

# Возможности использования полиоксисалканоатов и поликапролактона в качестве сополимерной основы для создания тканеинженерных конструкций в сердечно-сосудистой хирургии

*Антонова Л.В., Насонова М.В., Кудрявцева Ю.А., Головкин А.С.*

## Potential for polyhydroxyalkanoates and polycaprolactone copolymer use as tissue-engineered scaffolds in cardiovascular surgery

*Antonova L.V., Nasonova M.V., Kudryavtseva Yu.A., Golovkin A.S.*

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово*

© Антонова Л.В., Насонова М.В., Кудрявцева Ю.А., Головкин А.С.

Одной из основных проблем в сердечно-сосудистой хирургии остается отсутствие функционально надежных сосудистых протезов малого диаметра, необходимых для аортокоронарного шунтирования. При этом тканеинженерная конструкция сосуда должна обладать хорошими биомеханическими свойствами, биосовместимостью, гемосовместимостью, достаточной скоростью биодеградации и отсутствием токсичности продуктов своего распада. В статье представлены основные характеристики полиоксисалканоатов и поликапролактона и оценена возможность их использования в качестве возможных полимеров для создания сосудистых графтов. Показана биосовместимость и хорошие физико-механические свойства данных полимеров, а также улучшение их свойств в сополимерных конструкциях.

**Ключевые слова:** тканеинженерные конструкции, сосудистые протезы, биосовместимость, полиоксисалканоаты, поликапролактон.

The absence of reliably functioning small-diameter vascular grafts for coronary artery bypass graft surgery remains one of the most important issues of cardiovascular surgery. Tissue-engineered grafts have to be characterized by highly hemocompatible, biomechanical and biocompatible properties, be quickly biodegradable and have non-toxic degradation products. This article presents polyhydroxyalkanoate and polycaprolactone main characteristics and evaluates their potential use as polymers for producing vascular grafts. Biocompatibility, good physical and mechanical properties of these polymers and their better performance in copolymer scaffolds were demonstrated.

**Key words:** tissue-engineering, vascular grafts, biocompatibility, polyhydroxyalkanoates, polycaprolactone.

УДК 616.1-089.844:544.777:547.473

### Введение

Одной из основных проблем современной сердечно-сосудистой хирургии является отсутствие функционально надежных сосудистых протезов малого диаметра (не более 5 мм), необходимых для аортокоронарного шунтирования. Примерно у 20 из 1 тыс. человек в возрасте более 65 лет ежегодно выявляют то или иное заболевание кровеносных сосудов.

Ежегодно мировая потребность в протезах малого диаметра только для аортокоронарного шунтирования

составляет около 450 тыс. штук, т.е. 69,5% от всех протезов кровеносных сосудов.

Разработка и создание тканеинженерных конструкций сосудов — это сложная задача, требующая соблюдения трех основных подходов: композиционные полимерные материалы должны обладать повышенными гемосовместимыми и биомеханическими свойствами; модификации гемосовместимых синтетических покрытий должны имитировать интиму естественных сосудов; предварительное культивирование *in vitro* методами тканевой (клеточной) инженерии эндотелиальных клеток на синтетической поверхно-

сти, т.е. создание так называемого гибридного протеза — комбинации синтетических и биологических материалов. При этом имплантат должен обладать низкой иммуногенностью, низкой тромбогенностью, биосовместимостью, достаточной скоростью биодеградации, отсутствием токсичности собственных продуктов распада и низкой стоимостью. К настоящему времени ни один из разработанных синтетических аналогов сосудов малого диаметра не обладает этими качествами в полной мере [1, 6].

Интенсивное развитие в последние годы генной и тканевой инженерии стимулировало разработку методов создания различных гибридных органов, в том числе протезов кровеносных сосудов малого диаметра. Рядом исследователей первоначально были получены достаточно обнадеживающие результаты по культивированию на внутренней поверхности синтетических протезов ксеногенных и аллогенных клеток различного типа, в основном эндотелиальных, для повышения био- и гемосовместимости имплантата [38, 41]. Следующим шагом было выращивание *in vitro* аутогенных эндотелиальных, гладкомышечных клеток и фибробластов на протезах из тканевых материалов (дакрон, тефлон) и из монолитного пористого полиуретана [44]. Однако полностью предотвратить индуцированные имплантатом иммунные реакции организма на чужеродное тело, приводящие к хроническому воспалению, не удалось. Помимо этого большинство попыток по использованию созданных тканеинженерных конструкций сосудов окончились неудачей в силу следующих причин: развитие острого тромбоза, вызванного несостоятельностью функции эндотелия; рестеноз, вызванный хроническим воспалением и нарушением эластичности, повышенная восприимчивость к инфекции; несоответствие времени биодеградации трансплантата времени образования нормальных тканей сосуда в организме пациента, что приводило либо к риску разрыва трансплантата и кровотечения, либо к дистрофическим изменениям в стенке сосуда, включая петрификацию трансплантата, если он оставался в организме реципиента дольше положенного. Поэтому одним из возможных способов устранения недостатков, свойственных синтетическим материалам, может стать использование в качестве матрикса для создания биоискусственного сосудистого протеза биосовместимых и биодеградируемых полимеров. На сегодняшний день наиболее

перспективными полимерами, которые могут быть использованы в этом напр: **Обзор литературы** полиоксисилканоаты и поликарбонаты.

### Физико-химические свойства полиоксисилканоатов

Биосинтез полиоксисилканоатов — сложный многоступенчатый процесс, различные стадии которого катализируют специфические ферменты. Наиболее подробно этот процесс изучен на примере полиоксибутирата (ПОБ), пути синтеза которого практически одинаковы у различных микроорганизмов (*Arotobacter*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*). Полиоксисилканоаты (ПОА) по базовым показателям (физико-химическим свойствам) близки к синтетическим полимерам (полипропилену, полиэтилену), но обладают рядом уникальных свойств, включая биосовместимость, оптическую активность, антиоксидантные свойства, пьезоэлектрический эффект и, что самое главное, биодеградируемость. Это делает их перспективными для тканевой инженерии. Используя различные штаммы микроорганизмов и меняя условия их культивирования, можно получить ПОА различного состава и комплексы сополимеров. При этом физико-химические свойства многокомпонентных ПОА могут существенно меняться. Наиболее подходящим для нужд тканевой инженерии является сополимер гидроксипропирилата и гидроксисилканоата, так как данный сополимер обладает высокой биосовместимостью и низкой биорезорбцией, а увеличение доли оксисилканоата в сополимерных композициях приводит к улучшению эластических свойств последних [47].

ПОА растворяются во многих органических и синтетических растворителях, однако наиболее часто применяемым для этих целей является хлороформ. В растворах в равновесном состоянии макромолекулы полимерных материалов могут образовывать различные конформационные структуры, зависящие от типа растворителя, длины и жесткости молекулярных цепей, химической структуры мономерных секторов [27]. Растворы ПОА пригодны для формирования волокон, которые применяются в качестве основы для создания сосудистых графтов. Было доказано, что монофильные волокна из сополимеров полиоксибутирата (полиоксисилканоата) (ПОВ) устойчивы к воздействию биологических сред *in vitro* и *in vivo*. Волокна

имели следующие характеристики: модуль Юнга 4,2 кПа; абсолютная прочность 230 МПа. Длительное время (до года) волокна не изменяли свои прочностные свойства при экспонировании в фосфатном буфере при 37 °С, а также при имплантации внутрибрюшинно лабораторным мышам [35].

Одним из наиболее важных параметров, характеризующих свойства полимеров, является молекулярная масса, так как она определяет технологические свойства материала. В группе ПОА молекулярная масса может составлять от нескольких сотен до миллионов дальтон. Данная величина зависит от типа используемого продуцента, условий его выращивания, а также метода экстракции полимера из биомассы и применяемых растворителей. Прочность пленок из ПОА возрастает с увеличением их молекулярной массы. При этом выявлено, что в сополимерных композициях молекулярный вес основного полимера меняется пропорционально количеству вводимого полимера [39, 49]. ПОА относятся к гидрофобным соединениям и способны сорбировать воду только до 1,0%. Для уменьшения отрицательного влияния гидрофобности на прикрепление клеток перед посевом можно использовать метод инкубации полимерных образцов в жидкой среде.

#### **Биодеградация полиоксикалкоанатов**

Важнейшим моментом для применения биодеструктивных сосудистых имплантатов является механизм, кинетика и сроки биодеструкции полимера в условиях внутренней среды организма [28, 29]. Сроки биодеградации сосудистого графта должны быть достаточными для воссоздания на его основе нового сосуда. Дegradация ПОА в биологических средах происходит по гуморальному и клеточному пути с активным участием макрофагов и гигантских клеток инородных тел, а образующиеся при этом мономеры не вызывают резкого закисления тканей и выраженной воспалительной реакции [14, 18, 19, 22, 23, 30, 34]. Многоэтапную картину деградации ПОА можно представить следующим образом: в первый период (несколько недель) наблюдается растворение (вымывание) аморфной фазы, в результате чего кристалличность полимера может несколько возрасти. Затем следует разрыв полимерных цепей и образование тетра-, ди- и мономеров и снижение молекулярной массы. Далее развиваются процессы эрозии самого полимера и происходит уменьшение массы полимерного изделия [3]. Длитель-

ность этого процесса зависит от условий среды, физико-химических свойств ПОА и продолжается до 2—3 лет [5]. Скорость биодеструкции сополимеров превосходит таковую у мономеров. В двойных смесях с энзиматически неактивными полимерами, такими как поли( $\epsilon$ -капролактон), скорость разрушения материала падала при увеличении доли синтетического полимера [13, 16].

В целом имеется достаточное количество исследований по изучению закономерностей биодеградации ПОА *in vivo* [2, 3, 5, 14]. Основной вывод подобных исследований схож: биодеградация ПОА *in vivo* происходит с достаточно низкими скоростями (в среднем 24—30 мес) при постепенном (послойном) выщелачивании материала с поверхности без образования грубых дефектов и резкой потери прочности. Это подтверждает пригодность ПОА для изготовления биодеградируемых сосудистых графтов.

#### **Биосовместимость полиоксикалкоанатов**

Биосовместимость ПОА основывается на том, что мономер, образующий данный полимер, — R- $\beta$ -оксимасляная кислота, является естественным продуктом обмена высших животных и человека и присутствует в крови последних. Концентрация данной оксикислоты в 100 мл крови человека варьирует от 3 до 10 мг. Эту кислоту активно используют в терапевтических целях для восстановления уровня белков в организме, в качестве источника энергии и увлажнения тканей (в глазной хирургии) [24, 25]. При исследовании группы доноров установлено, что ПОБ содержится в плазме человека, при этом концентрация его варьировала от 0,6 до 18,2 мг/л, причем до 30,0% от общего пула ПОБ плазмы связано с липопротеинами и альбумином [42]. Мономерный компонент оксимасляной кислоты является естественным продуктом обмена веществ и присутствует в тканях внутренних органов — в мозге, печени, почках, селезенке, мышцах. Известны анестезирующий и седативный эффекты данной кислоты, что активно используется в медицинской практике [21, 36].

Материалы, применяемые для изготовления имплантатов, используемых в сердечно-сосудистой хирургии, обязательно должны обладать гемосовместимостью, что является одним из условий успешного функционирования сосудистого протеза в организме. Гемосовместимость считается одним из свойств, ха-

рактически биосовместимость полимеров, и определяется степенью адсорбции белков на поверхности полимера, активацией ферментных систем гемостаза, гемолизом эритроцитов и степенью активации тромбоцитов. Факторы, определяющие данное взаимодействие, можно разделить на три группы: физико-химические, механические и биодеструктивные свойства полимера; скорость и характер гемодинамики; условия взаимодействия полимера с кровью (использование антикоагулянтов и прочих лекарственных средств) [9]. В ряде экспериментов отечественных ученых была изучена и оценена гемосовместимость ПОА. Доказано, что образцы ПОА обладали хорошей гемосовместимостью на стадии клеточного ответа [5, 8, 9].

Таким образом, ПОА обладают высокой биосовместимостью, однако наличие в полимерной цепи помимо оксимасляной кислоты других мономеров делает необходимым проверку токсикологических свойств материала.

#### **Токсикологические свойства ПОА**

В промышленных образцах ПОА могут присутствовать обломки микробных клеток, содержащих липополисахаридные и другие комплексы, способные вызывать негативные реакции клеток в системах *in vitro* и пирогенные реакции *in vivo*. В исследованиях доказано, что количество эндотоксинов в образцах ПОА может составлять до 120 Ед/г полимера [31]. При этом доказано, что уровень эндотоксинов в полимере можно значительно снизить, используя разные способы экстракции. Результаты изучения токсикологических свойств ПОА *in vivo* доказали возможность проявления воспалительных реакций, интенсивность которых пропорциональна содержанию полиоксивалерата в композициях сополимеров [20], однако в сравнении с другими биоразрушающимися полимерами (полигликолиды и полилактиды) продукты деградации ПОА обладают значительно меньшей биологической активностью и кислотностью. Также доказана принципиальная пригодность полимерных пленок из ПОА для культивирования животных клеток. Ряд авторов указывают на незначительный цитотоксический эффект при наибольшем содержании ПОВ в композициях сополимеров [7, 10, 11]. Другие ученые доказали, что культивирование фибробластов мышцы на сополимерных пленках ПОА не оказывало токсического воздействия не только на

морфологию и рост клеток, но и на синтез белка и активность матричных процессов [12, 13, 15]. При этом модификация поверхности полимерных матриц из ПОА различными белками, в частности фибронектином (в отличие от альбумина и коллагена), значительно улучшает адгезию клеток на поверхности пленочных матриц [43]. Имеются данные, что обработка лазером, плазмой при низком давлении, ферментами и химический гидролиз меняют пористость и гидрофильность пленок, вследствие чего повышается адгезия и рост клеток [15].

#### **Недостатки ПОА**

Одним из условий успешного функционирования сосудистого графта в организме является не только его прочность, но и эластичность. Матрицы из чистого ПОВ — жесткие и хрупкие, что требует использования данной группы ПОА в сочетании с другими полимерами.

#### **Поликапролактон**

В настоящее время существует ряд экспериментальных работ, доказывающих пригодность поликапролактона (ПКЛ) в качестве основы для создания сосудистых графтов [17, 39, 40], чем и обусловлен интерес к этому синтетическому полимеру. Поликапролактон ( $\epsilon$ -polycaprolactone) — это полимер, относящийся к алифатическим сложным полиэфирам линейно-разветвленной структуры, производится из нефтехимических продуктов. Интерес к данному полимеру в медицинской сфере обусловлен прежде всего тем, что ПКЛ в определенные сроки может разлагаться на безопасные для человеческого организма компоненты. В зависимости от сферы применения используют поликапролактон различного молекулярного веса от 2 000 до 100 000 Да.

#### **Физико-механические свойства поликапролактона**

Поликапролактон является полиэфиром с высокой степенью окристаллизованности и представляет собой полупрозрачный полимер с прочностью 0,4 ГПа. Способность ПКЛ образовывать прочные и эластичные нити, волокна и пленки связана с большими размерами и характерным линейным цепным строением молекул, что, в свою очередь, позволяет создавать конструкции пластичные и механически прочные одно-

временно [4]. ПКЛ хорошо растворим в дихлорметане, хлороформе, ацетоне и этаноле [39].

#### **Биодеградация и токсикологические свойства поликапролактона**

ПКЛ разлагается в два этапа. Сначала постепенно уменьшается молекулярная масса поликапролактона без деформации тканеинженерной конструкции. По мере уменьшения молекулярной массы ПКЛ начинает расщепляться на фрагменты, затем следует абсорбция и выведение. В естественных условиях деградация ПКЛ происходит главным образом гидролитическим процессом в течение 2—3 лет с образованием таких продуктов деградации, как вода, углекислый газ и капроевая кислота. Причем чем ниже молекулярный вес поликапролактона, тем короче сроки деградации.

Собственно капроевая кислота — это жирная кислота с водной растворимостью 9,72 мг/мл, присутствующая в различных животных жирах и нефти. В норме содержится в биологических жидкостях человека (крови, спинномозговой жидкости, моче) в количестве 0—105, 0—1,5 мкмоль/л и 0,91—1,05 мкмоль/ммоль креатинина соответственно [26, 46]. Производные средних триглицеридов, к которым относится капроевая кислота, широко используют для парентерального питания, в пищевых продуктах, косметической и фармацевтической промышленности. Все это лишнее подтверждает, что продукты деградации поликапролактона оказывают минимальное токсическое воздействие на ткани организма.

#### **Биосовместимость поликапролактона**

В ряде экспериментов доказана высокая биологическая совместимость ПКЛ. Полимер обладает хорошими адгезивными свойствами по отношению к мезенхимальным стволовым клеткам и низкой цитотоксичностью [4, 37]. В условиях *in vivo* волокна поликапролактона деградируют, создавая при этом хорошую основу для роста клеток, которые могут сформировать ткань [17, 45]. Однако, по данным ряда авторов, адгезия и рост различных популяций клеток на чистом ПКЛ не так благоприятны, как на сополимерных конструкциях. До 68,8% эндотелиальных клеток, посеянных на тканеинженерные конструкции из чистого поликапролактона, пребывали в состоянии апоптоза, тогда как в гибридных тканеинженерных конструкциях (в частности, в сочетании с фибрином)

увеличивалось не только количество адгезированных жизнеспособных клеток (с 30,7 до 86,6%), но и улучшались показатели клеточной пролиферации [40].

#### **Недостатки поликапролактона**

Выраженная гидрофобность поликапролактона затрудняет адгезию и пролиферацию клеточных элементов на поверхности тканеинженерных конструкций, изготовленных из чистого ПКЛ. Поэтому зачастую поликапролактон используется в смесях с другими веществами в целях улучшения свойств полимера.

#### **Сополимерные композиты**

Свойства полимерных композитов выгодно отличаются от свойств мономеров. Совместное использование полиоксикапролатов, поликапролактона и прочих биосовместимых и биодеградируемых полимеров создает возможность получения материалов, обладающих новым комплексом свойств, т.е. изменяются биосовместимость по отношению к клеткам организма, скорость биодеградации, физико-механические свойства, пористость структуры и связанная с этим кинетика выделения биологически активных веществ. Об успешности работ в данном направлении заявляют многие исследователи, доказывая преимущества сополимерных композиций как тканеинженерных конструкций в целом, так и сосудистых графтов в частности [5, 32, 37].

#### **Заключение**

В настоящем обзоре представлены основные характеристики наиболее перспективных полимеров для создания тканеинженерных конструкций в области сердечно-сосудистой хирургии. Наиболее яркими представителями, положительно зарекомендовавшими себя в экспериментальных и клинических исследованиях, являются материалы нового поколения — полиоксикапролат и поликапролактон. Несмотря на некоторые минусы, они считаются пригодными для получения сосудистых протезов малого диаметра, так как обладают достаточной механической прочностью и эластичностью, являются био- и гемосовместимыми, тромборезистентными и биодеградируемыми, а продукты их деградации не оказывают токсического влияния на организм.

## Литература

1. Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А., Дьякова М.Л. и др. Использование бесклеточного матрикса для формирования новых кровеносных сосудов и сердца методом тканевой инженерии // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2009. Т. IV, № 2. С. 32—39.
2. Босхомджиев А.П., Бонарцев А.П., Махина Т.К. и др. Сравнительное изучение кинетики биodeградации биополимерных систем на основе поли-3-оксибутирата // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55, № 6. С. 702—712.
3. Босхомджиев А.П. Изучение биодеструкции и биосовместимости полимерных систем на основе полиоксиканоатов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 28 с.
4. Волков А. В. Синтетические материалы на основе полимеров органических кислот в тканевой инженерии // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2005. № 2. С. 43—45.
5. Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И. Полиоксиканоаты — биоразрушаемые полимеры для медицины. Красноярск: Группа компаний «Платина», 2006. 288 с.
6. Григорян А.С., Кругляков П.В. Применение в тканевой инженерии крупных сосудов трансплантатов на основе аутогенных мононуклеарных клеток костного мозга // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2009. Т. IV, № 3. С. 37—41.
7. Марковцева М.Г., Немец Е.А., Севастьянов В.И. Пористые трехмерные носители для культивирования и трансплантации клеток на основе сополимера гидроксibuтирата с гидроксивалератом // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. Т. 8, № 4. С. 77—79.
8. Севастьянов В.И., Розанова И.Б., Цейтлина Е.А. и др. Методология отбора гемосовместимых материалов в условиях *in vitro* для искусственных органов // Мед. техника. 1990. № 4. С. 26—29.
9. Севастьянов В.И., Немец Е.А. Пути повышения гемосовместимости биомедицинских изделий // Биосовместимость / под ред. В.И. Севастьянова. М.: ИЦ ВНИИ геосистем, 1999. С. 295—352.
10. Чапут К., Ассад М., Яхиа Х. и др. Оценка цитотоксичности и гемолитической активности бактериальных сополимеров на основе полигидроксibuтирата в условиях *in vitro* // Биосовместимость. 1995. Т. 3, № 1—2. С. 31—42.
11. Чапут К., Яхиа Х., Ландри Д. и др. Полигидроксibuтират бактериального происхождения как поверхность для культивирования фибробластов связок позвоночника пациента // Биосовместимость. 1995. Т. 3, № 1—2. С. 21—30.
12. Шишацкая Е.И., Еремеев А.В., Гительзон И.И. Исследование цитотоксичности полиоксиканоатов в культуре животных клеток // Докл. РАН. 2000. Т. 374, № 4. С. 561—564.
13. Шишацкая Е.И., Еремеев А.В., Гительзон И.И. Исследование свойств биodeградируемых полимеров (полиоксиканоатов) в культуре животных клеток // Перспективные материалы. 2001. № 3. С. 40—47.
14. Шишацкая Е.И., Волова Т.Г., Пузырь А.П. и др. Биodeградация полиоксиканоатов в биологических средах // Перспективные материалы. 2002. № 2. С. 57—62.
15. Шишацкая Е.И. Клеточные матриксы из резорбируемых полигидроксиканоатов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2007. Т II, № 2. С. 68—72.
16. Abe H., Doi Y., Hori Y. et al. Physical properties and enzymatic degradability of copolymers of poly [(R)-3-hydroxybutyric acid] and (S,S)-lactet // Polymer. 1997. V. 39. P. 59—67.
17. Bolgen N., Menceloglu Y.Z., Acatay K. et al. *In vitro* and *in vivo* degradation of non-woven materials made of poly( $\epsilon$ -caprolactone) nanofibers prepared by electrospinning under different conditions // J. Biomater. Scin. Polym. Ed. 2005. № 16. P. 1537—1555.
18. Borkenhagen M., Stoll R.C., Sulter U.W. et al. *In vivo* performance of new biodegradable polyester system used as a nerve guidance channel // Biomaterials. 1998. V. 19, № 23. P. 2155—2165.
19. Canetti M., Urso M., Sadacco P. Influence of the morphology and of the supermolecular structure on the enzymatic degradation of bacterial poly(3-hydroxybutyrate) // Polymer. 1999. V. 40. P. 2587—2594.
20. Chaput C., Yahia L., Selmani A. et al. Natural Poly(hydroxybutyrate-hydroxyvalerate) polymers as degradable biomaterial // Res. Soc. Symp. Proc. 1995. V. 394. P. 111—116.
21. Entholzner E., Mielke I., Piclilmeier R. et al. EEG changes during sedation with gamma-hydroxybutyric acid // Anesthetist. 1995. V. 44. P. 345—350.
22. Gogolewski S., Javanovic M., Perren S.M. The effect of melt-processing on the degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides, polyhydroxybutyrate and polyhydroxybutyrate-co-valerates // Degradation and Stability. 1993. V. 40. P. 313—322.
23. Hasirci V. Biodegradable biomedical polymers // Biomaterials and Bioengineering Handbook (Wase D.L. Ed). New York: Marcel Dekker. 2000. P. 141—155.
24. Hiraide A., Katayama M. Use of 3-hydroxybutyric acid as an energy source // European Patent Application № 355453 A2. 1990.
25. Hocking P.J., Marchessault R.H. Biopolyesters // Chemistry and Technology of Biodegradable Polymers / Ed. G.J. Griffin. Glasgow: Blackie, 1994. P. 48—96.
26. Hoffmann G.F., Meier-Augenstein W., Stockler S. et al. Physiology and pathophysiology of organic acids in cerebrospinal fluid // J. Inher. Metab. Dis. 1993. № 16 (4). P. 648—669.
27. Holmes P. Applications of PHB — a microbially produced biodegradable thermoplastic // Phys. Technol. 1985. V. 16. P. 32—36.
28. Jendrossek D., Schirmer A., Schlegel H. Biodegradation of polyhydroxyalcanoic acids // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1996. V. 46. P. 451—463.
29. Jendrosser D., Handrick R. Microbial degradation of Polyhydroxyalcanoates // Annu. Rev. Microbiol. 2002. V. 56. P. 403—432.
30. Kumagai Y., Doi Y. Physical properties and biodegradability of blends of isotactic and atactic poly(3-hydroxybutyrate) // Macromol. Chem. Rapid. Commun. 1992. V. 13. P. 179—183.
31. Lee S.Y., Choi Ji., Han K. et al. Removal of Endotoxin during Purification of poly(3-Hydroxybutyrate) from Gram-negative Bacteria // Appl. Environ. Microbiol. 1999. V. 65. P. 2762—2764.
32. Lee S., Kim B., Kim S. et al. Elastic biodegradable poly(glycolide-co-caprolactone) scaffold for tissue engineering // J. of biomedical materials research. Part A. 2003.

- № 66 (1). P. 29—37.
33. Luo S., Netravali A.N. Characterisation of henequen fibers and the henequen fiber/poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) interface // *J. Adhesion Sci. Technol.* 2001. V. 15. № 4. P. 423—437.
  34. Malm T., Bowald S., Karacagil S. et al. A new biodegradable patch for closure of atrial septal defect. An experimental study // *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992. V. 26, № 1. P. 9—14.
  35. Miller N.D., Williams D.F. On the biodegradation of poly-β-hydroxybutyrate (PHB) homopolymer and poly-β-hydroxybutyrate-hydroxyvalerate copolymers // *Biomater.* 1987. V. 8. P. 129—137.
  36. Nelson T., Kaufman E., Kline J. et al. The extraneural distribution of hydroxybutyrate // *Neurochem.* 1981. V. 37. P. 1345—1348.
  37. Neuss S., Apel C., Buttler P. et al. Assessment of stem cell/biomaterial combinations for stem cell-based tissue engineering // *Biomaterials.* 2008. № 29. P. 302—313.
  38. Noishki Y., Tomizawa Y., Yamane Y. et al. Autocrine angiogenic vascular prosthesis with bone marrow transplantation // *Nature Med.* 1996. V. 2. P. 90—93.
  39. Nottelet B., Pektok E., Mandracchia D. et al. Factorial design optimization and *in vivo* feasibility of poly(ε-caprolactone)-micro- and nanofiber-based small diameter vascular grafts // *J. of Biomedical Materials Research. Part A.* P. 865—875.
  40. Pankajakshan D., Krishnan K., Krishnan L. Vascular tissue generation in response to signaling molecules integrated with a novel poly(ε-caprolactone)-fibrin hybrid scaffold // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2007. № 1. P. 389—397.
  41. Pasic M., Vullergräuser W., Odermatt B. et al. Seeding with omental cells prevents late neointimal hyperplasia in small-diameter Dacron grafts // *Circulation.* 1995. V. 92. P. 409—415.
  42. Reuch R.N., Sparrow A.W., Gardiner J. Transport of poly-beta-hydroxybutyrate in human plasma // *Biochim. Biophys. Acta.* 1992. V. 1123. P. 33—40.
  43. Rouxhet L., Legras R., Schneider Y. Interactions between biodegradable polymer poly(hydroxybutyrate-hydroxyvalerate), proteins and macrophages // *Macromol. Symp.* 1998. V. 130. P. 347—366.
  44. Saad B., Ciardelli G., Vatter S. et al. Characterization of the cell response of cultured macrophages and fibroblasts to particles of short-chain poly [(R)-3-hydroxybutyric acid] // *J. Biomed. Mater. Res.* 1996. V. 30, № 4. P. 429—439.
  45. Serrano M.C., Pagani R., Vallet-Regi M. et al. *In vitro* biocompatibility assessment of poly(ε-caprolactone) films using L929 mouse fibroblasts // *Biomaterials.* 2004. № 25. P. 5603—5611.
  46. Shoemaker J.D., Elliott W.H. Automated screening of urine samples for carbohydrates, organic and amino acids after treatment with urease // *J. Chromatogr.* 1991. V. 562 (1—2). P. 125—138.
  47. Tokiwa Y., Ywamoto A., Takeda K. Biodegradable plastic composition, biodegradable plastic shaped body and method of producing same // *US Patent № 5124371.* 1992.
  48. Venugopal J., Ma L.L., Yong T. et al. *In vitro* study of smooth muscle cells on polycaprolactone and collagen nanofibrous matrices // *Cell Biol. Int.* 2005. V. 29. P. 861—867.
  49. Volova T.G. Microbial polyhydroxyalkanoates — plastic materials of the 21st century (biosynthesis, properties, applications) // *Nova Science Pub. Inc. N. Y.* 2004. 283 p.

Поступила в редакцию 22.09.2011 г.

Утверждена к печати 22.12.2011 г.

#### Сведения об авторах

**Л.В. Антонова** — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).

**Ю.А. Кудрявцева** — канд. биол. наук, зав. лабораторией новых биоматериалов НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).

**А.С. Головкин** — канд. мед. наук, зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, зав. лабораторией клеточных технологий НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).

#### Для корреспонденции

**Антонова Лариса Валерьевна**, тел.: 8 (3842) 51-23-43, 8-905-906-0451; e-mail: antonova.la@mail.ru, antolv@cardio.kem.ru.