

Деструкция полимеров, ее роль в природе и современных медицинских технологиях

А.Ю.Билибин, И.М.Зорин

Санкт-Петербургский государственный университет, Химический факультет
198504 Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр., 26, факс (812)428–6939

Проанализированы литературные данные по деструкции природных и синтетических высокомолекулярных соединений в окружающей среде. Рассмотрено использование деструкции полимеров в новейших биомедицинских технологиях.

Библиография — 221 ссылка.

Оглавление

I. Введение	151
II. Общие представления о деструкции полимеров	151
III. Природные полимеры, дающие основной вклад в формирование биосферы	152
IV. Синтетические биодеструктируемые полимеры. Химическое строение и особенности получения	154
V. Деструкция природных и синтетических полимеров в окружающей среде	155
VI. Биомедицинские технологии, основанные на процессах деструкции полимеров	156
VII. Заключение	162

I. Введение

Деструкция полимеров является одним из глобальных процессов, протекающих в биосфере Земли, и оказывает огромное влияние на ее формирование и на деятельность человека. В природе деструкция полимеров является фактором, определяющим материальный баланс в биосфере. По оценкам¹ ежегодно на Земле в результате фотосинтеза производится как минимум 10^{15} кг самого распространенного растительного полимера — целлюлозы. Многократно трансформируясь в процессах катаболизма–анаболизма, целлюлоза превращается в другие продукты. В итоге значительная часть образующейся целлюлозы подвергается деструкции с формированием низкомолекулярных (в основном газообразных) соединений, а часть остается в самых верхних слоях земной коры, внося основной вклад в формирование почвенного слоя и частично минерализуясь.

Учитывая роль полимерных материалов в развитии материальной и духовной культуры человечества, можно утверждать, что деструкция полимеров существенно влияет на этот процесс. Полимерные материалы являются основой культуры одежды, строительства, судостроения и, самое главное, записи, воспроизводства и хранения информации (бумага и

книгопечатание, кино- и магнитные пленки и др.). Деструкция полимеров, из которых человек изготавливает необходимые для жизни изделия, ограничивает срок их службы. Поэтому с древних времен человек, даже не понимая сути этого процесса, рассматривал его как неизбежное зло и предпринимал усилия для его предотвращения или замедления. Недаром одним из первых направлений науки о полимерах стало изучение деструкции и стабилизации полимеров. Однако за последние десятилетия были сделаны открытия, позволяющие использовать процессы деструкции полимеров в современных технологиях.

За последнее столетие экологическое равновесие, сформировавшееся на протяжении миллионов лет, было в значительной степени нарушено из-за превращения человеком природных веществ (нефти, газа, угля) в новые, незнакомые природе материалы, такие как тефлон, полистирол, полипропилен. В природе не существует эффективных механизмов деструкции этих полимеров, поэтому их масса на Земле постоянно увеличивается, угрожая серьезными и непредсказуемыми изменениями окружающей среды. В связи с постоянно растущими объемами производства синтетических полимерных материалов перед человечеством встает проблема сохранения глобального равновесия (проблема устойчивого развития).

В настоящем обзоре обсуждаются работы, посвященные изучению деструкции натуральных и синтетических полимеров в окружающей среде, а также использованию этого процесса в современных технологиях.

II. Общие представления о деструкции полимеров

Полимерные материалы по сравнению с другими веществами (металлами, минералами и т.д.) гораздо быстрее изменяют свои свойства, утрачивая прочность и эластичность,

А.Ю.Билибин. Доктор химических наук, профессор, декан Химического факультета СПбГУ, заведующий кафедрой химии высокомолекулярных соединений. Телефон: (812)428–6840, e-mail: alex_bilibin@mail.ru

И.М.Зорин. Кандидат химических наук, старший преподаватель того же факультета. Телефон: (812)428–4075, e-mail: ivan_zorin@mail.ru
Область научных интересов авторов: химия высокомолекулярных соединений, синтез полимеров, тканевая инженерия.

вплоть до самопроизвольного разрушения изделия даже в отсутствие внешних сил. Причиной такого поведения полимерных материалов является деструкция составляющих их полимеров.

Процессы деструкции полимеров (т.е. разрыва химических связей основной цепи макромолекул) классифицируют по двум признакам: по механизму разрушения цепи и по типу энергии, вызывающей деструкцию. По механизму разрушения цепи выделяют цепные процессы (деполимеризацию), при которых от активного конца макромолекулы, возникшего за счет энергетических факторов, последовательно отщепляются молекулы мономеров. Другой механизм разрушения цепи осуществляется по закону случая, когда под действием энергетических факторов рвутся химические связи, наиболее напряженные в силу флуктуационных причин.²

Практически все виды энергии способны вызывать деструкцию полимеров. Различают деструкцию термическую, радиационно-химическую (фотохимическую), химическую (гидролиз, аммонолиз, окисление), механохимическую и др. Чаще всего деструкция протекает при одновременном действии целого ряда факторов, и не всегда можно выделить вклад каждого из них в отдельности. Один из основных видов деструкции полимеров — биологическая деструкция, т.е. деструкция, протекающая при воздействии на полимерное вещество различных ферментов. В более широком смысле под биодеструкцией (биodeградацией) полимеров понимают деструкцию, протекающую под воздействием факторов окружающей среды (воды, почвы, биологических сред организма и др.). Многие синтетические полимеры, особенно карбоцепные (содержащие в основной цепи только атомы углерода), не подвержены биодеструкции и могут сохраняться в окружающей среде многие годы. Напротив, биополимеры (природные полимеры и их синтетические аналоги) претерпевают биологическую деструкцию, превращаясь в низкомолекулярные соединения.

Важной характеристикой процесса деструкции является его скорость. Однако оценить истинное значение константы скорости такой химической реакции удастся крайне редко и только в модельных, строго определенных условиях. В реальных условиях из-за большого числа факторов, влияющих на деструкцию, чаще всего приходится пользоваться косвенными методами оценки скорости течения процесса в целом.

Можно выделить несколько методов, наиболее широко используемых для оценки скорости деструкции.²

1) Определение изменения массы и линейных размеров образцов. При оценке степени и скорости деструкции этим методом определяется убыль массы за единицу времени. В том случае, когда площадь поверхности известна, из этих данных легко подсчитать убыль массы с единицы площади за единицу времени и оценить соответствующие константы скорости. Аналогичным образом могут быть определены и размерные характеристики образцов.

2) Определение изменения средней молекулярной массы и молекулярно-массового распределения полимера, из которого изготовлены образцы. В этом случае определяются молекулярные характеристики исходного образца (как правило, методом гель-проникающей хроматографии), а затем через определенные промежутки времени — образца, подвергшегося деструкции. Неоднородность деструкции по объему образца затрудняет интерпретацию результатов.

3) Определение изменения концентрации продуктов деструкции. При использовании такого подхода определяются самые разные характеристики (суммарный объем выделившихся газообразных соединений, концентрация выделившегося мономера или продуктов деструкции конкретного полимерного материала, изменение pH). Как пра-

вило, этот метод дает надежные результаты при полной деструкции исследуемого образца.

4) Определение изменения концентрации инклюдированных в образец низкомолекулярных продуктов. Наиболее надежными «метками» в таких случаях являются красители и вещества, содержащие радиоактивные изотопы, однако во многих практических случаях используют и лекарственные вещества.

5) Определение скорости изменения механических характеристик деградируемых изделий. Как правило, эти исследования проводятся для пленок или волокон.

6) Определение скорости изменения температурных характеристик полимера, из которого изготовлено исследуемое изделие (температур плавления и стеклования).

Перечисленные методы не являются абсолютными, а их результаты зачастую сильно зависят от условий проведения эксперимента. Поэтому сопоставление информации, полученной разными исследовательскими группами с использованием того или иного метода, не всегда корректно. Чтобы сделать результаты исследований сопоставимыми, необходима стандартизация методов исследования деструкции полимеров.

Наиболее надежную информацию о скорости процесса дают методы определения изменения молекулярной массы или концентрации продуктов деструкции образцов. По этим характеристикам можно оценить среднюю степень деструкции образца в целом. Однако в силу гетерогенной природы процесса следует учитывать соотношение поверхности и объема в каждом конкретном образце.

III. Природные полимеры, дающие основной вклад в формирование биосферы

В природе биополимеры представлены несколькими основными классами, различающимися типом химических связей в основных цепях. Это углеводороды (каучук, гуттаперча), углеводы (целлюлоза, крахмал, хитин и др.), белки, нуклеиновые кислоты, алифатические полиэфиры, полифенолы (лигнин).

Структурообразующие полимеры растений и животных составляют основную массу ежегодно синтезируемых на Земле органических высокомолекулярных веществ. Структурная функция биополимеров позволяет живому существу (от бактерий до высших организмов) иметь определенную форму, которую оно может менять в соответствии с ситуацией. В растениях структурообразующую функцию выполняют полисахариды, прежде всего целлюлоза. В животных организмах такую роль играют и полисахариды (хитин — экзоскелет беспозвоночных), и белки (коллаген, кератин — основные структурообразующие белки позвоночных). Процессы биохимических превращений этих полимеров определяют формирование биосферы.

1. Полисахариды

Целлюлоза (поли-1,4-β-D-глюкопираноза) составляет основную часть массы водорослей, стеблей трав и кустарников, стволов деревьев. Биосинтез целлюлозы является, видимо, одним из самых древних биохимических процессов на Земле. Сравнительно недавно было обнаружено, что цианобактерии (сине-зеленые водоросли) — одна из древнейших форм жизни на Земле — способны синтезировать целлюлозу.^{3,4} Есть данные,⁵ что целлюлозу производят и некоторые животные. Интересно, что, находясь в основании многочисленных цепей питания высших животных, целлюлоза не перерабатывается в их организмах из-за отсутствия соответствующих ферментов — целлюлаз. В организме травоядных ее первич-

ную деструкцию до усвояемых олиго- и моносахаридов производят симбиотические микроорганизмы.⁶

С химической точки зрения деструкция целлюлозы представляет собой гидролиз полисахаридов до олиго- и моносахаридов. Реально в природных процессах эта реакция протекает главным образом при участии фермента целлюлазы.

Изучение деструкции целлюлозы имеет особое значение по ряду причин.

— Целлюлоза в силу масштабов ее производства в природе является основным материальным фактором формирования почв и месторождений полезных ископаемых (угля, горючих сланцев; вопрос о происхождении месторождений нефти до сих пор остается дискуссионным); этими проблемами занимается междисциплинарная наука биогеохимия.

— Дошедшие до нас древние изделия из целлюлозных материалов (ткани, древесины) представляют огромный интерес для археохимии — науки, возникшей на стыке археологии, истории, химии, микробиологии, микологии и ряда других наук.

— Целлюлоза является основой бумаги. В связи с этим исследования деструкции целлюлозы ведутся в двух направлениях: 1) разработка методов сохранения, защиты, реставрации бумаги и других изделий; 2) изучение скорости и механизмов деструкции целлюлозы, в частности бумаги, в различных внешних условиях (компост, почва, речная и морская вода и т.д.).

— Чрезвычайно важна термическая деструкция целлюлозы, сопровождающаяся воспламенением продуктов деструкции. Исследованиями этих процессов занимаются термохимия и разделы химии, изучающие понижение горючести целлюлозных материалов.

Из других полисахаридов следует упомянуть структурные изомеры целлюлозы — поли- α -D-глюкопиранозы: крахмал, гликоген и амилозу. Они синтезируются в организмах растений и животных как резервные источники углерода и энергии и легко гидролизуются соответствующими ферментами. Наибольший интерес в этой группе биополимеров представляет крахмал; с 1990-х гг. он широко используется для создания биodeградируемых полимерных материалов на основе смесей с полиэтиленом, полипропиленом и другими многотоннажными синтетическими полимерами, не деградирующими в природе.

Особое место в ряду полисахаридов занимает хитин (поли(N-ацетил-1,4- β -D-глюкозамин)). Хитин встречается в небольших количествах в грибах и некоторых водорослях. Основная его масса в биосфере сосредоточена во внешних скелетах беспозвоночных, главным образом членистоногих. По подсчетам⁷ общая масса хитина в океанах составляет $1.5 \cdot 10^{12}$ кг. Его ежегодное производство только мелкими океаническими рачками (крилем) превышает 10^8 кг. При переработке криля образуется огромное количество хитин-содержащих отходов, которые в последнее время рассматриваются как ценное сырье для производства большого числа химических продуктов.⁸

Для медицинских целей из производных хитина наибольший интерес представляет продукт с частично гидролизованной ацетамидными группами — хитозан. Хитозан — один из немногих биополимеров, содержащих группы основного характера. Это определяет его способность к образованию интерполиэлектронных комплексов с отрицательно заряженными биомакромолекулами. Вопросы биосовместимости, биodeградации и практического использования хитина и хитозана подробно рассмотрены в работе⁹.

2. Белки и полипептиды

В эту группу входят как природные полимеры (коллаген, фиброин), так и синтетические полипептиды на основе одной или нескольких аминокислот.

Коллаген в организмах млекопитающих составляет до 30% белковой массы. Он представляет собой белок внеклеточного матрикса, в состав которого входят в основном глицин, пролин и гидроксипролин; отдельные полипептидные цепи образуют спиральные структуры, состоящие из трех цепей, которые объединяются в более сложные микрофибриллы. В организме коллаген выполняет структурную функцию, составляя основу соединительной ткани, хрящей, стенок сосудов. Кроме того, он является основным белковым компонентом костной ткани. В зависимости от типа ткани, в которой он присутствует, и от ее функционального назначения выделяют более 10 типов коллагена.

3. Полигидроксикалканаты

Полимеры этой группы встречаются в природе в виде органелл некоторых грибов и бактериальных клеток, для которых они служат резервным источником энергии и углерода.¹⁰ Первым в 1927 г. был открыт поли(3-гидроксibuтират) (ПГБ). Как материал он похож по свойствам на такие синтетические термопласты, как полиэтилен или полипропилен, но в отличие от них разлагается в биологических средах с образованием нетоксичных продуктов. Это свойство привлекло внимание исследователей к ПГБ и его структурным аналогам как к перспективным биodeградируемым пластикам медицинского назначения. Кроме того, эти полимеры интересны как способные к деградации в природе упаковочные материалы. Сам ПГБ представляет собой весьма хрупкий материал, однако его механические свойства можно существенно улучшить сополимеризацией с другими мономерами, например 4-гидроксивалериановой кислотой.^{11–14} В настоящее время компания Zeneca Bio Products микробиологическим синтезом с использованием широко распространенных в почве бактерий *Alcaligenes eutrophus* производит как ПГБ, так и сополимер 3-гидроксимасляной и 4-гидроксивалериановой кислот (ПГБВ) под торговой маркой BIOPOL. Если цена ПГБ в 1980 г. составляла ~2000 долларов США за 1 кг, то уже к 1995 г. она снизилась до 10 долларов за 1 кг (цена обычных термопластов типа полиэтилена ~1 доллар за 1 кг).¹⁵

В последние годы активно исследуются возможности синтеза природных полигидроксикалканатов с использованием трансгенных растений. Первое сообщение о таком синтезе с помощью трансгенного растения семейства крестоцветных *Arabidopsis thaliana* было опубликовано в 1992 г.¹⁶ По расчетам цена природных полигидроксикалканатов может вскоре сравниться с ценой таких многотоннажных продуктов, как сахар или крахмал.

Деструкция ПГБ и ПГБВ протекает в организмах при действии внутриклеточных и внеклеточных ферментов (деполимераз), в результате чего образуются усваиваемые клетками гидроксимасляная и гидроксивалериановая кислоты. Их дальнейшие превращения в аэробных условиях завершаются образованием воды и диоксида углерода. В анаэробных условиях образуется еще и метан. Подробно вопросы метаболизма в организмах, производящих полигидроксикалканаты, и перспективы их биотехнологического производства рассмотрены в работах^{17–19}.

В последние годы обострились проблемы, связанные с загрязнением окружающей среды синтетическими полимерами и с ростом цен на нефтяное сырье, которое рано или поздно будет исчерпано. В связи с этим особое внимание уделяется производству материалов на основе либо обра-

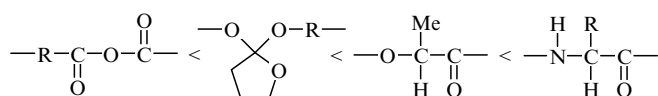
зующихся в природе полимеров, либо полимеров, получаемых из природного возобновляемого сырья. Это могут быть традиционные натуральные полимерные материалы (древесина, хлопок, шелк, шерсть, кожа и др.) и их аналоги или совершенно новые полимерные материалы, производимые по природным принципам с помощью генетически измененных микроорганизмов.²⁰ Пока такие материалы существенно дороже синтетических полимеров. Кроме того, исследования в этом направлении сталкиваются с определенным сопротивлением нефтяных компаний, поставляющих сырье для производства синтетических полимерных материалов.

4. Полифенолы

Важнейший представитель полимеров этого класса — лигнин. Наряду с целлюлозой он является компонентом древесины; в мягких породах древесины его содержание может достигать 50%. Этот аморфный нетоксичный полимер широко доступен как побочный продукт при производстве бумаги, однако рынок его весьма ограничен,²¹ а избыток используется в качестве топлива. Макромолекулы лигнина имеют довольно сложную структуру. Основным мономерным звеном лигнина в мягких породах древесины является 2-метокси-4-пропилфенол (гваякол), а в твердых — 1,5-диметокси-4-пропилфенол (сирингол). В окружающей среде лигнин довольно быстро подвергается деструкции с образованием низкомолекулярных фенолов. Его рассматривают как весьма перспективный материал для получения биодеструктируемых смесей с полиолефинами.

IV. Синтетические биодеструктируемые полимеры. Химическое строение и особенности получения

Область химии высокомолекулярных соединений, связанная с синтезом и использованием биодеструктируемых полимеров, стремительно развивается в последние десятилетия. Как правило, деструктируемыми химическими связями являются сложноэфирные и амидные связи, которые могут подвергаться гидролитическому расщеплению как в биотических, так и в абиотических условиях. В качестве легко разрушаемых связей используют и связи других типов, например ангидридные. Ниже показаны соответствующие группировки в порядке увеличения их устойчивости к гидролизу.



Открытие бактериальных полигидроксиалканоев стимулировало работы по поиску и синтезу новых полимеров этого класса.²² Наиболее известными и широко распространенными синтетическими полигидроксиалканоевыми являются полимеры гликолевой и молочной кислот — полигликолиды и полилактиды соответственно. Высокомолекулярные образцы этих полимеров были впервые получены в 1950-х гг.²³ Обычно их синтезируют ионной полимеризацией в расплаве мономера с использованием металлоорганических катализаторов, например октаоата олова.^{24–26} Свойства получающихся полимеров сильно зависят от природы катализатора,^{27,28} поэтому поиск новых эффективных катализаторов является важным направлением исследования в области синтеза биodeградируемых полигидроксиалканоев.^{29–40}

В табл. 1 представлены различные полигидроксиалканоевы, которые были получены химическим путем.²²

Полигликолид представляет собой кристаллический полимер с температурой плавления 225–230°C.⁴¹ Его период

Таблица 1. Основные синтетические полигидроксиалканоевы.

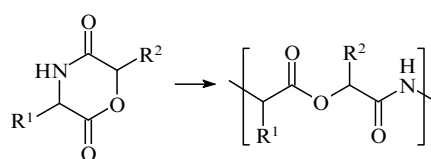
Название	Структура
Поли(оксиметилкарбонил) (полигликолид, полигликолевая кислота)	
Поли(оксипропиленкарбонил) (полилактид, полимолочная кислота)	
Поли(оксиметилэтиленкарбонил) (поли(1,4-диоксанон))	
Поли(оксипентаметиленкарбонил) (поли(6-капролактон))	

полуразпада составляет от 60 до 90 сут в зависимости от формы и размеров образца, а также условий деградации.^{42–49}

Полилактид (в отличие от полигликолида) может иметь разное строение и, соответственно, свойства. Наличие в молочной кислоте хирального атома углерода определяет возможность существования двух стереоизомеров (D и L), поэтому цепи полилактида могут состоять из звеньев D-изомера, L-изомера или рацемической смеси двух изомеров (D,L). Поли-D-лактид и поли-L-лактид представляют собой кристаллические полимеры. Поли-D,L-лактид — аморфный полимер, и его свойства существенно зависят от микроструктуры цепей, а именно от характера распределения D- и L-звеньев.^{50–54} Распределение может варьироваться от случайного до распределения с высокой степенью блочности стереомерных звеньев. От этого сильно зависят физические (кристаллизруемость) и химические (скорость деструкции) свойства полимера.⁵⁵

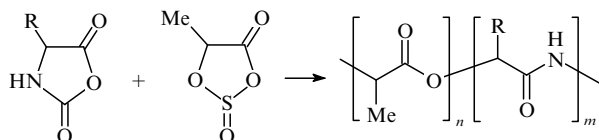
Полигликолид и полилактиды являются своего рода базовыми полимерами для целого семейства родственных полимеров, гидролиз которых протекает по связи —O—C(O)—. Одна из групп этого семейства — полигидроксиалканоевы с длинным боковым алкильным заместителем при α-углеродном атоме.^{56–67} Другая важная группа — линейные ω-полиэфиры, из которых с практической точки зрения наиболее интересен поли(6-капролактон).^{68–73}

Наряду с полиэфирами, содержащими только сложноэфирную гидролизующую группу, все большее значение приобретают полимеры с другими функциональными группами в основной цепи, например простыми эфирными (получающимися при полимеризации диоксанонов).^{74–78} Такие полимеры обладают большей гидрофильностью по сравнению с полигидроксиалканоевыми. Весьма интересны полимеры, в цепи которых чередуются сложноэфирные и амидные связи. Они могут быть получены полимеризацией морфолин-2,5-дионов.^{79–83} По сути эти соединения представляют собой альтернантные сополимеры α-гидрокси- и α-аминокислот. Они обладают повышенной гидрофильностью и, кроме того, позволяют вводить в полимер боковые функциональные группы, способные к полимераналогичным превращениям.



Синтез таких полимеров весьма сложен и трудоемок, поэтому обычно получают сополимеры лактида с соответствующими морфолиндинами.^{84–91}

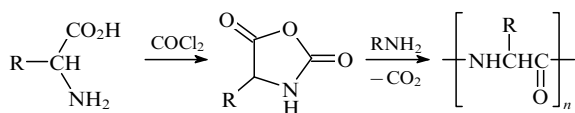
Интересный и перспективный подход к синтезу сополимеров гидроксид- и аминокислот предложен группой Денга.⁹² Он основан на сополимеризации ангидридов *N*-карбокси-аминокислот и ангидросульфитов α -гидроксикислот.



Варьированием химической структуры полимеров удается существенным образом изменять их физические и химические свойства, в том числе скорость деструкции. Показано, что последняя сильно зависит от природы мономеров. Так, полиэфиры на основе щавелевой кислоты имеют максимальные скорости деструкции: в слабощелочной среде (в насыщенном растворе бикарбоната натрия) они полностью разлагаются за несколько часов.^{93–95} Очень быстро претерпевают гидролитическую деструкцию полиангидриды,^{94–104} которые могут быть получены поликонденсацией алифатических дикарбоновых кислот в присутствии уксусного ангидрида¹⁰⁵ или полимеризацией циклических ангидридов.^{106, 107} Главным недостатком как полиоксалатов, так и полиангидридов является выделение в процессе деструкции абиогенных продуктов.

Другой тип биodeградируемых полимеров — полиамиды, к которым относятся синтетические аналоги белков — поли- α -аминокислоты (полипептиды). Скорость их деградации в биологических средах значительно меньше скорости деградации аналогичных по структуре полиэфиров. Как правило, для деструкции полиамидов необходимо присутствие в среде соответствующих протеаз.^{108–112}

Полипептиды получают различными методами; наиболее изучена полимеризация ангидридов *N*-карбокси- α -аминокислот.



Сравнительно недавно были разработаны методы полимеризации этих мономеров, приводящие к живущим полимерам, что позволило получать полипептиды с очень узким молекулярно-массовым распределением.^{113, 114}

Аминокислотные звенья в синтетических полимерах на основе природных аминокислот могут быть соединены в цепь как по α -положению, так и по другим положениям. Более того, для формирования цепи могут быть использованы не только амино- и карбоксильные группы, но и другие функциональные группировки (например, гидроксильные группы серина, треонина или тирозина). Это позволяет создавать полимеры с заданным комплексом свойств.¹¹⁵

V. Деструкция природных и синтетических полимеров в окружающей среде

Исследования деструкции природных и синтетических полимеров в окружающей среде можно условно разделить на несколько направлений.

— «Археохимические» исследования сохранившихся с древних времен полимерных изделий. Как правило, объектами служат археологические находки. Так, в работе¹¹⁶ описаны результаты изучения образцов древесины, извлечен-

ных из захоронений в Египте, возраст которых достигает 6000 лет. Эти результаты сопоставлены с результатами исследований других древних образцов, найденных в разных частях света. Основное внимание уделено зависимости воздействия на образцы штаммов грибов и микроорганизмов от условий конкретной местности (влажность, тип почв и др.).

— «Натурные» исследования деструкции полимеров в почве, морской и речной воде, в компосте. Обычно такие исследования имеют региональное значение, так как факторы, вызывающие деструкцию полимеров, могут быть различными в разных регионах. Объектами в подобных работах служат газетная бумага, натуральные и синтетические упаковочные материалы.^{117–122}

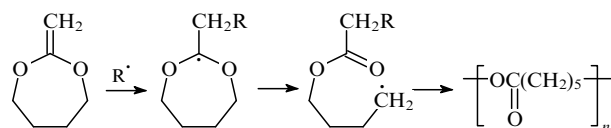
— Лабораторные исследования, в которых моделируется воздействие на исследуемые объекты одного или нескольких поддающихся количественному описанию факторов, определяющих деструкцию полимеров в природе (света, кислорода, воды, определенных штаммов микроорганизмов и др.).^{123–125}

Особое место занимают исследования деструкции полимеров *in vivo*.

В настоящее время во многих странах развернуты работы по созданию синтетических полимерных материалов, деструкция которых в окружающей среде протекает с высокой скоростью и не сопровождается выделением значительных количеств вредных веществ. Одно из ключевых направлений этих работ нацелено на увеличение скорости деструкции материалов на основе карбоцепных полимеров (полиэтилена, полипропилена, поливинилхлорида), которые вносят наибольший вклад в загрязнение окружающей среды, поскольку не претерпевают деструкции под действием ферментов микроорганизмов или грибов, очень медленно подвергаются окислительной и фотохимической деструкции. Особую опасность для почвы представляет полиэтилен. По оценкам авторов работы¹²⁰, для полной деструкции в почве пленки из полиэтилена низкой плотности толщиной 60 мкм потребуется 300 лет! Основные механизмы деструкции такого материала — окислительная или фотоокислительная деструкция, сопровождающаяся появлением в цепи гидроксильных групп и двойных связей, что было доказано методом ИК-спектроскопии. Увеличение гидрофильности пленок создает условия для их атаки микроорганизмами.

Основные пути увеличения скорости деструкции полиэтилена и родственных ему полимеров сводятся к введению в структуру цепи звеньев, чувствительных к действию деструктирующих агентов, путем сополимеризации основного мономера с небольшой добавкой «деструктируемого» сомономера или к созданию композиционных биодеструктируемых материалов на основе смесей карбоцепного полимера с природными биodeградируемыми полимерами, например крахмалом.

Одним из перспективных деструктируемых сомономеров является 2-метилен-1,3-диоксепан, который легко подвергается гомо- и сополимеризации в различных условиях. В результате его внедрения в полимерную цепь полиэтилена¹²⁶ или других виниловых полимеров¹²⁷ образуются мономерные звенья, содержащие алифатическую сложноэфирную связь, по которой макромолекула сополимера претерпевает гидролитическую деструкцию.



Однако большая часть исследований связана с получением смесей карбоцепных полимеров с биодеструктируемыми природными или синтетическими полимерами. Среди

природных полимеров, используемых как добавки к полиэтилену или полипропилену, лидирующее положение занимает крахмал. При смешении крахмала с полиэтиленом в определенных соотношениях и условиях удастся создать термопластичные полимерные материалы, изделия из которых лишь незначительно уступают по механическим характеристикам изделиям из чистого полимера, но разлагаются в окружающей среде в десятки раз быстрее.¹¹⁹ В Италии создано семейство подобных материалов под общим торговым названием «Mater-Bi».¹²⁸ Значительный интерес к созданию такого рода материалов проявляется в южных странах с развитым производством крахмала различного происхождения, например рисового крахмала.¹²⁹ В ряде случаев для улучшения совместимости гидрофобных полиолефинов с гидрофильными полисахаридами последние подвергают химическому модифицированию для повышения их гидрофобности.¹³⁰

Принцип создания деформируемых композиционных полимерных материалов реализован и для других комбинаций полимеров: поливиниловый спирт – крахмал,¹³¹ поликапролактон – лигнин.¹³² Достоинствами рассмотренного подхода являются относительная простота, невысокая стоимость и возможность использования многотоннажных базовых полимеров и недорогих деформируемых добавок (крахмал, лигнин). Недостаток состоит в снижении механических характеристик изделий, обусловленном в основном ограниченной совместимостью компонентов.

Еще одно перспективное направление в создании безопасных для окружающей среды полимерных материалов связано с разработкой полимеров, изделия из которых сохраняют механическую прочность на протяжении периода их использования, а затем претерпевают быструю деформацию, не сопровождающуюся выделением вредных продуктов. По функциональному назначению это прежде всего упаковочные материалы. Наибольший интерес представляют рассмотренные выше алифатические полиэфиры как синтетического, так и микробиологического происхождения. Такие полимеры могут быть использованы в чистом виде в однокомпонентных системах и в качестве деформируемого компонента в смесях с многотоннажными полимерами.

VI. Биомедицинские технологии, основанные на процессах деформации полимеров

Природные полимеры (целлюлозные и шелковые волокна) используются в медицине со времени ее возникновения, главным образом в качестве шовных и перевязочных материалов, что обусловлено их прочностью, гибкостью и эластичностью, а также высокой способностью впитывать влагу. Появление новых полимерных материалов (натуральный каучук и гуттаперча) способствовало созданию новых изделий для медицины. Открытие макромолекулярной природы полимеров и последовавшее за этим стремительное развитие синтетических полимеров привело к еще более тесному взаимодействию этих областей знания. Медициной были востребованы и биодеградируемые полимеры. За последние десятилетия множество принципиально новых биомедицинских технологий разработано на основе процессов деформации полимеров в водных физиологических средах.

Используемые в медицине деформируемые полимерные материалы различаются по фазовому состоянию образующих их полимеров (растворы, гели, твердые тела), по форме (одномерные — волокна и трубки, двумерные — пленки, ткани, трехмерные — объемные изделия иногда весьма сложной формы), а также по скоростям деформации в биологических средах. В настоящем разделе рассмотрены три направления исследований: создание деформируемых шовных и перевязочных материалов, разработка

биодеформируемых полимеров для направленной доставки лекарственных средств и использование процессов деформации в тканевой инженерии.

1. Шовные, крепежные и перевязочные биодеформируемые полимерные материалы

Проблема «саморассасывающихся» шовных материалов существует столько же, сколько существует хирургия. Если удаление швов после заживления наружных ран не связано со значительными трудностями, то при внутриполостных операциях эта процедура требует повторного хирургического вмешательства.

Традиционно в качестве перевязочных средств применялись материалы из целлюлозных волокон, что определяется их хорошей способностью впитывать влагу. В качестве шовных материалов использовались и используются нити на основе целлюлозы и натурального шелка. Они не вызывают реакции отторжения, но рассасываются в организме за время, многократно превышающее время, необходимое для восстановления тканей. Поэтому медики давно искали им замену в виде саморассасывающихся ниток. Используемый для этих целей кетгут (жилка из оболочек кишечника молодняка крупного рогатого скота) сейчас во многих странах запрещен из-за проблемы «коровьего бешенства».

В настоящее время в качестве шовных материалов при внутриполостных операциях предлагаются волокна и нити из полилактида, полигликолида и их сополимеров. Данные полимеры легко превращаются в волокна экструзией при температурах ниже температуры их термической деформации, что обеспечивает отсутствие в экструдате нежелательных продуктов деформации. Время полного разложения этих материалов в организме можно контролировать составом сополимеров. Такие шовные материалы выпускаются рядом европейских фирм.¹³³ Эти изделия изготавливаются в виде монофиламентных или полифиламентных нитей. Каждый тип имеет свои достоинства и недостатки. Монофиламентные нити имеют более гладкую поверхность и легче подвергаются стерилизации. Их недостатком является повышенная жесткость, что создает определенные неудобства при операции. Полифиламентные нити очень удобны в использовании, но менее гладкая поверхность может вызывать осложнения и не обеспечивает высокой стерильности.^{133–138} В России хирургическая нить на основе биодеградируемых полимеров (вайкрил, дексон) производится в основном из импортного сырья.

Серьезной проблемой восстановительной хирургии при переломах костей является использование изделий для соединения и скрепления обломков. Металлические (титановые) скобы, штифты и шурупы удобны при операциях, но их удаление после сращения костей требует дополнительного хирургического вмешательства. Поэтому считается допустимым оставлять эти изделия в организме пациента. Со временем они обрастают слоем соединительной ткани и перестают восприниматься организмом как чужеродные тела. Однако различие в деформационных характеристиках материала кости и титана может создавать значительные неудобства для пациента. Кроме того, из-за перераспределения нагрузки главным образом на металлический элемент возрастает опасность развития остеопороза.

Ряд фирм производит изделия из полилактида для скрепления обломков костей. Подбор химической структуры полимера позволяет сделать время деформации этих изделий соизмеримым со скоростью сращения костей (несколько недель или месяцев). Как правило, для их производства используют поли-L-лактид — полимер с регулярной структурой, имеющий высокую степень кристалличности. Эта же регулярная кристаллическая структура снижает коэффи-

циенты диффузии деструктирующих агентов внутрь изделий, что делает последние более устойчивыми по сравнению с изделиями, изготовленными из аморфных материалов. Очень важно постоянство размеров крепежных изделий из полимерных материалов на первых стадиях срастивания костей, т.е. эти материалы не должны набухать в биологических жидкостях.¹³⁹

2. Биодеструктируемые полимеры для направленной доставки лекарственных средств в организме

Проблема лекарственных форм — одна из важнейших в современной фармакологии. При попадании в организм, особенно при пероральном приеме, лекарства подвергаются воздействию весьма активных биологических сред, содержащих ферменты. При этом происходит частичная или полная инактивация лекарственного вещества до того, как оно попадет в тонкий кишечник, где всасывается в кровь. Поэтому приходится значительно увеличивать дозу, что повышает риск побочных эффектов. Прямое введение в кровяное русло также не всегда эффективно, так как в крови действуют механизмы защиты организма от чужеродных веществ, какими воспринимаются лекарства. Поэтому действие лекарственных средств, вводимых таким путем, весьма непродолжительно (рис. 1).

Идея использования полимеров для модификации лекарственных средств родилась в 1950-х гг. Первые опыты в этом направлении связаны с химической иммобилизацией молекул биологически активных веществ на макромолекулах

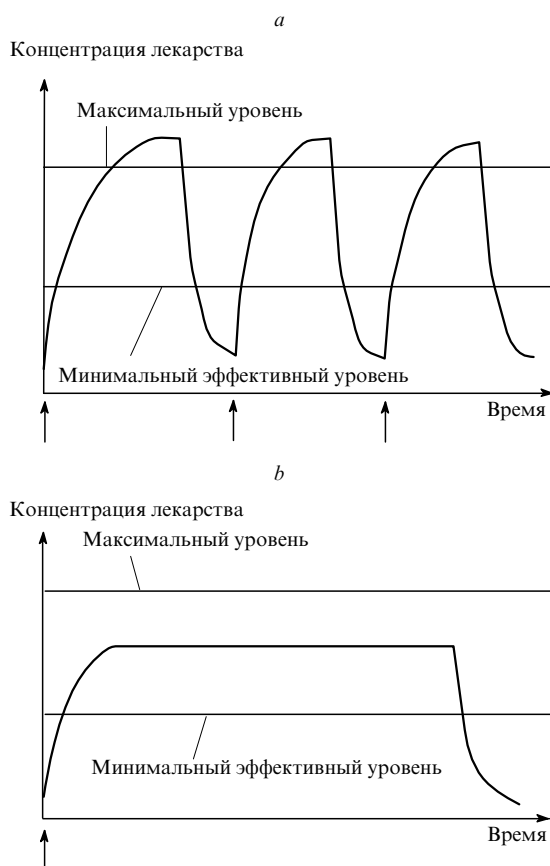


Рис. 1. Зависимости концентрации лекарства в организме от времени при введении в чистом виде (а) и инклюдированного в микрогранулы из биодegradуемого полимера (б). Стрелками отмечены моменты введения лекарства.

полимеров-носителей.¹⁴⁰ Таким способом старались предотвратить инактивацию вводимых лекарственных средств в организме, особенно при пероральном приеме, и пролонгировать их действие. Работы по совершенствованию функционирования лекарственных веществ в организме ведутся по двум основным взаимосвязанным направлениям: обеспечение постоянного уровня концентрации лекарственного вещества в организме в целом в течение достаточно длительного времени и доставка лекарственного средства без его инактивации к пострадавшим клеткам, тканям или органам с последующим выделением активного вещества в заданной области организма (targeted drug delivery).

В настоящее время разработаны различные подходы для достижения этих целей, в том числе используют термо- и pH-чувствительные гидрогели¹⁴¹ и биодegradуемые полимеры. Ниже рассмотрены химические и физико-химические аспекты создания лекарственных форм на основе биодegradуемых полимеров для направленной доставки активного вещества. Основной принцип создания таких форм состоит в инклюдировании лекарственных средств в матрицу биодegradуемого полимера и введении полученной композиции в организм. По мере дегradации полимера выделяется активное вещество, которое вступает во взаимодействие с организмом. Очевидно, что ключевым требованием является неизменность лекарственного средства при изготовлении такого рода композиций.

Одними из самых простых форм такого типа являются дегradуемые пленки или пластинки макроскопических размеров, в объеме которых более или менее равномерно диспергировано лекарственное средство. Такие изделия имплантируются в область пораженной ткани или органа и играют роль «депо», из которого лекарственное средство постоянно поступает в малых контролируемых дозах по мере дегradации полимерной матрицы.

Способы изготовления подобных изделий зависят от физико-химических свойств компонентов. Если лекарство и полимер имеют общий растворитель, например дихлорметан, то из совместного раствора компонентов изготавливаются пленки необходимой толщины и нарезаются на пластинки или стержни. Если компоненты не имеют общего растворителя, то, как правило, изготавливается их тонкодиспергированная механическая смесь, которая затем может быть переработана в пленки, пластины или стержни термпрессованием. Если же лекарственное средство при нагревании теряет свою активность, то в диспергированную смесь компонентов добавляют инертный растворитель, в результате чего получается густая паста, высушиванием которой удается получить пластины композита, содержащего дегradуемый полимер с лекарственным средством. Таким способом были получены¹⁴² комбинации антибиотиков (сульперазона или дуоцида) с сополимером 3- и 4-гидроксимасляной кислот для лечения остеомиелита.

Более сложным процессом изготовления композиций биодegradуемых полимеров и лекарственных средств является микрокапсулирование. Обычно его осуществляют эмульгированием раствора дегradуемого полимера в воде, содержащей ПАВ или стабилизатор, например частично гидролизированный поливинилацетат. В этих технологиях также имеет значение наличие у полимера и лекарственного средства общего растворителя. Если таковой имеется, то раствор полимера и лекарственного средства в этом растворителе (например, дихлорметане) эмульгируют в воде в присутствии ПАВ (эмульсия типа «масло в воде»). Это достигается интенсивным перемешиванием раствора или использованием ультразвука. При незначительном нагревании растворитель из капель эмульсии испаряется, в результате получается суспензия микрогранул, размеры которых зависят от скорости перемешивания, концентрации ПАВ и

других факторов. Обычно их размеры находятся в диапазоне 10–60 мкм. Такие гранулы представляют собой гомогенные системы с равномерно распределенным по объему лекарственным средством.

Лангер с соавт.¹⁴³ таким способом получил микрогранулы из сополимеров молочной кислоты с лизином, содержащих боковые полипептидные цепи, привитые по NH_2 -группам лизина. В качестве модельного инкапсулируемого соединения авторы использовали родамин В. Такие сополимеры представляют значительный интерес, поскольку наличие боковых функциональных групп аминокислот в привитых полипептидных цепях наряду с инклюдированием функционального вещества позволяет прививать его (или другое вещество) ковалентными связями к поверхности микрогранул, а также связывать за счет электростатических взаимодействий.

Ситуация оказывается более сложной, когда лекарство растворяется в воде, а полимер — в малополярном растворителе. В этих случаях для получения микрогранул используют метод двойной эмульсии («вода в масле» в воде). На первой стадии такого процесса формируют эмульсию водного раствора лекарственного средства в растворе полимера в малополярном растворителе («вода в масле»), которую на второй стадии при интенсивном перемешивании и воздействии ультразвука выливают в водный раствор ПАВ (рис. 2). В результате получается двойная эмульсия («вода в масле» в воде). Последней стадией является удаление малополярного растворителя и солидификация микрогранул, содержащих инклюдированные микрокапли водного раствора лекарственного средства. Это достигается либо испарением растворителя при непрерывном перемешивании, либо добавлением осадителя полимера. Затем микрогранулы можно отфильтровать или выделить центрифугированием. При необходимости воду можно удалить лиофильной сушкой замороженных гранул. Полученный продукт пред-

ставляет собой микрогетерогенную систему с инклюдированным лекарственным средством (в форме водного раствора или в чистом виде) в объеме деградируемого полимера. При эрозии поверхности таких гранул происходит высвобождение лекарственного средства и поступление его в организм.

Особенности технологического процесса приготовления микрогранул на основе сополимера D,L-лактида и гликолида методом двойной эмульсии подробно изучены в работе¹⁴⁴. В качестве инклюдированного вещества был использован маннит- ^{14}C ; его содержание в гранулах и скорость высвобождения при деструкции полимера определяли измерением радиоактивности.

Разработаны и более сложные технологии получения микрогранул с инклюдированными лекарствами. По технологии ProLease[®] (см.¹⁴⁵) раствор полимера в дихлорметане с растворенными или диспергированными в нем добавками подвергается воздействию ультразвука в сосуде с жидким азотом, при этом на дне сосуда находится замороженный этиловый спирт — осадитель для полимера. По мере повышения температуры спирт плавится и извлекает растворитель из гранул. Таким способом были получены¹⁴⁶ микрогранулы полилактида, содержащие гормон роста человека, и изучена их деградация, сопровождающаяся выделением гормона, *in vitro* и *in vivo*.

Следующим шагом в миниатюризации гранул деградируемых полимеров явилось создание наночастиц с инклюдированными лекарственными препаратами. Такие технологии основаны на формировании мицелл дифильных блок-сополимеров, один из блоков которых способен к биодеструкции. Иммунизация липофильных лекарственных веществ достигается их солюбилизацией в ядрах мицелл. При этом структура таких мицелл может быть зафиксирована полимеризацией функциональных групп, локализованных либо в ядре мицеллы, либо на ее поверхности. Катаока с соавт.^{147, 148} опубликовал серию работ по полимерным мицеллам, сшитым в ядре. Одним из первых результатов по «поверхностно сшитым» мицеллам является публикация Вули.¹⁴⁹ Мицеллярные «нанорезервуары» для доставки лекарственных средств подробно обсуждаются в обзорах^{150, 151}.

3. Использование биодеструктируемых полимеров в тканевой инженерии

Тканевая инженерия — это новое, быстро развивающееся направление медицины и биологии, которое связано с разработкой методов выращивания фрагментов тканей или органов, поврежденных в результате болезни или несчастного случая, из собственных клеток пациента с целью дальнейшей имплантации выращенных тканей в его организм. Естественно, что проблема иммунной совместимости в этой ситуации перестает быть критической. Данный подход был развит американским хирургом Ваканти в содружестве с химиком Лангером в 1980-х гг. Первые публикации появились в начале 1990-х гг.^{152, 153}

В последнее время клеточная терапия применяется достаточно широко при лечении тяжелых заболеваний, связанных с повреждением тканей внутренних органов, включая инфаркт миокарда. Обычно пациенту вводится суспензия живых клеток соответствующей ткани, которые самостоятельно находят свое место и способствуют быстрому заживлению поврежденной ткани. Однако такой подход не всегда эффективен; кроме того, он требует использования большого избытка клеточной культуры.

В предложенном Лангером и Ваканти подходе клеточная культура соответствующей ткани высевается на специальную пористую полимерную матрицу — скаффолд (scaffold — строительные леса), — изготовленную из биодеструктируе-

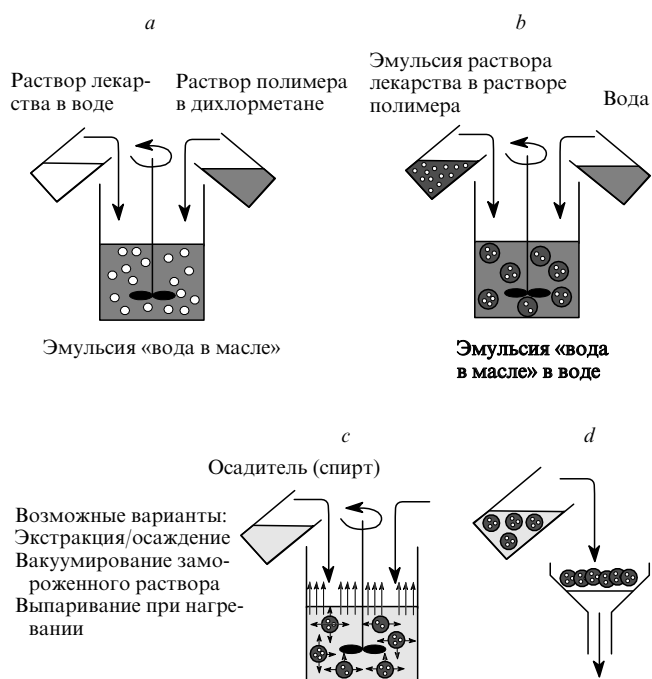


Рис. 2. Схема получения наполненных лекарством полимерных микрогранул.

а — введение лекарства в полимер; б — формирование дисперсии полимера; в — удаление органического растворителя; д — выделение полученных микрогранул.

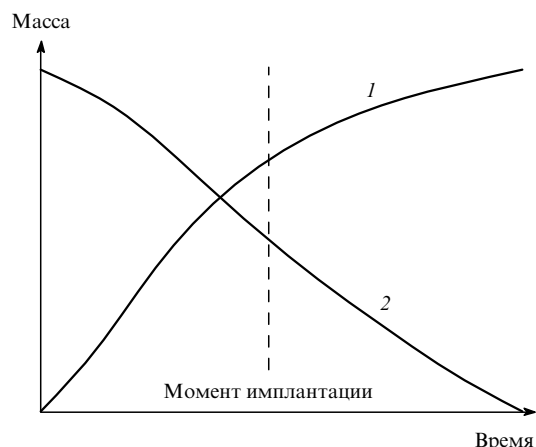


Рис. 3. Зависимости от времени массы интегрированной культивируемой ткани (1) и массы полимерного материала скаффолда (2).

мого полимера. После адсорбции на внутренней поверхности пор скаффолда клетки начинают размножаться, постепенно сливаясь в интегрированную ткань. Скаффолд, находясь в биологической среде, постепенно разрушается (рис. 3). Спустя некоторое время вместо засеянного клетками пористого полимерного тела формируется фрагмент интегрированной ткани, имеющий такую же форму, как и исходный скаффолд, причем эта ткань не является чужеродной для организма пациента.

В настоящее время на уровень клинической реализации уже вышли работы по инженерии мышечной, костной и соединительной тканей.^{154–159} В стадии исследования находятся работы по созданию кожи,^{160,161} нервных тканей,^{162–165} ткани пародонта,^{166,167} различных тканей глазного яблока, в том числе хрусталика.^{168–170} Естественно, что создание ткани каждого типа имеет свою специфику и требует оригинальных подходов. За годы, прошедшие с первой публикации, появились тысячи работ, связанных с исследованиями в области тканевой инженерии (см., например,^{171–187}). Проблемы полимерных материалов в тканевой инженерии по состоянию на 2000 г. рассмотрены в обзорах^{188,189}.

Успех развития области зависит от решения целого комплекса разноплановых проблем. В настоящем обзоре кратко рассмотрены основные проблемы, связанные с деградируемыми полимерами для тканевой инженерии (для создания скаффолдов) и их взаимодействием с клеточным материалом:

- химическая природа полимера;
- типы полимерных скаффолдов, технологии их изготовления;
- влияние химических, энергетических и морфологических параметров поверхности полимера на поведение клеток по отношению к этой поверхности;
- взаимодействие клеток с полимерной поверхностью скаффолда и принципы модифицирования данной поверхности для улучшения этого взаимодействия.

а. Химическая природа полимера для изготовления скаффолда

Полимеры, используемые для изготовления скаффолдов, должны удовлетворять ряду требований:

- 1) они не должны быть токсичными и вызывать реакции отторжения, т.е. должны обладать биологической совместимостью с тканями организма;

- 2) скорость их деструкции должна определенным образом коррелировать со скоростью формирования интегрированной ткани;

- 3) продукты деструкции не должны быть токсичными; более того, желательно, чтобы эти продукты могли служить питательными веществами для клеток растущей ткани;

- 4) химическая структура полимера должна обеспечивать максимально благоприятные для клеток характеристики поверхности скаффолда.

Этим требованиям соответствует целый ряд природных и синтетических биodeградируемых полимеров. Из природных следует выделить коллагены разных типов, хитозан, гиалуроновая кислота, крахмал и ряд других полисахаридов. Коллаген по своей природе был бы идеальным материалом для скаффолдов, так как он является белком матрикса, который живая клетка формирует при посеве на чужеродную поверхность. Однако физико-химические свойства коллагена не всегда сочетаются с технологическими особенностями изготовления скаффолдов. Кроме того, скорость его деструкции в организме зачастую оказывается слишком низкой для решения многих конкретных задач тканевой инженерии. Хитозан является продуктом полного или частичного дезацетилирования хитина. Его физико-химические свойства определяются степенью дезацетилирования, что позволяет регулировать их для решения конкретных задач;^{9,190} поэтому хитозан и его производные являются весьма перспективными полимерами для изготовления скаффолдов.^{191–195}

Однако основные работы по созданию скаффолдов связаны с синтетическими биodeструктурируемыми полимерами, главным образом полигидроксикарбонатами и родственными им материалами. Базовыми полимерами для данных целей служат поли-D,L-лактид, поли-L-лактид и сополимеры на их основе. Эти полимеры наиболее изучены с точки зрения их синтеза, деструкции и поведения *in vivo*. В большинстве развитых стран разрешено использование полилактидов для изготовления изделий медицинского назначения. Достоинством этих полимеров является отсутствие токсичности как самих полимеров, так и продуктов их деструкции.

Скорость деструкции поли-D,L-лактида отвечает требованиям, предъявляемым к полимерным материалам для изготовления скаффолдов. Эти материалы легко перерабатываются формованием из расплава или из растворов в органических растворителях.¹⁹⁶ Широкий диапазон свойств, которые могут иметь сополимеры на основе лактида, позволяет создавать различные макромолекулярные конструкции с использованием этого мономера.

В работе¹⁹⁷ описано целое семейство новых сополимеров на основе полилактида. Это депсипептиды с боковыми группами, несущими ионогенные группировки; гребнеобразные и разветвленные полилактиды; полилактиды, привитые к цепям полисахаридов. Привитые сополимеры полилактида с декстраном (основная цепь) описаны в работе¹⁹⁸.

б. Типы полимерных скаффолдов, технологии их изготовления

Одна из ключевых проблем в создании фрагмента ткани или органа связана со структурой полимерного скаффолда, используемого в качестве биodeградируемой матрицы для посева на нем клеток требуемого типа. Как правило, это двух- или трехмерные объекты, содержащие систему взаимосвязанных пор определенных размеров и конфигурации. Это могут быть истинно пористые тела типа пен или губок либо квазипористые тела из тканых или прессованных нетканых материалов на основе волокон различного диаметра, полученных из биodeградируемых полимеров. Для изготовления скаффолдов второго типа используются также современные технологии, например многослойное нанесение расплавленного волокна с помощью специального программируемого

устройства (Fusion Deposition Modelling). Подходы к формированию таких скаффолдов детально описаны в обзоре¹⁵⁵.

Основной интерес представляют технологии изготовления истинно пористых скаффолдов, т.е. таких систем, в которых клетки связываются с полимером не на наружной поверхности волокна или диска, а на внутренней поверхности пор. Губки — это пористые системы с высокой степенью взаимосвязанности пор, в отличие от пен, в которых поры практически изолированы друг от друга. Для целей тканевой инженерии наиболее подходящими являются системы типа губок, причем оптимально бимодальное распределение пор по размеру: крупные, достигающие ≥ 100 мкм в диаметре, и мелкие (десятки и сотни нанометров). На внутренней поверхности крупных пор происходит собственно присоединение клеток к поверхности полимера, их размножение (пролиферация) с последующей интеграцией в ткань. Через систему мелких пор циркулирует биологическая жидкость, за счет чего к клеткам поступают питательные вещества и осуществляется отвод продуктов метаболизма. Важной характеристикой скаффолдов является степень пористости, т.е. доля объема пор по отношению к общему объему изделия. Эта характеристика непосредственно связана с механическими свойствами скаффолда, в том числе способностью сохранять форму в течение времени, необходимого для формирования интегрированной ткани. В этой ситуации важно соблюсти баланс между требованиями механической прочности и устойчивости к внешним воздействиям, с одной стороны, и минимальным содержанием структурообразующего полимера в общем объеме скаффолда, с другой. В табл. 2 перечислены основные способы изготовления пористых скаффолдов и указаны их характеристики.^{155, 199}

Новый подход, основанный на использовании смесей двух несовместимых полимеров с последующей селективной деградацией одного из компонентов для формирования пористых структур, был предложен⁹⁵ авторами настоящего обзора. Суть его заключается в следующем:

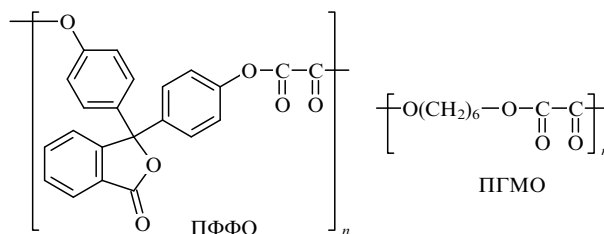
1) Два полимера, один из которых формирует матрицу, а второй является порообразователем, должны обладать существенно различными скоростями деградации (разница 1–2 порядка).

2) Полимеры должны подвергаться фазовому разделению в растворе или расплаве с формированием двухфазно-непрерывной системы.

3) Сформированная гетерогенная структура фиксируется осаждением полимера в осадитель или охлаждением расплава.

4) Порообразующий полимер селективно извлекается.

Принципиальная возможность применения такого подхода была показана на примере смесей полилактида (ПЛА) и полиэфира щавелевой кислоты (поли(фенолфталеиноксалата), ПФФО и поли(гексаметиленоксалата), ПГМО), имеющих высокие скорости деградации в щелочных средах.



Методом осаждения гетерогенной смеси полимеров из раствора с последующим прессованием и деградационным вымыванием полиэфира были получены пористые диски из полилактида с пористостью около 90%.²⁰⁰ На микрофотографиях приведены общий вид пористого диска по данным оптической микроскопии (рис. 4) и его микроструктура по данным электронной микроскопии (рис. 5).

Пористые пленки были получены из расплава и из раствора (методом полива) с последующим деградационным вымыванием (рис. 6).²⁰¹ Аналогичный подход к формированию пористых структур недавно предложен группами Фейвиса^{202, 203} и Лангера.²⁰⁴

Весьма важное значение имеет характер внутренней поверхности пор скаффолда, включая ее рельеф, свободную поверхностную энергию, заряд, наличие функциональных групп, баланс гидрофобности–гидрофильности.

в. Взаимодействие клеток с полимерной поверхностью скаффолда

Взаимодействие живых клеток с поверхностью полимера является серьезной проблемой во многих областях биологии и медицины, в частности при хранении донорской крови, протезировании органов и тканей и др. Однако наиболее существенную роль взаимодействие клеток, предназначен-

Таблица 2. Основные способы изготовления полимерных скаффолдов.

Способ изготовления	Средний размер пор, мкм	Степень пористости, %	Особенности структуры
Вспенивание газами	0.1 – 1000	—	Открытые и закрытые изотропные поры
Фазовое разделение в системе полимер – растворитель, вызванное изменением температуры, с последующим удалением растворителя (лиофильной сушкой или экстракцией)	< 200	97	Открытые изотропные поры
Формирование эмульсии типа «вода в масле» с последующим замораживанием и лиофильным удалением воды	< 200	97	То же
Создание механических смесей полимера и отфракционированных кристаллов соли с последующим вымыванием последних водой	< 100	85	Закрытые и открытые поры, имеющие форму частиц порога (кубическую в случае кристаллов NaCl)
Формирование системы пор по трехмерному шаблону с последующим его удалением	45 – 150	60	Открытые поры любой предварительно заданной формы
Фазовое разделение двух несовместимых полимеров с последующим удалением одного из них селективным растворением или разложением	200 – 300	80 – 90	Открытые поры

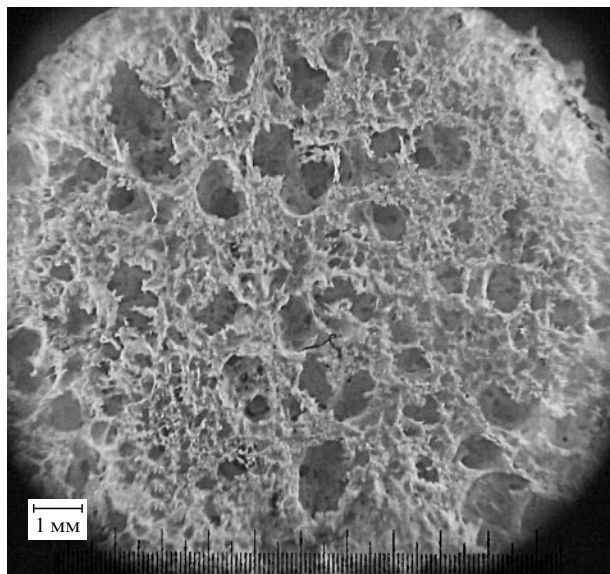


Рис. 4. Пористый диск, полученный из гетерогенной системы ПЛА–ПФФО в растворе путем осаждения эмульсии, прессования и деградационного вымывания ПФФО.

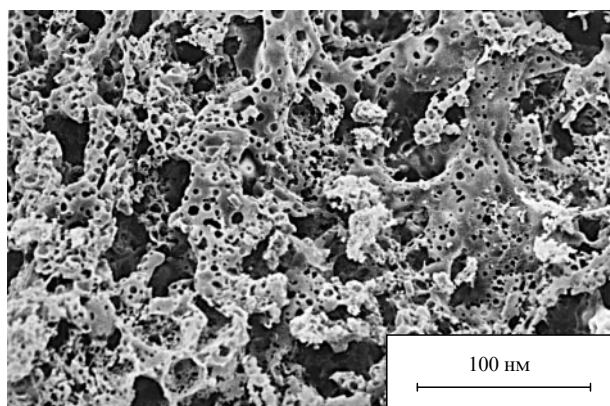


Рис. 5. Микроструктура пористого диска (увеличение в 300 раз).

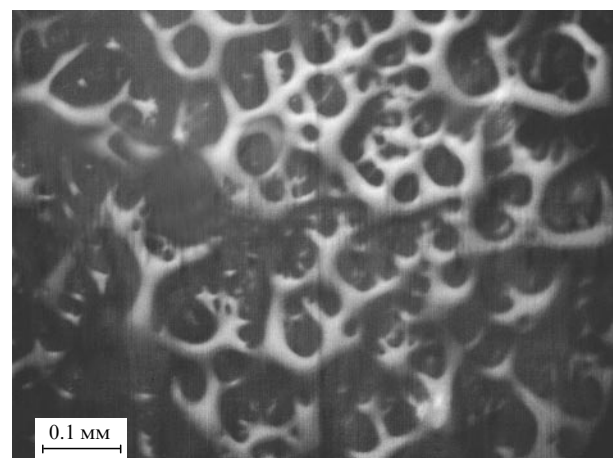


Рис. 6. Пористая пленка, полученная из расплава ПЛА–ПГМО, после деградационного вымывания ПГМО.

ных для выращивания тканей, с поверхностью полимерного материала играет именно в тканевой инженерии. Эти клетки на протяжении всего процесса выращивания ткани (от посева их в скаффолде и до имплантации в организм) должны вести себя определенным образом. На первой стадии они должны адсорбироваться на поверхности полимерного изделия. При этом силы, определяющие адсорбцию, должны быть достаточны для связывания клетки, но не настолько велики, чтобы деформировать клетку. На последующих стадиях клетки, генерируя белки внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин и др.), сами создают благоприятную для себя поверхность, вслед за чем идет их интенсивное размножение с интеграцией в единую ткань. Параллельно происходит процесс дезинтеграции полимерного материала скаффолда.

Взаимодействия, определяющие адсорбцию клеток на поверхности скаффолда, можно разделить на несколько типов:

1) неспецифические слабые нековалентные взаимодействия, определяемые в основном свободной энергией поверхности полимерного материала (точнее, свободной межфазной энергией на границе полимер–физиологическая среда);

2) электростатические взаимодействия отрицательно заряженной клетки с поверхностью полимера;

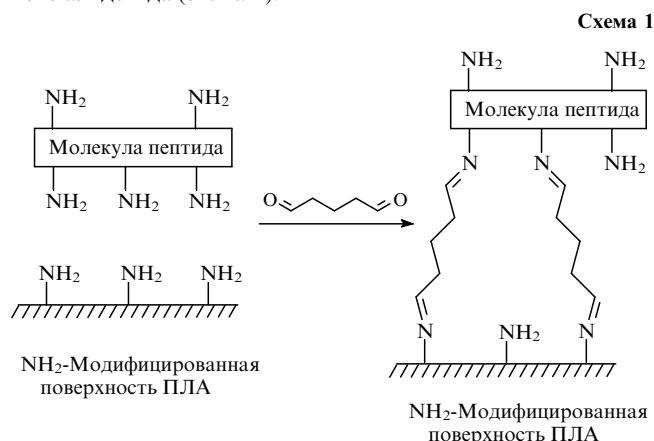
3) высокоспецифические взаимодействия рецепторов клетки со связывающими химическими агентами, как правило, пептидной природы, иммобилизованными на поверхности полимерного материала.

Кроме физико-химических и биоспецифических факторов, на связывание клеток с поверхностью оказывает существенное влияние и морфология поверхности.^{205–208} Исследования влияния характера поверхности на адсорбцию клеток проводятся в основном на пленках, так как и получить определенную структуру поверхности, и исследовать ее на трехмерных образцах значительно сложнее. Создавать полимерные материалы с определенной морфологией поверхности можно различными способами: использованием различных комбинаций полимер–растворитель (или смесь растворителей),²⁰⁹ получением пленок из смесей полимеров, термической или химической обработкой пленки после ее изготовления.^{210, 211} Как показали авторы работы²⁰⁷, пленки, полученные из полигидроксиалканоев в определенных условиях, имеют «коралловидную» поверхность, адсорбция клеток на такой поверхности невысока. После обработки этой пленки липазой поверхность становится более ровной, а адсорбция клеток увеличивается в 40 раз.

Свободная энергия поверхности определяется в основном природой полимерного материала. Самые низкие значения этого параметра имеют перфторированные полимеры (для тефлона $18 \text{ мДж} \cdot \text{м}^{-2}$). Взаимодействие таких поверхностей с клетками ничтожно, что позволяет использовать их для хранения донорской крови и для других подобных целей. Чтобы клетки уверенно адсорбировались на поверхности скаффолда, необходимы более высокие значения свободной энергии поверхности.²¹² Как взаимосвязанный фактор важное значение имеет гидрофильность поверхности. Большая часть клеток (кроме клеток жировой ткани) функционирует в водной среде, поэтому имеет высокое сродство к гидрофильным поверхностям. Полигидроксиалканоев, наиболее широко используемые для изготовления скаффолдов, имеют гидрофобную поверхность, что снижает адсорбцию на них клеток.

Для увеличения гидрофильности поверхности скаффолдов из полигидроксиалканоев используют различные приемы. Одним из наиболее распространенных способов является обработка поверхности растворами белков внеклеточного матрикса. Этим достигается сразу два эффекта: повышается гидрофильность и биосовместимость поверх-

ности. Показано,^{213,214} что использование для адсорбции клеток пленок, обработанных раствором коллагена, позволяет существенно повысить количество сорбируемых клеток на единицу поверхности. Более того, эти клетки практически сразу, без дополнительной адаптации, оказываются способными к размножению. Недостаток такого подхода состоит в том, что коллаген и другие белки матрикса в физиологической среде очень быстро десорбируются с полимерной поверхности. Для предотвращения десорбции их ковалентно связывают с полимером посредством, например, глутарового альдегида (схема 1).¹⁸⁴



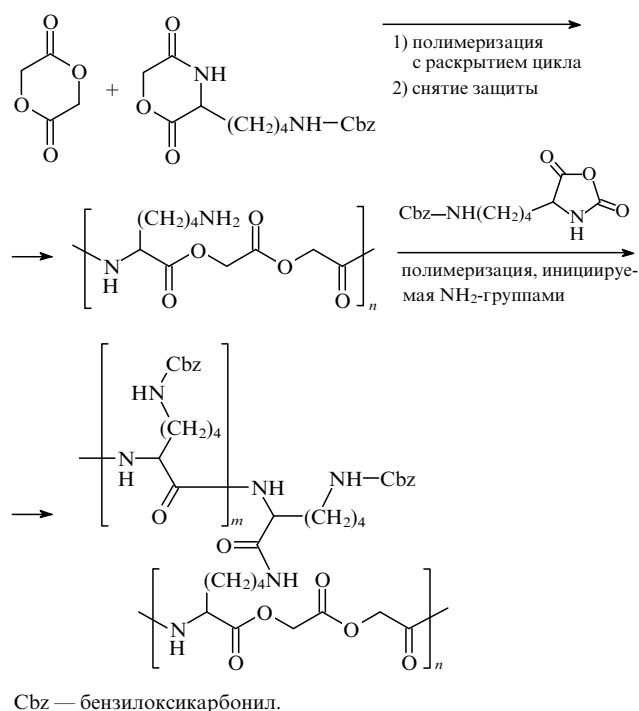
Однако для реализации такого подхода нужны полимерные материалы, несущие на поверхности аминогруппы. Очень удобным для этих целей оказывается хитозан, количество аминогрупп в котором можно легко регулировать степенью гидролиза ацетамидных групп.²¹⁵ В структуру полигидроксиалканоев, наиболее подходящих для конструирования скаффолдов, вводят звенья лизина путем сополимеризации лактида с соответствующим морфолиндионом.⁸⁸ В результате после удаления защитной бензилоксикарбонильной группы в боковых цепях образуются аминогруппы.

Наличие на поверхности скаффолда положительно заряженных аминогрупп имеет значение не только для ковалентного связывания белков матрикса. Такие аминогруппы увеличивают адсорбцию клеток за счет электростатического взаимодействия с отрицательно заряженной поверхностью клетки.²¹⁶ Для усиления этого взаимодействия Лангер реализовал⁸⁹ прививочную полимеризацию ангидрида *N*^ε-карбоксии-*N*^ε-бензилоксикарбониллизина по аминогруппам лизина в цепях сополимера (схема 2).

Одним из интересных подходов к увеличению сродства полимерной поверхности скаффолда к адсорбируемым клеткам является ковалентное связывание с поверхностью полимера так называемых связывающих пептидов. Наиболее изучен трипептид аргинил-глицил-аспартил (RGD-пептид), взаимодействующий со связывающими рецепторами клеток.^{217–221} Введение его даже в незначительных количествах позволяет существенно увеличить адсорбцию клеток на поверхности. Работы по биоспецифическому связыванию клеток с поверхностью полимерного материала с использованием связывающих пептидов появились сравнительно недавно. Пока нет данных о том, какой способ прививки пептида к поверхности позволяет получить лучшие результаты. Однако эти работы могут привести к значительным достижениям в исследовании физико-химии и биохимии взаимодействия живых клеток с поверхностями различной природы.

Очевидно, что методы тканевой инженерии скоро займут достойное место не только в заместительной хирургии, но и в лечении заболеваний, против которых современная меди-

Схема 2



цина пока бессильна. Важный вклад в достижение этих результатов должно внести создание новых биодеструктурируемых полимерных материалов.

VII. Заключение

За последние несколько десятилетий область химии высокомолекулярных соединений, связанная с исследованием деструкции и стабилизации полимеров, превратилась в обширную область знаний, в которую оказались вовлечены самые разные науки и технологии — от собственно химии до микроэлектроники, биогеохимии, экологии, медицины и даже археологии. Существенные изменения претерпели взгляды на процессы деструкции полимеров, их роль в природе и современных технологиях. Долгое время основное направление работ было связано с защитой полимерных изделий от деструкции; в настоящее время появились новые направления, исследующие роль деструкции полимеров в формировании облика нашей планеты, в процессах функционирования живых организмов, изучающие превращения в природе низкомолекулярных соединений в высокомолекулярные и обратно, а также «судьбу» отслуживших свой срок полимерных изделий в окружающей среде. Однако самый главный результат изучения проблемы деструкции полимеров заключается в том, что это явление нашло новые, совершенно неожиданные применения в новейших технологиях.

Литература

1. R.M.Brown. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.*, **A33**, 1365 (1996)
2. Ю.В.Моисеев, Г.Е.Заиков. *Химическая стойкость полимеров в агрессивных средах*. Химия, Москва, 1979
3. D.Nobles, D.Romanovicz, R.M.Brown. *J. Plant Physiol.*, **127**, 529 (2001)
4. J.W.Schopf, M.R.Walter. In *The Biology of Cyanobacteria*. (Eds N.Carr, B.Whitton). Blackwell, Boston, 1982

5. S.Kimura, T.Itoh. *Protoplasma*, **186**, 24 (1995)
6. In *Biochemistry. 3rd Edition*. (Eds C.K.Mathews, K.E.van Holde, K.G.Ahern). Addison Wesley; Longman, San Francisco, 1999. P. 301
7. H.M.Cauchie. In *Advances in Chitin Science. Vol. 2*. (Eds A.Domard, G.A.F.Roberts, K.M.Varum). Jacques Andre Publisher, Lyon, 1997. P. 32
8. E.Agulló, M.S.Rodrigues, V.Ramos, L.Albertengo. *Macromol. Biosci.*, **3**, 521 (2003)
9. M.N.V.R.Kumar. *React. Funct. Polym.*, **46**, 1 (2000)
10. D.Jendrossek, A.Schirmer, H.G.Schlegel. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **15**, 601 (1996)
11. W.N.He, Z.M.Zhang, P.Hu, G.Q.Chen. *Acta Polym. Sinica*, 709 (1999)
12. S.Kusaka, T.Iwata, Y.Doi. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.*, **A35**, 319 (1998)
13. S.Nakamura, Y.Doi, M.Scandola. *Macromolecules*, **25**, 4237 (1992)
14. E.Shimamura, K.Kasuya, G.Kobayashi, T.Shiotani, Y.Shima, Y.Doi. *Macromolecules*, **27**, 878 (1994)
15. *Biopolymers: Making Materials Nature's Way*. U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1993
16. Y.Poirier, D.Dennis, K.Klomparens, C.R.Somerville. *Science*, **256**, 520 (1992)
17. A.Steinbüchel. *Macromol. Biosci.*, **1**, 13 (2001)
18. Y.Doi. *MRS Bull.*, **17**, 39 (1992)
19. R.Pool. *Science*, **245**, 1187 (1989)
20. G.Scott. *Polym. Degrad. Stab.*, **68**, 1 (2000)
21. D.Feldman, D.Banu, C.Luchian, J.Wang. *J. Appl. Polym. Sci.*, **42**, 1537 (1991)
22. M.Okada. *Prog. Polym. Sci.*, **27**, 87 (2002)
23. J.Kleine, H.Kleine. *Makromol. Chem.*, **30**, 23 (1959)
24. J.W.Leenslag, A.J.Pennings. *Makromol. Chem.*, **188**, 1809 (1987)
25. H.R.Kricheldorf. *Macromol. Symp.*, **153**, 55 (2000)
26. H.R.Kricheldorf, C.Boettcher, K.-U.Tonnes. *Polymer*, **33**, 2817 (1992)
27. M.Vert, G.Schwach, R.Engel, J.Coudane. *J. Controlled Release*, **53**, 85 (1998)
28. G.Schwach, J.Coudane, R.Engel, M.Vert. *Biomaterials*, **23**, 993 (2002)
29. R.F.Storey, B.D.Mullen, G.S.Desai, J.W.Sherman, C.N.Tang. *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.*, **40**, 3434 (2002)
30. H.R.Kricheldorf, C.Boettcher. *Makromol. Chem.*, **194**, 463 (1993)
31. Z.Zhong, D.Yu, F.Meng, Z.Gan, X.Jing. *Polym. J. (Tokyo)*, **31**, 633 (1999)
32. P.Dobrzynski, J.Kasperczyk, H.Janeczek, M.Bero. *Polymer*, **43**, 2595 (2002)
33. M.Yuan, D.Liu, C.Xiong, X.Deng. *Eur. Polym. J.*, **35**, 2139 (1999)
34. Y.Shen, K.J.Zhu, Z.Shen, K.-M.Yao. *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.*, **34**, 1799 (1996)
35. P.Dobrzynski. *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.*, **40**, 3129 (2002)
36. V.Simic, S.Pensec, N.Spasky. *Macromol. Symp.*, **152**, 109 (2000)
37. D.Jhurry, A.Bhaw-Luximon, N.Spasky. *Macromol. Symp.*, **175**, 67 (2001)
38. D.Mecerreyes, P.Dubois, R.Jerome, J.L.Hedrick, C.J.Hawker. *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.*, **37**, 1923 (1999)
39. H.R.Kricheldorf, I.Kreiser-Saunders, D.O.Damrau. *Macromol. Symp.*, **144**, 269 (1999)
40. A.-C.Albertsson, U.Edlund, K.Stridsberg. *Macromol. Symp.*, **157**, 39 (2000)
41. K.Chujo, H.Kobayashi, J.Suzuki, S.Tokuhara. *Makromol. Chem.*, **190**, 267 (1997)
42. D.E.Cutright, B.Perez, J.D.Beasley III, W.J.Larson, W.R.Posey. *Oral Surg.*, **37**, 142 (1974)
43. A.M.Reed, D.K.Gilding. *Polymer*, **22**, 494 (1981)
44. C.C.Chu. *J. Appl. Polym. Sci.*, **26**, 1727 (1981)
45. N.D.Miller, D.F.Williams. *Biomaterials*, **5**, 365 (1984)
46. C.C.Chu, M.Louie. *J. Appl. Polym. Sci.*, **30** (8), 3133 (1985)
47. M.Vert, S.Li, H.Garreau. *Clin. Mater.*, **10**, 3 (1992)
48. M.Vert, S.Li, H.Garreau. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, **6**, 639 (1994)
49. B.G.Belenkaya, V.I.Sakharova, E.A.Sinevich, S.I.Belousov, A.H.Kuptson, S.N.Chvalun. *Macromol. Symp.*, **144**, 187 (1999)
50. H.Tsuji, S.Miyauchi. *Biomacromolecules*, **2**, 597 (2001)
51. S.Li, M.Vert. *Macromolecules*, **27**, 3107 (1994)
52. M.S.Reeve, S.P.McCarthy, M.J.Downey, R.A.Gross. *Macromolecules*, **27**, 825 (1994)
53. R.T.MacDonald, S.P.McCarthy, R.A.Gross. *Macromolecules*, **29**, 7356 (1996)
54. S.Li, S.McCarthy. *Macromolecules*, **32**, 4454 (1999)
55. M.Vert. *e-Polymers*, art. No. 008 (2005)
56. M.Zinn, B.Witholt, T.Egli. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **53**, 5 (2001)
57. P.A.L.Wong, H.Chua, W.H.Lo, H.G.Lawford, P.H.Yu. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **98**, 655 (2002)
58. B.Kessler, Q.Ren, G.de Roo, M.A.Prieto, B.Witholt. *Chimia*, **55**, 119 (2001)
59. N.Galego, C.Rozca, R.Sanchez, J.Fung, A.Vazquez, J.S.Tomas. *Polym. Test.*, **19**, 485 (2000)
60. K.Sudesh, H.Abe, Y.Doi. *Prog. Polym. Sci.*, **25**, 1503 (2000)
61. H.Brandl, R.Bachofen, J.Mayer, E.Wintermantel. *Can. J. Microbiol.*, **41** (suppl. 1), 143 (1995)
62. Y.Doi, Y.Kanesawa, Y.Kawaguchi, M.Kunioka. *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **10**, 227 (1989)
63. Y.Doi, K.Mukai, K.Kasuya, K.Yamada. *Stud. Polym. Sci.*, **12**, 39 (1994)
64. L.J.R.Foster, S.J.Zervas, R.W.Lenz, R.C.Fuller. *Biodegradation*, **6**, 67 (1995)
65. R.H.Marchessault, C.J.Monasterios, J.J.Jesudason, B.Ramsay, I.Saracovan, J.Ramsay, T.Saito. *Polym. Degrad. Stab.*, **45**, 187 (1994)
66. M.Avella, E.Martuscelli, M.Raimo. *J. Mater. Sci.*, **35**, 523 (2000)
67. V.Gorenflo, G.Schmack, R.Vogel, A.Steinvuchel. *Biomacromolecules*, **2**, 45 (2001)
68. J.V.Koleske, R.D.Lundberg. *J. Polym. Sci., Part A-2*, **7**, 795 (1969)
69. G.Perego, T.Vercellio, G.Balbontin. *Makromol. Chem.*, **194**, 2463 (1993)
70. T.Karjalainen, M.Hiljanen-Vainio, M.Malin, J.Seppala. *J. Appl. Polym. Sci.*, **59**, 1299 (1996)
71. T.Hayashi, K.Nakayama, M.Mochizuki, T.Masuda. *Pure Appl. Chem.*, **74**, 869 (2002)
72. D.K.Armani, C.Liu. *J. Micromech. Microeng.*, **10**, 80 (2000)
73. D.Goldberg. *J. Environ. Polym. Degrad.*, **3**, 61 (1995)
74. Пат. 4052988 США (1977); *Chem. Abstr.*, **88**, 4170 (1978)
75. K.K.Yang, X.L.Wang, Y.Z.Wang. *J. Macromol. Sci., Polym. Rev.*, **C42**, 373 (2002)
76. J.A.Ray, N.Doddi, D.Regula, J.A.Williams, A.Melveger. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **153**, 497 (1981)
77. M.A.Sabino, S.Gonzalez, L.Marquez, J.L.Feijoo. *Polym. Degrad. Stab.*, **69**, 209 (2000)
78. H.L.Lin, C.C.Chu, D.Grubb. *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 153 (1993)
79. C.Samyn, M.Van Beylen. *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **19**, 225 (1988)
80. P.J.A.in't Veld, P.J.Dijkstra, J.H.van Lochem, J.Feijen. *Makromol. Chem.*, **191**, 1813 (1990)
81. D.Wang, X.-D.Feng. *Macromolecules*, **30**, 5688 (1997)
82. Y.Feng, D.Klee, H.Hucker. *Macromol. Chem. Phys.*, **203**, 819 (2002)
83. V.Joerres, H.Keul, H.Hoecker. *Macromol. Chem. Phys.*, **199**, 835 (1998)
84. P.J.A.in't Veld, W.P.Ye, R.Klap, P.J.Dijkstra, J.Feijen. *Makromol. Chem.*, **193**, 1927 (1992)
85. P.J.Dijkstra, J.Feijen. *Macromol. Symp.*, **153**, 67 (2000)
86. X.Deng, J.Yao, M.Yuan, X.Li, C.Xiong. *Macromol. Chem. Phys.*, **201** (17), 2371 (2000)
87. N.F.Huang, A.J.Easteal. *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **84**, 1075 (2001)
88. D.Barrera, E.Zylstra, P.Lansbury, R.Langer. *Macromolecules*, **28**, 425 (1995)
89. J.S.Hrkach, J.Ou, N.Lotan, R.Langer. *Macromolecules*, **28**, 4736 (1995)
90. F.Tasaka, H.Miyazaki, Y.Ohya, T.Ouchi. *Macromolecules*, **32**, 6386 (1999)

91. G.John, S.Tsuda, M.Morita. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **35**, 1901 (1997)
92. Y.Liu, M.Yuan, X.Deng. *Eur. Polym. J.*, **39**, 977 (2003)
93. В.М.Савинов, Л.Б.Соколов, А.А.Федоров. *Высокомолекулярные соединения*, **6**, 1335 (1964)
94. A.Yu.Bilibin, O.N.Piraner. *Makromol. Chem.*, **192**, 201 (1991)
95. I.Zorin, N.Ovcharenko, Y.Batuto, A.Bilibin *e-Polymers*, art. No 015 (2003)
96. A.J.Domb, S.Amsem, J.Shah, M.Maniar. *Adv. Polym. Sci.*, **106**, 93 (1993)
97. E.Mathiowitz, R.Langer. *Microcaps. Nanopart. Med. Pharm.*, **99** (1992)
98. A.Göpferich, R.Langer. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **31**, 2445 (1992)
99. A.-C.Albertsson, S.Lundmark. *Br. Polym. J.*, **23**, 205 (1990)
100. M.Chasin, D.Lewis, R.Langer. *Biopharm. Manufact.*, **1**, 33 (1988)
101. U.Edlund, A.-C.Albertsson, S.K.Singh, I.Fogelberg, B.O.Lundgren. *Biomaterials*, **21**, 945 (2000)
102. A.K.Burkoth, K.S.Anseth. *Biomaterials*, **21**, 2395 (2000)
103. N.Kumar, R.S.Langer, A.J.Domb. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 889 (2002)
104. A.J.Domb, R.Nudelman. *Biomaterials*, **16**, 312 (1995)
105. A.J.Domb, R.S.Langer. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **25**, 3373 (1987)
106. Z.Li, J.Hao, M.Yuan, X.Deng. *Eur. Polym. J.*, **39**, 313 (2003)
107. X.Deng, Z.Li, M.Yuan, J.Hao. *J. Appl. Polym. Sci.*, **88**, 2194 (2003)
108. T.Hayashi, M.Iwatsuki. *Biopolymers*, **29**, 549 (1990)
109. T.Nakato, K.Oda, M.Yoshitake, M.Tomida, T.Kakuchi. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.*, **A36**, 949 (1999)
110. S.Roweton, S.J.Huang, G.J.Swift. *Environ. Polym. Degrad.*, **5**, 175 (1997)
111. D.Pramanick, T.T.Ray. *Biomaterials*, **8**, 407 (1987)
112. F.Rypáek. *Polym. Degrad. Stab.*, **59**, 345 (1998)
113. T.J.Deming. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 1145 (2002)
114. WO PCT 0194379 (2001)
115. T.Endo. *Macromol. Chem. Phys.*, **200**, 2651 (1999)
116. R.A.Blanchette. *Int. Biodeterior. Biodegrad.*, **46**, 189 (2000)
117. Y.Doi, Y.Kanesawa, N.Tanahashi, Y.Kumagai. *Polym. Degrad. Stab.*, **36**, 173 (1992)
118. J.M.Mayer, D.L.Kaplan, R.E.Stote, K.L.Dixon, A.E.Shupe, A.L.Allen, J.E.McCassie. *ACS Symp. Ser.*, **627**, 159 (1996)
119. T.Nakashima, H.Ito, M.Matsuo. *J. Macromol. Sci. Phys.*, **B41**, 85 (2002)
120. Y.Ohtake, T.Kobayashi, H.Asabe, N.Murakami. *Polym. Degrad. Stab.*, **60**, 79 (1998)
121. K.-I.Kasuya, K.-I.Takagi, S.-I.Ishiwatari, Y.Yoshida, Y.Doi. *Polym. Degrad. Stab.*, **59**, 327 (1998)
122. J.G.B.Derraik. *Marine Pollut. Bull.*, **44**, 842 (2002)
123. J.K.Pandey, R.P.Singh. *Biomacromolecules*, **2**, 880 (2001)
124. U.Klun, J.Friedrich, A.Krzan. *Polym. Degrad. Stab.*, **79**, 99 (2003)
125. A.Manna, A.K.Paul. *Biodegradation*, **11**, 323 (2000)
126. W.J.Bailey. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, **25**, 210 (1984)
127. J.-Y.Yuan, C.-Y.Pan. *Eur. Polym. J.*, **38**, 1565 (2002)
128. C.Bastioli. *Polym. Degrad. Stab.*, **59**, 263 (1998)
129. M.A.Wahab, M.A.Mottaleb. *Korea Polym. J.*, **9**, 297 (2001)
130. I.M.Thakore, S.Desai, B.D.Sarawade, S.Devi. *Eur. Polym. J.*, **37**, 151 (2001)
131. N.Tudorachi, C.N.Cascaval, M.Rusu, M.Pruteanu. *Polym. Test.*, **19**, 785 (2000)
132. J.Li, Y.He, Y.Inoue. *Polym. J. (Tokyo)*, **33**, 336 (2001)
133. H.Ueda, Y.Tabata. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **55**, 501 (2003)
134. A.Pavan, M.Bosio, T.Longo. *J. Biomed. Mater. Res.*, **13**, 477 (1979)
135. G.Ross, C.Pavrides, F.Long, A.Kusaba, M.Perlman, T.Matsumoto. *Am. Surg.*, **41**, 541 (1981)
136. R.B.Bourne, B.Bitars, P.R.Andreae, L.M.Martin, J.B.Finlay, F.Marquis. *Can. J. Surg.*, **31**, 43 (1988)
137. A.Stamboulis, L.L.Hench, A.R.Boccaccini. *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **13**, 843 (2002)
138. A.J.Uddin, N.Katayama, Y.Ohkoshi, Y.Gotoh, M.Nagura. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **40**, 2449 (2002)
139. A.Majola, S.Vainionpää, K.Vihtonen, M.Mero, J.Vasenius, P.Tormala, P.Rokkanen. *Clin. Orthopaed. Relat. Res.*, **268**, 268 (1991)
140. Н.А.Платэ, А.Е.Васильев. *Физиологически активные полимеры*. Химия, Москва, 1986
141. Л.И.Валуев, Т.А.Валуева, И.Л.Валуев, Н.А.Платэ. *Успехи биол. химии*, **43**, 307 (2003)
142. I.Gürsel, F.Korkusuz, F.Türesin, N.G.Alaeddinoğlu, V.Hasirci. *Biomaterials*, **22**, 73 (2001)
143. G.Caponetti, J.S.Hrkach, B.Kriwet, M.Poh, N.Lotan, P.Colombo, R.Langer. *J. Pharm. Sci.*, **88**, 136 (1999)
144. R.Ghaderi, C.Sturesson, J.Carlfors. *Int. J. Pharm.*, **141**, 205 (1996)
145. Пат. 5019400 США (1991); *Chem. Abstr.*, **114**, 235059 (1991)
146. M.A.Tracy, K.L.Ward, L.Firouzabadian, Y.Wang, N.Dong, R.Qian, Y.Zhang. *Biomaterials*, **20**, 1057 (1999)
147. K.Kataoka, A.Harada, Y.Nagasaki. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **47**, 113 (2001)
148. J.-H.Kim, K.Emoto, M.Iijima, Y.Nagasaki, T.Aoyagi, T.Okano, Y.Sakurai, K.Kataoka. *Polym. Adv. Technol.*, **10**, 647 (1999)
149. K.B.Thurmond, T.Kowalewski, K.L.Wooley. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7239 (1996)
150. A.Rössler, G.W.M.Vandermeulen, H.-A.Klok. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **53**, 95 (2001)
151. M.-C.Jones, J.-C.Leroux. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **48**, 101 (1999)
152. R.Langer, J.P.Vacanti. *Science*, **260**, 920 (1993)
153. R.P.Lanza, R.Langer, W.L.Chick. *Principles of Tissue Engineering*. Academic Press, San Diego, 1996
154. N.Ashammakhi, P.Rokkanen. *Biomaterials*, **18**, 3 (1997)
155. D.W.Hutmacher. *Biomaterials*, **21**, 2529 (2000)
156. T.Furukawa, Y.Matsusue, T.Yasunaga, Y.Nakagawa, Y.Shikunami, M.Okuno, T.Nakamura. *Clin. Orthopaed. Relat. Res.*, **379**, 247 (2000)
157. B.A.Nasseri, J.P.Vacanti. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.*, **11**, 117 (2002)
158. R.G.LeBaron, K.A.Athanasios. *Biomaterials*, **21**, 2575 (2000)
159. J.S.Temenoff, A.G.Mikos. *Biomaterials*, **21**, 431 (2000)
160. G.J.Beumer, C.A.Van Blitterswijk, M.Ponec. *J. Biomed. Mater. Res.*, **28**, 545 (1994)
161. J.Yang, G.X.Shi, J.Z.Bei, S.G.Wang, Y.L.Cao, Q.X.Shang, G.G.Yang, W.J.Wang. *J. Biomed. Mater. Res.*, **62**, 438 (2002)
162. G.R.D.Evans, K.Brandt, S.Katz, P.Chauvin, L.Otto, M.Bogle, B.Wang, R.K.Meszlenyi, L.Lu, A.G.Mikos, C.W.Patrick Jr. *Biomaterials*, **23**, 841 (2002)
163. H.J.Hoppen, J.W.Leenslag, A.J.Pennings. *Biomaterials*, **11**, 286 (1990)
164. N.N.Aldini, M.Fini, M.Rocca, G.Giavaresi, R.Giardino. *Int. Orthopaed.*, **24**, 121 (2000)
165. V.Maquet, D.Martin, B.Malgrange, R.Franzen, J.Schoenen, G.Moonen, R.Jerome. *J. Biomed. Mater. Res.*, **52**, 639 (2000)
166. P.Robert, J.Mauduit, R.M.Frank, M.Vert. *Biomaterials*, **14**, 353 (1993)
167. P.Cerrai, G.D.Guerra, M.Tricoli, A.Krajewski, A.Ravaglioli, R.Martinetti, L.Dolcini, M.Fini, A.Scarano, A.Piattelli. *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **10**, 677 (1999)
168. M.J.Colthurst, R.L.Williams, P.S.Hiscott, I.Grierson. *Biomaterials*, **21**, 649 (2000)
169. Y.Hong, T.V.Chirila, S.Vijayasekaran, W.Shen, X.Lou, P.D.Dalton. *J. Biomed. Mater. Res.*, **39**, 650 (1998)
170. J.H.de Groot, F.J.Van Beijma, H.J.Haitjema, K.A.Dillingham, K.A.Hodd, S.A.Koopmans, S.Norrby. *Biomacromolecules*, **2**, 628 (2001)
171. A.G.Mikos, G.Sarakinos, S.M.Leite, J.P.Vacanti, R.Langer. *Biomaterials*, **14**, 323 (1993)
172. C.A.Vacanti, J.P.Vacanti, R.Langer. *ACS Symp. Ser.*, **540**, 16 (1994)
173. T.Shinoka, C.K.Breuer, R.E.Tanel, G.Zund, T.Miura, P.X.Ma, R.Langer, J.P.Vacanti, J.E.Mayer. *Ann. Thorac Surg.*, **60**, S513 (1995)
174. M.Sittinger, J.Bujia, N.Rotter, D.Reitzel, W.W.Minuth, G.R.Burmester. *Biomaterials*, **17**, 237 (1996)

175. P.Eiselt, B.-S.Kim, B.Chacko, B.Isenberg, M.C.Peters, K.G.Greene, W.D.Roland, A.B.Loeb sack, K.J.L.Burg, C.Culberson, C.R.Halberstadt, W.D.Holder, D.J.Mooney. *Biotechnol. Prog.*, **14**, 134 (1998)
176. S.J.Peter, M.J.Miller, A.W.Yasko, M.J.Yaszemski, A.G.Mikos. *J. Biomed. Mater. Res.*, **43**, 422 (1998)
177. A.K.Saxena, J.Marler, M.Benvenuto, G.H.Willital, J.P.Vacanti. *Tissue Eng.*, **5**, 525 (1999)
178. R.A.Hopkins. *Ann. Thorac Surg.*, **68**, 2305 (1999)
179. C.T.Laurencin, A.M.A.Ambrosio, M.D.Borden, J.A.Cooper Jr. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **1**, 19 (1999)
180. J.S.Temenoff, A.G.Mikos. *Biomaterials*, **21**, 2405 (2000)
181. J.Mayer, E.Karamuk, T.Akaike, E.Wintermantel. *J. Controlled Release*, **64**, 81 (2000)
182. M.H.Sheridan, L.D.Shea, M.C.Peters, D.J.Mooney. *J. Controlled Release*, **64**, 91 (2000)
183. R.M.Nerem, D.Seliktar. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **3**, 225 (2001)
184. T.Sato, G.Chen, T.Ushida, T.Ishii, N.Ochiai, T.Tateishi, J.Tanaka. *Mater. Sci. Eng., C*, **24**, 365 (2004)
185. R.M.Day, A.R.Boccaccini, V.Maquet, S.Shurey, A.Forbes, S.M.Gabe, R.Jérôme. *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **15**, 729 (2004)
186. D.W.Hutmacher, M.Sittinger, M.V.Risbud. *Trends Biotechnol.*, **22**, 354 (2004)
187. P.X.Ma. *Mater. Today*, **7**, 30 (2004)
188. B.L.Seal, T.C.Otero, A.Panitch. *Mater. Sci. Eng., R*, **34**, 147 (2001)
189. U.A.Stock, J.P.Vacanti. *Annu. Rev. Med.*, **52**, 443 (2001)
190. D.K.Singh, A.R.Ray. *J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C40**, 69 (2000)
191. S.V.Madihally, H.W.T.Matthew. *Biomaterials*, **20**, 1133 (1999)
192. F.Shen, Y.L.Cui, L.F.Yang, K.D.Yao, X.H.Dong, W.Y.Jia, H.D.Shi. *Polym. Int.*, **49**, 1596 (2000)
193. Y.Zhang, M.Q.Zhang. *J. Biomed. Mater. Res.*, **55**, 304 (2001)
194. L.Li, S.Ding, C.Zhou. *J. Appl. Polym. Sci.*, **91**, 274 (2004)
195. F.Yao, C.Liu, W.Chen, Y.Bai, Z.Tang, K.Yao. *Macromol. Biosci.*, **3**, 653 (2003)
196. A.Finne, A.-C.Albertsson. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **42**, 444 (2004)
197. T.Ouchi, Y.Ohya. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **42**, 453 (2004)
198. C.Nouvel, P.Dubois, E.Dellacherie, J.-L.Six. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **42**, 2577 (2004)
199. H.-P.Hentze, M.Antonietti. *Rev. Mol. Biotechnol.*, **90**, 27 (2002)
200. И.М.Зорин, Н.А.Зорина (Овчаренко), Я.В.Батюто, А.Ю.Билибин. В кн. *Тезисы докладов 3-й Всероссийской конференции «Полимеры 2004»*. Москва, 2004. С. 273
201. I.Zorin, O.Kozyr, N.Zorina, A.Bilibin. In *Proceedings of European Polymer Congress*. Moscow, 2005. No. 3479
202. P.Sarazin, X.Roy, B.D.Favis. *Biomaterials*, **25**, 5965 (2004)
203. Z.Yuan, B.D.Favis. *Biomaterials*, **25**, 2161 (2004)
204. V.P.Shastri, P.Hildgen, R.Langer. *Biomaterials*, **24**, 3133 (2003)
205. K.Matsuzaka, F.Walboomers, A.de Ruijter, J.A.Jansen. *Clin. Oral Implan. Res.*, **11**, 325 (2000)
206. J.W.Calvert, K.G.Marra, L.Cook, P.N.Kumta, P.A.DiMilla, L.E.Weiss. *J. Biomed. Mater. Res.*, **52**, 279 (2000)
207. K.Zhao, Y.Deng, G.-Q.Chen. *Biochem. Eng. J.*, **16**, 115 (2003)
208. J.Ji, H.Zhu, J.Shen. *Biomaterials*, **25**, 1859 (2004)
209. R.A.Zoppi, S.Contant, E.A.R.Duck, F.R.Marques, M.L.F.Wada, S.P.Nunes. *Polymer*, **40**, 3275 (1999)
210. G.Khang, J.-H.Choee, J.M.Rhee, H.B.Lee. *J. Appl. Polym. Sci.*, **85**, 1253 (2002)
211. J.Yang, J.Bei, S.Wang. *Polym. Adv. Technol.*, **13**, 220 (2002)
212. C.Werner, H.-J.Jacobasch. *Int. J. Artificial Organs*, **22**, 160 (1999)
213. Z.Ma, C.Gao, J.Ji, J.Shen. *Eur. Polym. J.*, **38**, 2279 (2002)
214. Z.Gugala, S.Gogolewski. *Biomaterials*, **25**, 2341 (2004)
215. C.Chatelet, O.Damour, A.Domard. *Biomaterials*, **22**, 261 (2001)
216. M.Tirrell, E.Kokkoli, M.Biesalski. *Surf. Sci.*, **500**, 61 (2002)
217. A.D.Cook, J.S.Hrkach, N.N.Gao, I.M.Johnson. *J. Biomed. Mater. Res.*, **35**, 513 (1997)
218. D.A.Barrera, E.Zylstra, P.T.Lansbury Jr., R.Langer. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11010 (1993)
219. D.J.Irvine, A.-V.G.Ruzette, A.M.Mayes, L.G.Griffith. *Biomacromolecules*, **2**, 545 (2001)
220. U.Hersel, C.Dahmen, H.Kessler. *Biomaterials*, **24**, 4385 (2003)
221. J.J.Yoon, S.H.Song, D.S.Lee, T.G.Park. *Biomaterials*, **25**, 5613 (2004)

DESTRUCTION OF POLYMERS AND ITS ROLE IN NATURE AND IN THE MODERN MEDICAL TECHNOLOGY

A.Yu.Bilibin, I.M.Zorin

Department of Chemistry, St. Petersburg State University

26, Universitetskaya pr., Petrodvorets, 198504 St. Petersburg, Russian Federation, Fax +7(812)428-6939

Published data on the destruction of natural and synthetic polymers in the environment are analysed. The use of polymer destruction in the advanced biomedical engineering is considered.

Bibliography — 221 references.

Received 16th May 2005