

УДК 615, 577.1, 577.121.2, 577.115  
©Коллектив авторов

## ПОЛИ-3-ОКСИБУТИРАТ И БИОПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

*А.П. Бонарцев<sup>1,2\*</sup>, Г.А. Бонарцева<sup>2</sup>, К.В. Шайтан<sup>1</sup>, М.П. Кирпичников<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Государственное учебно-научное учреждение Биологический факультет  
МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;  
тел.: (495) 930-63-06; эл. почта: ant\_bonar@mail.ru

<sup>2</sup>Государственное учреждение Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва

Биодеградируемые биополимеры привлекают повышенное внимание в биологии и медицине благодаря чрезвычайно широкому спектру их применения. Обзор посвящен биоразлагаемому и биосовместимому полимеру бактериального происхождения, - поли-3-оксибутирату, имеющему широкие перспективы использования в медицине и фармацевтике. Подробно рассмотрены основные свойства этого биополимера: способность к биодеградации и биосовместимость, а также биополимерные системы: различные материалы, изделия и композиции на его основе. Рассмотрено использование биополимерных систем на основе поли-3-оксибутирата в медицине в качестве хирургических имплантатов, в биоинженерии – в качестве каркасов для клеточных культур, в фармацевтике – в качестве новых лекарственных форм и систем.

**Ключевые слова:** биополимерная система, полиоксиканоаты (ПОА), поли-3-оксибутират (ПОБ), биодеградация, биосовместимость

**ВВЕДЕНИЕ.** В последние два-три десятилетия отмечается интенсивное развитие биомедицинских материалов на основе бактериального поли-3-оксибутирата (ПОБ). ПОБ относится к широкому классу биополимеров - полиоксиканоатам (ПОА) – биоразлагаемым полиэфирам, получаемым микробиологическим путем. Другими широко известными биодеградируемыми полимерами являются полимеры молочной и гликолевой кислот и их сополимеры, поликапролактон, полиортоэфиры, полиангидриды, полипропиленфумарат, некоторые полисахариды (крахмал, хитозан, альгинаты) и белки (коллаген). Однако, некоторые из этих полимеров синтезируют химическим путем (например, наиболее используемые полимеры молочной и гликолевой кислот), в связи с чем, называть их биополимерами будет не совсем корректно. Биодеградируемые биополимеры привлекают повышенное внимание в биологии и медицине благодаря чрезвычайно широкому спектру их применения. Только медицинские сферы применения этих биополимеров включают хирургическое применение медицинских имплантатов, тканевую инженерию, создание новых лекарственных форм в фармацевтике, создание новых материалов для стоматологии и другие. Кроме того, биоразлагаемые биополимеры находят своё применение в упаковочной и пищевой промышленности, сельском хозяйстве [1-6]. Каждый

\* - адресат для переписки

биополимер, как объект одновременно науки и технологии, формирует вокруг себя обширную мультидисциплинарную сеть, включающую такие области, как фундаментальные вопросы биосинтеза биополимера, технологию его получения, экономические вопросы масштабируемого получения биополимера, изучение его механических, физических, физико-химических, химических и биологических свойств, технологию получения различных материалов и изделий из биополимера, изучение физико-химических и биологических свойств этих материалов и изделий, доклинические и клинические испытания этих материалов и изделий, изучение рынка и перспектив практического применения разработанных изделий и многие другие вопросы. Широкий спектр применения биополимеров формируется за счёт разработки различных материалов, изделий и композиций на основе этих биополимеров, которые в совокупности мы будем определять как биополимерные системы. Показательным примером одного из центров формирования вышеупомянутой научно-технологической сети и основой для разработки разнообразных биополимерных систем и является ПОБ.

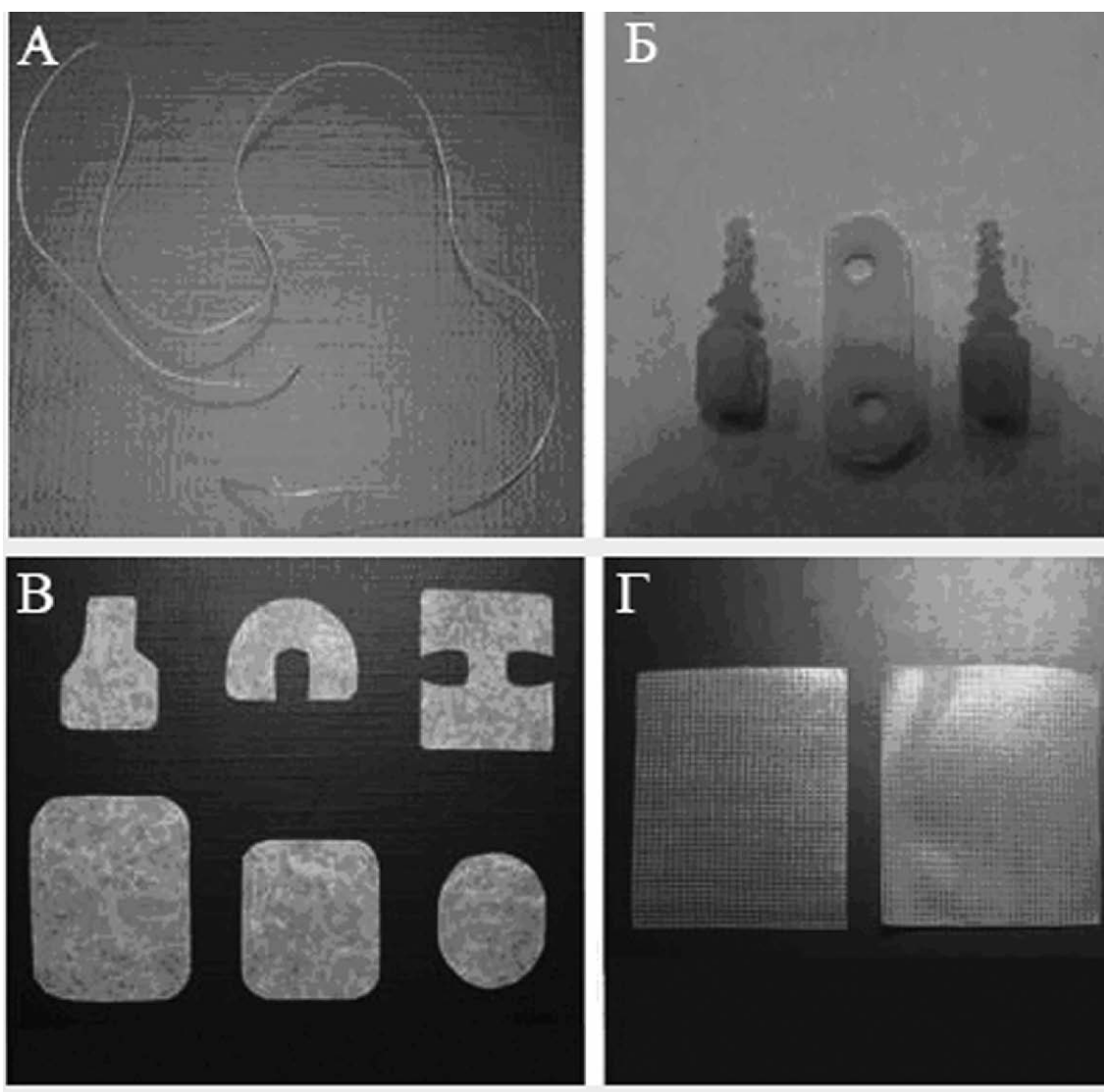
В противоположность полигликолидам (полигликолевые кислоты, ПГК), полилактидам (полимолочные кислоты, ПМК) или их сополимерам (ПМГК), поли(3-оксибутират) рассматривается, скорее, как умеренно резистентный материал по отношению к биодegradации в живом организме. Сроки его эксплуатации могут существенно варьировать в зависимости от химической природы биополимера, степени кристалличности, морфологии, молекулярной массы, соотношению стереоизомеров, технологии получения образцов для исследования и др. [7, 8]. Физико-химические факторы, влияющие на биодеструктивный процесс, иногда не создают полной картины и даже находятся в некотором противоречии между собой. Подобные противоречия наблюдаются и при изучении биосовместимости ПОБ. Наличие не согласующихся между собой результатов, по-видимому, обусловлено тем, что ПОБ получают путём различных биотехнологических процедур, с различными бактериями-продуцентами, что затрудняет сопоставление характеристик полимерного продукта, и в будущем требует его стандартизации. Кроме того, образцы ПОБ, используемые в исследованиях в зависимости от целей биомедицинского, получают различного размера и формы и изготавливаются с использованием различной технологии [9-15]. В связи с этим, понимание механизма его биодegradации и совместимости с организмом, требует определенных обобщений и дальнейшей интенсификации исследований.

В последние годы применение биополимерных систем на основе ПОБ становится все более разнообразным. Продолжается интенсивная разработка и исследование имплантируемых медицинских изделий, а также подложек и каркасов для тканевой инженерии на основе ПОБ. Активно развивается разработка новых фармацевтических форм на основе микро- и наночастиц из ПОБ с инкапсулированными лекарственными препаратами различного спектра действия. Кроме того, появляются новые направления в этой области, такие как разработка биополимерных систем на основе ПОБ с инкапсулированными неорганическими наночастицами, а также биополимерные системы комбинированного терапевтического действия. Биополимерные системы на основе ПОБ могут применяться для терапии широкого спектра заболеваний: онкологических, инфекционных, хронических воспалительных, сердечно-сосудистых. Таким образом, разработка и изучение биополимерных систем на основе ПОБ является важным и перспективным направлением в современной медицине и фармакологии.

### **1. БИОДЕГРАДАЦИЯ И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ПОБ И МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ.**

ПОБ уже несколько десятилетий интенсивно используется для разработки и создания широкого спектра изделий медицинского назначения. Наиболее широко ПОБ применяются в качестве хирургических имплантатов, используемых

в таких важных областях как герниопластика, стоматология, кардиохирургия, ортопедия и др. Для этих целей предлагаются биоразлагаемые шовные нити [13, 14, 16, 17], биodeградируемые крепежные винты и скобы [18, 19], пародонтологические мембраны в стоматологии, хирургические сетки с покрытиями на основе ПОб [18], раневые покрытия [20], хирургические заплаты для закрытия дефектов кишечника, перикарда или костных тканей [9, 10, 21-23] и некоторые другие. Часть этих изделий, полученных нами, представлены на рисунке 1. Изучение биodeградации и биосовместимости как самого биополимера ПОб, так и изделий на его основе было проведено в ряде работ [9-15, 18, 21-23].



**Рисунок 1.**

Медицинские изделия на основе ПОб.

**А** - биоразлагаемая хирургическая нить, **Б** - биodeградируемые винты и скобы для крепления фрагментов костей, **В** - пародонтологические мембраны, **Г** - хирургические сетки на основе полипропилена с нанесенным покрытием на основе ПОб: слева сетка без лекарственного вещества, справа сетка с покрытием, содержащим дипиридамол как ЛВ, препятствующее адгезии тромбоцитов (адаптировано из [18]).

Гидролитическое расщепление ПОБ начинается с процесса проникновения воды в объём полимера [24, 25]. Появление дополнительных функциональных групп, образующихся в результате гидролиза, приводят к возрастанию гидрофильности матрицы и, следовательно, к её набуханию. Сравнительные исследования поперечного среза плёнки до и после гидролиза, показали, что внутренний слой характеризуется возрастанием пористости с образованием пор диаметром <0,5 мкм. Молекулярно-весовое распределение ПОБ оставалось унимодальным, кинетика снижения массы образца подчинялась уравнению 1-го порядка [7]. Гидролиз ПОБ происходит по двустадийному механизму. На первой стадии протекает статистический разрыв макромолекул, что сопровождается снижением молекулярной массы образца, а затем при достижении молекулярной массы, примерно равной 10 кДа, начинает уменьшаться собственно вес образца, т.е. начинают десорбироваться в раствор относительно низкомолекулярные фрагменты ПОБ [26].

При ферментативной деструкции ПОБ *in vitro* происходит изменение молекулярной массы, кристалличности и механических характеристик. Для них наблюдалась прямая корреляция между потерей массы и падением молекулярного веса. В то же время при высоких степенях деградации наблюдалось возрастание степени кристалличности, что подтверждает представления о деградации ПОБ, протекающей преимущественно в аморфных областях [27]. В результате исчезновения аморфной фазы и возрастания степени кристалличности образцы становятся более хрупкими и одновременно рыхлыми [28]. Здесь следует обратить внимание на способ приготовления образцов. Пленочные образцы, полученные испарением растворителя, могут включать поры и микропустоты достаточно большого размера (0,1-0,5 мкм). Меньшие по размеру макромолекулы липазы, используемые для изучения неспецифического ферментативного расщепления ПОБ, благодаря системе разветвленных пор в объеме образца могут проникать вглубь полимера и осуществлять биоразложение полимера не только на поверхности, но и в объеме полимера [29]. Помимо пористости на процесс ферментативной деградации могут оказывать влияние ещё два фактора, а именно, сегментальная подвижность полимера, которая существенно выше в аморфных межкристаллических областях ПОБ и гидрофобность полимера, т.е. степень его превращения (гидролиза), в процессе которого образуются гидрофильные группы [7]. Постепенное изменение механических характеристик (20% падение модуля Юнга и 29% потеря разрывной нагрузки) подтверждает изменение морфологии и молекулярной массы ПОБ в процессе инкубации в плазме крови [14].

Одни из первых публикаций, посвященных биодеградации ПОБ в условиях *in vivo* в тканях животных, были работы Miller и сотрудников, а также Saito и соотр., опубликованные 15–20 лет назад, [13, 15]. В этих исследованиях впервые были представлены принципиальные характеристики процесса. Механизм биодеградации ПОБ включает совместное сочетание ферментативного и неферментативного разложения. Однако, этот факт совсем не означает, что биодеградация в таком случае представляет простую комбинацию (сложение) этих двух процессов. Более того, биодеградация ПОБ *in vivo*, проявляющаяся в снижении молекулярной массы и общей массы образца, остаётся объектом пристальных исследований, не имеющих однозначной интерпретации. Основной причиной расхождения в описании механизма гидролитической деструкции является использование нестандартных и заметно отличающихся технологических условий, с одной стороны, также как и условий имплантации, сопряжённых с моделированием живого организма. Подавляющая часть исследований биодеградации использует в качестве объектов прототипы медицинских изделий ПОБ, имеющие различные размеры и геометрию, эксперименты *in vivo* проводятся на различных животных, имплантация образцов ПОБ производится различными способами, имплантация образцов производится на различные сроки и т.п. [3].

Сроки биодegradации, степень потери массы образцов и молекулярной массы ПОб сильно варьируют. Например, если в одном исследовании плёнки толщиной 150-200 мкм, имплантированные подкожно кроликам, теряли за 6 месяцев 6% массы образца и 60% молекулярной массы биополимера [6], то в другом исследовании [18] происходила полная биодegradация плёнок при их подкожной имплантации крысам на срок 3 месяца [3]. Такая же картина наблюдается при сопоставлении сроков биодegradации изделий на основе ПОб. В различных исследованиях по имплантации монофиламентных нитей из ПОб подкожно крысам на 6 месяцев в одном исследовании наблюдалась потеря массы образцов на 30% [14], а в другом исследовании биодegradация нитей не была отмечена вообще [13].

При применении ПОб в качестве материала для изготовления медицинских изделий очень важно исследовать реакцию тканей на введенный имплантат *in vivo*. В большинстве случаев для ПОб наблюдается хорошая биосовместимость. Так, например, не отмечена острая воспалительная реакция, не регистрировались абсцессы или некрозы тканей вблизи полимера. Более того, на достаточно удалённом от имплантата расстоянии отсутствовали клеточная реакция и клеточная мобилизация [6, 9, 18, 30]. Сопоставление реакции тканей на ПОб и полиэфиры типа ПМК, ПГК или их сополимеров показывает, что, с одной стороны, такая реакция на протяжении короткого интервала времени вполне умеренна [9], но, с другой стороны, последние по сравнению с ПОб могут вызывать хроническую воспалительную реакцию [31].

Подкожная имплантация плёнок ПОб в течение одного месяца даёт основание заключить, что такие образцы окружены хорошо организованной и достаточно гомогенной фиброзной капсулой толщиной 80-100 мкм. Васкулиризованная, т.е. содержащая систему кровеносных сосудов, капсула состоит из клеток соединительной ткани (г.о. круглых, молодых клеток фибробластов), которые расположены параллельно имплантированной поверхности. Весьма умеренная воспалительная реакция обусловлена присутствием моноядерных макрофагов и лимфоцитов. Спустя три месяца после имплантации фиброзная капсула утолщается, достигая 180-200 мкм, что является следствием возрастания объёма клеток, ее образующих. Существенное снижение концентрации воспалительных клеток наблюдается после 6 месяцев имплантации одновременно со снижением толщины капсулы примерно до 80-100 мкм. Теперь капсула, главным образом, состоит из коллагеновых волокон при значительном снижении числа клеток соединительной ткани. Небольшое количество воспалительного экссудата наблюдалось в тканях непосредственно примыкающих/адгезированных к имплантату в интервале 3-6 месяцев имплантации ПОб [6, 9]. Ещё одна демонстрация умеренной биосовместимости ПОб была проведена при подкожном введении плёнок этого полимера различной молекулярной массы (300, 450, 1000 кДа). Тканевая реакция, в этом случае, не отличалась от реакции этих же тканей на контрольную стеклянную пластину [18].

При контакте имплантата из ПОб с костью общая реакция ткани благоприятствовала высокой скорости заживления повреждения за счёт быстрого формирования новой костной ткани, так что остеогенные характеристики ПОб превосходили эти же характеристики синтетических пластиков, таких как полиэтилен. На начальном этапе имплантирования окружающая имплантат среда состоит из комбинации мягкой соединительной ткани, содержащей активные фибробласты, и плотно скрученных остеональных тяжей диаметром около 100 мкм. Гигантские клетки, обычно наблюдаемые на ранней стадии имплантации, в данном случае не были обнаружены. С течением времени эти соединительно-тканые формирования становятся все более ориентированными параллельно поверхности имплантата. Спустя три месяца после имплантации костная ткань формируется не только вблизи полимерной поверхности, но значительно интенсивнее на некотором удалении от имплантата, а позднее (6 месяцев и больше) имплантат

оказывается полностью “вмонтирован” во вновь образованную костную ткань. Эти результаты свидетельствуют о возможности успешно использовать материалы на основе ПОБ в качестве эффективных имплантатов костной ткани [32].

Уже пятнадцать лет назад шведскими кардиологами было показано, что достаточно длительные наблюдения (3-24 мес.) за состоянием регенерирующей и вновь образующихся тканей сосудистой стенки показали, что неплетённые сосудистые эндопротезы ПОБ (трансанулярные заплаты), внедрённые в вентрикулярный тракт или в лёгочную артерию, не вызывали патологий по сравнению с аналогичными тканями натуральной артерии. Биodeградируемые заплаты ПОБ, закрывающие дефекты сердечной перегородки или стенок предсердия, также способствовали клеточной регенерации, последствием которой было образование тканей близких к нативным, что способствовало восстановлению вышеуказанных элементов сердца. Полученные результаты позволили сделать заключение о возможности использования ПОБ как каркасного материала (scaffold) для регенерации тканей и выращивания сосудов и органов, что в настоящее время подтверждается значительным числом работ [21, 23].

Аналогично сердечно-сосудистым имплантатам, заплаты ПОБ, предназначенные для восстановительной хирургии желудочно-кишечного тракта, не вызывали серьезных воспалительных реакций и не инициировали фиброз, что было продемонстрировано в экспериментах на животных в течение 6 месяцев [7, 33].

Еще одним интересным направлением в применении ПОБ является создание направляющих каналов для роста нервных волокон – нервных кондуитов. Подобная процедура стала использоваться сравнительно недавно и считается крайне желательной при повреждении нервов в области спинного мозга. Восстановление нервной ткани, прорастающей в цилиндрическом пространстве ПОБ имплантата, наблюдалась уже через месяц. Гистологический анализ имплантированных кондуитов показал, что они содержат многочисленные миелинизированные аксоны и Шванновские клетки. Воспалительные процессы и в этом случае не были отмечены. Более того, нервные окончания и стенки кондуита были пронизаны системой капилляров, т.е. рост и восстановление нервных проводящих каналов сопровождался прогрессирующим ангиогенезом [12].

Первые эксперименты по введению микросфер из ПОБ были проведены в начале 90-х годов прошлого столетия. Их биосовместимость исследовалась в работе [30] при имплантации в бедренную мышцу крыс. Микросферы из ПОБ с молекулярной массой 450 кДа были окружены одним или реже двумя слоями веретенообразных клеток. Спустя примерно одну неделю после имплантации в этих слоях обнаруживается присутствие мононуклеарных клеток и клеток воспалительного инфильтрата. После 4-х недель число воспалительных клеток снижалось, а сами слои начинают утолщаться. Спустя 8 недель в окружении инкапсулированных микросфер воспалительные клетки полностью отсутствовали. Токсичность по отношению к нормальным тканям для этих имплантатов была минимальна [30]. В другой более поздней работе также была продемонстрирована низкая токсичность на инъецированные микросферы на основе ПОБ. Не было отмечено гибели животных и изменения веса лабораторных мышей при внутрибрюшинном введении им микросфер из ПОБ (диаметром 35 мкм) в высоких дозах: 320 и 800 мг/кг [34].

Рассматривая биохимические признаки реакции живых тканей на имплантацию заплат ПОБ в области перикарда, было отмечено два обстоятельства. Во-первых, реакция тромбомодулина, мультифункционального белка, обладающего антикоагулянтными свойствами, была позитивна как в колонии мезотелиальных клеток, так и эндотелиальных клеток. Уровень продукции простациклина, ответственного за цитопротекторный эффект перикарда и предотвращающего его адгезию, в регенирированных тканях был аналогичен его уровню в нативном перикарде. Здесь мы вновь находим

подтверждение биосовместимости ПОб заплат, поскольку признаки воспалительных явлений на макроскопическом уровне не наблюдались. Одновременно уровень воспалительного процесса, опосредованный концентрацией мРНК провоспалительных цитокинов, после имплантации существенно не менялся, хотя было обнаружено некоторое возрастание интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6 [21]. Регенерация нормальной филаментной структуры наблюдалась иммуногистохимическими методами [22], с помощью которых было показано образование промежуточного филамента - цитокератина, который входит в состав эпителиальных и мезодермальных клеток. Помимо этого, в слоях вышеуказанных клеток обнаружен гепарин-сульфат - протеогликан, который является известным маркером базальных мембран [22].

Благодаря своей высокой биосовместимости, ПОб представляет весьма перспективный материал для клеточной инженерии. В качестве подтверждения этого тезиса следует привести примеры клеточных культур, которые проявляют удовлетворительный уровень клеточной адгезии, пролиферации и жизнеспособности при контакте с пленками или полимерными клеточными каркасами на основе ПОб. К ним относятся фибробласты мыши и человека [6, 35, 36], мезенхимальные стволовые клетки [37], остеобласты костной ткани кролика [38], остеогенные клетки саркомы человека [39], хондроциты суставного хряща кролика [40] и клетки гладкой мускулатуры кролика [41]. Для плёнок ПОб было также показано, что фибробласты, эндотелиальные клетки и изолированные гепатоциты, культивируемые на поверхности плёнок ПОб, проявляют относительно высокий уровень клеточной адгезии и роста [42].

Высокая жизнеспособность и пролиферация макрофагов и фибробластов отмечалась при их культивации в присутствии частиц низкомолекулярного ПОб [43]. Нами также было показано, что биополимерные микросферы из ПОб не оказывали влияние на пролиферацию и жизнеспособность клеток линии MCF-7 человека [34]. Однако рост клеток на пленках был относительно мал при клеточной плотности в интервале от  $1 \times 10^3$  до  $2 \times 10^5$  клеток/см<sup>2</sup> [35]. Некоторые нарушения взаимодействия между матрицей ПОб и цитоскелетом культивируемых клеток был продемонстрирован в работе [44]. Вместе с тем, такие характеристики полимера как химический состав, морфология поверхности, поверхностная энергия и гидрофобность полимера оказывают большое влияние на жизнеспособность клеток и их рост [45]. Подводя определенные итоги можно констатировать, что данный биополимер, ПОб, может быть использован в качестве клеточного каркаса в условиях *in vivo* для тканевой инженерии [35, 40].

Было показано, что морфология поверхности ПОб существенно влияет на адгезию и рост клеток [46, 47], причём различные клетки предпочитают различные по структуре поверхности. Так, остеобласты предпочитают развиваться на грубых шероховатых поверхностях с подходящим размером углублений и пор [46], тогда как фибробласты и эпителиальные клетки предпочитают гладкие поверхности [47]. Подобная чувствительность клеток к размерам пор и шероховатости поверхности, по-видимому, связана с жизнедеятельностью клеток, с необходимостью газообмена и обмена различными веществами, т.е с возможностью реализовать некоторые диффузионные и гидродинамические условия подачи питательных веществ для клеток, а также с особенностями адсорбции белков [38, 40]. В связи с этим, следует отметить работу Sevastianov с соавт., где сообщается, что пленки ПОб, приводимые в контакт с кровью, не нарушают гемостаз системы на клеточном уровне, но могут активировать систему коагуляции и реакцию комплемента, т.е. воздействовать на молекулярном уровне [48].

В определённом смысле многосторонний аспект биосовместимости ПОб обусловлен несколькими причинами. Во-первых, ПОб - это природный полимер, принимающий участие в функциональной деятельности про- и эукариот [49]. Как следствие природного происхождения, данный биополимер строго

стереорегулярен и состоит из фрагментов D-3 оксимасляной кислоты [50]. Низкомолекулярный ПОБ (до 150 звеньев оксимасляной кислоты), вступающий в комплексы с другими биомолекулами, представляет неотъемлемый компонент про- и эукариотических организмов [49]. Комплексы ПОБ (кПОБ) были найдены в различных органах и тканях млекопитающих, включая человека (в крови, почках, сосудах, нервах, липопротеиновых частицах, тромбоцитах и др). Концентрация кПОБ варьирует от значений 3-4 мкг/г в нервных тканях и мозгу до 12 мкг/г в плазме крови [51, 52]. В плазме крови человека концентрация комплекса биополимера может изменяться в достаточно широком пределе от 0,60 до 18,2 мг/л (при усреднённом значении 3,5 мг/л) [52]. Промежуточный продукт биодegradации ПОБ - D-3-оксимасляная кислота также в норме содержится в крови и тканях всех животных в концентрациях 0,3-1,3 мМ [53]. Особый интерес представляют фосфатные комплексы ПОБ, способные образовывать ионные каналы в плазматических мембранах эритроцитов и митохондриальных мембранах гепатоцитов [54, 55]. Способность данных объектов образовывать гидрофобные каналы и осуществлять перенос метаболитов через гидрофобные участки мембран определяет их специфическую физиологическую нишу в клеточном метаболизме [49]. Однако, механизм синтеза в эукариотических организмах исследован недостаточно. Можно предположить, что кПОБ - один из продуктов симбиотического продукта взаимодействия между животными и кишечными микроорганизмами. Так, в подтверждение этого тезиса, известно, что бактерия *E. coli* способна синтезировать низкомолекулярный ПОБ для выполнения определенной роли в бактериальной клетке [56].

Как было показано выше, ПОБ характеризуется более медленной скоростью degradation в организме по сравнению с degradation ПМК и ПГК или их сополимеров. Замедление скорости биодеструкции приводит к снижению концентрации продуктов распада вблизи имплантата, среди которых для ПОБ доминирует 3-оксимасляная кислота [9]. В то же время в процессе быстрого гидролиза ПМК и их сополимеров продукты гидролиза не успевают утилизироваться в организме, и вблизи имплантата резко снижается pH окружающей среды. Хронические раздражения ткани в результате снижения pH является серьезной проблемой применения полимерных имплантатов на основе сополимеров ПМК и ПГК [57]. Хроническое воспаление как ответ на деструкцию ПМК и ПГК может усугубляться иммунным откликом на высвобождение нестереорегулярных водорастворимых олигомеров, образуемых в результате degradation данного класса полимеров [58].

## **2. БИОПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПОБ С ИНКАПСУЛИРОВАННЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ.**

Использование биополимеров для инкапсулирования лекарственных веществ различной природы открывает широкие перспективы создания новых биополимерных систем в медицине. Разработка инъекционных систем для контролируемого высвобождения, где лекарственные соединения инкапсулированы в микрочастицах (микросферах или микрокапсулах), полученных на основе биодegradируемых полимеров остается передовым фронтом современной фармакологии. Имобилизация биологически активных компонентов в матрице или резервуаре биополимеров и последующее их высвобождение (десорбция) из микрочастиц позволяет создать требуемую эффективную концентрацию в локальной области органа-мишени, причём, благодаря такому подходу, эта концентрация может поддерживаться в течение достаточно длительного времени. Пролонгированная адресная доставка биологически активных веществ, реализуемая при их высвобождении из микрочастиц, позволяет избежать тех характерных недостатков, которые присущи традиционным методам введения (пероральное, инъекционное, ингаляционное и др. способы введения лекарственного вещества), таких как повышенная токсичность, нестабильность лекарственного препарата, прерывистый



характер его введения. Практически все эти недостатки могут быть преодолены путем создания пролонгированных форм микрочастиц, что весьма существенно при терапии хронических заболеваний, а также в постхирургический период [59]. Безусловно, и для микрочастиц существуют определённые ограничения. Например, их размер должен быть достаточно однородным, так чтобы самая большая по размеру фракция не превышала 125 мкм в диаметре для локального (подкожного или внутримышечного) инъекционного введения и 1 мкм для системного внутривенного введения. Производство микрочастиц с наполненным лекарственным веществом должно использовать воспроизводимую, масштабируемую и щадящую технологию с высокой степенью инкапсуляции [60].

В связи с этими требованиями и благодаря своей биосовместимости, а также способности к контролируемой биодеградации ПОБ представляется весьма перспективным материалом для получения дозируемых полимерных систем в виде микро- и наночастиц. Широкий спектр лекарственных веществ используется в качестве активного начала вводимого в ПОБ его производные. Во-первых, это класс модельных соединений, используемых для изучения механизма контролируемого высвобождения таких как 2,7-дихлорфлуоресцеин [61], декстран-ФИТЦ [62], метиловый красный [63], 7-оксиэтилтеофиллин [64], кумарин [65]. Во-вторых, это лекарственные вещества, используемые в терапевтической практике: антибиотики и антибактериальные соединения (рифампицин [18, 66], тетрациклин [67], цефоперазон и гентамицин [68], сульперазон и дуоцид [69], сульбактам [70], левофлоксацин, метронидазол [18]), противоопухолевые препараты (5-фторурацил [71], 2',3'-диацил-5-фтор-2'-деоксиуридин [30], паклитаксел, дексаметазон, хлорамбуцил, доксорубин, этопозид [34, 65]), противовоспалительные агенты (индометацин [72]), анальгетики (трамадол [73]), вазодилататоры и антитромбогенные препараты (дипиридамол [18, 72, 74]). Помимо исследования кинетического профиля, для большинства из этих систем проведены испытания биосовместимости и фармакологической активности [18, 30, 34, 66, 69, 70, 73]. Отметим также, что в чистом виде (как гомополимер) ПОБ используется реже [30, 63, 64, 66, 72, 73], чем когда в качестве биоразлагаемой матрицы (микросфер) используются полиоксиданканоаты, т.е. его гомологи. Общий вид и морфология биополимерных микросфер из ПОБ с инкапсулированным противоопухолевым лекарственным веществом, паклитакселом, представлены на фотографии (рис. 2).

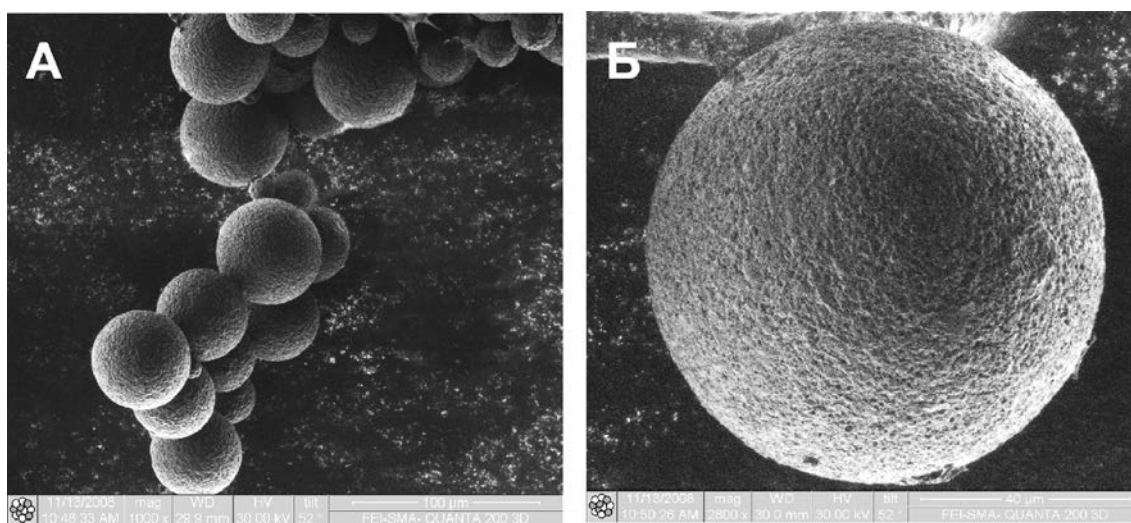


Рисунок 2.

Микросферы на основе ПОБ с инкапсулированным ЛВ, паклитакселом (сканирующая электронная микроскопия). А - общий план; Б - отдельная микросфера (адаптировано из [34]).

Впервые ПОБ был использован в качестве системы для контролируемого высвобождения в работе [64], где сообщалось о быстром высвобождении инкапсулированного 7-оксиэтилтеофеиллина из таблеток ПОБ с молекулярной массой 2000 кДа, сопровождающимся потерей общей массы образца в результате подкожной имплантации. Здесь был сделан предварительный вывод о том, что ПОБ с молекулярной массой, превышающей 100 кДа, нежелателен для получения длительно функционирующих дозированных форм [64].

Routon и Akhtar рассматривали контролируемое высвобождение низкомолекулярных лекарственных соединений из матрицы ПОБ, характеризующейся повышенной пористостью и высокой проницаемостью воды [75]. Удержание и десорбция модельного соединения (метилового красного) из матрицы ПОБ, сформированной в результате кристаллизации из расплава, здесь зависели от кинетики кристаллизации и морфологии кристаллической фазы [63]. Удивительно, что общая величина степени кристаллизации не влияла на скорость высвобождения. Хорошо известно, что кристаллические области ПОБ непроницаемы для молекул лекарства и, поэтому представляют препятствие для его диффузионного транспорта. С учётом высокой пористости, этот результат можно объяснить как следствие движения лекарственного вещества по водной фазе, заполняющей сформированную систему пор и, следовательно, в этой ситуации мы должны наблюдать высокую скорость высвобождения, а кристаллиты не препятствуют движению лекарственного соединения. Действительно, высокая скорость высвобождения (так называемый “взрывной” эффект) на начальном этапе выхода лекарства и последующая фаза линейного высвобождения не противоречат высказанному нами предположению.

Более детально влияние химического строения лекарственного вещества и молекулярной массы полимера на контролируемое высвобождение было продемонстрировано в работе [30]. Микросферы диаметра 100-300 мкм, полученные из ПОБ с различной молекулярной массой (65, 135 и 450 кДа), были загружены пролекарством 5-фтор-2’ дезоксиуридином (ФДУ). В зависимости от природы замещаемого в эфирной группе радикала (пропианата, бутирата или пентаноата) его гидрофильность (растворимость в воде) меняется от 70 мг/мл для самого ФДУ до 0,1 мг/мл для бутирил-ФДУ. Таким образом, в работе показана возможность регуляции скорости доставки лекарственного вещества путём смещения гидрофильно-гидрофобного баланса в последовательности пропионил-ФДУ > бутирил-ФДУ > пентаноил-ФДУ. Помимо этого, здесь же отмечалось влияние молекулярной массы ПОБ на контролируемое высвобождение. Выход лекарства из микросфер, полученных на основе относительно низкомолекулярного ПОБ (65 кДа), был для производных ФДУ существенно выше, чем для микросфер из высокомолекулярного ПОБ (135 и 450 кДа). Значение данной работы ценно еще и тем, что здесь показано ускоряющее влияние возрастания концентрации лекарственного вещества на скорость его высвобождения [30].

Фармакологическая активность лекарственного соединения в сочетании с биосовместимостью ПОБ достаточно подробно рассматривалась в работах [18, 30, 66, 73]. В них было показано, что имплантируемые плёнки данного биополимера, содержащие дипиридамол или индометацин вызывают достаточно умеренный отклик окружающих живых тканей. Воспалительный процесс наблюдается на ограниченном отрезке времени и токсичность минимальна [18]. Для микросфер, загруженных анальгетиком трамадолом, токсичность вообще не зарегистрирована. Использование микросфер с анальгетиком представляется весьма перспективным, поскольку в форме микрочастиц данный препарат оказывает обезболивающее действие в течение 21 часа, тогда как эквивалентная доза трамадола, введённая традиционным инъекционным способом, сохраняет эффект обезболивания только в течение 5 часов [73]. Аналогично, было показано отсутствие гибели животных лабораторных мышей

при внутрибрюшинном введении им микросфер из ПОБ (диаметром 30 мкм) с инкапсулированным противоопухолевым лекарственным веществом (ЛВ) паклитакселом (10% вес), в дозе 320 мг микросфер/кг или 32 мг ЛВ/кг. Внутрибрюшинное введение паклитаксела в традиционной лекарственной форме (Таксол®) в этой же дозе (32 мг ЛВ/кг) приводило к 100% гибели животных. Была показана эффективность биополимерных микросфер из ПОБ с инкапсулированными противоопухолевыми ЛВ: паклитакселом, этопозидом, дексаметазоном, хлорамбуцилом и дипиридамолом на культуре клеток рака молочной железы человека линии MCF-7. При использовании метода МТТ было показано, что при культивировании микросфер из ПОБ со всеми инкапсулированными лекарственными веществами (10% вес) в течение 48 ч. в концентрации 3 мг/мл (0,3 мг ЛВ/мл) с клетками линии MCF-7 происходило значительное ингибирование пролиферации клеток. Выживаемость клеток составляла 4% (микросферы с хлорамбуцилом), 34% (микросферы с паклитакселом), 55% (микросферы с этопозидом), 60% (микросферы с дексаметазоном), 60% (микросферы с дипиридамолом) по сравнению с контролем [34].

Об использовании микросфер ПОБ в качестве эмболизирующей системы с последующими гистопатологическими исследованиями сообщается в работе [66]. Сопоставление почечных ангиограмм, полученных до и после эмболизации, и аналогичных гистологических наблюдений показало высокую эффективность применения данного объекта как хемоэмболизирующего агента, т.е. матрицы, способной, осуществлять эмболизацию кровеносных сосудов и десорбировать лекарственное вещество в область эмболизации одновременно.

Создание биополимерных систем для пролонгированного высвобождения биологически активных белков и нуклеиновых кислот на основе биоразлагаемых полимеров – относительно новая и активно развивающаяся область фармакологии. Так, были созданы системы на основе матриц и микрокапсул из ПОБ с инкапсулированными бычьим сывороточным альбумином (БСА) и ферментом пероксидазой хрена (ПХ). Эти системы обладают способностью пролонгированного высвобождения БСА и ПХ в течение 7-10 дней [76]. К сожалению, больше таких систем на основе ПОБ в литературе нам найти не удалось. Однако, существуют подобные системы на основе сополимеров ПОБ [77].

### **3. БИОПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ КОМПОЗИТОВ ПОБ С ДРУГИМИ БИОПОЛИМЕРАМИ И МАТЕРИАЛАМИ.**

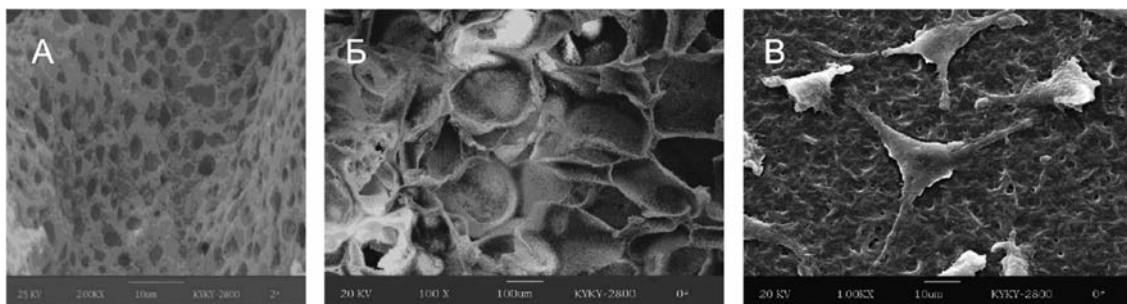
Композиты ПОБ с другими биополимерами стали активно конструировать сразу после обнаружения возможности и перспектив его применения в медицине. В основном создание композитов ПОБ проводилось с целью изменения его механических свойств (преимущественно, для увеличения пластичности), увеличения гидрофильности полимера и увеличения скорости его биодegradации.

Наиболее простой из таких систем является композит бактериального высокомолекулярного (>100 кДа) ПОБ с химически синтезируемым аморфным низкомолекулярным (10 кДа) атактическим ПОБ (атПОБ). Smitz и соавт. получили и исследовали *in vitro* и *in vivo* композиты ПОБ с атПОБ и медицинские изделия на их основе. Полученные композиты обладали большей эластичностью и большей скоростью биодegradации. Так, если модуль эластичности и степень удлинения на разрыв у бактериального ПОБ составляли, соответственно, 3350 МПа и 1,5%, то у композита, состоящего из ПОБ и атПОБ в равных частях, эти показатели составляли 660 МПа и 10,9%. При изучении скорости гидролитической деструкции ПОБ и данного композита было показано, что, если у бактериального ПОБ падение массы образца и молекулярной массы полимера составляли <1% и 64%, соответственно, то у композита – 12% и 93%. Авторы объясняют эти различия значительным снижением общей кристалличности композита (с 70% у ПОБ до 40% у композита) и увеличением в нем количества аморфных областей [9, 10].

## ПОЛИ-3-ОКСИБУТИРАТ И БИОПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

Наибольшее количество работ посвящено разработке и изучению композитов ПОб с другими наиболее распространенными биоразлагаемыми полимерами – полилактидами и полигликолидами [78, 79]. При создании этих композитов также в ряде случаев использовали атПОб. Так, полученный композит ПМК с атПОб имел меньшую кристалличность, улучшенные механические свойства и большую скорость биodeградации [78]. Были получены и исследованы композиты бактериального ПОб с ПМК и показано, что они имеют улучшенные механические свойства [80].

Развитие работ по биосинтезу разнообразных сополимеров ПОб, которые обладают изменёнными механическими, адсорбционными и биологическими свойствами, привело к созданию композитов различных сополимеров ПОб с гомополимером ПОб. Такими примерами являются композит ПОб с сополимером ПОб с 3-оксигексаноатом и композит ПОб с сополимером ПОб с 4-оксибутиратом. Было показано, что подложки для тканевой инженерии, изготовленные из нитей нанометровых размеров (50-500 нм толщиной), обладают улучшенными механическими свойствами, большей скоростью биоразложения и лучшей биосовместимостью по сравнению с такими же подложками на основе ПМК [81]. Лучшая адгезия, формирование внеклеточного матрикса и рост культур клеток (фибробластов, хондроцитов, остеобластов) на подложках и 3D-каркасах из композитов ПОб с его сополимером с 3-оксигексаноатом (рис. 3) по сравнению с ПОб был продемонстрирован китайскими исследователями [35, 38, 82].



**Рисунок 3.**

Композиты ПОб, используемые в качестве 3D-каркасов для тканевой инженерии. **А** - 3D-каркас на основе композита ПОб с гидроксиапатитом, **Б** - 3D-каркас на основе композита ПОб с его сополимером с 3-оксигексаноатом, **В** - фибробласты мыши линии L929, культивируемые на 3D-каркасе на основе композита ПОб с его сополимером с 3-оксигексаноатом (адаптировано из [38, 82]).

Создание композита ПОб с гидрофильным полимером, поливиниловым спиртом, позволило регулировать проницаемость для воды этого материала путём изменения содержания в композите поливинилового спирта от 0 до 20% (вес/вес) [83].

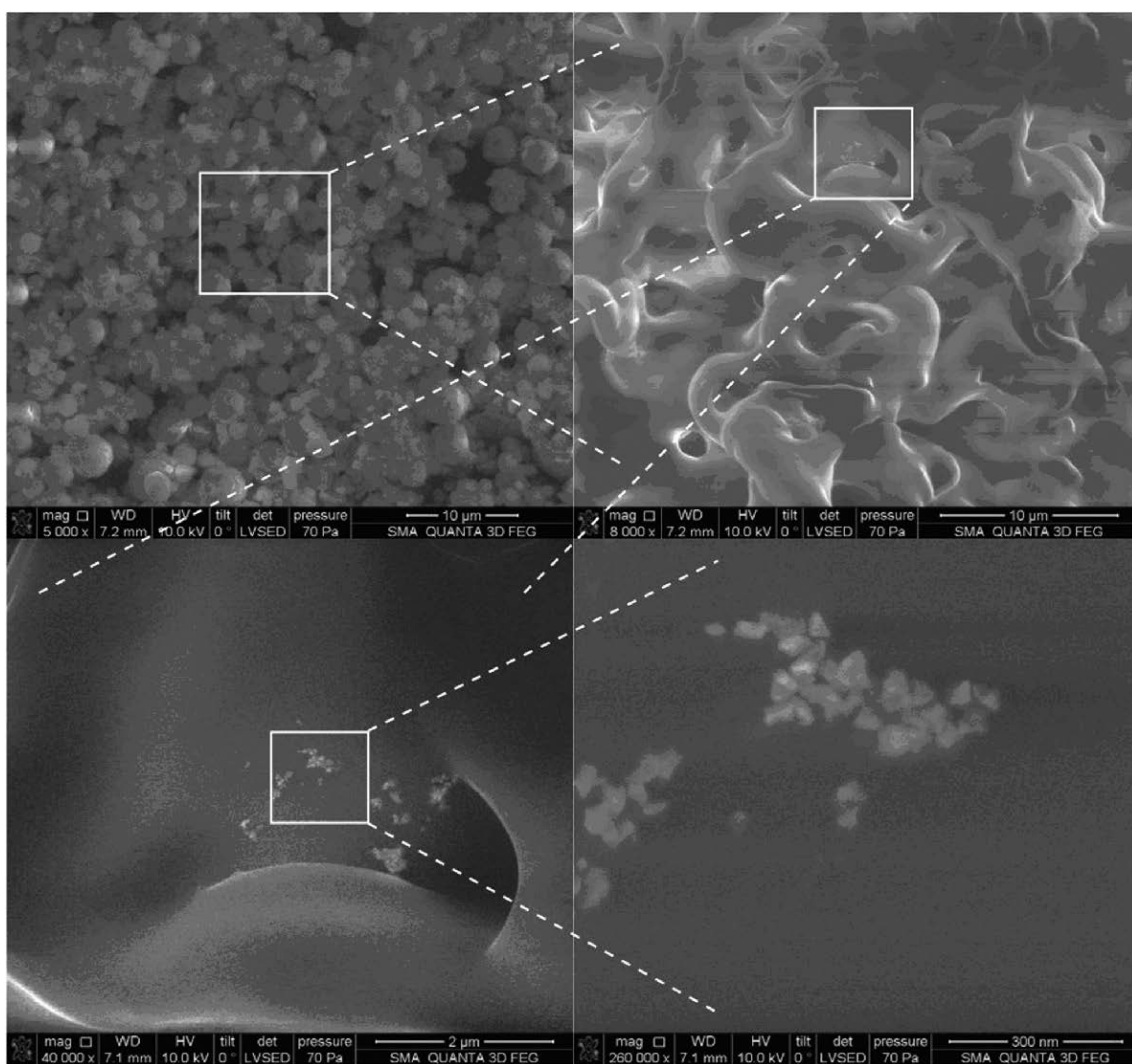
Помимо атПОб, сополимеров ПОб и ПМК, ряд других полимеров были использованы для создания композитов с ПОб: поли(р-диоксанон) [84], поли(ε-капролактон) [79], поливиниловый спирт, полиэтилен, полиамид [83], ацетат бутират целлюлозы [85], коллаген и даже пищевые белки сои [86]. Таким образом, создание композитов ПОб значительно расширяет возможности применения биополимерных систем на основе ПОб.

#### **4. БИОПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ НАНОКОМПОЗИТОВ ПОБ С НЕОРГАНИЧЕСКИМИ НАНОЧАСТИЦАМИ.**

Создание нанокompозитов полимеров с неорганическими наночастицами является новым перспективным направлением в полимерной науке и технологии. Введение неорганических наночастиц в полимерную матрицу позволяет направленно изменить широкий спектр физико-химических и биологических свойств биополимеров: механические свойства, термические свойства, химическую стабильность, проницаемость для жидкостей и газов, свойства поверхности, биосовместимость и биологическую активность. Кроме того, наночастицы могут придать полимерному материалу принципиально новые свойства, например, магнитные свойства или электропроводимость. Для создания нанокompозитов с полимерами используют следующие наночастицы: наночастицы глины (монтмориллонит), гидроксиапатита, оксида кремния, благородных металлов (золота, серебра), оксидов металлов (оксида титана, оксида железа, оксида алюминия и др.), углеродных нанотрубок и фуллеренов. Примерами подобных систем являются нанокompозиты полилактоидов и полигликолидов с наночастицами золота [87] и оксида железа [88]. Биополимерные системы с неорганическими наночастицами не ограничиваются только нанокompозитами биополимеров с наночастицами. Возможно создание более сложных систем, например, на основе биополимерных микрокапсул с инкапсулированными неорганическими наночастицами [89]. В последние годы ПОБ также стал использоваться для создания биополимерных систем на основе нанокompозитов ПОБ с неорганическими наночастицами [5].

Одним из первых нанокompозитов на основе ПОБ был ПОБ с инкапсулированными наночастицами гидроксиапатита, монтмориллонита и биоактивного стекла. Введение наноразмерного гидроксиапатита в биополимер привело к улучшению его механических свойств, увеличению абсорбции воды и гидрофильности материала, увеличению скорости биодеградации. Кроме того, наночастицы гидроксиапатита придали ПОБ биологическую активность, способствуя ускорению регенеративных процессов при имплантации и замещении данным материалом кости [90]. Введение нанопластин монтмориллонита также привело к значительному улучшению механических свойств ПОБ, но понизило скорость биодеградации материала [91]. В работе Misra и соавт. было проведено сравнение биосовместимости нанокompозита ПОБ с наночастицами биоактивного стекла и обычного композита ПОБ с микрочастицами биоактивного стекла. Следует пояснить, что биоактивное стекло представляет собой минерал, состоящий из смеси фосфатов кальция и натрия с оксидом кремния, причем, составляющие его частицы могут быть как микрометрового, так и нанометрового размера. Этими исследователями было показано, что нанокompозит обладает лучшими механическими свойствами, лучше впитывает воду, имеет большую адсорбирующую способность для белка и клеток линии MG-63, что свидетельствует о лучшей биосовместимости и большей биоактивностью по сравнению с традиционным композитом [92]. В связи с этим необходимо упомянуть, что глины и гидроксиапатиты в виде микрочастиц и ранее активно использовались для создания композитов с ПОБ (рис. 3А) [93].

К сожалению, к настоящему времени использование наноматериалов для создания нанокompозитов с ПОБ практически исчерпывается отмеченными выше монтмориллонитом и гидроксиапатитом. Между тем, такие наночастицы как наночастицы оксида железа или золота могли бы придать материалам на основе ПОБ совершенно новые свойства. В связи с этим, нами были созданы биополимерные системы на основе ПОБ с наночастицами золота, оксида железа, оксида титана и фуллеренами. Одной из полученных нами систем является биополимерная система на основе микросфер из ПОБ с совместно инкапсулированными противоопухолевым лекарственным веществом, паклитакселем, и наночастицами золота. На серии фотографий с последовательно возрастающим увеличением (рис. 4) можно видеть наночастицы золота, инкапсулированные в полимерной матрице ПОБ микросфер [94].



**Рисунок 4.**

Наночастицы золота в полимерной матрице микросфер на основе ПОВ с инкапсулированным паклитакселом (сканирующая электронная микроскопия: показана серия фотографий с последовательно возрастающим увеличением, при большом увеличении биополимерные микросферы подвергались плавлению и в полимерной матрице проявлялись наночастицы золота) (адаптировано из [94]).

Перспективы использования этих систем связаны с тем, что неорганические наночастицы и в случае, если они будут оставаться в матрице полимера (или в микрокапсулах из ПОВ), и в случае их высвобождения в ходе биоразложения ПОВ смогут выполнять различные новые функции. Так, наночастицы золота могут быть диагностирующим агентом для биополимерной системы или при их высвобождении использоваться для фототермической терапии опухолей при облучении электромагнитными волнами. Наночастицы оксида титана при их высвобождении могут использоваться для фотодинамической терапии опухолей также при облучении электромагнитными волнами. Наночастицы оксида железа могут использоваться для направленной доставки микро- и наночастиц биополимерной системы и обнаружения этих частиц в различных тканях и органах, а при их высвобождении - для термической терапии опухолей

при воздействии переменного магнитного поля высокой частоты. При инкапсулировании в биополимер лекарственных веществ различного спектра действия совместно с неорганическими наночастицами создаётся возможность сочетания в одной биополимерной системе самых различных методов терапевтического действия и других типов функциональности: химиотерапию, физико-химические виды терапии (фототермическая, фотодинамическая, магнитотермическая), направленную доставку и диагностику.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного Контракта №02.512.12.2004 от 10 июня 2008 г. Федерального агентства по науке и инновациям РФ и государственного Контракта П2266 от 13 ноября 2009 г; 2429 от 19 ноября 2009 г и Б548 от 17 мая 2010 г Министерства образования и науки РФ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Chen G.Q., Wu Q.* (2005) *Biomaterials*, **26**(33), 6565-6578.
2. *Lenz R.W., Marchessault R.H.* (2005) *Biomacromolecules*, **6**(1), 1-8.
3. *Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A., Zaikov G.E.* (2008) *Polymers Res. J.*, **2**(2), 127-160.
4. *Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И.* (2006) Полиоксикалканоаты – биоразрушаемые полимеры для медицины (под ред. акад. В.И. Шумакова), 2-е изд., изд-во “Платина”, Красноярск.
5. *Rezwan K., Chen Q.Z., Blaker J.J., Vossaccini A.R.* (2006) *Biomaterials*, **27**(18), 3413–3431.
6. *Qu X.H., Wu Q., Zhang K.Y., Chen G.Q.* (2006) *Biomaterials*, **27**(19), 3540-3548.
7. *Abe H., Doi Y.* (2002) *Biomacromolecules*, **3**(1), 133-138.
8. *Renstad R., Karlsson S., Albertsson A.C.* (1999) *Polym. Degrad. Stab.*, **63**, 201-211.
9. *Freier T., Kunze C., Nischan C., Kramer S., Sternberg K., Sass M., Hopt U.T., Schmitz K.P.* (2002) *Biomaterials*, **23**(13), 2649-2657.
10. *Kunze C., Edgar Bernd H., Androsch R., Nischan C., Freier T., Kramer S., Kramp B., Schmitz K.P.* (2006) *Biomaterials*, **27**(2), 192-201.
11. *Gogolewski S., Jovanovic M., Perren S.M., Dillon J.G., Hughes M.K.* (1993) *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**(9), 1135-1148
12. *Hazari A., Johansson-Ruden G., Junemo-Bostrom K., Ljungberg C., Terenghi G., Green C., Wiberg M.* (1999) *J. Hand Surg. Eur. Vol.*, **24B**(3), 291–295.
13. *Miller N.D., Williams D.F.* (1987) *Biomaterials*, **8**(2), 129-137.
14. *Shishatskaya E.I., Volova T.G., Gordeev S.A., Puzyr A.P.* (2005) *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **16**(5), 643-657.
15. *Saito T., Tomita K., Juni K., Ooba K.* (1991) *Biomaterials*, **12**(3), 309-312.
16. *Федоров М.Б., Вихорева Г.А., Кильдеева Н.Р., Масликова А.Н., Бонарцева Г.А., Гальбрайт Л.С.* (2005) *Химические волокна*, **6**, 22-28.
17. *Ребров А.В., Дубинский В.А., Некрасов Ю.П., Бонарцева Г.А., Stamm M., Антипов Е.М.* (2002) *Высокомолекулярные соединения, сер.А*, **44**(2), 1-5.
18. *Bonartsev A.P., Myshkina V.L., Nikolaeva D.A., Furina E.K., Makhina T.A., Livshits V.A., Boskhomdzhev A.P., Ivanov E.A., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A.* (2007) in: *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology* (Ed: A. Míndez-Vilas), Formatex, Spain, **1**, 295-307.
19. *Kramp B., Bernd H.E., Schumacher W.A., Blynow M., Schmidt W., Kunze C., Behrend D., Schmitz K.P.* (2002) *Laryngorhinootologie*, **81**(5), 351-356.
20. *Кильдеева Н.Р., Вихорева Г.А., Гальбрайт Л.С., Миронов А.В., Бонарцева Г.А., Перминов П.А., Ромашова А.Н.* (2006) *Прикладная биохимия и микробиология*, **42**(6), 11-16.
21. *Malm T., Bowald S., Karacagil S., Bylock A., Busch C.* (1992) *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **26**(1), 9-14.

22. *Malm T., Bowald S., Bylock A., Saldeen T., Busch C.* (1992) *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **26**(1), 15–21.
23. *Malm T., Bowald S., Bylock A., Busch C., Saldeen T.* (1994) *Eur. Surg. Res.*, **26**, 298–308.
24. *Koyama N., Doi Y.* (1995) *Can. J. Microbiol.*, **41**(Suppl. 1), 316–322.
25. *Doi Y., Kanosawa Y., Kunioka M., Saito T.* (1990) *Macromolecules*, **23**, 26–31.
26. *Kurcok P., Kowalczyk M., Adamus G., Jedlinski Z., Lenz R.W.* (1995) *JMS-Pure Appl. Chem.*, **A32**, 875–880.
27. *Spyros A., Kimmich R., Briese B.H., Jendrossek D.* (1997) *Macromolecules*, **30**(26), 8218–8225.
28. *Bonartseva G.A., Myshkina V.L., Nikolaeva D.A., Kevbrina M.V., Kallistova A.Y., Gerasin V.A., Iordanskii A.L., Nozhevnikova A.N.* (2003) *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **109**(1-3), 285–301.
29. *Zhao K., Yang X., Chen G.Q., Chen J.C.J.* (2002) *Mater. Sci-Mater. M.*, **13**, 849–854.
30. *Kawaguchi T., Tsugane A., Higashide K., Endoh H., Hasegawa T., Kanno H., Seki T., Juni K., Fukushima S, Nakano M.* (1992) *J. Pharm. Sci.*, **87**(6), 508–512.
31. *Bostman O., Pihlajamaki H.* (2000) *Biomaterials*, **21**(24), 2615–2621.
32. *Doyle C., Tanner E.T., Bonfield W.* (1991) *Biomaterials*, **12**, 841–847.
33. *Lobler M., Sass M., Schmitz K.P., Hopt U.T.* (2003) *J. Biomed. Mater. Res.*, **61**, 165–167.
34. *Bonartsev A.P. et al.* (2010) *J. Clin. Hypertens.*, **12**, Suppl. 1, A27.
35. *Yang X., Zhao K., Chen G.Q.* (2002) *Biomaterials*, **23**(5), 1391–1397.
36. *Ostwald J., Dommerich S., Nischan C., Kramp B.* (2003) *Laryngorhinootologie*, **82**(10), 693–699.
37. *Wollenweber M., Domaschke H., Hanke T., Boxberger S., Schmack G., Gliesche K., Scharnweber D., Worch H.* (2006) *Tissue Eng.*, **12**(2), 345–359.
38. *Wang Y.-W., Yang F., Wu Q., Cheng Y.C., Yu P.H., Chen J., Chen G.-Q.* (2005) *Biomaterials*, **26**(8), 899–904.
39. *Pompe T., Keller K., Mothes G., Nitschke M., Teese M., Zimmermann R., Werner C.* (2007) *Biomaterials*, **28**(1), 28–37.
40. *Deng Y., Lin X.S., Zheng Z., Deng J.G., Chen J.C., Ma H., Chen G.-Q.* (2003) *Biomaterials*, **24**(23), 4273–4281.
41. *Qu X.-H., Wu Q., Liang J., Zou B., Chen G.-Q.* (2006) *Biomaterials*, **27**(15), 2944–2950.
42. *Shishatskaya E.I., Volova T.G. J.* (2004) *Mater. Sci-Mater. M.*, **15**, 915–923.
43. *Saad B., Ciardelli G., Matter S., Welti M., Uhlschmid G. K., Neuenschwander P., Suterl U.W.* (1996) *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 429–439.
44. *Nebe B., Forster C., Pommerenke H., Fulda G., Behrend D., Bernewski U., Schmitz K.P., Rychly J.* (2001) *Biomaterials*, **22**(17), 2425–2434.
45. *Fischer D., Li Y., Ahlemeyer B., Kriglstein J., Kissel T.* (2003) *Biomaterials*, **24**(7), 1121–1131.
46. *Boyan B.D., Hummert T.W., Dean D.D., Schwartz Z.* (1996) *Biomaterials*, **17**, 137–146.
47. *Cochran D., Simpson J., Weber H., Buser D.* (1994) *Int. J. Oral. Max. Impl.*, **9**, 289–297.
48. *Sevastianov V.I., Perova N.V., Shishatskaya E.I., Kalacheva G.S., Volova T.G.* (2003) *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **14**, 1029–1042.
49. *Müller H.M., Seebach D.* (1994) *Angew Chemie*, **32**, 477–502.
50. *Seebach D., Brunner A., Burger H.M., Schneider J., Reusch R.N.* (1994) *Eur. J. Biochem.*, **224**(2), 317–328.
51. *Reusch R.N., Bryant E.M., Henry D.N.* (2003) *Acta Diabetol.*, **40**(2), 91–94.
52. *Reusch R.N., Sparrow A.W., Gardiner J.* (1992) *Biochim. Biophys. Acta*, **1123**, 33–40.
53. *Larsen T., Nielsen N.I.* (2005) *J. Dairy Sci.*, **88**(6), 2004–2009.



54. *Reusch R.N., Huang R., Kosk-Kosicka D.* (1997) *FEBS Lett.*, **412**(3), 592-596
55. *Pavlov E., Zakharian E., Bladen C., Diao C.T.M., Grimbley C., Reusch R.N., French R.J.* (2005) *Biophys. J.*, **88**, 2614–2625.
56. *Theodorou M.C., Panagiotidis C.A., Panagiotidis C.H., Pantazaki A.A., Kyriakidis D.A.* (2006) *Biochim. Biophys. Acta.*, **1760**(6), 896-906.
57. *Agrawal C.M., Athanasiou K.A.* (1997) *J. Biomed. Mater. Res.*, **38**(2), 105-114.
58. *Ceonzo K., Gaynor A., Shaffer L., Kojima K., Vacanti C.A., Stahl G.L.* (2006) *Tissue Eng.*, **12**(2), 301-308.
59. *Chasin M., Langer R. (eds)* (1990) *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York.
60. *Jain R.A.* (2000) *Biomaterials*, **21**, 2475-2490.
61. *Gursel I., Hasirci V.* (1995) *J. Microencapsul.*, **12**(2), 185-193.
62. *Li J., Li X., Ni X., Wang X., Li H., Leong K.W.* (2006) *Biomaterials*, **27**(22), 4132–4140.
63. *Akhtar S., Pouton C.W., Notarianni L.J.* (1992) *Polymer*, **33**(1), 117-126.
64. *Korsatko W., Wabnegg B., Tillian H.M., Braunegg G., Lafferty R.M.* (1983) *Pharm. Ind.*, **45**, 1004-1007.
65. *Livshits V.A., Ivanov E.A., Bonartsev A.P., Boskhomdzhev A.P., Mahina T.K., Myshkina V.L., Voinova V.V., Iordanskii A.L., Bonartseva G.A.* (2008) *J. Clin. Hypertens.*, **10A**(5), A2.
66. *Kassab A.C., Piskin E., Bilgic S., Denkbaz E.B., Xu K.*, (1999) *J. Bioact. Compat. Polym.*, **14**, 291–303.
67. *Sendil D., Gursel I., Wise D.L., Hasirci V.* (1999) *J. Control. Release*, **59**, 207–217.
68. *Gursel I., Yagmurlu F., Korkusuz F., Hasirci V.* (2002) *J. Microencapsul.*, **19**, 153–164.
69. *Korkusuz F., Korkusuz P., Eksioglu F., Gursel I., Hasirci V.* (2001) *J. Biomed. Mater. Res.*, **55**(2), 217-228.
70. *Yagmurlu M.F., Korkusuz F., Gursel I., Korkusuz P., Ors U., Hasirci V.* (1999) *J. Biomed. Mater. Res.*, **46**, 494–503.
71. *Khang G., Kim S.W., Cho J.C., Rhee J.M., Yoon S.C., Lee H.B.* (2001) *Biomed. Mater. Eng.*, **11**, 89–103.
72. *Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Лучинина Е.С., Лившиц В.А., Босхомджиев А.П., Маркин В.С., Иорданский А.Л.* (2006) *Прикладная биохимия и микробиология*, **42**(6), 710-715.
73. *Salman M.A., Sahin A., Onur M.A., Oge K., Kassab A., Aypar U.* (2003) *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **47**, 1006-1012.
74. *Лившиц В.А., Бонарцев А.П., Иорданский А.Л., Иванов Е.А., Махина Т.А., Мышкина В.Л., Бонарцева Г.А.* (2009) *Высокомолекулярные соединения*, **51**(7), 1243-1251.
75. *Pouton C.W., Akhtar S.* (1996) *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **18**, 133–162.
76. *Ivanov E.A., Bonartsev A.P., Makhina T.A., Myshkina V.L., Bonartseva G.A.* (2008) *Book of abstracts of the 11th MipTec Conference, Oct 14-16, 2008, Basel, Switzerland*, p. 127.
77. *Yilgor P., Hasirci N., Hasirci V.* (2010) *J. Biomed. Mater. Res. A.*, **93**(2), 528-536.
78. *Kikkawa Y., Suzuki T., Kaneshato M., Doi Y., Abe H.* (2009) *Biomacromolecules*, **10**(4), 1013-1018.
79. *Vogel C., Wessel E., Siesler H.W.* (2008) *Biomacromolecules*, **9**(2), 523-527.
80. *Park J.W., Doi Y., Iwata T.* (2004) *Biomacromolecules*, **5**(4), 1557-1566.
81. *Li X.T., Zhang Y., Chen G.Q.* (2008) *Biomaterials*, **29**(27), 3720-3728.
82. *Zhao K., Deng Y., Chen G.Q.* (2003) *Biochem. Eng. J.*, **3727**, 1–9.
83. *Iordanskii A.L., Ol'khov A.A., Pankova Yu.N., Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Popov V.O.* (2006) in: *Fillers, Filled Polymers and Polymer Blends*, Willey-VCH, New-York, **233**, 108-116.
84. *Dias M., Antunes M.C., Santos A.R.Jr., Felisberti M.I.J.* (2008) *Mater. Sci. Mater. Med.*, **19**(12), 3535-3544.

## ПОЛИ-3-ОКСИБУТИРАТ И БИОПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

85. *Park J.W., Tanaka T., Doi Y., Iwata T.* (2005) *Macromol. Biosci.*, **5**(9), 840-852.
86. *Li M., Li Z.* (2007) *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, **24**(3), 607-611.
87. *Park H., Yang J., Seo S., Kim K., Suh J., Kim D., Haam S., Yoo K.H.* (2008) *Small*, **4**(2), 192-196.
88. *Butoescu N., Seemayer C.A., Foti M., Jordan O., Doelker E.* (2009) *Biomaterials*, **30**(9), 1772-1780.
89. *Okassa L.N., Marchais H., Douziech-Eyrolles L., Hervu K., Cohen-Jonathan S., Munnier E., Soucū M., Linassier C., Dubois P., Chourpa I.* (2007) *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **67**(1), 31-38.
90. *Tang C.Y., Chen D.Z., Yue T.M., Chan K.C., Tsui C.P., Yu P.H.F.* (2008) *Compos. Sci. Technol.*, **68**, 1927-1934.
91. *Zhang X., Lin G., Abou-Hussein R., Hassan M.K., Noda I., Mark J.E.* (2007) *Eur. Polym. J.*, **43**, 3128-3135.
92. *Misra S.K., Mohn D., Brunner T.J., Stark W.J., Philip S.E., Roy I., Salih V., Knowles J.C., Voccaccini A.R.* (2008) *Biomaterials*, **29**(12), 1750-1761.
93. *Misra S.K., Valappil S.P., Roy I., Voccaccini A.R.* (2006) *Biomacromolecules*, **7**(8), 2249-2258.
94. *Воинова В.В., Бонарцева Г.А., Надточенко В.А., Бонарцев А.П., Шайтан К.В.* (2009) Сборник тезисов Третьей международной конференции "Современные достижения бионаноскопии", 16-18 июня 2009 г., Москва, стр. 15.

Поступила: 24. 09. 2010.

## POLY(3-HYDROXYBUTYRATE) AND BIOPOLYMER SYSTEMS ON THE BASIS OF THIS POLYESTER

*A.P. Bonartzev<sup>1,2</sup>, G.A. Bonartzeva<sup>2</sup>, K.V. Shaitan<sup>1</sup>, M.P. Kirpichnikov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Vorobyevy gory, 1, bld. 12, Moscow, 119991 Russia;  
tel.: (495) 930-63-06; e-mail: ant\_bonar@mail.ru

<sup>2</sup>Bakh Institute of Biochemistry RAS, Moscow, Russia

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

**Key words:** biopolymer system, polyhydroxyalkanoates (PHA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), biodegradation, biocompatibility.