

БИОМАТЕРИАЛЫ — ВАЖНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

М. И. Штильман ✉

Учебно-научный центр «Биоматериалы»,
Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва

Обзор посвящен использованию биоматериалов, преимущественно полимерных, для создания изделий и препаратов медико-биологического назначения — имплантатов и эндопротезов; компонентов биологически активных и лекарственных препаратов; носителей, предназначенных для использования в биоинженерных методах; сорбентов и мембранных систем, применяемых для очистки и разделения биологических сред; искусственных биокатализаторов; биodeградируемых изделий общего назначения. Обзор снабжен кратким списком литературы, состоящим в основном из монографий и некоторых обзоров в данной области, изданных преимущественно на русском языке.

Ключевые слова: искусственные материалы, биоматериалы, полимер, эндопротез, имплантат, биodeградация

✉ **Для корреспонденции:** Штильман Михаил Исаакович
Миусская пл., д. 9, г. Москва, 125047; shtilmanm@yandex.ru

Статья поступила: 21.10.2016 **Статья принята к печати:** 24.10.2016

BIOMATERIALS IS AN IMPORTANT AREA OF BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

Shtilman MI ✉

Biomaterials Center for Education and Research,
Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia,

The review describes the use of biomaterials (polymeric biomaterials in particular) in the development of medical and biological products and devices, such as implants and endoprostheses; components of bioactive and pharmaceutical agents; carriers for bioengineering applications; sorbent agents and membrane systems used for the purification and separation of biological media; artificial biocatalysts, and general purpose biodegradable products. This review is provided with a short reference list of relevant monographs and reviews predominantly by Russian authors.

Keywords: artificial materials, biomaterials, polymer, endoprosthesis, implant, biodegradation

✉ **Correspondence should be addressed:** Mikhail Shtilman
Miusskaya pl., d. 9; Moscow, Russia, 125047; shtilmanm@yandex.ru

Received: 21.10.2016 **Accepted:** 24.10.2016

В мировой литературе материалы, изделия и препараты из которых функционируют в контакте и взаимодействии с живыми тканями, органами и организмами, принято называть «биоматериалами». Технологии их получения, исследования и применения активно развиваются в последние десятилетия и в значительной мере определяют современный уровень развития таких областей знания, как медицина и фармацевтика, косметология, биотехнология, сельское хозяйство и пищевая промышленность (life sciences and technologies).

Можно отметить целый ряд научных журналов по биоматериалам, имеющих, как правило, весьма высокий impact factor: Biomaterials, International Journal of Biomaterials, International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, Journal of Biomaterials, Journal of Biomaterials Science, Journal of Biomedical Materials Research, Journal of Biotechnology and Biomaterials, Journal of Controlled Release, Advances in Materials Science and Engineering, Journal of Functional Biomaterials, Journal of Materials Science: Materials in Medicine и др. Издано несколько международных энциклопедий и справочников,

освещающих различные вопросы, связанные с биоматериалами, например [1, 2]. Вышло три издания (1996, 2004, 2012) очень качественного учебника Biomaterials Science, рекомендованного для университетов США [3]. Активно работают международные и национальные общества, развивающие это научное направление, проводящие международные конференции и конгрессы, издающие свои журналы: International Society for Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, International Union of Societies for Biomaterials Science and Engineering, International Society of Controlled Release, Society for Biomaterials (US), European Society for Biomaterials, Canadian Biomaterials Society, UK Society for Biomaterials и др. Обращает на себя внимание объем мирового рынка биоматериалов (таблица).

Разработка, исследование и производство материалов медико-биологического назначения и изделий из них регулируется стандартами группы GMP (Good Manufacture Practice). Несмотря на то, что среди биоматериалов важную роль играют металлы, неорганические и углеродные материалы, а также композиты на их основе, особое место в этой области занимают полимеры. Это определяется

Объемы мирового рынка биоматериалов и некоторых изделий на их основе

| Объект | Объем рынка, \$ млрд | Ежегодный рост, % | Источник |
|--|-----------------------------|-------------------|--|
| Биоматериалы | 62,1 (2015) 115,2 (2020) | +10,3 | [ResearchMarket, 2016] [MarketIntelligence, 2016] |
| Имплантаты | 70,8 (2015) 115,8 (2020) | +10,3 | [Allied Market Research, 2016] |
| Материалы для обработки ран и ожогов | 11,9 (2015) 20,5 (2020) | + 8,0 | [Allied Market Research, 2016] |
| Медицинские клеи и цементы | 6,9 (2015) 14,2 (2022) | +10,7 | [Medcajet,2016] |
| Катетеры | 70,8 (2015) | +10,6 | [Allied Market Research, 2016] |
| Материалы для клеточной и тканевой инженерии | 11,9 (2015) 45,5 (2022) | +21,0 | [SmitheryApex, 2016] |

возможностью получения из полимеров изделий и препаратов, обладающих не только требуемыми физико-техническими характеристиками, но и способностью набухать и растворяться в воде, что несвойственно другим группам биоматериалов. Причем, как правило, полимерные биоматериалы производятся в относительно небольших объемах, однако по ассортименту и разнообразию свойств и характеристик они значительно превосходят другие группы полимерных материалов [4].

Область биоматериалов — ярко выраженная междисциплинарная область, в которой используют достижения химии, физики, медицины, биотехнологии, металлургии, электроники. Это определяет особенности подготовки специалистов по биоматериалам. В настоящее время программы бакалавриата и магистратуры существуют в более чем 250 университетах мира (большая часть в США). В России магистерские программы есть в Российском химико-технологическом университете имени Д. И. Менделеева, Санкт-Петербургском политехническом университете, Сибирском федеральном университете (Красноярск), Московском университете дизайна и технологии.

Можно выделить несколько важнейших направлений использования биоматериалов [5]:

- материалы, используемые для создания имплантатов и эндопротезов, в том числе способных к биодegradации и применяемых в сердечно-сосудистой, костной хирургии, офтальмологии, зубоорудческой технике, при замещении мягких тканей, обработке ран и ожогов, при изготовлении рассасывающихся шовных материалов и др.;

- материалы, применяемые при создании систем, обладающих биологической, в частности лекарственной, активностью;

- материалы, используемые в биоинженерных технологиях (клеточной, тканевой и генной) в качестве носителей и подложек для выращивания новой живой ткани и доставки генетического материала в клетку;

- материалы, применяемые для создания разделительных (обычно — сорбционных и мембранных систем), находящихся применение в медико-биологических областях, например в аппаратах, используемых в гемодиализных и гемосорбционных устройствах, в том числе с электрочувствительным покрытием;

- материалы для биохимических методов анализа и синтеза, используемые, в частности, при создании микрочипов, носителей для полипептидного и полинуклеотидного синтеза;

- материалы, применяемые для получения систем, обладающих энзиматической активностью, в частности содер-

- жащих иммобилизованные ферменты, органеллы и клетки;
 - материалы, используемые для создания изделий, не контактирующих при применении непосредственно с кровью и лимфой, например контактные линзы и устройства для внешнего остеосинтеза;

- биодegradируемые материалы общего назначения, в том числе разрушаемые после использования микроорганизмами.

Полимерные имплантаты [4–9]

Полимерные материалы являются основой многих групп имплантатов — объектов, вводимых в организм хирургическими методами и функционирующих в условиях полного или частичного окружения живыми тканями. Имплантаты, вводимые вместо удаленных внутренних органов или их фрагментов, принято называть эндопротезами.

В зависимости от способности материала имплантата к распаду под действием окружающих сред наблюдается или постепенное уменьшение массы и объема вводимых в организм объектов (процесс биодegradации), или, в случае нераспадающегося или медленно распадающегося материала, образование вокруг имплантата тонкой тканевой оболочки (капсулы), которая является защитной реакцией организма на появление чужеродного объекта [10–17].

В настоящее время имплантаты широко используют при хирургических операциях. Наиболее крупной группой имплантатов являются имплантаты, используемые при операциях в сердечно-сосудистой системе, системах, образованных костной и мягкими тканями, офтальмологии, зубоорудческой технике. Отдельные группы имплантатов составляют различные изделия, используемые при поражениях кожного покрова, в том числе после раневого и ожогового поражения, а также шовные материалы, материалы, используемые для создания имплантатов для зубоорудческой техники, офтальмологии и др.

Имплантаты в сердечно-сосудистой системе [18–27]

Так, при создании имплантатов для сердечно-сосудистой системы, контактирующих с кровью (эндопротезы сосудов, клапанов сердца, целого сердца, системы вспомогательного кровообращения — эндопротезы левого желудочка, вводимые в аорту пульсирующие баллончики, покрытия проводов электрокардиостимуляторов), используют материалы, обладающие высоким уровнем гемосовместимости. Эти материалы не должны стимулировать разрушение

и денатурацию молекулярных и клеточных компонентов крови, не должны влиять на водно-солевой баланс и pH крови, а также не должны вызывать образование тромба (тромборезистентность).

Среди полимеров, обладающих повышенной гемосовместимостью, практическое применение нашли «сегментированные» полиуретаны (блоксополиуретаны, содержащие гибкие блоки, например простых и сложных полиэфигов, поликарбонатов, полисилоксанов, и блоки, обеспечивающие хорошее межмолекулярное взаимодействие), а также полиэтилентерефталат, фторсодержащие карбоцепные полимеры (вспененный политетрафторэтилен, фторлоны), полисилоксаны, углеродсодержащие композиты.

В то же время поиск материалов, обладающих лучшей гемосовместимостью, чем применяемые в настоящее время, продолжается. В частности, следует отметить разработку поверхностей с нанесенным гидрогелевым слоем, с иммобилизованными тромболитиками и антикоагулянтами, наконец, иммобилизованными на поверхности эндопротеза эндотелиальными клетками.

На рис. 1–3 представлены примеры протезов, использующихся в сердечно-сосудистой хирургии.

Имплантаты в костной системе [1, 3, 6, 9, 28, 29]

Широко используются имплантаты при операциях в костной системе — в качестве фрагментов, замещающих разрушенные или удаленные части костей, элементов конструкций искусственных суставов, крепежных деталей, соединяющих костные разломы при внутреннем остеосинтезе. Для их изготовления применяют полимеры и композиты с углеродными и неорганическими наполнителями, в частности гидроксиапатитом.

Применяемые в создании костных имплантатов полимеры должны или обладать высокой стойкостью к биодеградации (например, полимеры, используемые для изготовления эндопротезов суставов), или распадаться при создании изделий, которые должны постепенно замещаться живой тканью (например, крепежные детали для внутреннего остеосинтеза, пломбирочные составы).

Из небиодеградируемых полимеров, используемых для создания костных имплантатов, можно отметить полиэтилен сверхвысокой молекулярной массы, полисульфоны, полиформальдегид. В создании биодеградируемых имплантатов все большее значение приобретают полиэфиры гидроксикарбоновых кислот, в первую очередь,

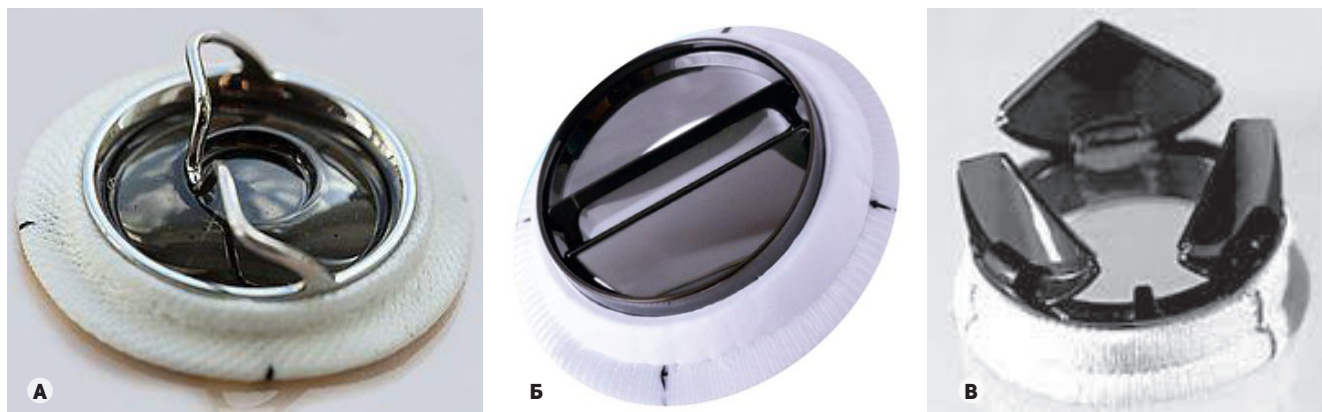


Рис. 1. Примеры конструкций эндопротезов клапанов сердца: (А) дисковый эндопротез («Специальное конструкторское бюро медицинской тематики», Россия); (Б) двухстворчатый эндопротез («МедИнж», Россия); (В) трехстворчатый эндопротез «КорБит» (Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева, Россия)

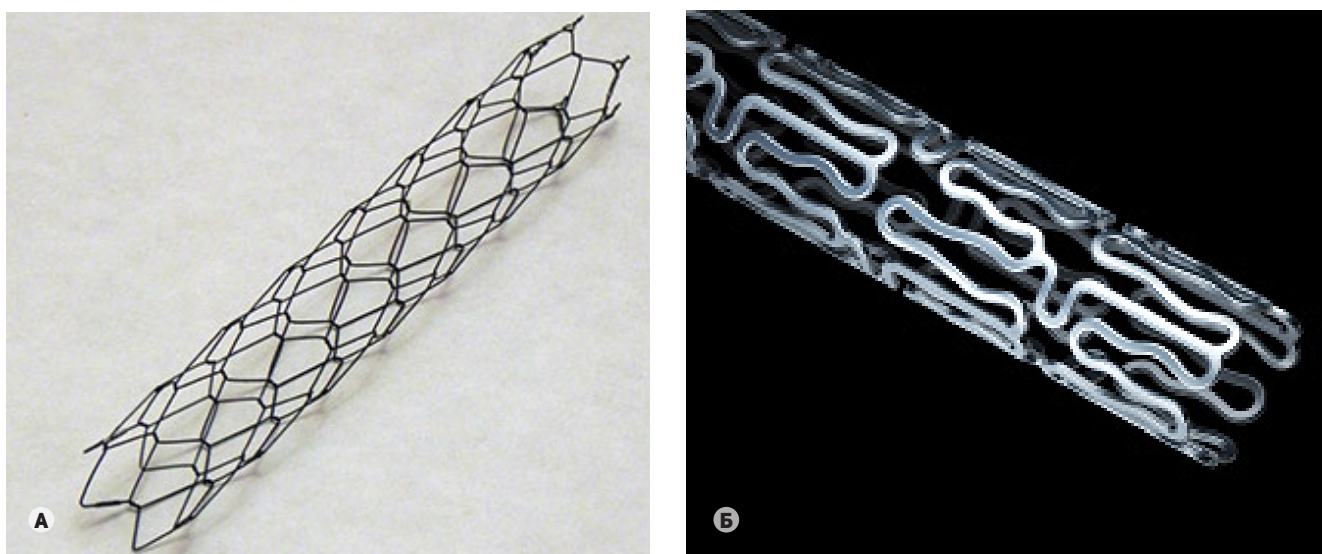


Рис. 2. Примеры сосудистых стентов: (А) саморасширяющийся проволочный стент «Алекс» («Комед», Россия); (Б) стент MULTI-LINK VISION Coronary Stent, изготовленный лазерной обработкой трубки из сплава кобальта и хрома (Abbott Vascular, США)

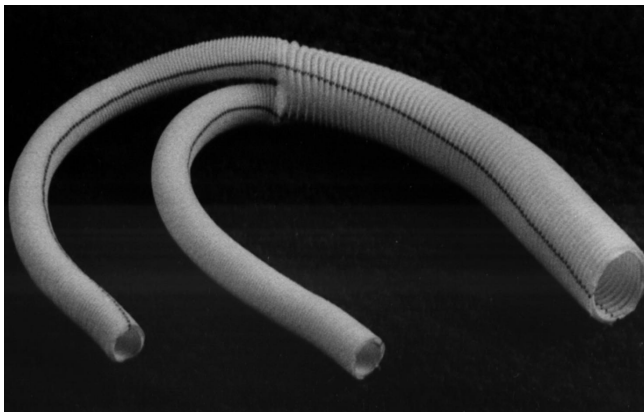


Рис. 3. Тканый гофрированный бифуркационный (раздваивающийся) эндопротез сосуда. Материал: полиэтилентерефталат — фторлон (ПГТО «Север», Россия)

гликолевой, молочной, гидроксимасляной, и их сополимеры, распадающиеся в тканях организма с образованием безвредных метаболизируемых фрагментов.

В качестве полимерной основы клеев и цементов для крепления эндопротезов суставов и костных отломов применяют полиакрилаты («акриловый цемент»), поли- α -цианакрилаты, сополиуретаны.

На рис. 4 и 5 представлены примеры протезов тазобедренного и коленного суставов.

Имплантаты, вводимые в мягкие ткани [5, 7]

Наиболее хорошо изученными имплантатами для замещения мягких тканей являются грудные эндопротезы, представляющие собой емкости из полисилоксановых резин и содержащие подвижный наполнитель, вводимый через катетер до или после введения эндопротеза. Несмотря на массовое использование таких имплантатов, проблема оптимизации их наполнителя остается не окончательно решенной, т. к. применяемые в разных конструкциях слабо сшитые полисилоксановые гели, масляные эмульсии и солевые растворы обладают определенными недостатками с точки зрения безвредности и механических характеристик.

Для заполнения послеоперационных полостей в мягких тканях используют эластичные, в том числе вспененные и гидрогелевые материалы (полисилоксаны, пенополиуретаны). При замещении ряда внутренних мембранных элементов, например реконструкции брюшной и грудной стенок, предложено использовать полимерные сетки, которые в процессе функционирования прорастают соединительной тканью (сетки из полиолефинов, вспененного политетрафторэтилена).

Пока не нашли широкого применения клеи для склеивания мягких тканей во время или после операций, хотя разработанные для этих целей клеи на основе полиэфируретанов, цианакрилатов, белков в ряде случаев показывают неплохие результаты. Известными недостатками таких систем являются сложность обеспечения достаточного уровня адгезии и эффективного отверждения в условиях сильного обводнения склеиваемых объектов и низкая прочность клеевого соединения.

Отдельные группы биоматериалов, имплантируемых в мягкие ткани, составляют мягкие полимерные имплантаты и инъектируемые полимерные системы косметического назначения, а также полимерные сетки.

Эндопротезирование связок и сухожилий [5, 7]

Важную роль в ортопедической хирургии играют эндопротезы связок и сухожилий. Так, применение нашли пористые ленты из полиэтилентерефталата и вспененного политетрафторэтилена. Активно исследуют использование для замещения связок и сухожилий способных к биодеградации полиэфиров гидроксикарбоновых кислот. Такие эндопротезы должны замещаться живой тканью.

Следует отметить, что до сих пор эндопротезы мышечной ткани, обладающие удовлетворительными свойствами, не разработаны, хотя известны работы в области создания полимеров, меняющих свои размеры в зависимости от электро-физических характеристик окружающей среды.

Покрывтия для лечения ран и ожогов [5, 7]

Интенсивные работы проводятся по созданию эффективных покрытий для лечения раневых и ожоговых поражений. Сложность решаемых при этом задач во многом определяется тем, что для различных стадий процесса заживления требуются материалы с различным сочетанием характеристик (газопропускающие пленочные и дисперсные сорбирующие, изолирующие и биологически активные материалы). Тем не менее промышленностью выпускается значительный ассортимент таких материалов, в том числе содержащих несколько полимерных слоев, выполняющих различные функции, в которых используют в различных сочетаниях такие полимеры, как кремнийорганические блоксополимеры, полиэфирные гидроксикарбоновых кислот, полиэфируретаны, поливиниловый спирт, альгинаты, коллаген, хитозан, хондроитинсульфаты и ряд других.

Полимерные имплантаты в стоматологии [5, 7]

К использованию полимерных имплантатов в стоматологии может быть отнесено создание полимерных пломбировочных материалов. При этом наибольший интерес представляют различные отверждаемые низкомолекулярные или олигомерные системы, содержащие ненасыщенные (мет)акрилатные группы, эпоксидные соединения и поликарбоксилатные комплексы переходных металлов. В то же время следует отметить, что широко используемые в настоящее время имплантируемые в десна зубные эндопротезы изготавливают из металлов и неорганических биоматериалов.

Имплантаты в офтальмологии [5, 7]

Важное место занимают полимерные имплантаты в офтальмологии. Так, нашли широкое применение имплантаты хрусталиков: монофокальные и мультифокальные интраокулярные линзы, изготавливаемые из полиметилметакрилата и сополимеров акрилатов, кремнийорганических материалов; имплантируемые контактные линзы и внутрироговичные сегменты из полиметилметакрилата, сополимеров коллагена и акрилатов); устройства, снижающие внутриглазное давление — шунты (кремнийорганические трубки) и клапаны, для изготовления которых используют полиолефины, полиметилметакрилат, сшитые силиконы.

Шовные материалы [5, 7]

Отдельной группой широко применяемых имплантатов являются шовные материалы, вернее, их нитяной компонент.



Рис. 4. Детали эндопротеза тазобедренного сустава компании Endo Plus (Великобритания)

Комплекты шовных нитей, как правило, содержащих помимо мультволоконной части функциональное полимерное покрытие, выпускаются многими фирмами. В настоящее время распространены шовные нити как из небиodeградируемых полимеров (полипропилена, полиамидов, вспененного политетрафторэтилена, полиэтилентерефталата, шелка, хлопка, льна), так и биodeградируемых (кетгута, полиэфиrow гидроксикарбоновых кислот). В полимерные покрытия шовных волокон (полисилоксаны, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, сополимеры N-винилпирролидона и акрилатов) вводят красители, гемостатики и антимикробные вещества.

Полимеры в биологически активных системах [30-40]

Полимерные биоматериалы используют для создания систем, обладающих различной биологической активностью, т. е. способностью воздействовать на биологические объекты (в том числе на организм человека), регулируя их жизнедеятельность, что проявляется в стимулировании, угнетении, развитии тех или иных признаков и т. п. Крайним проявлением биологической активности является биоцидное действие, когда в результате воздействия вещества (биоцида) на организм последний погибает.

Биологически активные системы, содержащие полимерные компоненты или фрагменты, создают для реализации различных типов активности: не только стимулирующих протекание биологических процессов, но и ингибирующих их и обладающих биоцидной активностью. Можно выделить две группы подобных систем. к первой можно отнести формы с нехимически введенным биологически активным веществом (БАВ), ко второй — полимерные вещества, обладающие биологической активностью.

Формы, содержащие БАВ, химически не связанное с полимерами

Системы, содержащие полимеры, в которые введены не связанные химически с полимерными компонентами вещества, обладающие различными типами биологической активности, широко применяют в медицине. Такие системы нерастворимы в воде, и попадание включенного в них активного вещества в ткани организма происходит за счет диффузионных процессов или в результате распада системы, в том числе эрозийного. Можно выделить две группы таких препаратов: формы, полимерные ком-



Рис. 5. Детали эндопротеза коленного сустава конструкции Consensus компании Hayes Medical (США)

поненты которых не влияют на скорость выделения БАВ, и формы в которых полимерный компонент определяет скорость его выделения.

Примерами полимерных компонентов, не влияющих на скорость выделения БАВ, являются порошкообразные полимерные наполнители таблеток, компоненты, облегчающие их прессование и неприлипаемость к прессформам. Обычно в качестве таких компонентов используют крахмал, поливиниловый спирт и другие биологически нейтральные полимеры.

Все более важное значение приобретают формы с нехимически введенным БАВ, в которых полимерный компонент определяет скорость попадания БАВ в живые ткани. Такие нерастворимые системы, так же как и полимеры, из которых БАВ выделяется за счет постепенного распада его химической связи с полимерным носителем (будут рассмотрены далее), принято называть системами с контролируемым выделением активного вещества. Эти системы позволяют исключить или уменьшить влияние такого недостатка БАВ, как узость диапазона положительно действующих доз и концентраций, превышение которых приводит к побочным эффектам, когда лекарственные вещества, помимо попадания в пораженные органы, распространяются по организму, оказывая острое токсическое, аллергическое, канцерогенное действие. Это затрудняет точное дозирование используемого БАВ. Кроме того, побочное действие не позволяет ввести в организм такое количество БАВ, которое обеспечивает необходимое во многих случаях длительное действие препарата. При применении БАВ, подвергающихся вымыванию, улетучиванию, биodeградации (что часто наблюдается при использовании пестицидов), а также изменению структуры (например, это характерно для белковых лекарственных соединений), для достижения положительного эффекта требуется использование завышенных доз препарата или его многократное введение, что значительно удорожает его применение.

Принцип контролируемого выделения используют во многих формах БАВ. Так, широко распространены и хорошо известны таблетированные формы лекарственных веществ. Наиболее часто их применяют как препараты для энтерального введения, но известны таблетированные формы, предназначенные для подкожной имплантации.

Распространение получили полимерные покрытия таблеток, доставляющих лекарственное вещество в требуемую область желудочно-кишечного тракта. Например, используемые для создания таких покрытий полимеры, выпускаемые под маркой Eudragit (Германия), содержат

ионогенные группы, определяющие растворимость полимеров в средах с различным pH. Так, таблетки, покрытые полимером, содержащим основные группы, например сополимерами диметиламиноэтилметакрилата с метил- или бутилметакрилатами, распадаются в кислой среде желудка. В то же время таблетки, покрытые полимерами с кислотными группами, например сополимерами акриловой кислоты и этилметакрилата или метакриловой кислоты и метилметакрилата, устойчивы в желудке и распадаются в средах кишечника, в разных участках которого pH колеблется от 7,2 до 9,0.

Пролонгированное действие препарата и понижение его побочного действия, например неприятного запаха и горького вкуса, обеспечивает включение его в микро- и макрокапсулы.

Широкое распространение получили различные макромолекулярные системы, в которых БАВ включено в массу полимера, откуда оно поступает в организм за счет диффузии или после постепенного растворения носителя. Полимерные лекарственные пленки, содержащие БАВ, используют в офтальмологии, в профилактике ишемической болезни. Они хорошо хранятся и легко применяются приклеиванием к слизистой поверхности глаза, десны (транскузальные препараты). Для доставки лекарственных препаратов используют и другие полимерные системы, функционирующие сходным образом, например покрытия шовных материалов или сами волокна с включенным БАВ, катетеры, содержащие введенные в массу антисептики и т. п.

Трансдермальные системы (многослойные, наклеивающиеся на кожу терапевтические системы) — одна из наиболее перспективных форм лекарственных веществ, использующих полимеры, в виде накожных наклеиваемых пластин и специальных устройств. В общем случае трансдермальные системы состоят из: верхнего покровного слоя; диффузионного слоя или резервуара, содержащего БАВ; полимерной пленки, контролирующей за счет диффузии поступление активного вещества; адгезионного слоя, удерживающего систему на коже и обеспечивающего контакт с ней; защитной пленки адгезионного слоя, снимаемой перед наклеиванием системы на кожу. Диффундирующее из системы БАВ проникает через кожный покров и, достигая подкожных сосудов, разносится по организму.

В последнее время серьезное внимание уделяют наноразмерным носителям лекарственных препаратов, в первую очередь, липосомам, в том числе модифицированным амфифильными полимерами, наносферам, дендримерам, наноагрегатам. Оптимальные пути применения коллоидных систем, содержащих наночастицы — инъекционное (например, внутривенное), ингаляционное, пероральное введение. Используют наночастицы и в составе глазных капель.

Разрабатывают также системы доставки БАВ в заданных условиях или в ответ на условия внешней среды. Такие системы получили название «умных систем» (smart, intelligent) или систем, действующих по принципу обратной связи. В какой-то мере эти системы моделируют процессы, протекающие в организме, и при соответствующей доработке могут быть физиологически оптимальными терапевтическими системами.

Отдельный подход, обеспечивающий доставку лекарственных веществ к пораженному органу, включает введение в лекарственный препарат ферромагнитных веществ с последующим наложением магнитного поля на больной орган.

Следует отметить, что полимерные формы с контролируемым выделением БАВ находят применение не только в медицине. Примерами таких форм могут служить капсулированные в полимерную оболочку удобрения, применение которых значительно уменьшает расход этих элементов питания растений, фумигантные устройства и пролонгированные формы феромонов, используемые в ловушках для вредных насекомых, полимерные противообрастающие покрытия, применяемые для покраски днищ судов.

Биологически активные полимеры

Большое значение имеют полимеры, обладающие собственной биологической активностью, определяемой их макромолекулярной природой. В ряде случаев они моделируют природные полимеры и могут быть использованы для замещения природных компонентов крови. В первую очередь, это относится к макромолекулярным компонентам кровезаменителей. Такие полимеры выполняют две важные функции белков крови: обеспечивают поддержание осмотических свойств крови (компоненты противоположных заменителей или кровезаменители гемодинамического действия) и комплексование с попадающими в кровь токсичными веществами (компоненты кровезаменителей дезинтоксикационного действия). К кровезаменителям относятся также переносчики кислорода, их полимерные формы — препараты модифицированного гемоглобина.

В качестве компонентов кровезаменителей используют водорастворимые неионогенные полимеры. Так, в случае компонентов кровезаменителей гемодинамического действия полимер должен иметь достаточно высокую молекулярную массу (не менее 50–60 кДа). В качестве основы препаратов этого типа используют полимеры природного происхождения (после определенной химической модификации), способные к последующей биодеструкции в организме и выведению из него. К ним относятся декстран, частично гидроксипропилированный крахмал и получаемый из коллагена денатурированный белок желатин.

Полимерными компонентами специальной группы дезинтоксикационных кровезаменителей служат полимеры с молекулярной массой около 10 кДа. Они легко выводятся из организма с мочой через почки, поэтому в этих препаратах используют карбоцепные полимеры — поли-N-винилпирролидон (препараты «Гемодез» и «Неогемодез» производства компании «Биохимик», Россия), поли-N-(2-гидроксипропил)метакриламид (чешский препарат Dixon), поливиниловый спирт (препарат «Полидес» производства НПФ «Химитек», Россия). Эти полимеры обладают высокой комплексообразующей способностью по отношению к различным токсикантам.

Следует отметить, что объем производства полимерных компонентов кровезаменителей гемодинамического и дезинтоксикационного действия превышает объем производства других лекарственных полимеров.

Собственной биологической активностью — микробицидной, адьювантной, коагулянтной, антикоагулянтной — обладают также водорастворимые полиэлектролиты, полимеры с катионными, анионными, N-оксидными группами, например полиоксидоний (сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромид), обладающий иммуномодулирующим действием и используемый в качестве адьюванта при создании искусственных вакцин.

Также можно отметить несколько групп высокомолекулярных соединений, в которых БАВ или группировка, определяющая активность, связана с полимером химической связью, которая не разрушается во время функционирования системы. В частности, это относится к стабилизированным (иммобилизованным) ферментам, в том числе применяемым в составе водорастворимых лекарственных препаратов. Связывание фермента с полимерным носителем или модификатором позволяет повысить его устойчивость к денатурации, а для нерастворимых форм — обеспечить многократное участие в ферментативном процессе. Лучше всего исследованы препараты модифицированного декстраном фермента стрептокиназы (российский препарат производства компании «Омела»), используемого в качестве эффективного фибринолитического средства.

Другим примером систем с постоянным связыванием (иммобилизацией) является группа иммуноактивных полимеров, представляющих собой конъюгат полимерного носителя и активной, обычно низкомолекулярной группировки (гаптена), вызывающей раздражение рецепторов иммунокомпетентных клеток. В частности, работы по этому направлению привели к разработке серии вакцин, представляющих собой конъюгаты полиоксидония с рядом антигенов — гемагглютинином и нейраминидазами трех вирусов гриппа: А (H1N1 и H3N2) и В (вакцина «Гриппол» производства компании «НПО Петровакс Фарм», Россия), а также аллергоидом пыльцы тимopheевки (вакцина «Тимпол»), аллергоидом пыльцы березы (вакцина «Берпол») и аллергоидом пыльцы полыни (вакцина «Полпол»).

Биологически активные полимеры с БАВ

Отмечаемые во многих случаях существенные недостатки низкомолекулярных лекарственных веществ, а также других биорегуляторов и биоцидов — неоптимальные дозы и концентрации, ограниченное время действия, быстрое побочное расходование, недостаточная растворимость — могут быть устранены или значительно нивелированы при использовании БАВ в виде гидролизуемых во времени химических соединений с носителями или модификаторами, в качестве которых чаще всего используют различные полимеры. Такое химическое соединение фактически является новым биологически активным полимером, отличающимся химическим строением от исходного полимера-носителя. При этом химическая связь БАВ с полимерным носителем может разрушаться с определенной скоростью, как правило, за счет гидролиза, иногда с участием ферментных систем. Скорость такого постепенного (продолжительного) выделения можно регулировать строением полимера или конструкцией биологически активной системы. Это позволяет называть такие системы, так же как и рассмотренные ранее формы с регулированием выделения БАВ, системами с контролируемым выделением БАВ (controlled release systems).

В отличие от нерастворимых лекарственных форм, полимерные производные БАВ могут быть получены в водорастворимом виде, что определяет широкие возможности их использования. В этих системах контролируемое выделение активного вещества обеспечивает длительное действие препарата без передозировки и, следовательно, побочного действия. Кроме того, одним из важнейших направлений разработки новых систем с контролируемым выделением активного вещества является создание по-

лимеров, целенаправленно доставляющих лекарственное вещество в пораженный орган.

Полимерными носителями для описываемой группы систем чаще всего выступают производные поли-N-винилпирролидона, поли(N-2-гидроксипропил)метакриламид, поливиниловый спирт, декстран.

Следует отметить, что кроме полимеров, обладающих лекарственными свойствами, описаны системы, обладающие различной биорегулирующей или биоцидной активностью по отношению к другим группам организмов, например росторегулирующей активностью по отношению к растениям, фунгицидной активностью и т. п. [41–43].

Полимеры в биоинженерных методах [44, 45]

Процессы и методы, входящие в сферу понятия «биоинженерия», принципиально направлены на оптимизацию жизнедеятельности клеточных систем с целью получения практически ценных продуцентов и тканей, используемых при замещении и возмещении тканей и органов. Практическая реализация биоинженерных методов во многом опирается на использование различных полимерных носителей и подложек. Хотя методы, связанные с биоинженерией, принято подразделять на клеточную, генную и тканевую инженерии, на практике они часто дополняют друг друга.

Клеточная инженерия, представляющая собой область биотехнологии, основана на культивировании клеток и тканей, способных в свободном состоянии (вне организма) продуцировать нужные вещества. Культивирование часто проводят с использованием пористых микроносителей, например производных диэтиламиноэтилдекстрана, сефадексов (сшитого декстрана). Глубинное выращивание клеток может быть реализовано при их предварительном капсулировании в полупроницаемых полимерных микрокапсулах, оболочка которых (сшитые полилизин, агароза) пропускает питательные вещества.

Тканевая инженерия, направленная на культивирование клеточных культур с воспроизведением пораженных или утраченных тканей, является одним из наиболее перспективных направлений медицины и основана на формировании требуемой тканевой структуры из нанесенных на определенную подложку клеток, в частности стволовых.

Основой тканевой инженерии как дисциплины послужили в том числе практические разработки по созданию «искусственных» органов и тканей и работы по трансплантации клеток и биологически активных компонентов на носителях для восстановления повреждений в различных тканях организма. Основной принцип данного подхода заключается в разработке и применении при имплантации в поврежденный орган или ткань носителей из биодеградируемых материалов, которые используются в сочетании с донорскими клетками и/или с биоактивными веществами. Для воспроизведения требуемой ткани в организме культивированные клетки должны определенное время находиться на носителе: при его слишком быстрой биодеградации клетки могут вымыться из области функционирования вместе с биологическими жидкостями. С другой стороны, слишком долгое существование подложки препятствует нормальному процессу воспроизводства требуемой ткани или органа. Среди полимеров, удовлетворяющих описанному требованию к подложкам, заслуживают внимания полигликолид, полилактид, сополимеры гликолевой и молочной кислот, поликапролактон, полипропиленфумарат, полиангидриды, полиортоэферы.

Генная инженерия, использующая достижения целого ряда наук — молекулярной биологии, цитологии, генетики — по характеру научных подходов и технологических приемов близка к целенаправленной доставке лекарственных препаратов, поскольку ее конечной задачей является доставка в клетку нуклеиновых кислот или их фрагментов. Наиболее технологически приемлемым методом доставки генетического материала в клетку является эндоцитоз его комплексов с полимерными носителями, в качестве которых чаще всего используют поликатионы (полиэтиленмин, полилизин и т. п.). Этот метод (трансфекция) имеет существенные преимущества перед другими методами доставки генетического материала: сонопорацией, электропорацией, микроинъекцией, использованием вирусных носителей. Наиболее продвинутыми биологическими объектами для приложения методов генной инженерии являются микроорганизмы и клетки растений, хотя в последнее время появились работы по генноинженерным животным. Для человека генная инженерия может стать эффективным средством борьбы с генетическими нарушениями и предрасположенностью к определенным заболеваниям.

Полимеры в биокаталитических процессах [46–49]

Создание искусственных биокатализаторов, основанных на различных модификациях ферментов, имеет большое значение не только для медицины биоинженерных процессов, биоаналитических систем, что отмечено в настоящем обзоре в соответствующих разделах. Весьма важную роль такие биокатализаторы играют и в процессах промышленной биотехнологии. Это связано с существенными недостатками ферментов, выделяемых из живых тканей, в частности с неустойчивостью их глобулярной структуры к различным воздействиям (подверженностью денатурации). Это относится как к простым, так и к сложным ферментам, содержащим в своей структуре помимо белковой также небелковую составляющую (кофермент). Другим существенным технологическим недостатком ферментов является их растворимость в воде, в которой в большинстве случаев проводятся промышленные ферментативные процессы, что затрудняет их выделение после окончания процесса и повторное использование.

Эти недостатки удалось в значительной мере нивелировать связыванием белковой макромолекулы фермента с нерастворимым носителем, который может быть достаточно легко отделен от реакционной смеси и использован повторно, например в реакторах с перемешиванием, или использован в непрерывных процессах, например в колонных реакторах. Кроме того, связывание макромолекулы фермента с носителем повышает ее конформационную устойчивость и стабилизирует в условиях воздействия денатурирующих факторов.

Используемые для создания иммобилизованных ферментов носители могут быть использованы в различных формах: в виде гранул, волокон, мембран, предназначенных для заполнения колонн спиралей, колец, тканей и т. д. При этом, хотя для создания таких носителей, преимущественно гранулированных, используют и неорганические материалы, наибольшее число промышленных носителей для получения иммобилизованных ферментов изготавливают из полимеров или их композитов с неорганическими материалами.

К настоящему времени разработано значительное количество методов связывания макромолекул ферментов с носителем. Они основаны или на адсорбции фермента на

поверхности носителя, на химическом связывании белковой глобулы с функциональными группами носителя, или на его включении в массу последнего. Включение белка в массу полимерного носителя используют при формировании волокон и пленок (мембран), которые должны обладать ферментативной активностью.

В качестве биокаталитических систем могут быть использованы и сами клетки, иммобилизованные различными методами, в первую очередь микрокапсулированием или включением в гидрогелевые гранулы (получаемые, например, на основе агарозы или поливинилового спирта).

Полимеры в разделительных процессах [5]

Используемые в различных технологиях процессы сорбционного и мембранного разделения находят широкое применение и в медико-биологических областях. Помимо выделения и очистки продуктов различных биотехнологических реакций, важной областью их использования является очистка и детоксикация таких биологических жидкостей, как кровь и лимфа.

Полимерные биоматериалы, используемые в этих процессах непосредственно контактируют с кровью или лимфой и должны обладать высоким уровнем гемосовместимости. Так же, как полимерные имплантаты, функционирующие в кровеносном русле, они не должны вызывать тромбообразования, травмировать форменные элементы, вызывать денатурацию белковых компонентов и выделять токсичные соединения.

Мембранный метод обеззараживания крови (гемодиализ и гемофильтрация), осуществляемый в гемодиализаторах, заключается в извлечении из крови вредных веществ и токсинов, когда с одной стороны полимерной мембраны прокачивается диализуемая жидкость (кровь), а с другой стороны — диализующий раствор. При использовании ультрафильтрационных мембран через них под воздействием градиента концентраций проходят низко- и среднемолекулярные вещества, но не проходят высокомолекулярные компоненты крови. При достаточно частой смене диализующего раствора, осуществляемого по принципу противотока, из диализуемой жидкости удается удалить вредные вещества.

С использованием полимерных ультрафильтрационных мембран осуществляют также оксигенацию (обогащение крови кислородом), проводимое в оксигенационных ячейках аппарата «искусственное сердце-легкое». В этом случае с одной стороны мембраны пропускают кровь, а с другой стороны — газовую среду, обогащенную кислородом. При этом за счет разницы в парциальном давлении кислород проникает в кровь. В обратном направлении через мембрану переходит углекислый газ. Аппарат «искусственное сердце-легкое» незаменим при операциях на сердечно-сосудистой системе.

Мембранное разделение используют также для обеззараживания растворов лекарственных веществ, когда методы с более жестким воздействием на обеззараживаемое вещество, например термическая или радиационная стерилизация, неприменимы.

Сорбционные процессы используют для очистки различных биологических жидкостей: крови (гемосорбция), плазмы крови (плазмасорбция), лимфы (лимфосорбция), плазмы лимфы (плазмолимфосорбция). Используемые в таких процессах сорбенты, представляющие собой гранулированные или порошкообразные системы, принято подразделять на неселективные, способные поглощать

несколько веществ, и селективные, предназначенные для извлечения определенных сорбатов.

Селективные сорбенты представлены полимерными системами, содержащими функциональные группы, обеспечивающие ионообменное или биоспецифическое, в том числе иммуносорбционное, связывание с извлекаемым веществом.

Отдельный тип сорбционных обеззараживающих процессов — энтеросорбция — связан с использованием сорбентов, извлекающих токсины из желудочно-кишечного тракта. В этих процессах используют как сорбенты на основе активированных углей, так и полимерные сорбенты, например, на основе лигнина, целлюлозы, сшитого поливинилпирролидона.

Полимеры в биоаналитических системах и в синтезе аналогов биополимеров [5]

Использование полимеров в различных биоаналитических устройствах и препаратах чрезвычайно важно для развития медико-биологических наук и технологий. Следует отметить, что биомедицинское применение полимеров определяется не только направлением этой области, но также и тем, что при функционировании биоаналитические устройства с их участием контактируют непосредственно с живыми тканями, например биологическими жидкостями и суспензиями клеток.

Важное место среди методов исследования в биохимии, биологии, медицине и других областях заняли такие биоаналитические методы и препараты, как электрофорез и иммуноэлектрофорез (на пластинках, дисках, в колонках и капиллярах), использующие в качестве носителей главным образом агарозные и полиакриламидные гели и их модификации; различные хроматографические методы, основанные на применении полимерных сорбентов, в том числе аффинных и иммуносорбентов; иммуноферментный анализ, применяющий полимерные подложки; латекс-агглютинационные тест-системы, основанные на фиксации створачивания полимерных латексов, полученных из полимерных микросфер, поверхность которых модифицирована одним из компонентов пары антиген-антитело.

Полимеры занимают важное место в биосенсорах различных конструкций, например в мембраноэлектродных устройствах, содержащих иммобилизованные ферменты. Причем особое внимание в последнее время уделяется быстрым методам биоанализа с участием биосенсоров.

Решающую роль играют полимерные носители в важной области синтеза полипептидов и полинуклеотидов. Так, только после открытия твердофазных методов их получения удалось решить такие чрезвычайно трудновыполнимые или невыполнимые задачи, как отделение продуктов реакции присоединения очередного фрагмента цепи от исходных продуктов и реагентов на фоне их общей растворимости в воде и сохранение в ходе синтеза оптической изомерии макромолекулярных цепей. Разработаны твердофазные методы синтеза и для получения полисахаридов. Развитие этого подхода, отраженное в значительном числе публикаций, позволило получить большое число синтетических полипептидов и полинуклеотидов, причем во многих случаях эти синтезы были выведены на автоматизированный уровень.

Не менее важную роль в биохимических методах исследования занимает твердофазное определение аминокислотной последовательности природных макромолекул

с использованием полимерных носителей, в которых поэтапное отщепление концевых фрагментов, сочетаемое с аминокислотным анализом биополимера, позволяет выявить очередность соответствующих звеньев в макромолекуле.

Биодеградируемые полимеры общего назначения [5, 11]

Созданию биодеградируемых материалов общего назначения в последние годы уделяют серьезное внимание. Прогнозируется, что такие материалы, безопасные с экологической точки зрения, найдут широкое применение не только в медицине, но при создании разлагающихся в окружающей среде упаковок, одноразовых предметов обихода, специальных видов одежды и т. п. Можно отметить несколько групп таких материалов.

Традиционно продолжается использование природных полимеров, в первую очередь полисахаридов и белков, и их модификаций. Пока не уступает своих позиций в качестве упаковочного материала целлофан. Перспективными представляются композиты на основе ацетилцеллюлозы и крахмала.

В качестве многотоннажных пленочных материалов, обладающих высокой скоростью биодеградации, перспективными являются композиты на основе полиолефинов и крахмала. Пленочные изделия на их основе достаточно быстро фрагментируются и усваиваются почвенными микроорганизмами.

В качестве важной группы биодеградируемых полимеров рассматривают полимеры гидроксикарбоновых кислот, в первую очередь, полимолочная кислота (полилактид), крупнотоннажное производство которой в последние годы организовано в ряде стран.

Медицинские полимерные устройства и изделия неимплантационного типа [5]

Среди таких изделий, в первую очередь, следует отметить контактные линзы, производимые в больших объемах в экономически развитых странах. Несмотря на то, что их помещают на роговицу глаза, они омываются слезной жидкостью и должны, как и имплантаты, обладать высокой биосовместимостью. Строго говоря, контактные линзы имплантатами не являются, потому что они не контактируют непосредственно с жидкими тканями организма — кровью и лимфой. Наиболее распространенными материалами для контактных линз являются сшитые кремнийорганические системы, обладающие хорошими оптическими характеристиками и высокой газо- и паропроницаемостью, сополимеры 2-гидроксиметилметакрилата и этиленбисметакрилата, в некоторых случаях — сшитые сополимеры акриламида.

Полимеры занимают важное место в медицинской промышленности как исходные материалы для производства изделий для ортопедической и зубоортопедической техники. Эта область представляет самостоятельный интерес и не является темой настоящего обзора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из настоящего краткого обзора, материалы и препараты на основе высокомолекулярных соединений различного типа находят чрезвычайно широкое применение в медико-биологических областях. Причем

можно отметить ряд существенных особенностей этого направления, заметно отличающих его от большинства других направлений химии и технологии высокомолекулярных соединений. Во-первых, большая часть полимеров биомедицинского назначения производится в небольших объемах или является специально приготовленными и тщательно очищенными партиями обычных полимеров. В некоторых случаях годовая потребность в таких полимеров не превышает нескольких килограммов или десятков килограммов. Во-вторых, производство многих из этих полимеров реализуют в мелкообъемной аппаратуре, часто стеклянной, по принципу гибких производственных схем. В-третьих, поскольку многие из производимых продуктов используют для непосредственного контакта с живым организмом, организация их производства долж-

на соответствовать требованиям стандартов GMP. Наконец, в-четвертых, при разработке таких продуктов следует учитывать правила их доступа к применению, определяемые требованиями соответствующих государственных организаций. Все это накладывает существенные особенности на процесс подготовки специалистов — исследователей и технологов в области полимеров медико-биологического назначения.

Также еще одна важная особенность этой области знания связана с постоянным обновлением и совершенствованием используемых методов применения полимерных материалов и препаратов, что требует серьезной работы по совершенствованию структур и свойств используемых полимеров и разработке новых высокомолекулярных соединений, отвечающих заданным требованиям.

Литература

- Mishra M, editor. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. 10444 p.
- Chu PK, Liu X, editors. *Biomaterials fabrication and processing handbook*. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2008. 720 p.
- Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, editors. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. 3rd ed. Elsevier Academic Press; 2012. 1576 p.
- Штильман М. И., редактор. *Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения. Учебное пособие*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2015. 328 с.
- Штильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения. *Высокомолекул. соединен. Сер. А*. 2010; 52 (9): 1–20.
- Вильямс Д. Ф., Роуф Р. *Имплантаты в хирургии*. М.: Медицина; 1978. 552 с.
- Штильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения. М.: Академкнига; 2006. 400 с.
- Shtilman MI. *Polymeric biomaterials. Part 1. Polymer implants*. Utrecht; Boston: VSP; 2003. 293 p.
- Липатов Т. Э., Пхакадзе Г. А. Полимеры в эндопротезировании. Киев: Наукова думка; 1983. 158 с.
- Волова Т. Г., Винник Ю. С., Шишацкая Е. И., Маркелова Н. М. Биомедицинский потенциал разрушаемых полигидроксикалкоанатов: экспериментально-клинические исследования. Красноярск: Версо; 2014. 329 с.
- Shtilman MI. Biodegradation. In: Mishra M, editor. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. p. 804–16.
- Вихров С. П., Холомина Т. А., Бегун П. И., Афонин П. Н. *Биомедицинское материаловедение. Учебное пособие*. М.: Горячая линия — Телеком; 2006. 383 с.
- Gumargalieva KZ, Zaikov GE. *Biodegradation and Biodeterioration of Polymers. Kinetic Aspects*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 1998.
- Пхакадзе Г. А. Биодеструктурируемые полимеры. Киев: Наукова думка; 1990. 160 с.
- Волова Т. Г., Севастьянов В. И., Шишацкая Е. И. Полиоксикалкоанаты — биоразрушаемые полимеры для медицины. 2-е изд. Красноярск: Платина; 2006. 288 с.
- Севастьянов В. И., Кирпичников М. П., редакторы. *Биосовместимые материалы*. М.: МИА; 2011. 560 с.
- Штильман М. И. Биодegradация имплантатов из полимерных материалов. В кн.: Севастьянов В. И., Кирпичников М. П., редакторы. *Биосовместимые материалы*. М.: МИА; 2011. С. 159–96.
- Шумаков В. И., редактор. *Искусственные органы*. М.: Медицина; 1990. 272 с.
- Лебедев Л. В., Плуткин Л. Л., Смирнов А. Д. Протезы кровеносных сосудов. Л.: Медицина: Ленингр. отд.; 1981. 191 с.
- Орловский П. И., Гриценко В. В., Юхнев А. Д., Евдокимов С. В., Гавриленков В. И. Искусственные клапаны сердца. М.: ОЛМА Медиа Групп; 2007. 464 с.
- Гриценко В. В., Вербова Т. А., Давыденко В. В., Горшков Ю. В., Глянцев С. П. История создания и внедрения отечественных механических протезов клапанов сердца. *Бюл. НЦССХ РАМН. Серд.-сосуд. заболевания*. 2010; 11 (3): 64–77.
- Бокерия Л. А., Фадеев А. А., Махачев О. А., Мельников А. П., Бондаренко И. Э. Механические протезы клапанов сердца. *Справочное пособие*. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2012. 141 с.
- Вербова Т. А., Гриценко В. В., Глянцев С. П., Давыденко В. В., Белевитин А. Б., Свистов А. С. и др. Отечественные механические протезы клапанов сердца (прошлое и настоящее создания и клинического применения). СПб: Наука; 2011. 195 с.
- Бокерия Л. А., Костава В. Т., Бакулева Н. П., Бритиков Д. В., Глянцев С. П. История создания и внедрения биологических протезов клапанов сердца. *Бюл. НЦССХ РАМН. Серд.-сосуд. заболевания*. 2010; 11 (3): 78–90.
- Шумаков В. И., Зимин Н. К., Иткин Г. П., Осадчий Л. И. Искусственное сердце. Л.: Наука; 1988.
- Сосудистое и внутриорганное стентирование. Руководство. Коков Л. С., Долгушин Б. И., Троицкий А. В., Протопопов А. В., Мартов А. Г., редакторы. М.: ИД «Грааль»; 2003. 384 с.
- Тогулева А. Г., Насонова М. В., Кудрявцева Ю. А. Проблема выбора протеза при хирургической коррекции клапанной недостаточности глубоких вен. *Вопр. реконструкт. и пласт. хир.* 2012; 41 (2): 67–72.
- Шапиро М. С. Цианакрилатные клеи в травматологии и ортопедии. М.: Медицина; 1976. 102 с.
- Мовшович И. А., Виленский В. Я. Полимеры в травматологии и ортопедии. М.: Медицина; 1978. 320 с.
- Коршак В. В., Штильман М. И. Полимеры в процессах иммобилизации и модификации природных соединений. М.: Наука; 1984. 261 с.
- Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия; 1986. 296 с.
- Афиногенов Г. Е., Панарин Е. Ф. Антимикробные полимеры. СПб.: Гиппократ; 1993. 264 с.
- Shtilman MI. *Immobilization on polymers*. Utrecht; Tokyo: VSP; 1993. 479 p.
- Shtilman MI. *Bioactive Systems*. In: Mishra M, editor. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. p. 469–74.
- Панарин Е. Ф., Лавров Н. А., Соловский М. В., Шальнова Л. И. Полимеры — носители биологически активных веществ. СПб.: Изд-во «Профессия»; 2014. 304 с.
- Бойко А. В., Корытова Л. И., Олтаржевская Н. Д., редакторы. *Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных*. М.: СИМК; 2013. 194 с.

37. Алексеев К. В., Кедик С. А., Блынская Е. В., Лазарева Е. Е., Уваров Н. А., Алексеев В. К. и др. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы. Кедик С. А., редактор. М.: Изд-во ИФТ; 2011. 662 с.
38. Алексеев К. В., Блынская Е. В., Кедик С. А. Фармацевтическая нанотехнология. Кедик С. А., редактор. М.: Изд-во ИФТ; 2012. 542 с.
39. Алексеев К. В., Грицкова И. А., Кедик С. А. Полимеры для фармацевтической технологии. Кедик С. А., редактор. М.: Изд-во ИФТ; 2011. 511 с.
40. Петров Р. В., Хайтов Р. М., Атауллаханов Р.И. Иммуногенетика и искусственные антигены. М.: Медицина, 1983.
41. Волова Т. Г., Жила Н. О., Прудникова С. В., Бояндин А. Н., Шишацкая Е. И. Фундаментальные основы конструирования и применения сельскохозяйственных препаратов нового поколения. Красноярск: Красноярский писатель; 2016. 220 с.
42. Tsatsakis AM, Shtilman MI. Polymeric derivatives of plant growth regulators: synthesis and properties. *Plant Growth Regul.* 1994 Jan; 14 (1): 69–77.
43. Штильман М. И., Tzatzarakis M., Лоттер М. М., Tsatsakis A. М. Полимерные фунгициды. *Высокомол. соединен. Сер. Б.* 1999; 41 (8): 1363–76.
44. Волова Т. Г., Шишацкая Е. И., Миронов П. В. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии. Красноярск: ИПК СФУ; 2009. 116 с.
45. Шабарова З. А., Богданов А. А., Золотухин А. С. Химические основы генетической инженерии. М.: Изд-во МГУ; 1994.
46. Торчилин В. П. Имобилизованные ферменты в медицине. М.: Знание; 1986. 32 с.
47. Сеницын А. П., Райнина Е. И., Лозинский В. И., Спасов С. Д. Имобилизованные клетки микроорганизмов. М.: Изд-во МГУ; 1994.
48. Филатов В. Н., Рыльцев В. В. Биологически активные текстильные материалы. Т. 1: Терапевтические системы «Дальцекс-трипсин». М.: Информэлектро; 2002.
49. Березин И. В., Мартинек К., редакторы. Введение в прикладную энзимологию. Имобилизованные ферменты. М.: Изд-во МГУ; 1982.

References

1. Mishra M, editor. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. 10444 p.
2. *Biomaterials fabrication and processing handbook*. Chu PK, Liu X, editors. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2008. 720 p.
3. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials Science*. 3rd ed. Elsevier Academic Press; 2012. 1576 p.
4. Shtil'man MI, editor. *Tekhnologiya polimerov mediko-biologicheskogo naznacheniya. Polimery prirodnogo proiskhozhdeniya. Uchebnoe posobie*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2015. 328 p. Russian.
5. Shtilman MI. Polymers for medicobiological use. *Polym Sci Series A*. 2010 Sep; 52 (9): 884–99.
6. Vil'yams DF, Rouf R. *Implantaty v khirurgii*. Moscow: Meditsina; 1978. 552 p. Russian.
7. Shtil'man MI. *Polimery mediko-biologicheskogo naznacheniya*. Moscow: Akademkniga; 2006. 400 p. Russian.
8. Shtilman MI. *Polymeric biomaterials. Part 1. Polymer implants*. Utrecht; Boston: VSP; 2003. 293 p.
9. Lipatova TE, Pkhakadze GA. *Polimery v endoprotezirovanii*. Kiev: Naukova dumka; 1983. 158 p. Russian.
10. Volova TG, Vinnik YuS, Shishatskaya EI, Markelova NM. *Biomeditsinskii potentsial razrushaemykh poligidroksialkanoatov: eksperimental'no-klinicheskie issledovaniya*. Krasnoyarsk: Verso; 2014. 329 p. Russian.
11. Shtilman MI. Biodegradation. In: Mishra M, editor. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. p. 804–16.
12. Vikhrov SP, Kholomina TA, Begun PI, Afonin PN. *Biomeditsinskoe materialovedenie. Uchebnoe posobie*. Moscow: Goryachaya liniya — Telekom; 2006. 383 p. Russian.
13. Gumargalieva KZ, Zaikov GE. *Biodegradation and Biodeterioration of Polymers. Kinetical Aspects*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 1998.
14. Pkhakadze GA. *Biodestruktivnyye polimery*. Kiev: Naukova dumka; 1990. 160 p. Russian.
15. Volova TG, Sevast'yanov VI, Shishatskaya EI. *Polioksialkanoaty — biorazrushaemye polimery dlya meditsiny*. Krasnoyarsk: Platina; 2006. 288 p. Russian.
16. *Biosovmestimye materialy*. Sevast'yanov VI, Kirpichnikov MP, editors. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 560 p. Russian.
17. Shtil'man MI. Biodegradatsiya implantatov iz polimernykh materialov. In: Sevast'yanov VI, Kirpichnikov MP, editors. *Biosovmestimye materialy*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. p. 159–96. Russian.
18. Shumakov VI, editor. *Iskusstvennye organy*. Moscow: Meditsina; 1990. 272 p. Russian.
19. Lebedev LV, Plotkin LL, Smirnov AD. *Protezy krovenosnykh sosudov*. Leningrad: Meditsina: Leningrad department; 1981. 191 p. Russian.
20. Orlovskii PI, Gritsenko VV, Yukhnev AD, Evdokimov SV, Gavrilin VI. *Iskusstvennye klapany serdtsa*. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007. 464 p. Russian.
21. Gritsenko VV, Verbovaya TA, Davydenko VV, Gorshkov YuV, Glyantsev SP. *Istoriya sozdaniya i vnedreniya otechestvennykh mekhanicheskikh protezov klapanov serdtsa*. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A. N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2010; 11 (3): 64–77.
22. Bokeriya LA, Fadeev AA, Makhachev OA, Mel'nikov AP, Bondarenko IE. *Mekhanicheskie protezy klapanov serdtsa. Spravochnoe posobie*. Moscow: Bakoulev SCCVS Press; 2012. 141 p. Russian.
23. Verbovaya TA, Gritsenko VV, Glyantsev SP, Davydenko VV, Belevitin AB, Svistov AS, et al. *Otechestvennye mekhanicheskie protezy klapanov serdtsa (proshloe i nastoyashchee sozdaniya i klinicheskogo primeneniya)*. St. Petersburg: Nauka; 2011. 195 p. Russian.
24. Bokeriya LA, Kostava VT, Bakuleva NP, Britikov DV, Glyantsev SP. *Istoriya sozdaniya i vnedreniya biologicheskikh protezov klapanov serdtsa*. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni AN Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2010; 11 (3): 78–90. Russian.
25. Shumakov VI, Zimin NK, Itkin GP, Osadchii LI. *Iskusstvennoe serdtse*. Leningrad: Nauka; 1988. Russian.
26. Kokov LS, Dolgushin BI, Troitskii AV, Protopopov AV, Martov AG, editors. *Sosudistoe i vnutriorgannoe stentirovanie. Rukovodstvo*. Moscow: Izdatel'skii dom "Graal"; 2003. 384 p. Russian.
27. Togouleva AG, Nasonova MV, Koudryavtseva YuA. [Problem of prosthesis selection in surgical correction of deep veins valvular insufficiency]. *Voprosy rekonstruktivnoi i plasticheskoi khirurgii*. 2012; 41 (2): 67–72. Russian.
28. Shapiro MS. *Tsianakrilatnye klei v travmatologii i ortopedii*. Moscow: Meditsina; 1976. 102 p. Russian.
29. Movshovich IA, Vilenskii VYa. *Polimery v travmatologii i ortopedii*. Moscow: Meditsina; 1978. Russian.
30. Korshak VV, Shtil'man MI. *Polimery v protsessakh immobilizatsii i modifikatsii prirodnnykh soedinenii*. Moscow: Nauka; 1984. 261 p. Russian.
31. Plate NA, Vasil'ev AE. *Fiziologicheski aktivnye polimery*. Moscow: Khimiya; 1986. 296 p. Russian.
32. Afinogenov GE, Panarin EF. *Antimikrobye polimery*. St. Petersburg: Gippokrat; 1993. 264 p. Russian.
33. Shtilman MI. *Immobilization on polymers*. Utrecht; Tokyo: VSP; 1993. 479 p.

34. Shtilman MI. Bioactive Systems. In: Mishra M, editor. Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. p. 469–74.
35. Panarin EF, Lavrov NA, Solovskii MV, Shal'nova LI. Polimery — nositeli biologicheskii aktivnykh veshchestv. St. Petersburg: Izdatel'stvo "Professiya"; 2014. 304 p. Russian.
36. Boiko AV, Korytova LI, Oltarzhevskaya ND, editors. Napravlenaya dostavka lekarstvennykh preparatov pri lechenii onkologicheskikh bol'nykh. Moscow: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig; 2013. 194 p. Russian.
37. Alekseev KV, Kedik SA, Blynskaya EV, Lazareva EE, Uvarov NA, Alekseev VK, et al. Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Tverdye lekarstvennye formy. Kedik SA, editor. Moscow: Institute of Pharmaceutical Technologies Press; 2011. 662 p. Russian.
38. Alekseev KV, Blynskaya EV, Kedik SA. Farmatsevticheskaya nanotekhnologiya. Kedik SA, editor. Moscow: Institute of Pharmaceutical Technologies Press; 2012. 542 p. Russian.
39. Alekseev KV, Gritskova IA, Kedik SA. Polimery dlya farmatsevticheskoi tekhnologii. Kedik SA, editor. Moscow: Institute of Pharmaceutical Technologies Press; 2011. 511 p. Russian.
40. Petrov RV, Khaitov RM, Ataullakhanov PI. Immunogenetika i iskusstvennye antigeny. Moscow: Meditsina, 1983. Russian.
41. Volova TG, Zhila NO, Prudnikova SV, Boyandin AN, Shishatskaya EI. Fundamental'nye osnovy konstruirovaniya i primeneniya sel'skokhozyaistvennykh preparatov novogo pokoleniya. Krasnoyarsk: Krasnoyarskii pisatel'; 2016. 220 p. Russian.
42. Tsatsakis AM, Shtilman MI. Polymeric derivatives of plant growth regulators: synthesis and properties. Plant Growth Regul. 1994 Jan; 14 (1): 69–77.
43. Shtilman MI, Tzatzarakis M, Lotter MM, Tsatsakis AM. Polymeric fungicides: A review. Polym Sci Series B. 1999; 41 (7–8): 243–254.
44. Volova TG, Shishatskaya EI, Mironov PV. Materialy dlya meditsiny, kletchnoi i tkanevoi inzhenerii. Krasnoyarsk: IPK SFU; 2009. 116 p. Russian.
45. Shabarova ZA, Bogdanov AA, Zolotukhin AS. Khimicheskie osnovy geneticheskoi inzhenerii. Moscow: Moscow University Press; 1994. Russian.
46. Torchilin VP. Immobilizovannye fermenty v meditsine. Moscow: Znanie; 1986. 32 p. Russian.
47. Sinitsyn AP, Rainina EI, Lozinskii VI, Spasov SD. Immobilizovannye kletki mikroorganizmov. Moscow: Moscow University Press; 1994. Russian.
48. Filatov VN, Ryl'tsev VV. Biologicheskii aktivnye tekstil'nye materialy. Vol. 1. Terapevticheskie sistemy "Dal'tseks-tripsin". Moscow: Informelektro; 2002. Russian.
49. Berezin IV, Martinek K, editors. Vvedenie v prikladnyu enzimologiyu. Immobilizovannye fermenty. Moscow: Moscow University Press; 1982. Russian.