
**СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА ПОЛИМЕРОВ
И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

**SYNTHESIS AND PROCESSING OF POLYMERS
AND POLYMERIC COMPOSITES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-514-536>



УДК 541.64:532.73:546.264-31

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

**Современные полимерные композиционные материалы
для костной хирургии: проблемы и перспективы**

П.А.Повернов¹, Л.С. Шибряева^{1,2,✉}, Л.Р. Люсова², А.А. Попов^{1,3}

¹Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля, Российская академия наук, Москва, 119334 Россия

²МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

³Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, Москва, 117997 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: lyudmila.shibryaeva@yandex.ru

Аннотация

Цели. Обсуждение основных проблем и перспектив создания современных остеопластических материалов на основе полимерных композиций, используемых для костной хирургии.

Методы. Обзор суммирует научно-исследовательские работы, посвященные созданию материалов, применяемых для костных имплантатов, и их испытанию на практике, анализирует и обобщает данные научных статей по следующим разделам: обоснование использования биоразлагаемых материалов в костной хирургии; закономерности биodeградации и биорепарации костного имплантата; требования, предъявляемые к разлагаемым полимерным композиционным материалам (ПКМ) для биомедицинских применений; обзор полимерных материалов, пригодных для использования в имплантационной практике; влияние модификации ПКМ на структуру и биологическую активность материала в биосредах; влияние вытяжки и термической обработки на молекулярную структуру полиалканоатов.

Результаты. Рассмотрены наиболее перспективные на сегодняшний день биоразлагаемые резорбируемые материалы для репаративной костной хирургии. Сформулированы требования, предъявляемые к данным типам материалов, и дано обоснование их использования с учетом преимуществ по сравнению с традиционными металлическими и керамическими имплантатами. Рассмотрены особенности кинетики и механизма биodeградации имплантатов при их взаимодействии с костными биосредами организма от момента введения имплантата до полного заживления раны. В результате проведенного анализа были установлены

факторы, которые могут повлиять на активность разложения имплантата и методы корректировки скорости разложения и механических характеристик материала, такие как химическая функционализация, создание блок-сополимеров, включение в состав композита волокон и минеральных наполнителей, а также термообработка и вытяжка композита на стадии изготовления. Среди основных факторов было оценено влияние структуры композиционного материала на его биологическую активность при взаимодействии с биосредами. Из полимерных материалов основное внимание уделено наиболее распространенным биодegradируемым, широко используемым в медицине полимерам: полигидроксibuтирату (ПГБ) микробиологического происхождения, полилактиду и другим полимерам на основе полимолочной кислоты, поликапролактону. Рассмотрены их модификации с такими добавками, как гидроксиапатит, хитин и хитозан и бета-трикальций-фосфат. По итогам работы наиболее перспективными оказались материалы на основе ПГБ благодаря его полной биоразлагаемости на нетоксичные для организма продукты (углекислый газ и вода) и хорошей биосовместимости. Тем не менее, существующие композиции на основе ПГБ имеют недостатки, к которым относятся хрупкость, низкая эластичность, нестабильное поведение при высокотемпературном воздействии при переработке, формовании имплантатов, стерилизации и др. Это требует доработки композиций как в плане модификации полимера, так и по составу.

Выводы. В обзоре рассмотрены подходы к достижению свойств материалов, требуемых для совершенных имплантатов. Основными требованиями, предъявляемыми к имплантатам, являются оптимизация времени резорбции остеопластического матрикса, облегчение рассасывания остеопластического матрикса, синхронизированного по времени с процессом регенерации кости. Для достижения этих требований необходимо применять технологии, которые включают модификацию ПКМ путем воздействия на химический состав и структуру; введение наполнителей; использование химической функционализации, ориентационной вытяжки, термической обработки. Успех использования костных материалов на основе биодegradируемых полимеров основан на точном понимании механизма действия различных компонентов композиции для имплантата и строгом соответствии с ужесточающимися нормативными требованиями технологии имплантации.

Ключевые слова: остеопластические материалы, регенеративная медицина, тканевая инженерия, остеогенез, материал для костных имплантатов, биодegradируемые матриксы, полиалканоаты, гидроксиапатит, биоактивность костных имплантатов, молекулярная структура материала для имплантатов

Для цитирования: Повернов П.А., Шибряева Л.С., Люсова Л.Р., Попов А.А. Современные полимерные композиционные материалы для костной хирургии: проблемы и перспективы. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(6):514–536. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-514-536>

REVIEW ARTICLE

Modern polymer composite materials for bone surgery: Problems and prospects

Pavel A. Povernov¹, Lyudmila S. Shibryaeva^{1,2,✉}, Ludmila R. Lusova², Anatoliy A. Popov^{1,3}

¹N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia

²MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

³G.V. Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, 117997 Russia

✉Corresponding author, e-mail: lyudmila.shibryaeva@yandex.ru

Abstract

Objectives. To discuss the main problems and prospects of creating modern osteoplastic materials based on polymer compositions used for bone surgery.

Methods. This review summarizes the research works devoted to the creation of materials used for bone implants and issues involved in their practical testing, as well as analyzes and synthesizes data of scientific articles on the following topics: rationale for the use of biodegradable materials in bone surgery; biodegradation and bioreparation bone graft processes; requirements for degradable polymer composite materials (PCMs) for biomedical applications; overview of polymeric materials suitable for use in implant practice; impact of modifications of the PCM on the structure and biological activity of the material in biological media; effect of exhaust and heat treatment on the molecular structure of polyalkanoates.

Results. The most promising biodegradable resorbable materials for reparative bone surgery to date are compared. The requirements for these types of materials are formulated and a rationale for their use is provided that takes into account the advantages over traditional metal and ceramic implants. The features of the kinetics and mechanism of biodegradation of implants in their interaction with the bone biological environment of the body from the moment of implant insertion to complete wound healing are considered. As a result of the analysis, factors that may affect the activity of implant decomposition and methods of adjusting the decomposition rate and mechanical characteristics of the material, such as chemical functionalization, the creation of block copolymers, the inclusion of fibers and mineral fillers in the composite, as well as heat treatment and extraction of the composite at the manufacturing stage, were identified. Among the main factors, the influence of the structure of the composite material on its biological activity during interaction with biological media was evaluated. Of polymer materials, the main attention is paid to the most common biodegradable polymers widely used in medicine: polyhydroxybutyrate (PHB) of microbiological origin, polylactide (PLA) and other polymers based on polylactic acid, polycaprolactone (PCL). The effect of their modification by such additives as hydroxyapatite (HAP), chitin and chitosan, and beta-tricalcium phosphate (β -TCF) is considered. Materials based on PHB are concluded as the most promising due to their complete biodegradability to non-toxic products (carbon dioxide and water) and good biocompatibility. Nevertheless, existing compositions based on PHB are not without disadvantages, which include fragility, low elasticity, unstable behavior under high-temperature exposure during processing, implant molding, sterilization, etc., which requires improvement both in terms of polymer modification and in terms of composition of compositions.

Conclusions. The review considers approaches to achieving the properties of materials required for perfect implants. The main requirements for implants are optimization of the time of resorption of the osteoplastic matrix, facilitating the resorption of the osteoplastic matrix synchronized in time with the process of bone regeneration. To achieve these requirements, it is necessary to apply technologies that include modification of polymer composite materials by affecting the chemical composition and structure; introduction of fillers; use of chemical functionalization, orientation extraction, heat treatment. The success of using bone materials based on biodegradable polymers is based on an accurate understanding of the mechanism of action of various components of the implant composition and strict compliance with the tightening regulatory requirements of implantation technology.

Keywords: osteoplastic materials, regenerative medicine, tissue engineering, osteogenesis, bone implant material, biodegradable matrices, polyalkanoates, hydroxyapatite, bioactivity of bone implants, molecular structure of implant material

For citation: Povernov P.A., Shibryaeva L.S., Lusova L.R., Popov A.A. Modern polymer composite materials for bone surgery: Problems and prospects. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(6):514–536 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-514-536>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицине большое внимание уделяется научным исследованиям, разработкам и производству различных остеопластических (костезамещающих) материалов [1–7]. Эти материалы востребованы в стоматологии, челюстно-лицевой и других направлениях костной хирургии.

Направления применения и условия функционирования имплантатов и эндопротезов, находящихся в контакте с живыми тканями, определяют требования, предъявляемые к природе и качеству материалов, предназначенных для изготовления имплантатов, а также технологиям их изготовления.

Общим требованием, относящимся к свойствам материалов для имплантатов, является наличие остеопластических, остеокондуктивных свойств – способности выступать в роли проводников для прорастания кровеносных сосудов с последующей резорбцией и замещением костной тканью. Остеокондуктивные материалы служат матриксом для образования новой кости в ходе репаративного остеогенеза и обладают способностью направлять рост костной ткани. Для имплантатов необходимы гидрофильные свойства. Оперативные вмешательства в костной хирургии часто связаны с предварительно инфицированными патологическими очагами, нередко хирургическое лечение выполняется в связи с развитием воспалительных осложнений. Важной проблемой является выбор резистентных (устойчивых к воздействию инфекций) материалов, а также материалов, не вызывающих тромбообразования.

Несмотря на высокие результаты в области разработки материалов для костных имплантатов, достигнутые за последние десятилетия, существует ряд нерешенных вопросов.

В обзоре Д.Д. Лыкошина с соавторами [8] показано, что несмотря на участие многих ведущих исследовательских центров разных стран в проведении экспериментальных и клинических исследований остеопластических матриц, а также на подключение значительных материальных и финансовых ресурсов, увеличивающих возможность достижения значительных научно-производственных успехов в области регенеративной медицины, аутотрансплантаты пока что остаются золотым стандартом в клинической практике. При наличии высоких успехов, достигнутых в области разработки остеопластических материалов нового поколения, на практике остается много нерешенных вопросов, основными из которых являются оптимизация времени резорбции остеопластического матрикса, выбор эффективной технологии

для облегчения рассасывания остеопластического матрикса, синхронизированного по времени с процессом регенерации кости.

Учеными ведется поиск материалов и композиций, которые обладали бы остеопластическим действием, и при этом являлись устойчивыми к бактериальным воздействиям. В последнее время диапазон материалов, обладающих вышеуказанными свойствами, сильно расширен за счет применения синтетических материалов, включая биополимеры и биodeградируемые композиции. Биополимерные материалы чаще всего полностью неиммуногенны, могут быть стерилизованы современными медицинскими методами, относительно недорогие в производстве за редкими исключениями и, что является их наиболее ценным преимуществом, могут иметь широкий спектр физико-механических и биохимических свойств благодаря регулированию надмолекулярной и молекулярной структуры полимеров.

Наиболее широкие требования, предъявляемые к материалам для имплантатов, реализуются при применении биodeградируемых композиций. Биodeградируемые полимерные композиционные материалы (ПКМ), предназначенные для создания биорезорбируемых (постепенно растворяющихся в организме) имплантатов, можно назвать сложными инженерными инструментами, из которых конструируются биологические системы. Создание такой системы должно сопровождаться установлением факторов, влияющих на биорезорбируемость. Таким образом возникают проблемы изучения действия исходной морфологии и структуры ПКМ, применяющихся для биорезорбируемых имплантатов, на их свойства и качества. Важным также является вопрос влияния технологических параметров изготовления ПКМ на свойства получаемых из них имплантатов. Для прогнозирования качества получаемых имплантатов важно выявление роли структуры материала в его биологической активности относительно биосред и тканей организма, с которыми предполагается взаимодействие имплантатов, изготовленных из этого материала.

При подборе биodeградируемого материала для биорезорбируемых имплантатов, а также при изготовлении самого протеза возникает ряд технологических проблем. Биоразлагаемые полимерные материалы не обладают необходимой деформационной способностью (эластичностью), что сильно ограничивает возможности их применения в связи с тем, что большинство костей человеческого тела подвергается циклическим нагрузкам, которые постепенно приводят к увеличению концентрации напряжений в микроструктуре изделия, постепенно разрушающих его.

Важно отметить, что иммунный ответ организма на контактирующие с ним биополимерные материалы возникает на всех уровнях – от единичных молекулярных взаимодействий, до комплексного восприятия объемных биофизических свойств, которые координируют реакцию на тканевом и системном уровне.

Важное значение для создания ПКМ имеет остеоиндуктивность имплантата – способность стимулировать остеогенез при его введении в организм, благодаря чему происходит активация клеток-предшественников, индукция их пролиферации и дифференцировки в остеогенные клетки [9]. В связи с этим при разработке материалов для имплантатов возникает проблема формирования такой структурной организации ПКМ, которая способствует обрастанию имплантата клетками организма, чего можно достигнуть, создавая пористую морфологию (рис. 1) [9]. При этом требуется формирование определенной пористости – объема в материале, занимаемого порами, придания им необходимого вида (изолированные или совмещенные поры), индивидуальной формы и размеров.

Методом достижения остеогенеза также является использование минеральных или органических наполнителей, лекарственных препаратов, обладающих способностью инициировать рост и развитие клеток [10–14], причем наличие пор усиливает эту способность благодаря сорбции препаратов на внутренней поверхности пор.

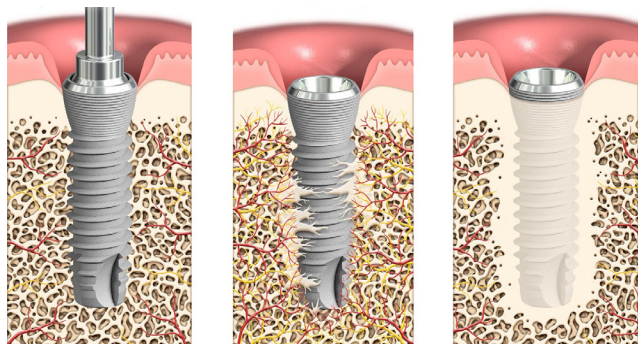


Рис. 1. Обрастание костных имплантатов клетками живого организма – остеогенез [9].

Fig. 1. Overgrowth of bone implants with cells of a living organism – osteogenesis [9].

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОРАЗЛАГАЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ В КОСТНОЙ ХИРУРГИИ

Биополимерные композиты находят широкое применение в дентальной имплантационной хирургии и стоматологии. При этом имплантация биоразлагаемых полимерных композиций для лечения костных травм, дефектов и переломов пока

еще значительно ограничена в виду сложности достижения требуемого уровня биорезорбируемости и остеоиндуктивности имплантатов, изготовленных из этих материалов, а также вследствие недостаточной базы исследований по поведению имплантатов, помещенных в живой организм и прибывающих там в течение длительного времени (рис. 2) [15].



Рис. 2. Рентгенография дистальной области бедренной кости кошек, где было имплантировано 70% полигидроксидобутирата (ПГБ) и 30% композита гидроксиапатита (ГА). Стрелкой обозначено уменьшение радиопрозрачной линии вокруг импланта с течением времени. (А) Время оценки через 30 дней; (В) время оценки через 60 дней; (С) время оценки через 90 дней [15].

Fig. 2. Radiography of the distal femoral region of cats, where 70% of polyhydroxybutyrate (PHB) and 30% of hydroxyapatite (HA) composite were implanted. The arrow indicates the decrease in the radiotransparent line around the implant over time. (A) Evaluation time in 30 days; (B) evaluation time in 60 days; (C) evaluation time in 90 days [15].

В основе механизма взаимодействия имплантата и организма лежат процессы, происходящие на границе раздела «кость–имплантат». Характер взаимодействия между живыми клетками кости и макромолекулами полимерного материала-имплантата на данной границе определяют свойства, такие как биосовместимость, коррозионная стойкость и цитотоксичность (рис. 3) [15].

Как установлено в работах [16, 17], такое взаимодействие зависит от топографии поверхности, объемного состава и морфологии имплантата. Поверхность имплантата должна быть способна индуцировать непосредственный контакт и функциональную связь между имплантатом и костной тканью, на которую осуществляется нагрузка (остеоинтеграцию) независимо от области расположения, плотности кости и ее количества [18]. После установки имплантата область контакта немедленно обеспечивает необходимую стабильность за счет трения и механических сил блокировки между костными трабекулами и поверхностью резьбы имплантата, что приводит к развитию новой кости, которая заменяет кость вокруг имплантата [2].

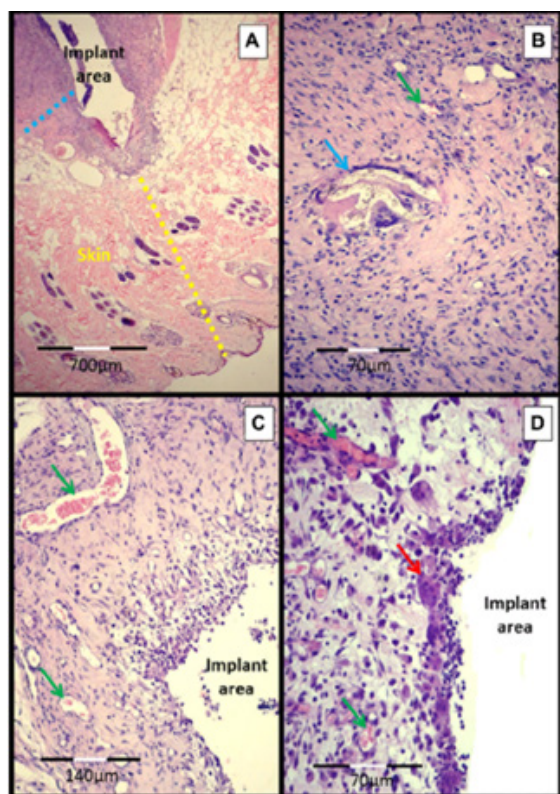


Рис. 3. Ортопедический имплантат из композита, содержащего ПГБ и ГА. Микрофотография интерфейса подкожного имплантата через 45 дней после экспериментальной операции по имплантации композита 70% ПГБ + 30% ГА в подкожную клетчатку кошек. (А) Кожа (желтая пунктирная линия), подкожная клетчатка и фиброзная капсула или имплантат (синяя пунктирная линия). (В) Фиброзная капсула в большей детализации, показывающая биоматериал (двулучепреломляющий внешний вид) в стороне гигантской клетки (синяя стрелка), зеленая стрелка указывает на сосуд. (С) Фиброзная капсула с интенсивной неоваскуляризацией (зеленые стрелки) и (D) многоядерными гигантскими клетками (красная стрелка) [15].

Fig. 3. Orthopedic implant made of a composite containing PHB and HA. Microphotography of the interface of a subcutaneous implant 45 days after an experimental operation to implant a composite of 70% PHB + 30% HA into the subcutaneous tissue of cats. (A) Skin (yellow dotted line) subcutaneous tissue and fibrous capsule or implant (blue dotted line) (B) Fibrous capsule in greater detail, showing the biomaterial (birefringent appearance) towards the giant cell (blue arrow), the green arrow points to the vessel. (C) Fibrous capsule with intensive neovascularization (green arrows) and (D) multinucleated giant cells (red arrow) [15].

Важно отметить, что современные металлические композиты придают имплантатам необходимую прочность и износостойкость, но имеют большой недостаток, связанный с разницей

градиентов модулей упругости на границе с костью, приводящий к травмированию тканей во время передачи имплантатом окклюзионной нагрузки [3]. Для керамических изделий на основе ZrO_2 и TiO_2 имеются исследования схожей проблемы, вызванной высоким модулем упругости диоксида циркония, что может привести к разрушению костной ткани [4]. Применение полимерных материалов позволяет избавиться от данного недостатка и привнести ряд дополнительных преимуществ, связанных с биорезорбируемостью и остеоинтеграцией материала.

В процессе остеоинтеграции костно-замещающего изделия взаимодействие между материалом имплантата и костной тканью должно обеспечить формирование фиброзной ткани вокруг поверхности ПКМ, что приведет к структурной стабильности [5]. Достижение такого состояния в полной мере зачастую невозможно, т.к. существует большое количество переменных факторов, влияющих на данный процесс, среди которых можно выделить поверхностные характеристики имплантата, состояние поврежденной костной ткани, наличие бактериального заражения и механические нагрузки, оказываемые на систему «кость–имплантат» [2].

Для более полного понимания требований, предъявляемых к биополимерным материалам и необходимым характеристикам этих материалов, следует установить закономерности, по которым происходит биодеградация и интеграция материала в организме, а также понять особенности процесса остеогенеза в условиях введенного в травмированную область организма инородного тела и его постепенного разрушения под действием биосред (рис. 3) [8].

ЗАКОНОМЕРНОСТИ БИОДЕГРАДАЦИИ И БИОРЕПАРАЦИИ КОСТНОГО ИМПЛАНТАТА

Кость является одной из немногих тканей, перелом которой может зажить без образования фиброзного рубца. Перелом происходит из-за превышения пределов прочности на растяжение и деформации. Новое формирование костного материала в процессе заживления перелома зависит от размера зазора в месте перелома [19]. Применение полимерных материалов для имплантатов зависит от индивидуальных особенностей организма, вида травмы и механизма имплантации. При этом необходимо различать два вида остеогенеза – контактный и дистантный. При контактном остеогенезе происходит образование костной ткани непосредственно на поверхности имплантируемого изделия [13]. При дистантном остеогенезе

происходит регенерация костной ткани вокруг имплантата, т.е. новая костная ткань распространяется от поверхности непораженного костного участка к имплантату [13]. В данных процессах участвуют мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), которые способны дифференцироваться в костную (остеобласты) либо хрящевую (хондроциты) ткань.

Роль полимерного материала (скаффолда) заключается в том, чтобы быть носителем различных факторов роста (морфогенетических белков, стимулирующих минерализацию костной ткани, факторов роста фибробластов, усиливающих пролиферацию остеобластов, ростовых пептидов, стимулирующих васкуляризацию внутреннего объема имплантата и т.д.) и не вызывать отторжения организмом [20]. Основополагающая характеристика имплантата – динамика его биодеградации и механизм процесса. Прочностное взаимодействие имплантата и кости на всех этапах заживления, начиная от времени имплантации и до завершения фазы ремоделирования кости, должно отвечать одному основному принципу – суммарная прочность системы «кость–имплантат» в любой момент времени должна быть не ниже итоговой целевой прочности кости после заживления [21]. Однако, если говорить о стабильности системы «кость–имплантат», то по исследованиям в дентальной имплантологии [13, 18, 22, 23] суммарная стабильность изменяется V-образно и в середине цикла заживления может падать до 55–65% от целевого показателя за счет более интенсивного снижения первичной стабильности из-за резорбции кости в тех местах, где витки имплантата оказывают давление на костные трабекулы, что вызывает гибель остеоцитов. Вторичная стабильность (образование новой костной ткани на поверхности имплантата) при этом растет, но в интервале от 15 до 40 дней после имплантации рост вторичной стабильности отстает от падения первичной, вследствие чего общая стабильность падает до указанных выше значений.

Ожидается, что имплантат не разрушится полностью через три фазы до полного заживления перелома. Но при этом имплантат должен полностью рассосаться в течение 3–6 месяцев после заживления для исключения негативной ответной реакции организма на инородное тело. Важно, что в случае костных имплантатов речь идет об индивидуальных конструкциях определенной формы, размера и прочности, от которых зависят особенности процесса биодеградации композиции и возможность регулирования скорости разложения на стадии получения полимерного материала, например, при последующей 3D-печати [21, 24].

Биодеградация имплантата, находящегося в контакте с живыми клетками организма, является

сложным многоэтапным процессом, включающим ряд физических стадий и химических реакций:

- растворение полимера;
- ионизацию ионогенных групп, имеющихся в макромолекулах полимера;
- ионизацию ионогенных групп, образующихся в ходе реакций деструкции и гидролиза макромолекул полимера;
- разрушение полимер–полимерных комплексов;
- гидролиз макромолекул полимера;
- растворение продуктов реакций распада в полимерной матрице [25].

Процесс биодеградации ПКМ в организме можно постадийно разделить на два механизма: деградация материала во внешней диффузионно-кинетической области (разрушение поверхности полимера); распространение деградации с поверхности в объем полимерной матрицы. Важно, что на поверхностную и объемную деградацию полимера влияют различные факторы.

При разрушении внешней области имплантата ключевую роль играет химическое строение материала, его морфология, форма и размеры частиц дисперсной фазы (наполнителя), характер пор и степень пористости материала, а также наличие перфорации имплантата [25, 26].

На проникающую способность биодеградации влияет степень набухания полимера в биосредах, с которыми происходит контакт (кровь, лимфа, синовиальная жидкость). Кроме того, играет роль относительная скорость проникновения биосред в материал вследствие его набухания по сравнению со скоростью распада поверхностного слоя. В данном случае играют роль диффузионные параметры переноса биосред, обусловленные структурой материала и его хемостойкостью. Так, если степень набухания высокая, то внешний слой полимера не успевает деградировать, и биологическая среда проникает в объем, что приводит к постепенной деградации внутренних слоев. В таком случае имеет место явление трещинообразования вследствие разрыва напряженных связей в макромолекулах на поверхности полимера и последующего механического разрушения слоев композита, нарушающее целостность имплантата и снижающее его механические характеристики [25, 27], а также приводящее к ускорению объемной деструкции имплантата в целом.

Контроль степени набухания полимерного композита играет большую роль при изготовлении костных имплантационных материалов, т.к. помимо нестабильных прочностных свойств при высокой набухаемости возникает проблема «засорения» подлежащего репарации участка механически разрушенными, но не разложившимися химически фрагментами материала имплантата. Так, чем выше

степень кристалличности кристаллизующихся полимеров в объеме, тем ниже их степень набухаемости в воде, а значит ниже и степень проникновения ферментов, способствующих деградации, в матрицу полимера [28].

В большинстве случаев разрушение материала в поверхностном слое происходит за счет гидролиза и ферментативных реакций¹ [29]. Данная стадия является неклеточной биodeградацией, приводящей к образованию микротрещин в материале, деформации изделия и формированию макротрещин различных форм и размеров.

Степень разрушения ПКМ определяется составом, химической природой и строением компонентов и наиболее заметно проявляется в областях с гидрофильными участками макромолекул в связи с их более активным гидролизом. Со временем внешний слой становится более рыхлым в связи с образованием объемных микроканалов. Например, в работе [30] создание композита полигидроксibuтирата (ПГБ) с поливиниловым спиртом (ПВС), обладающим гидрофильными свойствами, позволило регулировать влагопроницаемость материала путем изменения концентрации ПВС. При этом, хотя такая структура способствует более активному проникновению биосред в объем изделия, создается благоприятная обстановка для расщепления водорастворимых фрагментов макромолекул уже за пределами имплантата. Через сеть микроканалов отщепленные фрагменты могут выйти в биологическую среду, в которой будет происходить их дальнейшее химическое расщепление на безвредные для организма молекулы под действием, в основном, уже ферментативного гидролиза.

Стоит заметить, что гидрофилизация полимеров является одним из методов их модификации и может проводиться плазмохимической обработкой в атмосфере воздуха или чистого кислорода [31], при которой происходит окисление поверхностного слоя полимерного материала за счет образования полярных групп, содержащих кислород (гидроксильных, карбонильных, карбоксильных и др.). Такое воздействие приводит к увеличению адгезионных свойств материалов.

Помимо этого, гидрофилизация может быть произведена обработкой другими химическими процессами: сульфированием, хлорсульфированием, травлением в органических растворителях. При обработке

растворителем происходит разрыхление поверхностного слоя полимера посредством его набухания, приводящего к ослаблению межмолекулярных связей между цепями полимера в приповерхностном слое [30].

После достаточного разрыхления внешнего слоя имплантата начинается процесс клеточной деструкции под действием моноцитарных фагоцитов. Данные клетки после созревания в макрофаги могут концентрироваться на такой частично деградировавшей поверхности, трансформироваться в эпителиоидные клеточные гранулемы и коагулировать в клетки Пирогова–Лангханса [10].

Клетки Пирогова–Лангханса – это гигантские многоядерные клетки, образующиеся из эпителиоидных клеток при их слиянии или при пролиферации макрофагов. Данные клетки могут затягивать в свой внутренний объем достаточно крупные макромолекулы, обволакивать их клеточной мембраной и перерабатывать их за счет лизосом и митохондрий. Начало процесса клеточной деструкции и его динамика характеризуются размерами отщепленных фрагментов макромолекул, степенью неоднородности поверхности имплантата и размером выступающих разрыхленных фрагментов. Так, считается, что достаточным размером таких фрагментов для активного включения фагоцитарного ферментативного гидролиза является длина фрагментов 20–30 мкм. Фотодеструкция биоразлагаемых полимеров (например, в ходе предварительной обработки имплантата) может повысить степень кристалличности поверхности, что приведет к снижению начальной скорости ферментативной деструкции и уменьшению необходимой для ее начала длины фрагментов [32]. В другом исследовании [33] было показано, что на скорость разложения ПГБ ферментами значительно влияет молекулярная масса полимера и температура деструкции. Для температуры человеческого тела (37 °C) при молекулярной массе 150 кДа за 3 месяца потеря массы составила 12%, а для высокомолекулярного ПГБ (300–1000 кДа) лишь 2%. Следовательно, варьирование молекулярной массы полимерной матрицы также может значительно влиять на скорость биоразложения.

Продукты внутриклеточного распада в зависимости от их состава могут усваиваться данными клетками, либо выводиться в кровеносную систему.

При достаточном уровне биосовместимости полимера иммунный ответ через некоторое время (5–15 дней) ослабевает, в связи с чем приток макрофагов в месте локализации имплантата уменьшается. Фибробласты начинают образовывать тканевую капсулу. Рыхлая соединительная ткань внедряется в микротрещины имплантата, после чего следует этап васкуляризации матрицы и прорастание нервных окончаний.

¹ Белозёров М.Н. *Оценка остеопластических свойств различных биокomпозиционных материалов для заполнения дефектов челюстей*: дисс. ... канд. мед наук. М.; 2004. 125 с. [Belozorov M.N. *Otsenka osteoplasticheskikh svoistv razlichnykh biokompozitsionnykh materialov dlya zapolneniya defektov chelyuste* (Evaluation of the osteoplastic properties of various biocomposite materials for filling jaw defects). Cand. Sci. Thesis (Med.). Moscow; 2004. 125 p. (in Russ).]

Прорастание соединительной ткани зависит от морфологии полимера, его химического строения, пористости и степени деструкции поверхностного слоя. Клеточный этап начинается обычно спустя достаточно длительное время после введения имплантата (ближе к репаративной фазе заживления перелома, либо стадии ремоделирования), которое может сильно варьироваться в зависимости от типа полимера [7, 10].

Таким образом, последовательность этапов клеточной деструкции имплантата сводится к следующему:

- локализация макрофагов на имплантате;
- слияние макрофагов и их трансформация в клетки Пирогова–Ланхганса;
- активизация митохондрий клеток Пирогова–Ланхганса, контактирующих с полимерной матрицей;
- обволакивание отщепленных макромолекул полимера и его дальнейшая переработка под действием гидролиза и ферментации;
- ослабление иммунного ответа и начало прорастания соединительной ткани.

Еще одна проблема, проявляющаяся на более поздних этапах заживления костной ткани, связана с проявлением различных вторичных процессов, среди которых наиболее опасным является избыточная кальцификация поверхностного слоя имплантата. Отложение кальциевых солей (средние и основные фосфаты кальция с разным соотношением ионов) является неотъемлемой частью процесса интеграции имплантата, т.к. он непременно будет контактировать с кровью. Увеличенная адсорбция кальциевых солей вызывает образование микротрещин, ведущих к формированию рыхлой структуры во внешнем слое имплантата. Данный процесс – дистрофическая кальцификация – обычно возникает как ответ на любые повреждения мягких тканей. Кальцификация приводит к образованию значительно минерализованных участков, которые вызывают закупорку сосудов и могут являться причиной инсультов и сердечных приступов. В связи с этим снижение степени кальцификации является важной проблемой, требующей решения. В этом плане следует отметить исследования [34, 35], которые продемонстрировали влияние дексаметазона на трансформирующий фактор роста $\beta 1$, отвечающий за пролиферацию и дифференцировку клеток, и способность дексаметазона выступать в качестве ингибитора кальцификации. Дистрофическая кальцификация также может быть снижена путем модификации поверхности полимеров. Это же способствует улучшению остеоинтеграции и васкуляризации имплантата [10–12].

Поскольку образование фосфатов является неотъемлемой стадией деградации композита в организме, то необходимы обходные пути,

позволяющие снизить степень их адсорбции. Это возможно сделать путем модификации поверхности имплантата, например, введением в ПКМ гидрофильных наполнителей, формирующих слои на поверхности полимера, или изменением поверхностного заряда за счет различных лекарственных препаратов (гепарин, протаминсульфат и т.д.).

Авторами [36] были разработаны и исследованы экспериментальные пористые 3D-носители из поли-3-гидроксibuтирата, предназначенные для восстановления дефектов костной ткани. Способность разработанных 3D-носителей поддерживать адгезию, пролиферацию и направленную дифференцировку клеток в остеобластическом направлении исследована на примере культуры ММСК, выделенных из костного мозга и жировой ткани. По итогам работы подтверждено и измерено дифференцирование ММСК в остеобласты. Было выявлено увеличение экспрессии генов к остеокальцину, являющемуся наиболее информативным маркером формирования костной ткани. Его высвобождение и попадание в кровь происходит в процессе остеосинтеза из остеобластов.

ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К РАЗЛАГАЕМЫМ ПКМ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Для создания костных имплантатов необходимо разработать биodeградируемый материал, обладающий необходимыми деформационными свойствами, прочностью, способный выдерживать высокотемпературное воздействие в процессе 3D-моделирования имплантата [37] и его стерилизации. В то же время достижение оптимальной биологической реакции между имплантатом и клетками, развивающимися на его поверхности, реализуется в случае существования у имплантата микро- и макропористой структуры [38].

Поверхность пор от 40 мкм до 1 мм является основным фактором, обеспечивающим прорастание клеток [39, 40]. В условиях существования пористости, особенно внутренних сплошных пористых областей в полимерном материале, клетки организма могут легко закрепляться за внутреннюю поверхность пор и прорастать через весь имплантат, с образованием кровеносных сосудов [41, 42].

Кроме того, по нашему мнению, материал должен минимизировать возможную негативную реакцию тканей организма на инородное включение, не поддерживать или предотвращать рост бактерий на своей поверхности, не вызывать аллергическую реакцию или иммунный ответ организма. По механическим характеристикам, за исключением различных индивидуальных особенностей

поврежденного участка костной ткани и локализации травмы, материал должен обладать высокой прочностью на сдвиг и разрыв.

Для обеспечения параметров процесса биоразложения индивидуально настраиваемого материала для костной репарации в зависимости от возраста пациента, наличия или отсутствия инфекционного заражения, состояния тканей вблизи пораженного участка, а также типа и размера повреждения, необходима тонкая настройка условий разложения, позволяющих варьировать динамику изменения прочности материала, его массы, объема и размера с учетом кинетики заживления костной ткани.

Таким образом, роль структуры ПКМ для биомедицинского применения в костной хирургии должна быть рассмотрена с позиции трех аспектов:

- морфологический аспект (строение аморфных и кристаллических областей): размеры и форма кристаллитов полимерной матрицы, величина свободного объема в композите для пролиферации и дифференцировки клеток в остеобласты;

- порообразование (способность материала образовывать поры определенной структуры): параметры пористости, размеры и форма пор, наличие изолированных или объединенных пор и связи между ними;

- реакционная способность (параметры биодegradации материала): химическая деструкция, механическое разрушение композита за счет перенапряженных связей в макромолекулах и образование микротрещин, образование макротрещин за счет разрыва слоев материала прорастающими клетками.

Настройка оптимальных соотношений между данными аспектами позволит создать пригодный для костной имплантации биоразлагаемый полимерный композит. Условием данной настройки является такое соотношение между их вкладами, при котором скорость биодegradации имплантата и связанная с ней потеря прочности не превышает темпов увеличения прочности новообразующегося костного материала.

ОБЗОР ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ИМПЛАНТАЦИОННОЙ ПРАКТИКЕ

На сегодняшний день для костных и зубных имплантатов созданы и используются синтетические и натуральные полимерные материалы, а также материалы на минеральной основе. Среди минеральных материалов, получивших широкое применение, следует отметить гидроксипатит (ГА), бета-трикальцийфосфат (β-ТКФ) и керамику,

среди органических – коллаген, среди природных биополимеров – полисахариды.

ГА является наиболее перспективным из минеральных компонентов, т.к. обеспечивает превосходную биосовместимость, может стимулировать остеогенез и является матрицей для формирования новой костной ткани. Нанокристаллический ГА способен более активно адсорбировать белки, необходимые для жизнедеятельности клеток [43], при этом согласно работе [44] его способность стимулировать репаративный остеогенез даже выше, чем у поликристаллического ГА.

В работе [45] разработан метод синтеза наноразмерного ГА, предложен способ его очистки, а также разработаны способы формирования пористых кальций-фосфатных композитов на основе ГА и коллагена. Методы, описанные в статье, позволяют изготавливать тканеинженерные конструкции с регулируемой архитектурой для решения различных биомедицинских задач.

Предполагается, что материалы на основе β-ТКФ являются достаточно перспективными [46] в силу их высокой степени дегradации, отличной биосовместимости и способности данного вещества создавать матрицу для прорастания остеобластов в процессе репаративного остеогенеза. Однако слишком быстрая дегradация материала приводит к значительному падению прочности материала на сжатие, вследствие чего данный материал не может обеспечить основу для формирования новой костной ткани [47].

Кальций-фосфатные керамические материалы характеризуются неоднородностью размеров частиц материала и пор [48], в связи с чем ведутся работы по нахождению более перспективных костноимплантационных материалов.

Коллаген — нитевидный белок, являющийся основным компонентом соединительной ткани. Примерно 30–35% всех белков в организме человека и большинства млекопитающих составляет именно коллаген. Из коллагена состоит большая часть суставов, сухожилий, кожных покровов, стенки кровеносных сосудов, также он входит в состав ногтей, зубов и костной ткани. При этом наиболее эффективным является коллаген, полученный из тканей крупного рогатого скота.

Среди полисахаридов широкое применение получили хитин, хитозан, альгинаты, крахмалы и др.

В современной медицинской науке рассматриваются технологии разработки материалов на основе различных полиолефинов, изучаются возможности их использования в замещающей имплантационной хирургии. Несмотря на создание синтетических материалов на основе полипропилена, отличающихся высокой степенью биосовместимости [49], их применение сопряжено

с рядом недостатков, таких как возникновение послеоперационных осложнений в связи с отторжением материала организмом. Например, в работе [50] была изучена воспалительная реакция организма на имплантацию изделия из полипропилена, в ходе которой было установлено, что через 6 месяцев после имплантации сформировалась плотно оформленная соединительная ткань вокруг материала, при этом лейкоцитарно-лимфоцитарная воспалительная реакция на чужеродное тело оставалась в течение всего срока. При этом вокруг материала образовалось значительно меньше клеток, участвующих в фагоцитозе, чем при разложении биополимерных материалов.

По сравнению с полиолефинами, материалы на основе биополимеров, получаемых посредством химического синтеза в живых организмах – растениях либо микробных системах [6] – обладают рядом преимуществ. Такие полимеры имеют более сложную и четко определенную структуру по сравнению с синтетическими полимерами и характеризуются высокой способностью к биоразложению и возобновляемостью.

Одним из наиболее многообещающих биополимеров является полимер на основе молочной кислоты – полилактид (ПЛА). ПЛА получают из природного сырья: риса, картофеля, кукурузы и т.д. Биоабсорбируемость ПЛА позволяет использовать его в качестве стентов, которые могут быть имплантированы в организм без необходимости повторного хирургического вмешательства вследствие их полного биоразложения в относительно короткий срок [7, 8]. При этом гемосовместимость данного полимера сопоставима с показателями других, используемых в качестве стентов, материалов, таких как нержавеющая сталь.

Композитные каркасы на основе ПЛА способны являться носителями для морфогенетических белков, стимулирующих образование костной ткани [51].

В исследовании [52] проведено сравнение ПЛА с другими биополимерами (поликапролактон, хитозан, ПГБ). Гистологические данные показали, что ПЛА обладает хорошими опорными функциями для соединительной и костной ткани, а также не вызывает выраженной воспалительной инфильтрации лимфоцитами, нейтрофилами и клетками Пирогова–Лангханса. Метаболиты распада ПЛА не оказывают негативного влияния на организм и на динамику остеогенеза в целом. Материалы из ПЛА по итогам работы признаны перспективными для использования в ветеринарной костной хирургии.

Помимо чистого ПЛА более часто используются сополимеры ПЛА и полигликолевой кислоты (ПЛА–ПГ). Такие сополимеры находят применение

в качестве хирургических разлагаемых винтов, штифтов, пинов и целых пластин для восстановления и ремоделирования костных дефектов, а также образования хрящевой ткани. Такие сополимеры не являются цитотоксичными, а скорость их разложения может регулироваться путем изменения соотношения компонентов.

Другой природный разлагаемый полимер – поли-3-гидроксibuтират (ПГБ, П-3-ГБ) – имеет микробиологическое происхождение. Несмотря на наличие значительных недостатков данного материала, ограничивающих его использование в чистом виде, к которым можно отнести термическую нестабильность и высокую хрупкость, ведется большое количество исследований по использованию ПГБ в композиционных материалах с введением в него широкого спектра различных наполнителей как природного происхождения (в т.ч. минеральных), так и синтетического [53–55], (в т.ч. являющихся модификаторами и пластификаторами).

Исследования по регенерации костных дефектов различных костей крыс с использованием ПГБ показали, что имплантация элемента из чистого ПГБ или наполненного минеральными компонентами ПГБ не ухудшает условия регенерации костной ткани и не вызывает воспалительную реакцию. Кроме того, материал обычно обладает высокой способностью к резорбции и способствует распространению фронта регенерации в сторону поврежденного участка от периферии к центру регенерата.

ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИИ ПКМ НА СТРУКТУРУ И БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МАТЕРИАЛА В БИОСРЕДАХ

Способность полимеров разлагаться и усваиваться микроорганизмами зависит от ряда параметров и структурных характеристик. Наиболее важными являются химическая природа полимера, разветвленность макромолекулы (наличие и природа боковых групп), молекулярная масса, надмолекулярная структура, строение кристаллических областей, конформация цепи в аморфной области [7, 10]. Природные и синтетические полимеры, содержащие связи, которые легко подвергаются гидролизу, обладают высокой способностью к биодеструкции. Присутствие заместителей в полимерной цепи часто способствует повышению биодеструкции. Последняя зависит также от степени замещения цепи, длины ее участков между функциональными группами и от гибкости макромолекул.

Таким образом, биоразрушаемые полимеры должны:

1) быть гетероцепными и содержать доступные для биоразложения связи: $R=CH_2$; $R=CH-R_1$; $R-CH_2-OH$; $R-CH(OH)-R$; $R-CO-H$; $R-CO-R_1$ и др.;

2) содержать фрагменты, которые включают подряд не более пяти групп CH_2 ;

3) иметь в составе объемные заместители: чем больше объем заместителя, тем быстрее разрушается полимер;

4) включать в макромолекулярную цепь естественные продукты – крахмал, целлюлозу, лактозу, мочевины, которые могут быть применены в качестве наполнителей, и тогда микроорганизмы поглощают их.

Полимеры с аморфной надмолекулярной структурой всегда менее стойки к биодеструкции, чем кристаллические. Это связано с тем, что компактное расположение структурных фрагментов полукристаллических и кристаллических полимеров ограничивает их набухание в воде и препятствует проникновению ферментов в полимерную матрицу, затрудняя воздействие ферментов не только на главную углеродную цепь полимера, но и на биоразрушаемые части цепи.

Важным фактором, который определяет стойкость полимера к биоразложению, является величина его молекул. В то время как мономеры или олигомеры могут быть поражены микроорганизмами и служат для них источником углерода, полимеры с большой молекулярной массой устойчивы к действию микроорганизмов.

Биодеструкцию большинства технических полимеров, как правило, инициируют процессами небиологического характера (термической, фотоокислительной, механической деградацией и т.п.). Упомянутые деградационные процессы приводят к снижению молекулярной массы полимера. При этом возникают низкомолекулярные биоассимилируемые фрагменты, имеющие на концах цепи гидроксильные, карбонильные или карбоксильные группы. Устойчивость полимерных материалов к действию микроорганизмов также зависит от входящих в их состав пластификаторов, наполнителей, стабилизаторов, других технологических добавок, а также от того, в какой мере эти вещества могут являться для микроорганизмов источником углерода и азота. Известно, что неорганические компоненты (силикаты, сульфаты, фосфаты, карбонаты) не поддерживают рост грибов.

При создании биodeградируемых материалов широкое распространение получил процесс модификации синтетических полимеров и композитов с использованием природных полимеров. Важное место в исследованиях занимает проблема придания свойств биоразложения хорошо освоенным многотоннажным промышленным полимерам:

полиэтилену, полипропилену, поливинилхлориду, полистиролу, полиэтилентерефталату, полиуретану. С этой целью активно разрабатываются три направления модификации [56]:

– введение в структуру синтетических полимеров молекул, содержащих в своем составе функциональные группы, такие как сложно эфирная, амидная, ангидридная, уретановая и др. Наличие таких групп способствует ускоренному фоторазложению полимера, обеспечивает способность к сорбции воды, гидролизу, в результате которого образуются растворимые в воде продукты;

– получение композиций многотоннажных полимеров с биоразлагаемыми природными добавками, способными в определенной степени инициировать распад основного полимера;

– направленный синтез биodeградируемых пластических масс на основе промышленно освоенных синтетических продуктов, при котором возможно изменять свойства материала посредством регулирования гидрофильных и гидрофобных свойств его поверхности.

Идеи создания композиции различных синтетических полимеров с крахмалом появились в 1970-х годах. Так, в статье [57] G.J. Griffin описал процесс разработки композитов с крахмалом на основе полиэтилена низкой плотности для создания биоразлагаемых пленочных материалов для упаковки. Добавление крахмала позволило материалу разлагаться без воздействия ультрафиолетового излучения и воды. Почвенные микроорганизмы способствуют набуханию и гидролизу крахмала, образованию молекул декстрина и глюкозы, увеличению площади поверхности композиционного материала и дальнейшей пероксидной деструкции полимера. Образованные низкомолекулярные фрагменты впоследствии ассимилируются почвенными микроорганизмами.

Важным научным направлением в создании нового класса биодеструктируемых материалов является создание модификаторов – сверхразветвленных поверхностно-активных веществ (ПАВ) на основе полиэфирполиолов. Синтезу таких ПАВ посвящены работы В.И. Гомзяка с соавторами [58]. ПАВ на основе сверхразветвленных биоразлагаемых полиэфирполиолов широко используются в качестве модификаторов полимерных материалов. Их активность зависит от степени разветвленности [59]. Полиэфирполиолы также используют в качестве основы при получении биоразлагаемых блок-сополиэфиров [60]. На сегодняшний день такие соединения применяют в медицине для изготовления контейнеров направленной доставки лекарственных веществ, что открывает широкие возможности регулирования выдачи лекарственного содержимого в живом организме.

Исследование роли модифицирующих добавок, введенных в материалы на основе ПГБ, ПЛА и др. полимеров, показали их значительное влияние на биологическую активность ПКМ в биосредах [61–65]. Эти добавки также имеют большое влияние на биосовместимость, прочность и пролиферацию клеток для материала скаффолда: временную механическую конструкцию, имитирующую внеклеточный матрикс костной ткани и служащую для создания оптимальной среды для репарации поврежденной кости. Чтобы заживление происходило с высокой скоростью и без осложнений, скаффолд не должен отторгаться мезенхимальными стволовыми клетками. Для успешного прохождения всех стадий заживления необходим высокий уровень адгезии между имплантатом и органическими тканями, который в отдельных ситуациях может быть достигнут введением стволовых клеток в месте установки скаффолда [61].

Эффективный скаффолд должен обеспечивать адекватную физическую поддержку, подобную реальной кости, для стимулирования регенерации костной ткани, обеспечивая при этом непрерывное снабжение питательными веществами и метаболитами тканей, образующихся на каркасе. В работе [63] демонстрируется влияние хорошо расслаивающейся органо-модифицированной монтмориллонитовой глины на матрицу ПГБ. Данная модификация повысила модуль упругости системы, что прослеживается по результатам трансмиссионной электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа. Чтобы понять влияние температуры на механические свойства каркаса, модуль упругости был исследован как при комнатной температуре, при которой происходит установка самого имплантата в организм, так и при 37 °C, что соответствует физиологической температуре человека. Было обнаружено, что при комнатной температуре модуль упругости увеличивается на величину от 40 до 90% при концентрациях наполнителя от 3 до 5%. При температуре человеческого тела эта же характеристика была на 25–50% больше исходных показателей. Так же данный наполнитель значительно повлиял на шероховатость поверхности. Более шероховатая топография имплантата способствует прикреплению и пролиферации клеток остеобластов к поверхности. Исследования показали, что значительная степень пролиферации на большой площади поверхности наблюдалась уже на четвертый день после культивирования клеток. Прикрепление остеобластов происходило путем разветвления микрофиламентов и образования ламеллиоподий и микрошипов на границе раздела фаз «кость–имплантат». При исследовании скорости разрастания ткани организма путем размножения клеток делением (пролиферации) на клетках остеобластов человека

при их окрашивании с помощью флуоресцентного красителя были получены положительные результаты через 7 дней инкубации. Термическая стабильность наногибридных материалов была улучшена с помощью нанокompозита с содержанием глины 5%. Структура ПКМ при низком содержании глины (до 1–2%) являлась гетерофазной, превалировало расслоенное состояние, но при повышении концентрации глины до 3–5% начинало превалировать интеркалированное состояние с небольшими отдельными фрагментами, на которых обнаруживалось расслоение. Таким образом, включение наноглины и подобных наполнителей на основе монтмориллонита позволяет увеличить жесткость композиционного материала и его термическую стабильность, при этом биосовместимость материала по сравнению с биосовместимостью чистого ПГБ не изменялась (рис. 4).

Что касается исследований материалов на основе ПГБ на предмет их разлагаемости в организме и ответной реакции организма на введенный инородный предмет, имеются исследования шовных материалов и нитей [64, 65]. Материалы из ПГБ и из сополимера ПГБ с гидроксисоединением (ПГБ-со-3ГВ) после внутримышечной имплантации подопытным животным не вызывали каких-либо острых заболеваний, сосудистой реакции в месте имплантации или любых побочных эффектов, таких как гнойное воспаление, некроз, кальциноз фиброзной капсулы или образование злокачественной опухоли в течение длительного периода (до 1 года) [64]. Испытанные монофиламентные швы из ПГБ и ПГБ-со-3ГВ продемонстрировали прочность, необходимую для заживления мышечно-фасциальных ран [64].

В статье [65] исследовали деградацию монофиламентной нити, изготовленной из ПГБ-со-3ГВ, как в растворе липазы, так и при имплантации в тергальные мышцы крысы. Результаты показали, что монофиламентная нить постепенно теряла прочность на разрыв, что сопровождалось уменьшением молекулярной массы. Имплантация крысе не показала заметных ответных реакций организма во время деградации *in vivo*. Реакции на инородное тело были намного слабее, чем у хромового кетгута, который является одним из наиболее часто используемых медицинских шовных изделий.

Было установлено, что введение хитина/хитозана в качестве жесткого наполнителя в матрицу ПГБ улучшает механические свойства [66]. Однако высокая стоимость и сложность изготовления подобной композиции является ограничивающим фактором их применения. Хитозан восприимчив к карбонизации при высокой температуре в смешении из расплавов, поэтому необходимо использование растворной или иной технологии [66]. По сравнению

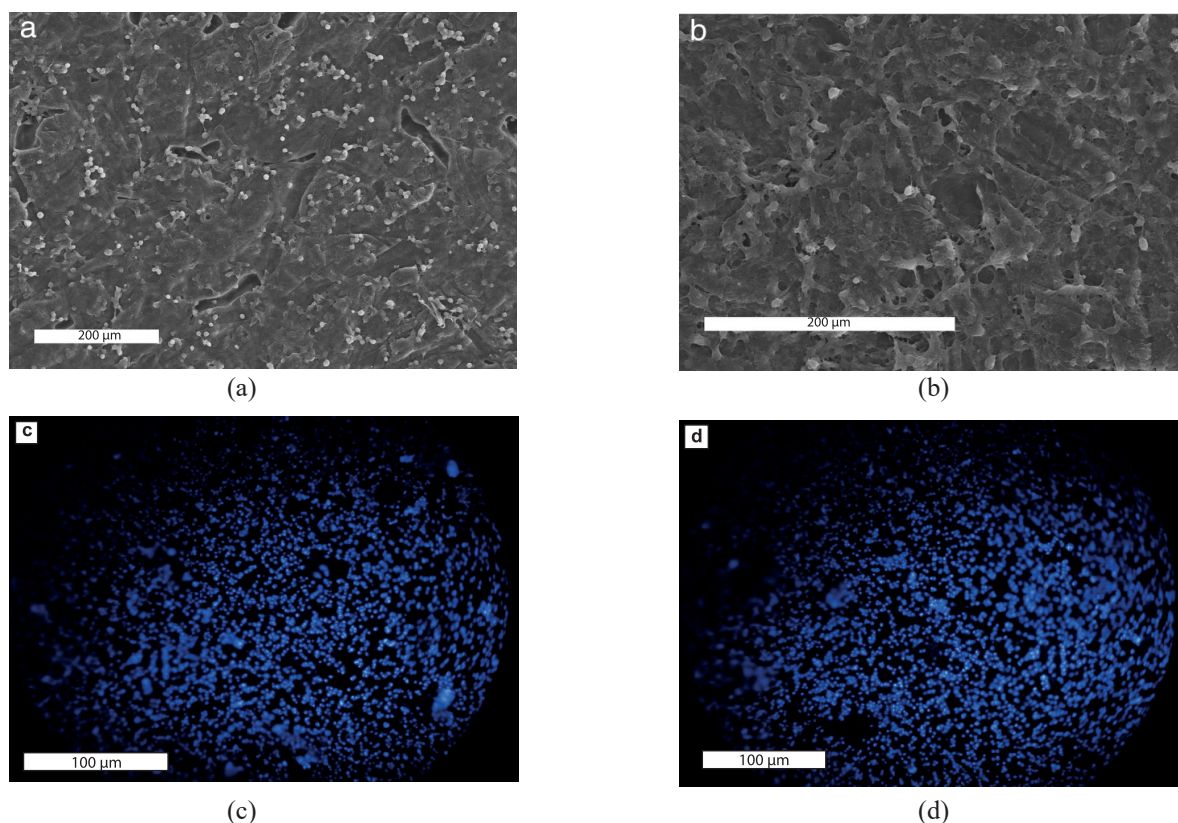


Рис. 4. СЭМ (300×) визуализация клеток остеобластов человека после 7 дней культивирования:

(а) на чистом ПГБ; (b) на ПГБ/5, мас. % глины.

Окрашивание клеток остеобластов человека 4',6-диамидино-2-фенилиндолом после 7 дней культивирования:

(с) на чистом ПГБ, (d) на ПГБ/5 мас. % глины [63].

Fig. 4. SEM (300×) visualization of human osteoblast cells after 7 days of cultivation:

(a) on pure PHB; (b) on PHB/5, wt % clay.

Staining of 4',6-diamidino-2-phenylindole cells of human osteoblasts after 7 days of cultivation:

(c) on pure PHB, (d) on PHB/5 wt % clay [63].

с чистыми хитозановыми пленками смесь ПГБ (30%)–хитозан (70%) показала более высокие прочность на разрыв и удлинение при разрыве на 40% и 60% соответственно. Кроме того, эти свойства в сочетании с пористой структурой пленок ПГБ–хитозан увеличивают вероятность применения этих композитов в тканевой инженерии.

При исследовании смеси ПГБ–хитин, приготовленной методом литья из раствора, авторы [67] установили образование межмолекулярной водородной связи между карбонильными группами ПГБ и аминогруппами хитина. При этом ускорялся процесс кристаллизации вследствие гетерогенного зародышеобразования на частицах хитина, которое способствовало быстрому росту кристаллов ПГБ. Однако при более высоких концентрациях хитина кристалличность снижалась, что можно объяснить снижением подвижности цепей ПГБ за счет межмолекулярных водородных связей между ПГБ и хитином.

В исследовании [25] была изучена структура и свойства биоразлагаемых композиций на основе

ПЛА, хитозана и этил-целлюлозы, полученных в смесителе типа «Брабендер». Было показано, что добавление низкомолекулярного полиэтиленгликоля приводит к увеличению удлинения жестких композиций ПЛА–этил-целлюлоза. При этом композиции обладают достаточным уровнем биоразлагаемости, оцененным по потере массы в условиях выдержки в почве.

В работе [68] была разработана и исследована полимерная композиция ПГБ–хитозан для пролонгированного транспорта биологически активных веществ. Показано, что соотношение компонентов позволяет варьировать сорбционную емкость носителя лекарственного препарата (рифампицина), а также профиль его высвобождения. В ходе разложения матрицы биополимера образуются объемные микротрещины, способствующие постепенному выходу заключенного внутрь препарата в биологическую среду. Такое постепенное высвобождение вещества может быть использовано иначе, например, включением в состав композиции факторов роста, способствующих пролиферации

(фактор роста эндотелия сосудов) и образованию костной ткани (морфогенетические белки).

В работе [69] были изучены термические свойства пористого ПЛА. Для приготовления пористой композиции использовались порофоры на основе карбоната аммония в растворе ацетона и сверхкритического CO_2 . Было показано, что порообразование приводит к разрушению кристаллических областей ПЛА, снижая теплоту плавления кристаллитов. Изменения кристаллической структуры матрицы также происходят под действием пластикации полимера, вызванной воздействием высокой температуры в совокупности с влиянием порообразующих газообразных реагентов. Внутреннее давление газов значительно нарушает структуру пор и меняет кинетику образования кристаллических структур при охлаждении полимера [69], следовательно, изменяет прочностные и эластические свойства.

В трехблочном сополимере ПГБ–ПЛА–поликапролактон обнаружено снижение вероятности формирования крупных кристаллитов за счет уменьшения длины олигомерных сегментов и ограничение подвижности цепи блоков ПГБ [70]. Данные факторы приводят к увеличению гибкости материала и положительно влияют на его биосовместимость.

ВЛИЯНИЕ ВЫТЯЖКИ И ТЕРМИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ НА МОЛЕКУЛЯРНУЮ СТРУКТУРУ ПОЛИАЛКАНОАТОВ

Кристаллизация и размер кристаллитов имеют большое влияние на механические и термические свойства полимеров. Исключительная стереохимическая регулярность и низкая плотность зародышеобразования в полиалканатах, например, в ПГБ, способствует межсферолитному растрескиванию. Кроме того, вторичная кристаллизация ПГБ при термообработке происходит таким образом, что аморфные межкристаллические области обогащаются проходными цепями в предельно выпрямленной конформации, что снижает сегментарную подвижность, приводит к изменению толщины ламелей в структуре кристаллитов, вызывая охрупчивание полимера, и, следовательно, ухудшает механические характеристики ПГБ [71].

Улучшение деформационных свойств материала обычно происходит за счет снижения его прочности [72–74]. Оба данных параметра являются важными в случае изготовления костнозамещающих изделий, поэтому важно реализовать способы, позволяющие увеличить гибкость без значительного снижения прочности. В этом плане комбинация вытяжки, которая изменяет ориентацию молекулярных цепей вдоль направления вытяжки, термического отжига при повышенных температурах

и повторного старения при комнатной температуре может устранить вторичную кристаллизацию, улучшая общую ударную вязкость [23].

Смешивание ПГБ с хитозаном изменяет структуру кристаллических областей ПГБ при термообработке. Высокотемпературный отжиг композитов заключается в чередовании циклов плавления и кристаллизации в неизотермическом режиме. В работе [68] было показано, что взаимодействие компонентов приводит к более упорядоченной структуре хитозана и более высокой стабильности кристаллитов ПГБ, т.к. хитозан препятствует перекристаллизации ПГБ при отжиге. Помимо этого, установлено, что межмолекулярные водородные связи, образующиеся в композиции, являются фактором, влияющим на структуру кристаллитов ПГБ, при этом влияние зависит от локализации связей в аморфных областях композита.

Имеются результаты экспериментальных исследований по получению пленок из сверхвысокомолекулярного ПГБ (СВМ ПГБ) методом одноосной протяжки с отжигом при 160 °С, согласно которым прочностные характеристики таких материалов значительно улучшались. Так, в работе [75] данный метод позволил увеличить относительное удлинение при разрыве на 10–60% и предел прочности на 30% до 100 МПа. Результаты других работ показывают, что добавление СВМ ПГБ в небольших концентрациях также дает значительное улучшение механических характеристик полученной смеси благодаря эффекту зародышеобразования. При этом вытяжка и одновременный отжиг волокна позволяет совместить два несмешивающихся компонента, таких как ПГБ–СВМ ПГБ [75], или ПГБ–сополимер этилен-метил-акрилат-глицидилметакрилата [76].

В работе J.C.C. Yeо [53] были показаны ключевые направления исследований для увеличения прочности биоразлагаемых полимеров на примере ПГБ (рис. 5).

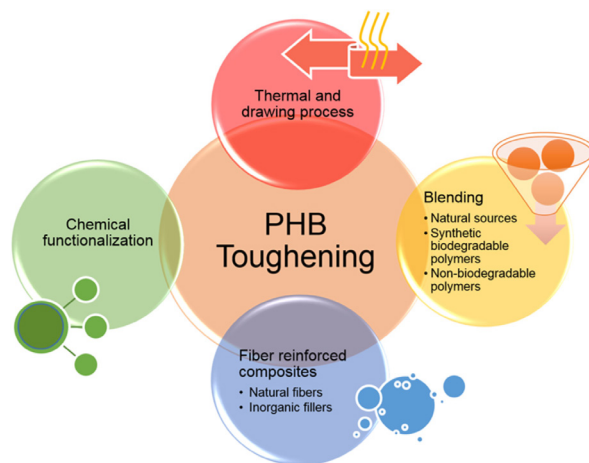


Рис. 5. Возможные методы упрочнения ПГБ [53].
Fig. 5. Possible ways for hardening of PHB [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка биоразлагаемого композиционного материала с превосходными механическими свойствами позволяет открыть новые возможности для применения полимерных материалов в костной имплантационной хирургии.

В обзоре рассмотрены подходы к достижению этой цели и выявлены требования к готовому изделию медицинского назначения, включающие в себя оптимизацию времени резорбции остеопластического матрикса, облегчение его рассасывания, синхронизацию времени рассасывания с процессом регенерации костного материала. Достижение данных требований возможно путем введения наполнителей, смешивания с материалами из природных источников, синтетическими биоразлагаемыми и небiorазлагаемыми полимерами, включения натуральных волокон или жестких наполнителей для образования армированных композитов, модификации путем химической функционализации, ориентационной вытяжки и термообработки.

На сегодняшний день различные полиалканоаты благодаря своим характеристикам биологической совместимости и полной биоразлагаемости на нетоксичные для организма фрагменты является наиболее перспективными материалами для дальнейшего изучения. Коллективные усилия исследовательских групп, работающих над материалами класса полиалканоатов, существенно увеличивают их популярность и распространение в промышленности.

Следует ожидать, что успех использования новых костных материалов на основе биodeградируемых полимеров может быть обусловлен более точным пониманием механизма действия различных компонентов и строгим соответствием нормативным требованиям.

Вклад авторов

П.А. Повернов – литературный обзор по теме исследования, написание текста статьи;

Л.С. Шибряева – идея исследования, составление плана исследования, помощь в написании текста;

Л.Р. Люсова – консультации по подбору материалов для костных имплантатов на основе пластиков и эластомеров;

А.А. Попов – консультации по вопросу создания композиционных материалов медицинского назначения.

Authors' contributions

P.A. Povernov – literary review on the topic of the study, writing the text of the article;

L.S. Shibryaeva – the research idea, drawing up the outline of the study, assistance in writing the text;

L.R. Lyusova – consulting on the selection of materials for bone implants based on plastics and elastomers;

A.A. Popov – consulting on the creation of composite materials for medical purposes.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bauer S., Schmuki P., von der Mark K., Park J. Engineering biocompatible implant surfaces. Part I: Materials and surfaces. *Prog. Mater. Sci.* 2016;58(3):261–326. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2012.09.001>
2. Schwitalla A., Müller W.D. PEEK dental implants: A review of the literature. *J. Oral Implantol.* 2013;39(6):743–749. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00002>
3. Özkurt Z., Kazazoglu E. Clinical success of zirconia in dental applications. *J. Prosthodont.* 2010;19(1):64–68. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2009.00513.x>
4. Li Y., Brånemark R. Osseointegrated prostheses for rehabilitation following amputation. *Unfallchirurg.* 2017;120(4):285–292. <https://doi.org/10.1007/s00113-017-0331-4>
5. Verma M.L., Kumar S., Jeslin J., Dubey N.K. Microbial Production of Biopolymers with Potential Biotechnological Applications. In: *Biopolymer-Based Formulations*. Elsevier; 2020. P. 105–137. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816897-4.00005-9>

REFERENCES

1. Bauer S., Schmuki P., von der Mark K., Park J. Engineering biocompatible implant surfaces. Part I: Materials and surfaces. *Prog. Mater. Sci.* 2016;58(3):261–326. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2012.09.001>
2. Schwitalla A., Müller W.D. PEEK dental implants: A review of the literature. *J. Oral Implantol.* 2013;39(6):743–749. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00002>
3. Özkurt Z., Kazazoglu E. Clinical success of zirconia in dental applications. *J. Prosthodont.* 2010;19(1):64–68. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2009.00513.x>
4. Li Y., Brånemark R. Osseointegrated prostheses for rehabilitation following amputation. *Unfallchirurg.* 2017;120(4):285–292. <https://doi.org/10.1007/s00113-017-0331-4>
5. Verma M.L., Kumar S., Jeslin J., Dubey N.K. Microbial Production of Biopolymers with Potential Biotechnological Applications. In: *Biopolymer-Based Formulations*. Elsevier; 2020. P. 105–137. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816897-4.00005-9>

6. Rebelo R., Vila N., Rana S., Figueiro R. Poly Lactic Acid Fibre Based Biodegradable Stents and Their Functionalization Techniques. In: Figueiro R., Rana S. (Eds.). *Natural Fibres: Advances in Science and Technology Towards Industrial Applications*. RILEM Bookseries. Dordrecht: Springer. 2017;12:331–342. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7515-1_25
7. Rebelo R., Fernandes M., Figueiro R. Biopolymers in medical implants: A brief review. *Procedia Eng.* 2017;200:236–243. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2017.07.034>
8. Лыкошин Д.Д., Зайцев В.В., Костромина М.А., Есипов Р.С. Остеопластические материалы нового поколения на основе биологических и синтетических матриц. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(1):36–54. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54>
9. Albrektsson T., Chrcanovic B., Östman P.-O., Sennerby L. Initial and long-term crestal bone responses to modern dental implants. *Periodontol. 2000*. 2017;73(1):41–50. <https://doi.org/10.1111/prd.12176>
10. Alghamdi H.S. Methods to Improve Osseointegration of Dental Implants in Low Quality (Type-IV) Bone: An Overview. *J. Funct. Biomater.* 2018;9(1):7. <https://doi.org/10.3390/jfb9010007>
11. Li J., Lu X.L., Zheng Y.F. Effect of surface modified hydroxyapatite on the tensile property improvement of HA/PLA composite. *Appl. Surf. Sci.* 2008;255(2):494–497. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2008.06.067>
12. Wang J., et al. Fabrication and characterization of composites composed of a bioresorbable polyester matrix and surface modified calcium carbonate whisker for bone regeneration. *Polym. Adv. Technol.* 2017;28(12):1892–1901. <https://doi.org/10.1002/pat.4078>
13. Поройский С.В., Михальченко Д.В., Ярыгина Е.Н., Хвостов С.Н., Жидовинов А.В. К вопросу об остеointegrации дентальных имплантов и способах ее стимуляции. *Вестник ВолгГМУ*. 2015;3(33):6–9.
14. Мирсаева Ф.З., Убайдуллаев М.Б., Вяткина А.Б., Фаткуллина С.Ш. *Дентальная имплантология: уч. пособие*. Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России; 2015. 124 с. URL: <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib624.pdf>
15. Alves E.G.L., de Faria Rezende C.M., Serakides R., et al. Orthopedic implant of a polyhydroxybutyrate (PHB) and hydroxyapatite composite in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2011;13(8):546–552. <http://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.03.002>
16. Барыш А.Е., Дедух Н.В. Морфология кости вокруг имплантатов с керамическим покрытием и различной топографией поверхности. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2009;(1):38–44.
17. Попков А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (Обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2014;(3):94–99.
18. Попков А.В. *Биоактивные имплантаты в травматологии и ортопедии*. Иркутск: РНЦ ВТО им. Г.А. Илизарова; 2012. 434 с. ISBN 978-5-98277-155-1
19. Mansourvar M.I., Maizatul A., Herawan T., Gopal R.R., Abdul K.S., Nasaruddin F.H. Automated Bone Age Assessment: Motivation, Taxonomies, and Challenges. *Comput. Math. Methods Med.* 2013;2013:391626. <https://doi.org/10.1155/2013/391626>
20. Narayanan R., Seshadri S.K., Kwon T.Y., Kim K.H. Calcium phosphate-based coatings on titanium and its alloys. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Mater.* 2008;85B(1):279–299. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30932>
6. Rebelo R., Vila N., Rana S., Figueiro R. Poly Lactic Acid Fibre Based Biodegradable Stents and Their Functionalization Techniques. In: Figueiro R., Rana S. (Eds.). *Natural Fibres: Advances in Science and Technology Towards Industrial Applications*. RILEM Bookseries. Dordrecht: Springer. 2017;12:331–342. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7515-1_25
7. Rebelo R., Fernandes M., Figueiro R. Biopolymers in medical implants: A brief review. *Procedia Eng.* 2017;200:236–243. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2017.07.034>
8. Lykoshin D.D., Zaitsev V.V., Kostromina M.A., Esipov R.S. New-generation osteoplastic materials based on biological and synthetic matrices. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):36–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54>
9. Albrektsson T., Chrcanovic B., Östman P.-O., Sennerby L. Initial and long-term crestal bone responses to modern dental implants. *Periodontol. 2000*. 2017;73(1):41–50. <https://doi.org/10.1111/prd.12176>
10. Alghamdi H.S. Methods to Improve Osseointegration of Dental Implants in Low Quality (Type-IV) Bone: An Overview. *J. Funct. Biomater.* 2018;9(1):7. <https://doi.org/10.3390/jfb9010007>
11. Li J., Lu X.L., Zheng Y.F. Effect of surface modified hydroxyapatite on the tensile property improvement of HA/PLA composite. *Appl. Surf. Sci.* 2008;255(2):494–497. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2008.06.067>
12. Wang J., et al. Fabrication and characterization of composites composed of a bioresorbable polyester matrix and surface modified calcium carbonate whisker for bone regeneration. *Polym. Adv. Technol.* 2017;28(12):1892–1901. <https://doi.org/10.1002/pat.4078>
13. Poroytsky S.V., Mikhailchenko D.V., Yarigina E.N., Khvostov S.N., Zhidovinov A.V. On the osseointegration of dental implants and methods of its stimulation. *J. VolgSMU*. 2015;3(55):6–9 (in Russ.).
14. Mirsaeva F.Z., Ubaidullaev M.B., Vyatkina A.B., Fatkullina S.Sh. *Dental'naya implantologiya (Dental implantology): textbook*. Ufa: BG MU; 2015. 124 p. (in Russ.). URL: <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib624.pdf>
15. Alves E.G.L., de Faria Rezende C.M., Serakides R., et al. Orthopedic implant of a polyhydroxybutyrate (PHB) and hydroxyapatite composite in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2011;13(8):546–552. <http://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.03.002>
16. Barysh A.E., Dedukh N.V. Bone morphology around ceramic-coated implants with different surface topography. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye = Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2009;(1):38–44 (in Russ.).
17. Popkov A.V. Biocompatible implants in traumatology and orthopaedics (A review of literature). *Genii ortopedii = Orthopaedic Genius*. 2014;(3):94–99 (in Russ.).
18. Popkov A.V. *Bioaktivnye implantaty v travmatologii i ortopedii (Bioactive implants in traumatology and orthopaedics)*. Irkutsk: Elizarov Center; 2012. 434 p. (in Russ.). ISBN 978-5-98277-155-1
19. Mansourvar M.I., Maizatul A., Herawan T., Gopal R.R., Abdul K.S., Nasaruddin F.H. Automated Bone Age Assessment: Motivation, Taxonomies, and Challenges. *Comput. Math. Methods Med.* 2013;2013:391626. <https://doi.org/10.1155/2013/391626>
20. Narayanan R., Seshadri S.K., Kwon T.Y., Kim K.H. Calcium phosphate-based coatings on titanium and its alloys. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Mater.* 2008;85B(1):279–299. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30932>

21. Kurusu R.S., Demarquette N.R., Gauthier C., Chenal J.M. Effect of ageing and annealing on the mechanical behaviour and biodegradability of a poly(3-hydroxybutyrate) and poly(ethylene-co-methyl-acrylate-co-glycidyl-methacrylate)blend. *Polym. Int.* 2014;63(6):1085–1093. <https://doi.org/10.1002/pi.4616>
22. Sun J., Wang J., Yeo J.C.C., Yuan D., Li H., Stubbs L.P., He C. Lignin epoxy composites: preparation, morphology, and mechanical properties. *Macromol. Mater. Eng.* 2016;301(3):328–336. <https://doi.org/10.1002/mame.201500310>
23. Schenk R.K., Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontology* 2000. 1998;17(1):22–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1998.tb00120.x>
24. Freier T., Kunze C., Nischan C., et al. *In vitro* and *in vivo* degradation studies for development of a biodegradable patch based on poly(3-hydroxybutyrate). *Biomaterials*. 2002;23(13):2649–2657. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00405-7](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00405-7)
25. Rogovina S., Aleksanyan K., Grachev A., Gorenberg A. Investigation of Structure and Properties of Biodegradable Compositions of Polylactide with Ethyl Cellulose and Chitosan Plasticized by Poly(Ethylene Glycol). *Science Journal of Volgograd State University. Technology and innovations*. 2014;6(15):73–85. <https://doi.org/10.15688/jvolsu10.2014.6.7>
26. Shibryaeva L.S., Shatalova O.V., Krivandin A.V., et al. Specific structural features of crystalline regions in biodegradable composites of poly-3-hydroxybutyrate with chitosan. *Russ. J. Appl. Chem.* 2017;90(9):1443–1453. <https://doi.org/10.1134/S1070427217090117>
27. Тертышная Ю.В., Шибряева Л.С. Деструкция поли-3-гидроксибутирата и смесей на его основе под действием ультрафиолета и воды. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б*. 2013;55(3):363–368. <https://doi.org/10.7868/S0507547513030124>
28. Богатова И.Б. Получение биосинтетических полимерных упаковочных материалов – решение проблемы полимерного мусора. *Вестник Волжского университета имени В.Н. Татищева*. 2015;23(1):95–100.
29. Мураев А.А., Иванов С.Ю., Артифексова А.А., Рябова В.М., Володина Е.В., Полякова И.Н. Изучение биологических свойств нового остеопластического материала на основе недеминерализованного коллагена, содержащего фактор роста эндотелия сосудов при замещении костных дефектов. *Современные технологии в медицине*. 2012;(1):21–26.
30. Iordanskii A.L., Ol'khov A.A., Pankova Yu.N., Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Popov V.O. Hydrophilicity impact upon physical properties of the environmentally friendly poly(3-hydroxybutyrate) blends: modification via blending. *Macromolecular Symposia. Special Issue: Fillers, Filled Polymers and Polymer Blends*. 2006;233(1):108–116. <https://doi.org/10.1002/masy.200690005>
31. Lique-Agudo V., Hierro-Oliva M., Gallardo-Moreno M., Gonzalez-Martin Ml. Effect of plasma treatment on the surface properties of polylactic acid films. *Polymer Testing*. 2021;96:107097. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2021.107097>
32. Sadi R.K., Fechine G.J.M., Demarquette N.R. Photodegradation of poly (3-hydroxybutyrate). *Polym. Degrad. Stab.* 2010;95(12):2318–2327. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2010.09.003>
21. Kurusu R.S., Demarquette N.R., Gauthier C., Chenal J.M. Effect of ageing and annealing on the mechanical behaviour and biodegradability of a poly(3-hydroxybutyrate) and poly(ethylene-co-methyl-acrylate-co-glycidyl-methacrylate)blend. *Polym. Int.* 2014;63(6):1085–1093. <https://doi.org/10.1002/pi.4616>
22. Sun J., Wang J., Yeo J.C.C., Yuan D., Li H., Stubbs L.P., He C. Lignin epoxy composites: preparation, morphology, and mechanical properties. *Macromol. Mater. Eng.* 2016;301(3):328–336. <https://doi.org/10.1002/mame.201500310>
23. Schenk R.K., Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontology* 2000. 1998;17(1):22–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1998.tb00120.x>
24. Freier T., Kunze C., Nischan C., et al. *In vitro* and *in vivo* degradation studies for development of a biodegradable patch based on poly(3-hydroxybutyrate). *Biomaterials*. 2002;23(13):2649–2657. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00405-7](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00405-7)
25. Rogovina S., Aleksanyan K., Grachev A., Gorenberg A. Investigation of Structure and Properties of Biodegradable Compositions of Polylactide with Ethyl Cellulose and Chitosan Plasticized by Poly(Ethylene Glycol). *Science Journal of Volgograd State University. Technology and innovations*. 2014;6(15):73–85. <https://doi.org/10.15688/jvolsu10.2014.6.7>
26. Shibryaeva L.S., Shatalova O.V., Krivandin A.V., et al. Specific structural features of crystalline regions in biodegradable composites of poly-3-hydroxybutyrate with chitosan. *Russ. J. Appl. Chem.* 2017;90(9):1443–1453. <https://doi.org/10.1134/S1070427217090117>
27. Tertyshnaya Yu.V., Shibryaeva L.S. Degradation of poly(3-hydroxybutyrate) and its blends during treatment with UV light and water. *Polymer Science. Series B*. 2013;55(3–4):164–168. <https://doi.org/10.1134/S1560090413030068>
[Original Russian Text: Tertyshnaya Yu.V., Shibryaeva L.S. Degradation of poly(3-hydroxybutyrate) and its blends during treatment with UV light and water. *Высокомолекулярные Соединения. Сер. Б*. 2013;55(3):363–368. (in Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0507547513030124>]
28. Bogatova I.B. Obtaining biosynthetic polymer packaging materials is a solution to the problem of polymer waste. *Vestnik Volzhskogo universiteta im. V.N. Tatishcheva = Vestnik of V.N. Tatischev Volzhsky University*. 2015;23(1):95–100 (in Russ.).
29. Muraev A.A., Ivanov S.Yu., Artifeksova A.A., Ryabova V.M., Volodina E.V., Polyakova I.N. Biological properties study of a new osteoplastic nondemineralized collagen-based material containing vascular endothelial growth factor in bone defect replacement. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine*. 2012;(1):21–26 (in Russ.). <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2012/1/847/pdf>
30. Iordanskii A.L., Ol'khov A.A., Pankova Yu.N., Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Popov V.O. Hydrophilicity impact upon physical properties of the environmentally friendly poly(3-hydroxybutyrate) blends: modification via blending. *Macromolecular Symposia. Special Issue: Fillers, Filled Polymers and Polymer Blends*. 2006;233(1):108–116. <https://doi.org/10.1002/masy.200690005>
31. Lique-Agudo V., Hierro-Oliva M., Gallardo-Moreno M., Gonzalez-Martin Ml. Effect of plasma treatment on the surface properties of polylactic acid films. *Polymer Testing*. 2021;96:107097. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2021.107097>

33. Artsis M.I., Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., *et al.* Biodegradation and Medical Application of Microbial Poly (3-hydroxybutyrate). *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2012;555(1):232–262. <https://doi.org/10.1080/15421406.2012.635549>
34. Zhu B., Bailey S.R., Mauli A.C. Calcification of primary human osteoblast cultures under flow conditions using polycaprolactone scaffolds for intravascular applications. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2012;6(9):687–695. <https://doi.org/10.1002/term.472>
35. Yu H., Wooley P.H., Yang S.Y. Biocompatibility of Poly-ε-caprolactone-hydroxyapatite composite on mouse bone marrow-derived osteoblasts and endothelial cells. *J. Orthop. Surg. Res.* 2009;4:5. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-4-5>
36. Шумилова А.А., Николаева Е.Д. Дифференцировка ММСК в остеобласты на пористых 3d-носителях из поли-3-гидроксибутирата. *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология.* 2016;9(1):53–62.
37. Ji S., Guvendiren M. Recent Advances in Bioink Design for 3D Bioprinting of Tissues and Organs. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2017;5:23. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2017.00023>
38. Gurkan U.A., El Assal R., Yildiz S.E., Sung Y., Trachtenberg A.J., Kuo W.P., Demirci U. Engineering Anisotropic Biomimetic Fibrocartilage Microenvironment by Bioprinting Mesenchymal Stem Cells in Nanoliter Gel Droplets. *Mol. Pharmaceutics.* 2014;11(7):2151–2159. <https://doi.org/10.1021/mp400573g>
39. Повернов П.А., Шибряева Л.С. Научные подходы к разработке материалов на основе композиций из поли-3-гидроксибутирата и полилактида для костных имплантатов. *Инновации в создании материалов и методов для современной медицины: материалы региональной конференции.* 2020:173–179.
40. Puppi D., Mota C., Gazzarri M. Additive manufacturing of wet-spun polymeric scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed. Microdevices.* 2012;14(6):1115–1127. <https://doi.org/10.1007/s10544-012-9677-0>
41. Zhang H., Mao X., Zhao D. Three dimensional printed polylactic acid-hydroxyapatite composite scaffolds for prefabricating vascularized tissue engineered bone: An *in vivo* bioreactor model. *Sci. Rep.* 2017;7(1):15255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14923-7>
42. Cui H., Zhu W., Holmes B., Zhang L.G. Biologically Inspired Smart Release System Based on 3D Bioprinted Perfused Scaffold for Vascularized Tissue Regeneration. *Adv. Sci.* 2016;3(8):1600058. <https://doi.org/10.1002/adv.201600058>
43. Иванов С.Ю., Мухаметшин Р.Ф., Мураев А.А., Бонарцев А.П., Рябова В.М. Синтетические материалы, используемые в стоматологии для замещения дефектов костной ткани. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;(1):60.
44. Крутько В.К., Кулак А.И., Лесникович Л.А., Трофимова И.В., Мусская О.Н., Жавнерко Г.К., Парибок И.В. Влияние способа дегидратации геля гидроксиапатита на физико-химические свойства нанокристаллического ксерогеля. *Журн. общей химии.* 2007;77(3):366–373.
45. Горшенёв В.Н., Зиангирова М.Ю., Колесов В.В., Краснопольская Л.М., Просвирин А.А., Телешев А.Т. Новые аддитивные технологии формирования сложных костных структур для медико-биологических применений. *Радиоэлектроника. Наносистемы. Информационные технологии (РЭНСИТ).* 2019;11(3):369–390. <https://doi.org/10.17725/rensit.2019.11.369>
32. Sadi R.K., Fachine G.J.M., Demarquette N.R. Photodegradation of poly (3-hydroxybutyrate). *Polym. Degrad. Stab.* 2010;95(12):2318–2327. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2010.09.003>
33. Artsis M.I., Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., *et al.* Biodegradation and Medical Application of Microbial Poly (3-hydroxybutyrate). *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2012;555(1):232–262. <https://doi.org/10.1080/15421406.2012.635549>
34. Zhu B., Bailey S.R., Mauli A.C. Calcification of primary human osteoblast cultures under flow conditions using polycaprolactone scaffolds for intravascular applications. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2012;6(9):687–695. <https://doi.org/10.1002/term.472>
35. Yu H., Wooley P.H., Yang S.Y. Biocompatibility of Poly-ε-caprolactone-hydroxyapatite composite on mouse bone marrow-derived osteoblasts and endothelial cells. *J. Orthop. Surg. Res.* 2009;4:5. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-4-5>
36. Shumilova A.A., Nikolaeva E.D. Differentiation of MMSCs into osteoblasts on porous 3d-carriers from poly-3-hydroxybutyrate. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Seriya: Biologiya = Journal of the Siberian Federal University. Biology.* 2016;9(1):53–62 (in Russ.).
37. Ji S., Guvendiren M. Recent Advances in Bioink Design for 3D Bioprinting of Tissues and Organs. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2017;5:23. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2017.00023>
38. Gurkan U.A., El Assal R., Yildiz S.E., Sung Y., Trachtenberg A.J., Kuo W.P., Demirci U. Engineering Anisotropic Biomimetic Fibrocartilage Microenvironment by Bioprinting Mesenchymal Stem Cells in Nanoliter Gel Droplets. *Mol. Pharmaceutics.* 2014;11(7):2151–2159. <https://doi.org/10.1021/mp400573g>
39. Povernov P.A., Shibryaeva L.S. Scientific approaches to the development of materials based on compositions of poly-3-hydroxybutyrate and polylactide for bone implants. *Innovatsii v sozdanii materialov i metodov dlya sovremennoi meditsiny (Innovations in the Creation of Materials and Methods for Modern Medicine): Proceedings of the regional conference.* 2020;173–179 (in Russ.).
40. Puppi D., Mota C., Gazzarri M. Additive manufacturing of wet-spun polymeric scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed. Microdevices.* 2012;14(6):1115–1127. <https://doi.org/10.1007/s10544-012-9677-0>
41. Zhang H., Mao X., Zhao D. Three dimensional printed polylactic acid-hydroxyapatite composite scaffolds for prefabricating vascularized tissue engineered bone: An *in vivo* bioreactor model. *Sci. Rep.* 2017;7(1):15255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14923-7>
42. Cui H., Zhu W., Holmes B., Zhang L.G. Biologically Inspired Smart Release System Based on 3D Bioprinted Perfused Scaffold for Vascularized Tissue Regeneration. *Adv. Sci.* 2016;3(8):1600058. <https://doi.org/10.1002/adv.201600058>
43. Ivanov S.Yu., Mukhametshin R.F., Muraev A.A., Bonartsev A.P., Ryabova V.M. Synthetic materials used in dentistry to fill bone defects. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2013;(1):60 (in Russ.).
44. Krut'ko V.K., Kulak A.I., Lesnikovich L.A., Trofimova I.V., Musskaya O.N., Zhavnerko G.K., Paribok I.V. Influence of the dehydration procedure on the physicochemical properties of nanocrystalline hydroxylapatite xerogel. *Russ. J. Gen. Chem.* 2007;77(3):336–342. <https://doi.org/10.1134/S1070363207030036>

46. Chappard D., Guillaume B., Mallet R., Pascaretti-Grizon F., Baslé M.F., Libouban H. Sinus lift augmentation and beta-TCP: a microCT and histologic analysis on human bone biopsies. *Micron*. 2010;41(4):321–326. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2009.12.005>
47. Shigeishi H., Takechi M., Nishimura M., Takamoto M., Minami M., Ohta K., Kamata N. Clinical evaluation of novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics (IP-CHA) in a maxillary sinus floor augmentation procedure. *Dent. Mater. J.* 2012;31(1):54–60. <https://doi.org/10.4012/dmj.2011-089>
48. Ebrahimi M., Pripatnanont P., Monmaturapoj N., Suttapreyasri S. Fabrication and characterization of novel nano hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate scaffolds in three different composition ratios. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2012;100(9):2260–2268. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34160>
49. Суковатых Б.С., Полевой Ю.Ю., Нетьяга А.А., Блинков Ю.Ю., Жуковский В.А. Сравнительное экспериментальное исследование легких и легких усиленных эндопротезов для герниопластики. *Новости хирургии*. 2018;26(4):402–411.
50. Эйзенх И.А., Бакарев М.А., Лапий Г.А., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Изучение воспалительной реакции на имплантацию биodeградируемого полимера в сравнении с полипропиленом в эксперименте на животных. *Медицина в Кузбассе*. 2020;19(3):13–20. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10022>
51. Chang P., Liu B., Liu C., Chou H., Ho M., Liu H. Bone tissue engineering with novel rhBMP2-PLLA composite scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2007;81(4):771–780. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31031>
52. Ольхов А.А., Мураев А.А., Волков А.В., Ивашкевич С.Г., Ким Э.В., Поздняков М.С., Староверова О.В., Иорданский А.Л., Горшенев В.Н. Структура и свойства биорезорбируемых материалов на основе полилактида для регенеративной медицины. *Все материалы. Энциклопедический справочник*. 2021;(1):7–15.
53. Yeo J.C.C., Muiruri J.K., Thitsartam W., Li Z., He C. Recent advances in the development of biodegradable PHB-based toughening materials: Approaches, advantages and applications. *Mate. Sci. Eng.: C*. 2018;92:1092–1116. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.11.006>
54. Sadat-Shojai M., Khorasani M.-T., Jamshidi A. A new strategy for fabrication of bone scaffolds using electrospun nano-HAp/PHB fibers and protein hydrogels. *Chem. Eng. J.* 2016;289:38–47. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.12.079>
55. Gumel A.M., Aris M.H., Annuar M.S.M. Modification of Polyhydroxyalkanoates (PHAs). In: *Polyhydroxyalkanoate (PHA) Based Blends. Composites and Nanocomposites*. (Eds.). Ipsita R., Visakh P.M. 2016. P. 141–182. <https://doi.org/10.1039/9781782622314-00141>
56. Крутько Э.Т., Прокопчук Н.Р., Глоба А.И. *Технология биоразлагаемых полимерных материалов*. Минск: БГТУ; 2014. 105 p. ISBN 978-985-530-354-2.
57. Griffin G.J.L. Starch polymer blends. *Polymer Degradation and Stability*. 1994;45(2):241–247. [https://doi.org/10.1016/0141-3910\(94\)90141-4](https://doi.org/10.1016/0141-3910(94)90141-4)
58. Гомзяк В.И., Пучков А.А., Артамонова Н.Е., Поляков Д.К., Симакова Г.А., Грицкова И.А., Чвалун С.Н. Физико-химические свойства нового биодеструктируемого гиперразветвленного полиэфирполиола на основе 2,2-бис(метилпропионовой кислоты). *Тонкие химические технологии*. 2018;13(4):67–73. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-67-73>
- [Original Russian Text: Krut'ko V.K., Kulak A.I., Lesnikov L.A., Trofimova I.V., Musskaya O.N., Zhavnerko G.K., Paribok I.V. Influence of the dehydration procedure on the physicochemical properties of nanocrystalline hydroxylapatite xerogel. *Zhurnal obshchei khimii*. 2007;77(3):366–373 (in Russ).]
45. Gorshenev V.N., Ziangirova M.Yu., Kolesov V.V., Krasnopol'skaya L.M., Prosvirin A.A., Teleshev A.T. New additive technologies for forming complex bone structures for medical and biological applications. *Radioelektronika. Nanosistemy. Informatsionnye tekhnologii = Radioelectronics. Nanosystems. Information Technologies*. 2019;11(3):369–390. <https://doi.org/10.17725/rensit.2019.11.369>
46. Chappard D., Guillaume B., Mallet R., Pascaretti-Grizon F., Baslé M.F., Libouban H. Sinus lift augmentation and beta-TCP: a microCT and histologic analysis on human bone biopsies. *Micron*. 2010;41(4):321–326. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2009.12.005>
47. Shigeishi H., Takechi M., Nishimura M., Takamoto M., Minami M., Ohta K., Kamata N. Clinical evaluation of novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics (IP-CHA) in a maxillary sinus floor augmentation procedure. *Dent. Mater. J.* 2012;31(1):54–60. <https://doi.org/10.4012/dmj.2011-089>
48. Ebrahimi M., Pripatnanont P., Monmaturapoj N., Suttapreyasri S. Fabrication and characterization of novel nano hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate scaffolds in three different composition ratios. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2012;100(9):2260–2268. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34160>
49. Sukovatykh B.S., Polevoy Yu.Yu., Netyaga A.A., Blinkov Yu.Yu., Zhukovskiy V.A. Comparative experimental-morphological research of light and light strengthened endoprosthesis for hernioplasty. *Novosti Khirurgii*. 2018;26(4):402–411 (in Russ).
50. Eisenakh I.A., Bakarev M.A., Lapiy G.A., Moses V.G., Moses K.B. Study of tissue inflammatory response to implantation of a biodegradable polymer compared to polypropylene in an animals experiment. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2020;19(3):13–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10022>
51. Chang P., Liu B., Liu C., Chou H., Ho M., Liu H. Bone tissue engineering with novel rhBMP2-PLLA composite scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2007;81(4):771–780. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31031>
52. Ol'hov A.A., Muraev A.A., Volkov A.V., Ivashkevich S.G., Kim E.V., Pozdnyakov M.S., Staroverova O.V., Iordanskij A.L., Gorshenev V.N. Structure and properties of bioresorbed materials based on polylactide for regenerative medicine. *Vse Materialy. Entsiklopedicheskii Spravochnik = All materials. Encyclopaedic Reference Manual*. 2021;(1):7–15 (in Russ.).
53. Yeo J.C.C., Muiruri J.K., Thitsartam W., Li Z., He C. Recent advances in the development of biodegradable PHB-based toughening materials: Approaches, advantages and applications. *Mate. Sci. Eng.: C*. 2018;92:1092–1116. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.11.006>
54. Sadat-Shojai M., Khorasani M.-T., Jamshidi A. A new strategy for fabrication of bone scaffolds using electrospun nano-HAp/PHB fibers and protein hydrogels. *Chem. Eng. J.* 2016;289:38–47. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.12.079>
55. Gumel A.M., Aris M.H., Annuar M.S.M. Modification of Polyhydroxyalkanoates (PHAs). In: Ipsita R., Visakh P.M. (Eds.). *Polyhydroxyalkanoate (PHA) Based Blends. Composites and Nanocomposites*. 2016. P. 141–182. <https://doi.org/10.1039/9781782622314-00141>

59. Гомзяк В.И., Артамонова Н.Е., Ковтун И.Д., Камышинский Р.А., Грицкова И.А., Чвалун С.Н. Гетерофазная полимеризация стирола в присутствии полиэфирполиола boltorn. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* 2020;62(1):26–34. <https://doi.org/10.31857/S2308113919050048>
60. Седуш Н.Г., Кадина Ю.А., Разуваева Е.В., Пучков А.А., Широкова Е.М., Гомзяк В.И., Калинин К.Т., Кулебякина А.И., Чвалун С.Н. Наносомальные лекарственные формы на основе биоразлагаемых сополимеров лактида с различной молекулярной структурой и архитектурой. *Российские нанотехнологии.* 2021;16(4):462–481. <https://doi.org/10.1134/S1992722321040117>
61. Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Пучков А.А., Поляков Д.К., Чвалун С.Н. Линейные и разветвленные полимеры лактида для систем направленной доставки лекарственных средств. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* 2021;63(3):190–206. <https://doi.org/10.31857/S2308113921030062>
62. Becker S.T., Douglas T., Acil Y., Seitz H., Sivananthan S., Wiltfang J., Warnke P.H. Biocompatibility of individually designed scaffolds with human periosteum for use in tissue engineering. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2010;21(4):1255–1262. <https://doi.org/10.1007/s10856-009-3878-y>
63. Panayotidou E., Kroustalli A., Baklavaridis A., Zuburtikudis I., Achilias D.S., Deligianni D. Biopolyester-based nanocomposites: structural, thermo-mechanical and biocompatibility characteristics of poly(3-hydroxybutyrate)/montmorillonite clay nanohybrids. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015;132(11):41628. <https://doi.org/10.1002/app.41628>
64. Volova T., Shishatskaya E., Sevastianov V., Efremov S., Mogilnaya O. Results of biomedical investigations of PHB and PHB/PHV fibers. *Biochem. Eng. J.* 2003;16(2):125–133. [https://doi.org/10.1016/s1369-703x\(03\)00038-x](https://doi.org/10.1016/s1369-703x(03)00038-x)
65. Chen X., Yang X., Pan J., Wang L., Xu K. Degradation Behaviors of Bioabsorbable P3/4HB Monofilament Suture, *in Vitro* and *in Vivo*. *J. Biomed. Mater. Res. B.: Appl. Biomater.* 2010;92B:447–455. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31534>
66. Cao W., Wang A., Jing D., Gong Y., Zhao N., Zhang X. Novel biodegradable films and scaffolds of chitosan blended with poly (3-hydroxybutyrate). *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2005;16(11):1379–1394. <https://doi.org/10.1163/156856205774472308>
67. Raghunatha K., Sato H., Takahashi I. Intermolecular hydrogen bondings in the poly(3-hydroxybutyrate) and chitin blends: their effects on the crystallization behavior and crystal structure of poly(3-hydroxybutyrate). *Polymer.* 2015;75:141–150. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.08.011>
68. Иванцова Е.Л., Иорданский А.Л., Косенко Р.Ю., Роговина С.З., Грачев А.В., Прут Э.В. Новая биоразлагаемая композиция поли(3-гидроксibuтират)хитозан для пролонгированного транспорта биологически активных веществ. *Хим.-фарм. журн.* 2011;45(1):39–44.
69. Shibryaeva L.S., Gorshenev V.N., Krashennikov V.G. Thermal properties of porous polylactide. *Polym. Sci. Ser. A.* 2019;61(2):162–174. <https://doi.org/10.1134/S0965545X19020123>
70. Wu L., Chen S., Li Z., Xu K., Chen G.-Q. Synthesis, characterization and biocompatibility of novel biodegradable poly[[(R)-3-hydroxybutyrate)-block-(D,L-lactide)-block-(ε-caprolactone)] triblock copolymers. *Polym. Int.* 2008;57(7):939–949. <https://doi.org/10.1002/pi.2431>
71. Di Lorenzo M.L., Righetti M.C. Evolution of crystal and amorphous fractions of poly[(R)-3-hydroxybutyrate] upon storage. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013;112(3):1439–1446. <https://doi.org/10.1007/s10973-012-2734-3>
56. Krut'ko E.T., Prokopchuk N.R., Globa A.I. *Tekhnologiya biorazлагаemykh polimernykh materialov (Technology of Biodegradable Polymer Materials)*. Minsk: BSTU; 2014. 105 p. (in Russ.). ISBN 978-985-530-354-2.
57. Griffin G.J.L. Starch polymer blends. *Polymer Degradation and Stability.* 1994;45(2):241–247. [https://doi.org/10.1016/0141-3910\(94\)90141-4](https://doi.org/10.1016/0141-3910(94)90141-4)
58. Gomzyak V.I., Puchkov A.A., Artamonova N.E., Polyakov D.K., Simakova G.A., Gritskova I.A., Chvalun S.N. Physico-chemical properties of biodegradable hyperbranched polyester polyol based on 2,2-bis(methylol)propionic acids. *Tonk. Khim. Technol. = Fine Chem. Technol.* 2018;13(4):67–73 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-67-73>
59. Gomzyak V.I., Kamyshinsky R.A., Chvalun S.N., Artamonova N.E., Kovtun I.D. Gritskova I.A. Heterophase polymerization of styrene in the presence of boltorn polyester polyol. *Polym. Sci. Ser. B.* 2020;62(1):22–29. <https://doi.org/10.1134/S156009041905004X>
[Original Russian Text: Gomzyak V.I., Artamonova N.E., Kovtun I.D. Kamyshinsky R.A., Gritskova I.A. Chvalun S.N. Heterophase polymerization of styrene in the presence of boltorn polyester polyol. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya. Ser. B.* 2020;62(1):26–34. (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S2308113919050048>]
60. Sedush, N.G., Kadina, Y.A., Razuvaeva, E.V. *et al.* Nanoformulations of Drugs Based on Biodegradable Lactide Copolymers with Various Molecular Structures and Architectures. *Nanotechnol. Russia.* 2021;16(4):421–438. <https://doi.org/10.1134/S2635167621040121>
[Original Russian Text: Sedush N.G., Kadina Yu.A., Razuvaeva E.V., Puchkov A.A., Shirokova E.M., Gomzyak V.I., Kalinin K.T., Kulebyakina A.I., Chvalun S.N. Nanoformulations of Drugs Based on Biodegradable Lactide Copolymers with Various Molecular Structures and Architectures. *Rossiiskie nanotekhnologii.* 2021;16(4):462–481 (in Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1992722321040117>]
61. Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., Polyakov D.K., Chvalun S.N. Linear and branched lactide polymers for targeted drug delivery systems. *Polym. Sci. Ser. B.* 2021;63(3):257–271. <https://doi.org/10.1134/S1560090421030064>
[Original Russian Text: Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., Polyakov D.K., Chvalun S.N. Linear and branched lactide polymers for targeted drug delivery systems. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya. Ser. B.* 2021;63(3):190–206. (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S2308113921030062>]
62. Becker S.T., Douglas T., Acil Y., Seitz H., Sivananthan S., Wiltfang J., Warnke P.H. Biocompatibility of individually designed scaffolds with human periosteum for use in tissue engineering. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2010;21(4):1255–1262. <https://doi.org/10.1007/s10856-009-3878-y>
63. Panayotidou E., Kroustalli A., Baklavaridis A., Zuburtikudis I., Achilias D.S., Deligianni D. Biopolyester-based nanocomposites: structural, thermo-mechanical and biocompatibility characteristics of poly(3-hydroxybutyrate)/montmorillonite clay nanohybrids. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015;132(11):41628. <https://doi.org/10.1002/app.41628>
64. Volova T., Shishatskaya E., Sevastianov V., Efremov S., Mogilnaya O. Results of biomedical investigations of PHB and PHB/PHV fibers. *Biochem. Eng. J.* 2003;16(2):125–133. [https://doi.org/10.1016/s1369-703x\(03\)00038-x](https://doi.org/10.1016/s1369-703x(03)00038-x)
65. Chen X., Yang X., Pan J., Wang L., Xu K. Degradation Behaviors of Bioabsorbable P3/4HB Monofilament Suture, *in Vitro* and *in Vivo*. *J. Biomed. Mater. Res. B.: Appl. Biomater.* 2010;92B:447–455. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31534>

72. Sun Y., Yang L., Lu X., He C. Biodegradable and renewable poly(lactide)–lignin composites: synthesis, interface and toughening mechanism. *J. Mater. Chem. A*. 2015;3(7):3699–3709 <https://doi.org/10.1039/C4TA05991C>
73. Muiruri J.K., Liu S., Teo W.S., Kong J., He C. Highly biodegradable and tough polylactic acid–cellulose nanocrystal composite. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017;5(5):3929–3937. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b03123>
74. Crétois R., Chernal J.-M., Sheibat-Othman N., Monnier A., Martin C., Astruz O., Kurusu R., Demarquette N.R. Physical explanations about the improvement of polyhydroxybutyrate ductility: hidden effect of plasticizer on physical ageing. *Polymer*. 2016;102:176–182. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.09.017>
75. Kabe T., Tsuge T., Kasuya K., Takemura A., Hikima T., Takata M., Iwata T. Physical and Structural Effects of Adding Ultrahigh-Molecular-Weight Poly[(R)-3-hydroxybutyrate] to Wild-Type Poly[(R)-3-hydroxybutyrate]. *Macromolecules*. 2012;45(4):1858–1865. <https://doi.org/10.1021/ma202285c>
76. Kabe T., Hongo C., Tanaka T., Hikima T., Takata M., Iwata T. High tensile strength fiber of poly[(R)-3-hydroxybutyrate-co-(R)-3-hydroxyhexanoate] processed by two-step drawing with intermediate annealing. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015;132(2):41258. <https://doi.org/10.1002/app.41258>
66. Cao W., Wang A., Jing D., Gong Y., Zhao N., Zhang X. Novel biodegradable films and scaffolds of chitosan blended with poly (3-hydroxybutyrate). *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2005;16(11):1379–1394. <https://doi.org/10.1163/156856205774472308>
67. Raghunatha K., Sato H., Takahashi I. Intermolecular hydrogen bondings in the poly(3-hydroxybutyrate) and chitin blends: their effects on the crystallization behavior and crystal structure of poly(3-hydroxybutyrate). *Polymer*. 2015;75:141–150. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.08.011>
68. Ivantsova E.L., Iordanskii A.L., Kosenko R.Y., et al. Poly(3-hydroxybutyrate)–chitosan: a new biodegradable composition for prolonged delivery of biologically active substances. *Pharm. Chem. J.* 2011;45(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0559-1>
[Original Russian Text: Ivantsova E.L., Iordanskii A.L., Kosenko R.Y., et al. Poly(3-hydroxybutyrate)–chitosan: a new biodegradable composition for prolonged delivery of biologically active substances. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2011;45(1):39–44.]
69. Shibryaeva L.S., Gorshenev V.N., Krashennikov V.G. Thermal properties of porous polylactide. *Polym. Sci. Ser. A*. 2019;61(2):162–174. <https://doi.org/10.1134/S0965545X19020123>
70. Wu L., Chen S., Li Z., Xu K., Chen G.-Q. Synthesis, characterization and biocompatibility of novel biodegradable poly[[(R)-3-hydroxybutyrate)-block-(D,L-lactide)-block-(ε-caprolactone)] triblock copolymers. *Polym. Int.* 2008;57(7):939–949. <https://doi.org/10.1002/pi.2431>
71. Di Lorenzo M.L., Righetti M.C. Evolution of crystal and amorphous fractions of poly[(R)-3-hydroxybutyrate] upon storage. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013;112(3):1439–1446. <https://doi.org/10.1007/s10973-012-2734-3>
72. Sun Y., Yang L., Lu X., He C. Biodegradable and renewable poly(lactide)–lignin composites: synthesis, interface and toughening mechanism. *J. Mater. Chem. A*. 2015;3(7):3699–3709. <https://doi.org/10.1039/C4TA05991C>
73. Muiruri J.K., Liu S., Teo W.S., Kong J., He C. Highly biodegradable and tough polylactic acid–cellulose nanocrystal composite. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017;5(5):3929–3937. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b03123>
74. Crétois R., Chernal J.-M., Sheibat-Othman N., Monnier A., Martin C., Astruz O., Kurusu R., Demarquette N.R. Physical explanations about the improvement of polyhydroxybutyrate ductility: hidden effect of plasticizer on physical ageing. *Polymer*. 2016;102:176–182. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.09.017>
75. Kabe T., Tsuge T., Kasuya K., Takemura A., Hikima T., Takata M., Iwata T. Physical and Structural Effects of Adding Ultrahigh-Molecular-Weight Poly[(R)-3-hydroxybutyrate] to Wild-Type Poly[(R)-3-hydroxybutyrate]. *Macromolecules*. 2012;45(4):1858–1865. <https://doi.org/10.1021/ma202285c>
76. Kabe T., Hongo C., Tanaka T., Hikima T., Takata M., Iwata T. High tensile strength fiber of poly[(R)-3-hydroxybutyrate-co-(R)-3-hydroxyhexanoate] processed by two-step drawing with intermediate annealing. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015;132(2):41258. <https://doi.org/10.1002/app.41258>

Об авторах:

Повернов Павел Алексеевич, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории Физико-химии композиций природных и синтетических полимеров, ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (199334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д.4). E-mail: pav3444@yandex.ru. Scopus Author ID 57210264564, ResearcherID ABC-5732-2021, SPIN-код РИНЦ 1408-2867, <https://orcid.org/0000-0003-3017-4397>

Шибряева Людмила Сергеевна, д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории Физико-химии композиций природных и синтетических полимеров, ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (199334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4); профессор кафедры Химии и технологии переработки эластомеров им. Ф.Ф. Кошелева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: lyudmila.shibryaeva@yandex.ru. Scopus Author ID 7003539026, ResearcherID A-7634-2014, SPIN-код РИНЦ 3664-7997, <https://orcid.org/0000-0001-6805-4492>

Люсова Людмила Ромуальдовна, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой Химии и технологии переработки эластомеров им. Ф.Ф. Кошелева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: luslr@mail.ru. Scopus Author ID 6508196636, ResearcherID ABC-7835-2021, SPIN-код РИНЦ 6390-2313, <https://orcid.org/0000-0001-9515-6347>

Попов Анатолий Анатольевич, д.х.н., профессор, заведующий лабораторией Физико-химии композиций природных и синтетических полимеров, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (199334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4). E-mail: popov@sky.chph.ras.ru. Scopus Author ID 7402986626, ResearcherID I-9835-2014, SPIN-код РИНЦ 5556-7816, <https://orcid.org/0000-0002-8006-6215>

About the authors:

Pavel A. Povernov, Postgraduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Physico-Chemistry of Compositions of Synthetic and Natural Polymers, N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina ul., Moscow, 119334, Russia). E-mail: pav3444@yandex.ru. Scopus Author ID 57210264564, ResearcherID ABC-5732-2021, RSCI SPIN-code 1408-2867, <https://orcid.org/0000-0003-3017-4397>

Lyudmila S. Shibryaeva, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Physico-Chemistry of Compositions of Synthetic and Natural Polymers, N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina ul., Moscow, 119334, Russia); Professor, F.F. Koshelev Department of Chemistry and Technology of Processing of Elastomers, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: lyudmila.shibryaeva@yandex.ru. Scopus Author ID 7003539026, ResearcherID A-7634-2014, RSCI SPIN-code 3664-7997, <https://orcid.org/0000-0001-6805-4492>

Liudmila R. Lyusova, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the F.F. Koshelev Department of Chemistry and Technology of Processing of Elastomers, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: luslr@mail.ru. Scopus Author ID 6508196636, ResearcherID ABC-7835-2021, RSCI SPIN-code 6390-2313, <https://orcid.org/0000-0001-9515-6347>

Anatoliy A. Popov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Laboratory of Physico-Chemistry of Compositions of Synthetic and Natural Polymers, Deputy Director for Scientific and Educational Work, N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina ul., Moscow, 119334, Russia). E-mail: popov@sky.chph.ras.ru. Scopus Author ID 7402986626, ResearcherID I-9835-2014, SPIN-код РИНЦ 5556-7816, <https://orcid.org/0000-0002-8006-6215>

Поступила: 25.01.2022; получена после доработки: 28.04.2022; принята к опубликованию: 28.11.2022.
The article was submitted: January 25, 2022; approved after reviewing: April 28, 2022; accepted for publication: November 28, 2022.

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете.

119454, РФ, Москва, пр-т Вернадского, д. 78.

Подписано в печать 30.12.2022.

Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. листов 10.5.

Тираж 100 экз. Заказ № 1015.

Printed in MIREA – Russian Technological University.

78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Signed to print on December 30, 2022.

Format 60×90/8. Digital print.

C.p.l. 10.5.

100 copies. Order no. 1015.

Подписку на печатную версию журнала
Тонкие химические технологии = *Fine Chemical Technologies*
можно оформить через ООО «Агентство «Книга-Сервис»,
www.akc.ru.

Подписной индекс: 36924.

Subscription to the
Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = *Fine Chemical Technologies*
printed version can be made through the *Kniga-Servis* Agency,
www.akc.ru.

Subscription index: 36924.