в водных растворах сложную систему, состоящую преимущественно из мицелл размером до 100 нм и незначительного количества надмицеллярных структур – агрегатов с размером до 1 мкм. Размер мицелл увеличивается с ростом степени полимеризации гидрофобного полилактидного блока. Чем длиннее полилактидный блок, тем выше агрегационное число и тем из большего количества макромолекул состоит мицелла, что отражается на увеличении ее размера. Поверхность мицелл обладает слабым отрицательным зарядом, что, по-видимому, связано с частичным гидролизом полилактида.

Также мы исследовали поведение мицелл на основе блок-сополимеров P(L/D,L)LA-PEO в тонких пленках с помощью метода атомно-силовой микроскопии. На рис. 7 представлены АСМ-изображения образцов PDLLA₉₃-PEO₁₁₃ (а) и PLLA₁₆₆-PEO₁₁₃ (в). Для образца PDLLA₉₃-PEO₁₁₃ на слюдяной подложке наблюдалось образование монослоя толщиной ~1 нм и частиц сферической морфологии диаметром 22±6 нм и высотой 3.2±1.8 нм (рис. 4 б). В случае PLLA₁₆₆-PEO₁₁₃ мы наблюдали протяженные периодичные (период 39±3 нм) ленточные структуры (толщина 22±2 нм, высота 1.5±0.1) (рис. 4 г), а также отдельные частицы сферической морфологии, размер которых сопоставим с толщиной ленты. Образование ленточных структур блок-сополимерами на основе этиленоксида и L-лактида в тонких пленках в литературе связывают со способностью поли-L-лактидного блока к кристаллизации [42, 43]. Сополимеры с аморфным поли-D,L-лактидным блоком подобных структур не образуют.

Таким образом, варьируя архитектуру блок-сополимеров, их гидрофильно-липофильный баланс, а также стереоспецифичность и длину составляющих их блоков, можно получать частицы с регулируемым размером и морфологией.

Перевязочные средства

В последнее время в регенеративной медицине для раневых, ожоговых и иных травм начали широко использовать перевязочные материалы, обладающие направленным воздействием и ускоряющие процессы регенерации поврежденных тканей за счет иммобилизованных в них лекарственных препаратов. Использование биологически активных перевязочных средств для комплексного лечения ран способствует снижению терапевтических доз препаратов и времени лечения при воспалительных процессах и кожных повреждениях, требующих общего медикаментозного лечения.

Большинству требований, предъявляемых к раневым и ожоговым перевязочным средствам, удовлетворяет микроволокнистая структура нетканых биосовместимых биоразлагаемых полимеров, содержащая медицинские препараты, высвобождаемые при контакте с раневой поверхностью. В настоящее время наиболее эффективным методом получения нетканых материалов из микро- и нановолокон является электроформование из полимерных растворов. Этот метод позволяет получать высокопористые материалы с уникальными фильтрующими свойствами. Кроме того, в зависимости от назначения изделия возможно получать материалы с равномерно или поверхностно распределенными в волокне наполнителями [44, 45].

Дозированная доставка лекарственных средств подразумевает деструкцию матрицы, содержащей

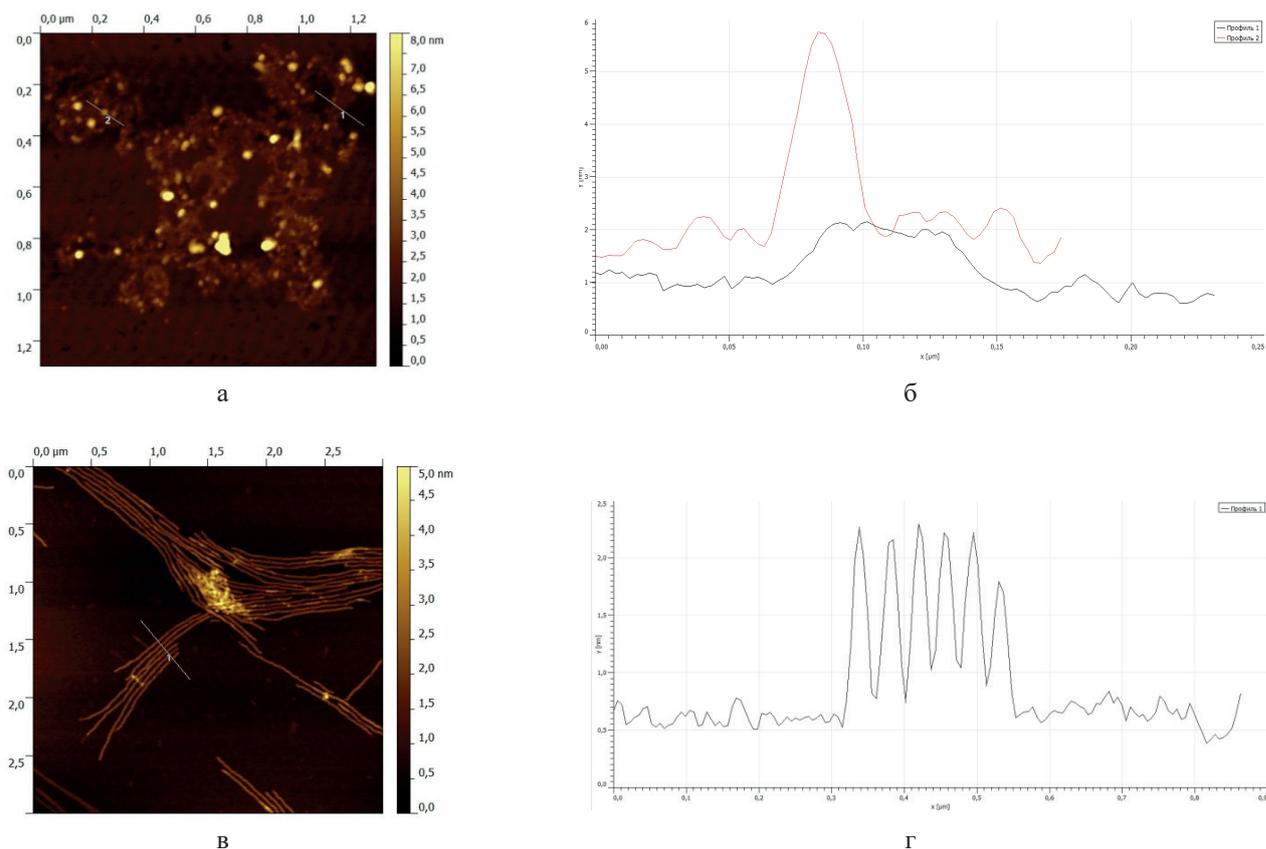


Рис. 7. АСМ-изображения двойных блок-сополимеров PDLLA₉₃-PEO₁₁₃ (а) и PLLA₁₆₆-PEO₁₁₃ (в). Исходная концентрация растворов $2 \cdot 10^{-5}$ М. Приведены топография (а, в), профили сечения монослоя и мицеллы (б), профили сечения лент (г).

терапевтические компоненты. Одним из перспективных биополимеров для создания перевязочных средств является полилактид. Деструкция перевязочного средства из полилактида обуславливает необходимость использования внешнего защитного слоя, который будет выполнять функцию каркаса изделия и исключит возможность попадания инфекции в область раны. Внешний слой должен быть гидрофобным, биологически инертным, прочным и эластичным. Этим требованиям соответствует материал из фторполимера.

Таким образом, разработка доступного атравматичного перевязочного средства, позволяющего сократить сроки лечения и повысить эффективность оказываемых лечебных мероприятий, представляет собой актуальную научную проблему.

Благодаря комплексу разработанных подходов возможно получение материалов с существенно различающейся морфологией. Показано [46, 47], что при соответствующей пористости и структуре даже неразлагаемые полимерные материалы не вызывают отторжения в организме. В специальных экспериментах было продемонстрировано, что тонковолокнистые материалы на основе фторполимера, абсолютно интактного к тканям организма, после 2 месяцев подкожной имплантации были массировано колонизированы мезенхимальными

клетками реципиента, то есть проявляли выраженную цитокондуктивность *in vivo* и не вызвали развития местных реакций отторжения или воспаления (рис. 8).

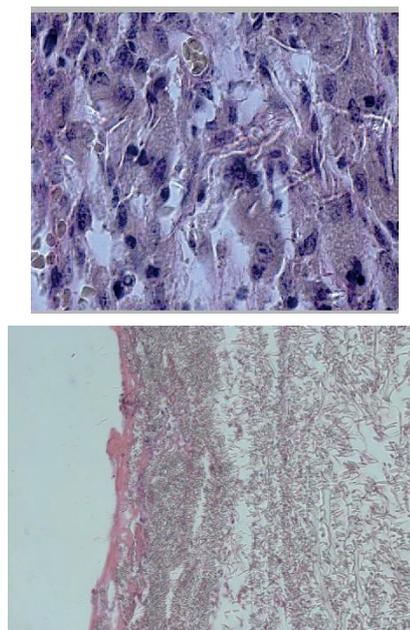


Рис. 8. Гистологическое исследование волокнистого материала на основе фторполимера при гетеротропной подкожной имплантации.

Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии признаков биодеградации в течение 2 месяцев пребывания в организме мыши-реципиента. Не отмечено симптомов отека, воспаления и воспалительной инфильтрации в ткани, прилегающей к имплантату, отсутствовали признаки отторжения [46–48].

Биоэквивалент кожи

При изготовлении резорбируемых изделий для медицины и прототипировании органов и тканей широко используются биоразлагаемые полимеры. Важной задачей является модификация биоразлагаемых полимеров для придания им комплекса новых свойств.

В настоящее время на рынке представлено значительное количество (в основном, зарубежных) материалов, предназначенных для применения в ожоговой терапии. Клинический «золотой стандарт» регенеративной терапии ран и ожогов – аутологичные кожные лоскуты. Они не вызывают иммунного ответа организма, априори обладают необходимым комплексом биологических и физико-химических свойств. Однако данная методика обладает рядом существенных недостатков: операция сложна и болезненна, затрагиваются непораженные участки кожи, необходима высокая квалификация персонала. При ожоговых поражениях более 40–50% по-

верхности тела данная техника лечения неприменима или применима весьма ограниченно. В таких случаях лечение может производиться с применением биоискусственных, а также аллогенных и ксеногенных материалов. Применение последних сталкивается с рядом проблем, таких, например, как иммунная реакция организма, возможность заражения при использовании ксеногенных материалов, недостаточное количество аллогенных материалов, правовые вопросы. Вместе с тем эффективность большинства из них весьма низка, они сложны в применении и хранении и, при этом, обладают высокой стоимостью. Таким образом, потребность в новых отечественных материалах с заданными физико-химическими и регенеративными свойствами очень высока.

В качестве каркаса для создания биоэквивалента кожи могут использоваться как природные, так и синтетические полимеры. Принципиальным является биоразлагаемость используемых матриц для последующего безрубцового замещения естественным кожным покровом. Существенное влияние на пролиферацию фибробластов оказывают биомеханические характеристики каркаса: как показано на рис. 9, более прочные матрицы не склонны к контракции при заселении фибробластами, что обеспечивает лучшую выживаемость клеток [48, 49].

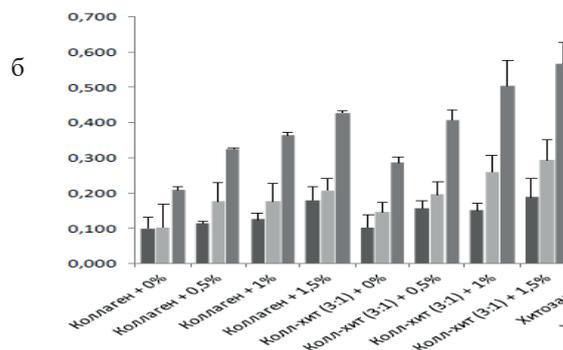
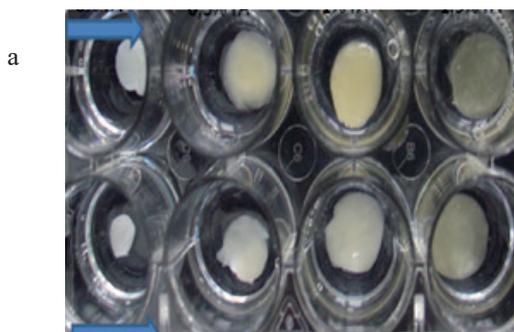


Рис. 9. Оценка влияния механических свойств коллаген-хитозановых матриц,шитых глутаровым альдегидом, на пролиферацию фибробластов: (А) – контракция различных матриц фибробластами; (Б) – результаты МТТ-теста на тех же матрицах.

Трехмерная структура матриц также оказывает влияние на поведение клеточных культур. При недостаточной пористости, но подходящем материале матрикса, клетки, прикрепившись к нему, располагаются группами, формируя двух- и трехслойные пласты. Локально формируются скопления клеток с проникновением вглубь матрикса единичных клеток (рис. 10 а). При увеличении пористости клетки располагаются по всему трехмерному объему матрикса (рис. 10 б).

Для органов с более высокой механической нагрузкой, таких как трахея, на первых этапах разработки целесообразно применение биостабильных инертных каркасов. Такой каркас был создан на основе нетканого материала на основе фторполимера в качестве каркаса мягкой ткани и упругих элементов из полиуретана, имитирующих хрящевые

кольца. Биомеханические характеристики как всей конструкции в целом, так и ее отдельных элементов были подобраны в соответствии с параметрами нативного органа. Данный каркас был протестирован *in vivo* на модели собаки породы бигль [50–52]. Для оценки изменений механических свойств имплантированного каркаса изучали прочностные характеристики фрагментов нетканой части матрикса, которая конструкционно является аналогом мягкотканой части органической трахеи, и упругость целостного кольцевого фрагмента импланта. Измеряли условную прочность слоев матрикса при разрыве, а также определяли показатель кольцевой жесткости при однократном сжатии и относительный показатель падения развиваемой нагрузки. Как следует из представленных снимков (рис. 11), после одного месяца

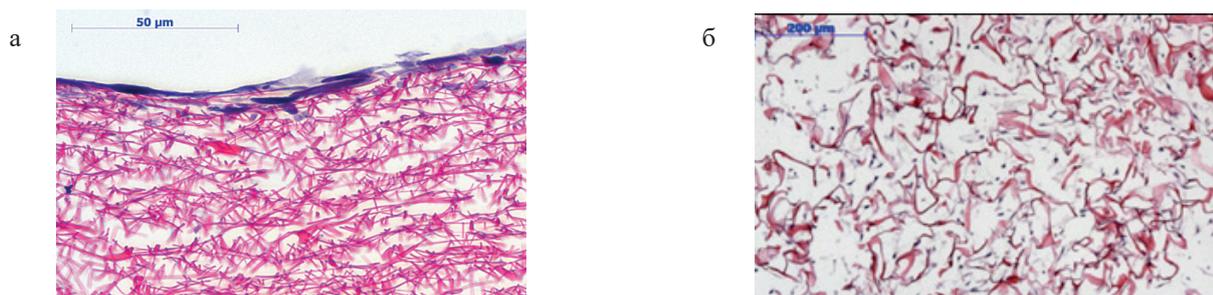


Рис. 10. Фибробласты, культивированные на хитозане в течение 10 суток. Окраска гематоксилином и эозином.

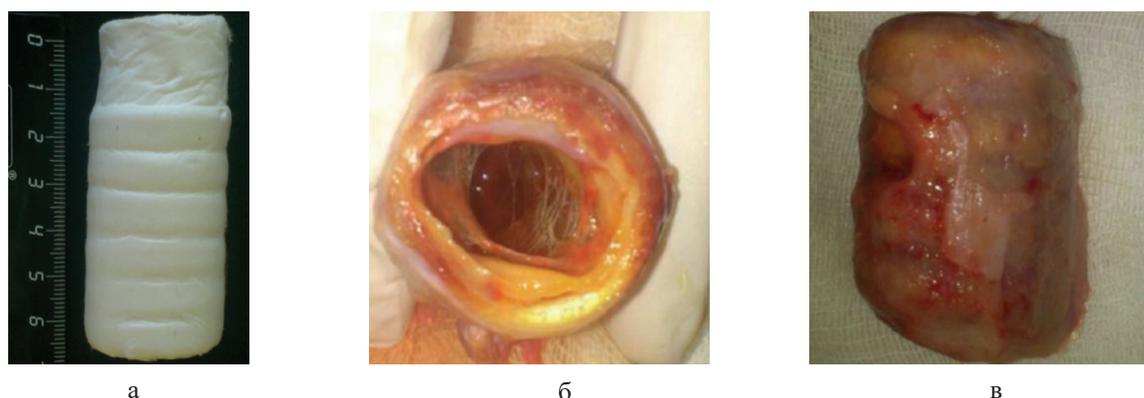


Рис. 11. Синтетический матрикс и биоимплантат трахеи: а – синтетический матрикс трахеи; б – просвет биоимплантата трахеи; в – биоимплантат трахеи (вид сбоку).

имплантации биоинженерная конструкция не теряет своих свойств. Биомеханические характеристики, включая условную прочность при разрыве и условный модуль Юнга, имели тенденцию к увеличению по сравнению с аналогичными показателями для исходного матрикса трахеи.

Помимо создания изделий медицинского назначения и каркасов при получении гибридных конструкций для формирования искусственных органов, важным направлением физико-химии полимеров является разработка структурированных носителей стволовых и дифференцированных клеток. Такие носители необходимы для заместительной клеточной терапии, а именно для введения и обеспечения длительного существования большого количества стволовых клеток в определенных зонах организма для их последующей дифференцировки в те типы клеток, которые необходимы в данный момент для регенерации органа. Другое направление регенеративной клеточной терапии связано с необходимостью введения большого количества стволовых клеток и их сохранения в заданном пространстве, в качестве источника уникального комплекса цитокинов, способного обеспечить стимуляцию процессов регенерации. Решение этих проблем связано с получением материалов с заданными свойствами и изучением их взаимодействия с клетками для создания носителей с оптимальными параметрами.

Заключение

В настоящем обзоре мы попытались представить основные тенденции использования наноструктурированных полимерных и композиционных материалов в медицине. Необходимым свойством таких материалов является их биосовместимость, а часто и способность к разложению в условиях организма (биоразлагаемые материалы). Изделия из биосовместимых материалов сегодня остро необходимы для общей и сердечно-сосудистой хирургии, для изготовления штифтов и стентов, протезов кровеносных сосудов, искусственных клапанов сердца, систем искусственного кровообращения, для ортопедии, травматологии и стоматологии, для клеточной и тканевой инженерии, связанной с реконструктивной хирургией, с разработкой искусственных органов и тканей и/или для восстановления функций поврежденных органов. Кроме того, наноструктурированные, биоразлагаемые, биосовместимые полимеры начинают активно использоваться для создания лекарственных форм нового поколения. Управление молекулярной структурой полимеров, их надмолекулярной организацией, позволяет регулировать не только физико-химические свойства и время резорбции материалов и изделий, но и изменять их способность к взаимодействию с живой тканью пациента.

Список литературы:

1. Штильман М.И., Подкорытова А.В., Немцев С.В., Кряжев В.Н. / Под ред. М.И. Штильмана. Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. 328 с.
2. Биосовместимые материалы: Учебное пособие / Под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 544 с.
3. Чарышкин А.Л., Глущенко Л.В., Чвалун С.Н., Седуш Н.Г. Первые результаты исследования саморастворимого кава-фильтра // Хирургия. 2014. Т. 10. С. 21–24.
4. Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012. V. 64. P. 213–222.
5. Raya-Rivera A.M., Esquiliano D., Fierro-Pastrana R., López-Bayghen E., Valencia P., Ordorica-Flores R., Soker S., Yoo J.J., Atala A. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study // *Lancet.* 2014. V. 384. № 9940. P. 329–336.
6. Nicolas J., Mura S., Brambilla D., Mackiewicz N., Couvreur P. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. № 3. P. 1147–1235.
7. Perego G., Cella G.D., Bastioli C. Effect of molecular weight and crystallinity on poly(lactic acid) mechanical properties // *J. Appl. Polym. Sci.* 1996. V. 59. № 1. P. 37–43.
8. Murariu M., Dubois P. PLA composites: From production to properties // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016. V. 107. P. 17–46.
9. Богданова О.И., Седуш Н.Г., Овчинникова Т.Н., Белоусов С.И., Поляков Д.К., Чвалун С.Н. Полилактид – биоразлагаемый биосовместимый полимер на основе растительного сырья // *Экология и промышленность России.* 2010. Т. 5. С. 18–23.
10. Tuominen J., Seppälä J.V. Synthesis and characterization of lactic acid based poly(ester–amide) // *Macromolecules.* 2000. V. 33. № 10. P. 3530–3535.
11. Moon S.I., Lee C.-W., Taniguchi I., Miyamoto M., Kimura Y. Melt/solid polycondensation of L-lactic acid: An alternative route to poly(L-lactic acid) with high molecular weight // *Polymer (Guildf).* 2001. V. 42. № 11. P. 5059–5062.
12. Zhang X., Macdonald D.A., Goosen F.A., McAuley K.B. Mechanism of lactide polymerization in the presence of stannous octoate: The effect of hydroxy and carboxylic acid substances // *J. Polym. Sci. (Part A).* 1994. V. 32. № 15. P. 2965–2970.
13. Kowalski A., Duda A., Penczek S. Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated

References:

1. Shtilman M.I., Podkorytova A.V., Nemtsev S.V., Kriazhev V.N. / Ed. M.I. Shtilman. Technology of polymers for medical and biological purposes. Polymers of natural origin. Moscow: Binom, 2015. 328 p. (in Russ.)
2. Biocompatible materials / Ed. V.I. Sevastyanov, M.P. Kirpchnikov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. 544 p. (in Russ.)
3. Charyshkin A.L., Glushchenko L.V., Chvalun S.N., Sedush N.S. Experimental investigation of self-soluble cava-filter // *Khirurgiya (Surgery).* 2014. V. 10. P. 21–24. (in Russ.)
4. Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012. V. 64. P. 213–222.
5. Raya-Rivera A.M., Esquiliano D., Fierro-Pastrana R., López-Bayghen E., Valencia P., Ordorica-Flores R., Soker S., Yoo J.J., Atala A. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study // *Lancet.* 2014. V. 384. № 9940. P. 329–336.
6. Nicolas J., Mura S., Brambilla D., Mackiewicz N., Couvreur P. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. № 3. P. 1147–1235.
7. Perego G., Cella G.D., Bastioli C. Effect of molecular weight and crystallinity on poly(lactic acid) mechanical properties // *J. Appl. Polym. Sci.* 1996. V. 59. № 1. P. 37–43.
8. Murariu M., Dubois P. PLA composites: From production to properties // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016. V. 107. P. 17–46.
9. Bogdanova O.I., Sedush N.G., Ovchinnikova T.N., Belousov S.I., Polyakov D.K., Chvalun S.N. Polylactide – biodegradable biocompatible polymer based on plant raw materials // *Ekologiya i promyishlennost Rossii (Ecology and Industry of Russia).* 2010. V. 5. P. 18–23. (in Russ.)
10. Tuominen J., Seppälä J.V. Synthesis and characterization of lactic acid based poly(ester–amide) // *Macromolecules.* 2000. V. 33. № 10. P. 3530–3535.
11. Moon S.I., Lee C.-W., Taniguchi I., Miyamoto M., Kimura Y. Melt/solid polycondensation of L-lactic acid: An alternative route to poly(L-lactic acid) with high molecular weight // *Polymer (Guildf).* 2001. V. 42. № 11. P. 5059–5062.
12. Zhang X., Macdonald D.A., Goosen F.A., McAuley K.B. Mechanism of lactide polymerization in the presence of stannous octoate: The effect of hydroxy and carboxylic acid substances // *J. Polym. Sci. (Part A).* 1994. V. 32. № 15. P. 2965–2970.
13. Kowalski A., Duda A., Penczek S. Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with tin(II) octoate. Polymerization of L,L-dilactide //

- with tin(II) octoate. Polymerization of L,L-dilactide // *Macromolecules*. 2000. V. 33. № 20. P. 7359–7370.
14. Stridsberg K.M., Ryner M., Albertsson A. Controlled ring-opening polymerization: Polymers with designed macromolecular architecture // *Degrad. Aliphatic Polyesters*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2002. V. 157. P. 41–65.
15. Kalb B., Pennings A.J. General crystallization behaviour of poly(L-lactic acid) // *Polymer (Guildf)*. 1980. V. 21. № 6. P. 607–612.
16. Малафеев К.В., Москалюк О.А., Юдин В.Е., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н., Елоховский В.Ю., Попова Е.Н., Иванькова Е.М. Получение и свойства волокон из сополимера молочной и гликолевой кислот // *Высокомолекул. соед. (А)*. 2017. Т. 59. №1. С. 1–6.
17. Sedush N.G., Chvalun S.N. Kinetics and thermodynamics of L-lactide polymerization studied by differential scanning calorimetry // *Eur. Polym. J.* 2015. V. 62. P. 198–203.
18. Седуш Н.Г., Стрелков Ю.Ю., Чвалун С.Н. Исследование кинетики полимеризации D,L-лактида и гликолида методом дифференциальной сканирующей калориметрии // *Высокомолекул. соед. (Б)*. 2014. Т. 56. С. 39–44.
19. Middleton J.C., Tipton A.J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices // *Biomaterials*. 2000. V. 21. № 23. P. 2335–2346.
20. Агаджанян В.В., Пронских А.А., Демина В.А., Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биодegradируемые импланты в ортопедии и травматологии. Наш первый опыт // *Политравма*. 2016. Т. 4. С. 85–93.
21. Burg K.J., Porter S., Kellam J.F. Biomaterial developments for bone tissue engineering // *Biomaterials*. 2000. V. 21. № 23. P. 2347–2359.
22. Cancedda R., Dozin B., Giannoni P., Quarto R. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone // *Matrix Biol.* 2003. V. 22. № 1. P. 81–91.
23. Yoshikawa H., Myoui A. Bone tissue engineering with porous hydroxyapatite ceramics // *J. Artif. Organs*. 2005. V. 8. № 3. P. 131–136.
24. Kalita S.J., Bhardwaj A., Bhatt H.A. Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering // *Mater. Sci. Eng. C*. 2007. V. 27. № 3. P. 441–449.
25. Dong Q., Chow L.C., Wang T., Frukhtbeyn S.A., Wang F., Yang M., Mitchell J.W. A new bioactive polylactide-based composite with high mechanical strength // *Colloids Surfaces A*. 2014. V. 457. P. 256–262.
26. Баженов С.Л., Берлин А.А., Кульков А.А., Ошмян В.Г. Полимерные композиционные материалы. Прочность и технологии. Долгопрудный: Издательский дом «Интеллект», 2010. 347 с.
27. Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy // *Nat. Nanotechnol.* 2007. *Macromolecules*. 2000. V. 33. № 20. P. 7359–7370.
14. Stridsberg K.M., Ryner M., Albertsson A. Controlled ring-opening polymerization: Polymers with designed macromolecular architecture // *Degrad. Aliphatic Polyesters*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2002. V. 157. P. 41–65.
15. Kalb B., Pennings A.J. General crystallization behaviour of poly(L-lactic acid) // *Polymer (Guildf)*. 1980. V. 21. № 6. P. 607–612.
16. Malafeev K.V., Moskalyuk O.A., Yudin V.E., Sedush N.G., Chvalun S.N., V.Yu. Elokhovskii, Popova E.N., Ivan'kova E.M. Preparation and properties of fibers from a copolymer of lactic and glycolic acids // *Vyisokomolekulyarnye Soedineniya (A) (High-Molecular Compounds (A))*. 2017. V. 59. № 1. P. 1–6. (in Russ.)
17. Sedush N.G., Chvalun S.N. Kinetics and thermodynamics of L-lactide polymerization studied by differential scanning calorimetry // *Eur. Polym. J.* 2015. V. 62. P. 198–203.
18. Sedush N.G., Strelkov Y.Y., Chvalun S.N. Kinetic investigation of the polymerization of D,L-lactide and glycolide via differential scanning calorimetry // *Vyisokomolekulyarnye Soedineniya (B) (High-Molecular Compounds (B))*. 2014. V. 56. P. 39–44. (in Russ.)
19. Middleton J.C., Tipton A.J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices // *Biomaterials*. 2000. V. 21. № 23. P. 2335–2346.
20. Agadzhanyan V.V., Pronskikh A.A., Demina V.A., Gomzyak V.I., Sedush N.G., Chvalun S.N. Biodegradable implants in orthopedics and traumatology. Our first experience // *Politravma (Poly-Injury)*. 2016. V. 4. P. 85–93. (in Russ.)
21. Burg K.J., Porter S., Kellam J.F. Biomaterial developments for bone tissue engineering // *Biomaterials*. 2000. V. 21. № 23. P. 2347–2359.
22. Cancedda R., Dozin B., Giannoni P., Quarto R. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone // *Matrix Biol.* 2003. V. 22. № 1. P. 81–91.
23. Yoshikawa H., Myoui A. Bone tissue engineering with porous hydroxyapatite ceramics // *J. Artif. Organs*. 2005. V. 8. № 3. P. 131–136.
24. Kalita S.J., Bhardwaj A., Bhatt H.A. Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering // *Mater. Sci. Eng. C*. 2007. V. 27. № 3. P. 441–449.
25. Dong Q., Chow L.C., Wang T., Frukhtbeyn S.A., Wang F., Yang M., Mitchell J.W. A new bioactive polylactide-based composite with high mechanical strength // *Colloids Surfaces A*. 2014. V. 457. P. 256–262.
26. Bazhenov S.L., Berlin A.A., Kulkov A.A., Oshmian V.G. Polymer composite materials. Strength and technology. Dolgoprudny: Publ. House "Intellekt", 2010. 347 p. (in Russ.)
27. Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C.,

V. 2. № 12. P. 751–760.

28. Balabanyan V., Ul'yanov A., Bojat V., Khomenko A., Sedush N., Chvalun S., Kapanadze G., Hamdy Y., Shvets V. Development and evaluation of a nanoparticulate paclitaxel formulation based on lactic-glycolic acids copolymer // *Biopharmaceutical Journal*. 2013. № 6. P. 28–37.

29. Никольская Е.Д., Жунина О.А., Яббаров Н.Г., Швец В.И., Круглый Б.И., Северин Е.С. Разработка систем направленной доставки противоопухолевых препаратов актиномицинового ряда с рекомбинантным альфа-фетопротеином // *Доклады Академии наук*. 2017. Т. 473. № 6. С. 739–741.

30. Иванов А.Е., Zubov В.П. «Умные» полимеры как поверхностные модификаторы биоаналитических устройств и биоматериалов: теория и практика // *Успехи химии*. 2016. Т. 85. № 6. С. 565–584.

31. Wang Z.H., Wang Z.Y., Sun C.S., Wang C.Y., Jiang T.Y., Wang S.L. Trimethylated chitosan-conjugated PLGA nanoparticles for the delivery of drugs to the brain // *Biomaterials*. 2010. V. 31. № 5. P. 908–915.

32. Tosi G., Constantino L., Ruozi B., Forni F., Vandelli M.A. Polymeric nanoparticles for the drug delivery to the central nervous system // *Expert Opin. Drug Deliv*. 2008. V. 5. № 2. P. 155–174.

33. Zhang J., Wang L.Q., Wang H., Tu K. Micellization phenomena of amphiphilic block copolymers based on methoxy poly(ethylene glycol) and either crystalline or amorphous poly(caprolactone-*b*-lactide) // *Biomacromolecules*. 2006. V. 7. P. 2492–2500.

34. Yang L., Zhao Z., Wei J., El Ghzaoui A., Li S. Micelles formed by self-organization of polylactide/poly(ethylene glycol) block copolymers in aqueous solutions // *J. Colloid & Interface Sci*. 2007. V. 314. P. 470–477.

35. Xiao R.Z., Zeng Z.W., Lin Zhou G., Wang J.J., Zhu Li F., Ming Wang A. Recent advances in PEG-PLA block copolymer nanoparticles // *Int. J. Nanomedicine*. 2010. V. 5. P. 1057–1065.

36. Riley T., Govender T., Stolnik S., Xiong C.D., Garnett M.C., Illum L., Davis S.S. Colloidal stability and drug incorporation aspects of micellar-like PLA-PEG nanoparticles // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1999. V. 16. P. 147–159.

37. Otsuka H., Nagasaki Y., Kataoka K. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications // *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2003. V. 55. P. 403–419.

38. Zhao H., Liu Z., Park S., Kim S.H., Kim J.H., Piao L. Preparation and characterization of PEG/PLA multiblock and triblock copolymer // *Bull. Korean Chem. Soc*. 2012. V. 33. № 5. P. 1638–1642.

39. Perez C., Sanchez A., Putnam D., Ting D., Langer R., Alonso M.J. Poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol) nanoparticles as new carriers for the delivery of plasmid DNA // *J. Contr. Release*. 2001. V. 75. № 1-2. P. 211–224.

Margalit R., Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy // *Nat. Nanotechnol*. 2007. V. 2. № 12. P. 751–760.

28. Balabanyan V., Ul'yanov A., Bojat V., Khomenko A., Sedush N., Chvalun S., Kapanadze G., Hamdy Y., Shvets V. Development and evaluation of a nanoparticulate paclitaxel formulation based on lactic-glycolic acids copolymer // *Biopharmaceutical Journal*. 2013. № 6. P. 28–37. (in Russ.)

29. Nikol'skaya E.D., Zhunina O.A., Yabbarov N.G., Shvets V.I., Kruglyj B.I., Severin E.S. Development of direct delivery systems of antitumor drugs of actinomycin series with recombinant alpha-fetoprotein // *Doklady Akademii nauk*. 2017. V. 473. № 6. P. 739–741. (in Russ.)

30. Ivanov A.E., Zubov V.P. Smart polymers as surface modifiers for bioanalytical devices and biomaterials: Theory and practice // *Uspekhi khimii* (Russ. Chem. Rev.). 2016. V. 85. № 6. P. 565–584.

31. Wang Z.H., Wang Z.Y., Sun C.S., Wang C.Y., Jiang T.Y., Wang S.L. Trimethylated chitosan-conjugated PLGA nanoparticles for the delivery of drugs to the brain // *Biomaterials*. 2010. V. 31. № 5. P. 908–915.

32. Tosi G., Constantino L., Ruozi B., Forni F., Vandelli M.A. Polymeric nanoparticles for the drug delivery to the central nervous system // *Expert Opin. Drug Deliv*. 2008. V. 5. № 2. P. 155–174.

33. Zhang J., Wang L.Q., Wang H., Tu K. Micellization phenomena of amphiphilic block copolymers based on methoxy poly(ethylene glycol) and either crystalline or amorphous poly(caprolactone-*b*-lactide) // *Biomacromolecules*. 2006. V. 7. P. 2492–2500.

34. Yang L., Zhao Z., Wei J., El Ghzaoui A., Li S. Micelles formed by self-organization of polylactide/poly(ethylene glycol) block copolymers in aqueous solutions // *J. Colloid & Interface Sci*. 2007. V. 314. P. 470–477.

35. Xiao R.Z., Zeng Z.W., Lin Zhou G., Wang J.J., Zhu Li F., Ming Wang A. Recent advances in PEG-PLA block copolymer nanoparticles // *Int. J. Nanomedicine*. 2010. V. 5. P. 1057–1065.

36. Riley T., Govender T., Stolnik S., Xiong C.D., Garnett M.C., Illum L., Davis S.S. Colloidal stability and drug incorporation aspects of micellar-like PLA-PEG nanoparticles // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1999. V. 16. P. 147–159.

37. Otsuka H., Nagasaki Y., Kataoka K. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications // *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2003. V. 55. P. 403–419.

38. Zhao H., Liu Z., Park S., Kim S.H., Kim J.H., Piao L. Preparation and characterization of PEG/PLA multiblock and triblock copolymer // *Bull. Korean Chem. Soc*. 2012. V. 33. № 5. P. 1638–1642.

39. Perez C., Sanchez A., Putnam D., Ting D., Langer R., Alonso M.J. Poly(lactic acid)-poly(ethylene

40. Posocco P., Fermeglia M., Priel S. Morphology prediction of block copolymers for drug delivery by mesoscale simulations // *J. Mater. Chem.* 2010. V. 20. P. 7742–7753.
41. Kelley E.G., Murphy R.P., Seppala J.E., Smart T.P., Hann S.D., Sullivan M.O., Epps T.H. Size evolution of highly amphiphilic macromolecular solution assemblies via a distinct bimodal pathway // *Nature Commun.* 2014. V. 5. № 3599. P. 1–10.
42. Fujiwara T., Miyamoto M., Kimura Y. Crystallization-induced morphological changes of a poly(L-lactide)/poly(oxyethylene) diblock copolymer from sphere to band via disk: A novel macromolecular self-organization process from core-shell nanoparticles on surface // *Macromolecules.* 2000. V. 33. P. 2782–2785.
43. Fujiwara T., Kimura Y. Macromolecular organization of poly(L-lactide)-block-polyoxyethylene into bio-inspired nano-architectures // *Macromol. Biosci.* 2002. V. 2. P. 11–23.
44. Сытина Е.В., Тенчурин Т.Х., Рудяк С.Г., Сапрыкин В.П., Романова О.А., Орехов А.С., Васильев А.Л., Алексеев А.А., Чвалун С.Н., Пальцев М.А., Пантелеев А.А. Сравнительная оценка биосовместимости полимерных матриц, полученных путем электроформования, и их использование для создания объемных дермальных эквивалентов // *Молекулярная медицина.* 2014. № 6. С. 38–47.
45. Lukanina K.I., Shepelev A.D., Budyka A.K. Synthesis of ultrafine fibers from L- and D,L-isomers of polylactide by electrospinning // *Fibre Chemistry.* 2012. V. 43 (5). P. 332–338.
46. Jain R. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices // *Biomaterials.* 2000. V. 21. № 23. P. 2475–2490.
47. Родина А.В., Тенчурин Т.Х., Сапрыкин В.П., Шепелев А.Д., Мамагулашвили В.Г., Григорьев Т.Е., Москалева Е.Ю., Чвалун С.Н., Северин С.Е. Пролиферативный и дифференцировочный потенциал мультипотентных мезенхимных стволовых клеток на биосовместимых полимерных матрицах с различными физико-химическими свойствами // *Бюлл. exper. биологии и медицины.* 2016. Т. 162. № 10. С. 486–494.
48. Rodina A.V., Tenchurin T.K., Saprykin V.P., Shepelev A.D., Mamagulashvili V.G., Grigor'ev T.E., Lukanina K.I., Orekhov A.S., Moskaleva E.Y., Chvalun S.N. Migration and proliferative activity of mesenchymal stem cells in 3D polylactide scaffolds depends on cell seeding technique and collagen modification // *Bull. Exp. Biology and Medicine.* 2016. V. 162 (1). P. 120–126.
49. Киселевский М.В., Ситдикова С.М., Тенчурин Т.Х., Хомченко А.Ю. Современные подходы и перспективы создания биоимплантата трахеи // *Рос. биотерапевт. журн.* 2014. Т. 13. № 3. С. 127–131.
- glycol) nanoparticles as new carriers for the delivery of plasmid DNA // *J. Contr. Release.* 2001. V. 75. № 1-2. P. 211–224.
40. Posocco P., Fermeglia M., Priel S. Morphology prediction of block copolymers for drug delivery by mesoscale simulations // *J. Mater. Chem.* 2010. V. 20. P. 7742–7753.
41. Kelley E.G., Murphy R.P., Seppala J.E., Smart T.P., Hann S.D., Sullivan M.O., Epps T.H. Size evolution of highly amphiphilic macromolecular solution assemblies via a distinct bimodal pathway // *Nature Commun.* 2014. V. 5. № 3599. P. 1–10.
42. Fujiwara T., Miyamoto M., Kimura Y. Crystallization-induced morphological changes of a poly(L-lactide)/poly(oxyethylene) diblock copolymer from sphere to band via disk: A novel macromolecular self-organization process from core-shell nanoparticles on surface // *Macromolecules.* 2000. V. 33. P. 2782–2785.
43. Fujiwara T., Kimura Y. Macromolecular organization of poly(L-lactide)-block-polyoxyethylene into bio-inspired nano-architectures // *Macromol. Biosci.* 2002. V. 2. P. 11–23.
44. Sytina E.V., Tenchurin T.K., Rudyak S.G., Saprykin V.P., Romanova O.A., Orekhov A.S., Vasiliev A.L., Alekseev A.A., Chvalun S.N., Paltsev M.A., Panteleyev A.A. Comparative biocompatibility of nonwoven polymer scaffolds obtained by electrospinning and their use for development of 3D dermal equivalents // *Molekulyarnaya medicina (Molecular Medicine).* 2014. № 6. P. 38–47. (in Russ.)
45. Lukanina K.I., Shepelev A.D., Budyka A.K. Synthesis of ultrafine fibers from L- and D,L-isomers of polylactide by electrospinning // *Fibre Chemistry.* 2012. V. 43 (5). P. 332–338.
46. Jain R. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices // *Biomaterials.* 2000. V. 21. № 23. P. 2475–2490.
47. Rodina A.V., Tenchurin T.K., Saprykin V.P., Shepelev A.D., Mamagulashvili V.G., Grigor'ev T.E., Moskaleva E.Yu., Chvalun S.N., Severin S.E. Proliferative and differentiation potential of multipotent mesenchymal stem cells on biocompatible polymer matrices with different physicochemical properties // *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny (Bulletin of Experimental Biology and Medicine).* 2016. V. 162. № 10. P. 486–494. (in Russ.)
48. Rodina A.V., Tenchurin T.K., Saprykin V.P., Shepelev A.D., Mamagulashvili V.G., Grigor'ev T.E., Lukanina K.I., Orekhov A.S., Moskaleva E.Y., Chvalun S.N. Migration and proliferative activity of mesenchymal stem cells in 3D polylactide scaffolds depends on cell seeding technique and collagen modification // *Bull. Exp. Biology and Medicine.* 2016. V. 162 (1). P. 120–126.
49. Kiselevsky M.V., Sitdikova S.M., Tenchurin

50. Киселевский М.В., Чикилева И.О., Власенко Р.Я., Ситдикова С.М., Тенчурин Т.Х., Мамагулашвили В.Г., Шепелев А.Д., Григорьев Т.Е., Чвалун С.Н. Биосовместимость перспективных полимерных матриц трахеи // Бюлл. exper. биологии и медицины. 2016. Т. 161. № 4. С. 528–531.

51. Киселевский М.В., Анисимова Н.Ю., Шепелев А.Д., Тенчурин Т.Х., Мамагулашвили В.Г., Крашенинников С.В., Григорьев Т.Е., Лебединская О.В., Чвалун С.Н., Давыдов М.И. Механические свойства биоинженерного протеза трахеи на основе синтетического ультраволокнистого матрикса // Рос. журн. биомеханики. 2016. Т. 20. № 2. С. 116–122.

T.K., Khomchenko A.Yu. Contemporary approaches and perspectives to creation of tracheal bioimplants // Rossijskij bioterapevticheskiy zhurnal (Russian Biotherapeutics Journal). 2014. V. 13. № 3. P. 127–131. (in Russ.)

50. Kiselevsky M.V., Chikileva I.O., Vlasenko R.Ya., Sitdikova S.M., Tenchurin T.K., Mamagulashvili V.G., Shepelev A.D., Grigoriev T.E., Chvalun S.N. Biocompatibility of experimental polymeric tracheal matrices // Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny (Bulletin of Experimental Biology and Medicine). 2016. V. 161. № 4. P. 528–531. (in Russ.)

51. Kiselevsky M.V., Anisimova N.Yu., Shepelev A.D., Tenchurin T.K., Mamagulashvili V.G., Krashennnikov S.V., Grigoriev T.E., Lebedinskaya O.V., Chvalun S.N., Davydov M.I. Mechanical properties of a bioengineering prosthesis of a trachea based on a synthetic ultrafiber matrix // Rossijskij zhurnal biomekhaniki (Russian Journal of Biomechanics). 2016. V. 20. № 2. P. 116–122. (in Russ.)

Об авторах:

Гомзяк Виталий Иванович, ассистент кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); инженер-исследователь лаборатории полимерных материалов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1).

Демина Варвара Анатольевна, аспирант Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1).

Разуваева Екатерина Владимировна, инженер-исследователь лаборатории полимерных материалов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1).

Седуш Никита Геннадьевич, кандидат физико-математических наук, научный сотрудник кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); инженер-исследователь лаборатории полимерных материалов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1).

Чвалун Сергей Николаевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); заместитель руководителя Курчатовского комплекса НБИКС-технологий по научной работе Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1).

About authors:

Vitaliy I. Gomzyak, Assistant of the Medvedev Chair of Chemistry and Technology of High-Molecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia); Engineer-Researcher of the Laboratory of Polymeric Materials, National Research Centre «Kurchatov Institute» (1, Kurchatova Sq., Moscow, 123182, Russia).

Varvara A. Demina, Postgraduate Student, National Research Centre «Kurchatov Institute» (1, Kurchatova Sq., Moscow, 123182, Russia).

Ekaterina V. Razuvaeva, Engineer-Researcher of the Laboratory of Polymeric Materials, National Research Centre «Kurchatov Institute» (1, Kurchatova Sq., Moscow, 123182, Russia).

Nikita G. Sedush, Ph.D. (Physics and Mathematics), Researcher of the Medvedev Chair of Chemistry and Technology of High-Molecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia); Engineer-Researcher of the Laboratory of Polymeric Materials, National Research Centre «Kurchatov Institute» (1, Kurchatova Sq., Moscow, 123182, Russia).

Sergey N. Chvalun, D.Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Medvedev Chair of Chemistry and Technology of High-Molecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia); Deputy Director of Kurchatov Complex of NBICS-Technologies, National Research Centre «Kurchatov Institute» (1, Kurchatova Sq., Moscow, 123182, Russia).