

ISSN 0021-3411

ИЗВЕСТИЯ  
ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

# ФИЗИКА

ФИЗИКА ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ЧАСТИЦ И ТЕОРИЯ ПОЛЯ

ФИЗИКА ПОЛУПРОВОДНИКОВ И ДИЭЛЕКТРИКОВ

ФИЗИКА КОНДЕНСИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ

ФИЗИКА МАГНИТНЫХ ЯВЛЕНИЙ

ОПТИКА И СПЕКТРОСКОПИЯ

КВАНТОВАЯ ЭЛЕКТРОНИКА

ФИЗИКА ПЛАЗМЫ

**12/3·2013**

ИЗДАНИЕ  
ТОМСКОГО ГОСУНИВЕРСИТЕТА

УДК 615.46.015

Е.И. ШИШАЦКАЯ

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ: МЕСТО ПРИРОДНЫХ ПОЛИМЕРОВ<sup>1</sup>

Представлен обзор результатов медико-биологических исследований изделий (пленок, волокон, микрочастиц, 3D-имплантатов), разработанных из биоразрушаемых полимеров – полигидроксиалканоев (ПГА), синтезированных бактериями в Институте биофизики СО РАН. Продемонстрирована биологическая совместимость ПГА в культурах клеток различного происхождения (фибробластов, гепатоцитов, остеобластов) в острых и хронических экспериментах на лабораторных животных. Полимерные пленки и мембраны пригодны в качестве скаффолдов для культивирования клеток; монофильные нити – для ушивания мышечно-фасциальных ран и абдоминальной хирургии. В тесте эктопического костеобразования и на модели сегментарной остеотомии исследованы 3D-имплантаты из ПГА и композитов ПГА с гидроксиапатитом. Показано, что биodeградируемые объемные имплантаты и пломбирочный материал на основе ПГА обладают выраженными остеопластическими свойствами, медленно деградируют *in vivo*, обеспечивая нормальное протекание репаративного остеогенеза.

*Ключевые слова:* биоразрушаемые полимеры, полигидроксиалканоевы, ПГА, медико-биологические исследования.

### Введение

Создание экологически чистых материалов является одной из ключевых проблем современности. Особую проблему представляет разработка новых материалов медицинского назначения, предназначенных для контакта со средой живого организма. Еще более востребованы специализированные биосовместимые материалы для сформировавшегося в последние годы нового направления – клеточной и тканевой инженерии, связанного с разработкой биоискусственных органов. Значительные успехи, достигнутые в различных областях медицины, обусловлены разработкой и применением широкого спектра изделий, устройств и препаратов нового поколения, разработанных с использованием новых материалов природного и синтетического происхождения, а также композитов включая биоискусственные системы и устройства биомедицинского назначения. С использованием новых биоматериалов к настоящему времени удалось достичь существенных успехов в области разработки конструирования экстракорпоральных устройств и эндопротезов различных типов. Это тысячи операций с применением аппаратов искусственного кровообращения, сотни тысяч имплантаций клапанов сердца и искусственных желудочков сердца, до миллиона протезов кровеносных сосудов малого диаметра и внутрисосудистых эндопротезов, десятки миллионов протезов опорно-двигательного аппарата, сотни миллионов различных имплантатов для восстановительной хирургии. Это позволяет улучшить и спасти жизнь миллионов людей [1–5].

### Современные биоматериалы

Освоение новых биосовместимых материалов и создание специализированных биомедицинских изделий из них становится лидирующим направлением исследований и коммерциализации в настоящее время. Однако, несмотря на значительные капиталовложения развитых стран в это направление, результаты многолетних исследований пока не привели, в частности, к созданию искусственной поверхности, аналогичной по своим свойствам естественной биологической ткани. В настоящее время остро востребованы биосовместимые материалы для общей и сердечно-сосудистой, ортопедии и стоматологии, разработки лекарственных препаратов нового поколения, сорбентов и т.д.

С развитием сердечно-сосудистой хирургии и трансплантологии актуальным является поиск материалов, пригодных для использования в условиях длительного контакта с кровью. При этом

<sup>1</sup> Работа выполнена в рамках мегапроекта «Биотехнологии новых биоматериалов: инновационные биополимеры и изделия для биомедицины» по Постановлению Правительства РФ № 220 от 09.04.2010 г. для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных в российских образовательных учреждениях высшего профессионального образования (доп. соглашение № 1 от 15.02.2013 г. к договору № 11.G34.31.0013).

гемосовместимость является наиболее важным аспектом биологической совместимости биоматериалов. Особую и существенную проблему представляет необходимость создания биоразрушающихся материалов и способных имитировать свойства биологических структур. Назначение биоискусственных систем – полностью или частично, временно или постоянно заменить функции жизненно важных органов и тканей. Конечной целью является восстановление 3-мерной структуры ткани в месте дефекта. Для направления организации, поддержания роста, пролиферации и дифференциации клеток в процессе реконструкции поврежденной ткани необходимы так называемые матриксы (scaffolds – матрицы, носители, подложки, каркасы). Данное направление получило название биомиметизации, а соответствующие материалы называют «саморегулируемыми» (self-monitoring), «умными» (smart) или «интеллигентными» (intelligent) [2, 4]. Область применения таких материалов достаточно широка. Это трансдермальные или имплантируемые устройства с контролируемым и регулируемым выходом биологически активных веществ для лекарственной, клеточной и генной терапии; изделия с «памятью формы» для ортопедии и сердечно-сосудистой хирургии; биосенсоры; биodeградируемые изделия для реконструктивной хирургии; биотехнологические устройства для сепарации, очистки и идентификации биологических структур на молекулярном и клеточном уровнях и т.д. [1, 2, 4].

Реконструктивная хирургия относится к тем медицинским наукам, которые испытывают наиболее острую потребность в разработке и внедрении в клиническую практику новых биосовместимых биоматериалов. Прежде всего, эта потребность ощущается в реконструктивных технологиях, где в настоящее время активно исследуются не только материалы и изделия для сердечно-сосудистой системы, но различные хирургические элементы и эндопротезы, а также высокопрочный шовный материал, устройства и средства для абдоминальной хирургии, травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии. Новые материалы остро востребованы для реконструктивного остеогенеза. Учитывая высокий травматизм и большое количество ортопедических манипуляций, разработка новых эффективных методов и материалов для реконструкции дефектов костей, а также лекарственных средств для этого является одной из важнейших проблем травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии.

Не менее остра потребность в биodeградирующихся материалах для фармакологии. В настоящее время в практике лечения ряда системных, хронических и длительно текущих заболеваний наиболее перспективным и эффективным способом применения медикаментов признаны лекарственные формы долговременного действия с контролируемым выходом препаратов. Это так называемые «drug delivery control systems». Конструирование таких лекарственных систем невозможно без наличия адекватного материала, который должен быть абсолютно безвредным для организма, не инактивировать лекарственные препараты и смешиваться с ними в различных фазовых состояниях.

Таким образом, поиск, изучение и внедрение в клиническую практику новых материалов и изделий из них – актуальное и остро востребованное направление, успех развития которого во многом будет способствовать прогрессу во многих областях медицины и, в конечном счете, улучшать качество лечения и жизни человека.

Круг материалов, используемых в медицине, весьма широк и включает материалы природного и искусственного происхождения, среди которых – металлы, керамики, гидроксипатиты, синтетические и естественные полимеры, различные композиты и др. Материалы, предназначенные для контакта со средой живого организма и используемые для изготовления медицинских изделий и устройств, получили названия «биоматериалы». Среди биоматериалов особое место принадлежит полимерам. Разнообразие полимеров, варьирование в широких пределах их стереоконфигурации и молекулярной массы, возможность получения композитов в разнообразных сочетаниях с различными веществами – все это является основой для получения широчайшего спектра новых материалов с новыми ценными свойствами [6]. Среди полимеров, используемых в медицине, – синтетические и природные материалы, биоинертные (не разрушаемые в биологических средах) и разрушаемые (биорезорбируемые) полимеры; высококристаллические термопласты и конструкционные эластомеры.

Особо перспективными считаются биоразрушаемые полиэфиры монокарбоновых кислот, таких, как полилактиды, полигликолиды, полигидроксиалканоаты и т.д. Эти полиэфиры, при своем высоком уровне биосовместимости, распадаются в организме и в окружающей среде на безвредные фрагменты, метаболизирующиеся в конечном случае до воды и углекислого газа, а в некоторых случаях сами являются естественными метаболитами организма. Наиболее освоен-

ными полиэфирами гидроксикарбоновых кислот являются полилактиды (ПМК) и полигликолиды (ПГК); которые с 1970 г. разрешены для использования в медицине в США (United States Food and Drug Administration – FDA). Полилактид получают ферментативным брожением сахаров или химическим синтезом и далее подвергают химической полимеризации. В связи с отсутствием термопластичности и растворимостью в водных средах используют в основном его с гликолидом, сополимеры которых получают ионной полимеризацией и сополимеризацией. Однако этот процесс требует чрезвычайно высокой степени очистки мономера, поскольку только в этом случае удастся получить полимеры с высокой молекулярной массой, необходимой для создания изделий с требуемыми характеристиками.

### Потенциал биоразрушаемых полигидроксиалкананоатов

На втором месте по значимости для биомедицинских применений и активности изучения – класс биоматериалов микробиологического происхождения – полимеры гидроксипроизводных масляной кислоты и других алкановых кислот, так называемые ПГА (английская аббревиатура – PHA, polyhydroxyalkanoates). В отличие от полилактидов, ПГА термопластичны, имеют более высокие прочностные характеристики, не растворяются в водных средах, поэтому сроки их биодеструкции в биологических средах более длительны; продукты распада этих полимеров – масляная кислота и другие кислоты (валериановая, октановая) – не вызывают такого резкого закисления тканей, как молочная кислота.

Регулируемая биodeградируемость и высокая биосовместимость открывают широкие перспективы для применения ПГА в медицине, так как из полимеров этого класса возможно изготовление медицинского инструментария и вспомогательных средств (нетканые и одноразовые изделия, шовные и перевязочные материалы), различных эндопротезов для восстановительной хирургии, лекарственных средств нового поколения [5, 7–10]. В сфере коммерциализации полимеров этого класса за рубежом заняты крупнейшие корпорации и компании: «Монсанто К<sup>о</sup>», «Metabolix Inc.», «Tepha Inc.», «Procter & Gamberl», «Berlin Packaging Corp.», «Merk», выпускающие ПГА под марками Biopol®, Merel™, TephaFLEX™, DegraPol/btc®, Nodax™, Mirel™ и др. [11, 12]. Несомненным достижением последних лет (2008–2011 гг.) стало решение FDA (США) о допуске для применения в медицине ряда изделий фирмы «Tepha Inc» [[http://tepha.ch/html/e\\_welcom.html](http://tepha.ch/html/e_welcom.html)].

### Результаты медико-биологических исследований ПГА

В России комплексные фундаментально-ориентированные исследования ПГА выполняются коллективом исследователей и специалистов Института биофизики СО РАН и Сибирского федерального университета, которыми получен приоритетный массив информации о закономерностях синтеза и свойствах этих полимеров. Синтезировано семейство ПГА различного химического состава; с применением современных физико-химических методов исследованы структура и физико-химические свойства; установлено, что, в зависимости от типа и соотношения мономеров, обеспечивается получение полимеров, существенно различающихся по свойствам. С применением различных методов (растворных технологий, контактного прессования, электростатического формования, микроинкапсулирования и др.) сконструированы и всесторонне исследованы изделия в виде пленок, нетканого полотна, волокон, мембран, объемных форм, частиц нано- и микрометрического размера. В культурах клеток и экспериментах на животных доказаны высокая биосовместимость на уровне реакции крови, тканей и целого организма и возможность длительного функционирования *in vivo*. Показана эффективность применения сконструированных самостоятельных эндопротезов и полимерных покрытий в различных областях восстановительной хирургии [3, 5]. Получены научная основа и экспериментальное обоснование эффективности применения ПГА для новейших реконструктивных технологий.

### Перспективы ПГА для сердечно-сосудистой хирургии

Особое внимание уделяется ПГА применительно к задачам сердечно-сосудистой хирургии, которые исследуют в качестве материала для сосудистых протезов, клапанов сердца, барьерных средств и др. [13]. Одним из самых часто выполняемых вмешательств в сердечно-сосудистой хирургии является внутрисосудистое стентирование артерий. Снижение тромбогенности стентов остается главной проблемой тактики ведения больных в послеоперационном периоде, для чего раз-

рабатываются новые модели стентов с применением биосовместимых покрытий. Для этого сконструированы экспериментальные модели стентов с полимерным покрытием из БИОПЛАСТОТАНА, в том числе с покрытием, нагруженным цитостатическим препаратом. На животных изучен характер ответа сосудистой стенки на имплантацию экспериментальных стентов в сравнении с нитиноловым. Показана эффективность покрытия сосудистых эндопротезов биodeградируемым полимером БИОПЛАСТОТАН, в особенности при включении в его состав антипролиферативного препарата с целью уменьшения реакции сосудистой стенки и предупреждения осложнений, имеющих место при использовании металлических стентов [14].

### Хирургический шовный материал из ПГА

В хирургической практике в огромных количествах расходуется шовный материал, который изготавливается из природных или синтетических полимерных материалов. В последние годы значительное внимание уделяется поиску материалов для создания биodeградируемых волокон. На смену кетгуту, вызывающему достаточно сильную воспалительную реакцию, пришли более прочные многофиламентные и длительно функционирующие хирургические нити из резорбируемых синтетических сложных полиэфиrow гликолевой кислоты («Dexon»), сополимеров гликолевой и молочной кислот («Vicryl»); однако потеря прочности этих нитей на 80 % происходит в течение 21 сут. Монофиламентные шовные нити из сополимеров гликолевой кислоты и триметилкарбоната (типа «Maxon») и полидиоксана («PDS») имеют больший срок функционирования (в течение одного месяца *in vivo* происходит потеря прочности на 30–50 %), однако при их использовании необходимо применение узла сложной конфигурации. Потенциальная применимость поли-3-гидроксibuтирата (ПЗГБ) для получения биodeградируемого шовного материала была показана еще в начале 60-х годов XX в. В серии работ японских авторов рассмотрен процесс получения монофильных волокон из расплава ПЗГБ и сополимеров ПЗГБ/ЗГВ и исследованы структура и свойства таких волокон. Фирма «Terha» выпустила на рынок серию изделий из ПГА, включая моно- и полифиламентные нити, сетки и пленки под торговой маркой TerhaFLEX®, проведя цикл необходимых испытаний и получив разрешительные документы в FDA.

Прочные монофиламентные ориентированные волокна из ПГА с хард-эластическими свойствами впервые были получены методом гель-формования С.А Гордеевым [15], который использовал образцы ПЗГБ, синтезированные в Институте биофизики СО РАН. Медико-биологические характеристики волокон, динамика прочностных свойств в ходе деградации при ушивании мышечных разрезов исследована в цикле работ [16, 17] и показано, что монофильные волокна из ПГА обладают высокой биосовместимостью и пригодны для хирургии, в том числе для формирования кишечных анастомозов [18].

### Потенциал ПГА для реконструкции дефектов костной ткани

Поскольку ПГА обладает высокой механической прочностью и пьезоэлектрическим эффектом, медленно деградирует *in vivo*, данный материал перспективен для костной регенерации. ПГА исследованы в качестве костнопластического материала для реконструктивного остеогенеза [19–21]. Авторами настоящего обзора разработан композит из полигидроксibuтирата и гидроксиапатита, исследованы физико-химические и физико-механические свойства. В экспериментах на животных показано, что полимер обладает остеокондуктивными свойствами и индуцирует остеогенез. На животных с экспериментальной формой хронического остеомиелита установлено, что пломбировочный материал из смеси ПЗГБ/тиенам пригоден для пластики костных полостей, инфицированных *Staphylococcus aureus*. Результаты пионерных клинических исследований показали, что объемные полимерные имплантаты и полимерный пломбировочный материал в композиции с тиенамом эффективны для лечения пациентов с травмами костей, в том числе осложненных посттравматическим остеомиелитом [22]; плотные полимерные матрицы в виде пластин пригодны для реконструкции повреждений глазной орбиты.

### Перспективы применения ПГА в абдоминальной хирургии

Одно из новых направлений применения ПГА – это реконструктивная хирургия желчевыводящих путей, которая также остро нуждается в функциональных эндопротезах. Зарубежных аналогов не известно. Впервые полностью резорбируемые эндобилиарные стенты из ПГА разработа-

ны в ИБФ СО РАН. Показано, что эндобилиарные полимерные стенты сохраняют свои физико-химические свойства при длительном нахождении во внепеченочных желчных протоках, не мигрируют, не способствуют отложениям желчи, сохраняют просвет, т.е. пригодны для применения в качестве протезирующих конструкций с целью восстановления проходимости билиарного тракта [18, 23]. Сотрудниками кафедры общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. Войно-Ясенецкого показано, что использование эндобилиарных стентов для лечения больных с механической желтухой различной этиологии позволяет сократить время оперативного вмешательства, в более короткие сроки купировать гипербилирубинемия, улучшить качество жизни этой тяжелой категории пациентов [12, 22].

Одним из современных направлений повышения эффективности реконструктивной хирургии является модификация эндопротезов, заключающаяся в формировании на поверхности полимерных и металлических изделий функциональных покрытий. Цель этих технологий – снижения реактивных изменений тканей организма на инородное тело и повышение биосовместимости имплантируемых протезов. Результаты цикла исследований сетчатых эндопротезов, модифицированных полимерным покрытием из ПГА, включали экспериментальные и клинические условия. Установлено, что эндопротезы, модифицированные покрытием из ПГА, обладают преимуществами в сравнении с коммерческими аналогами (эндопротезы «Линтекс», Санкт-Петербург и «VIPRO II», «Ethicon», США). Показано, что использование модифицированных эндопротезов позволяет предотвратить развитие спаечного процесса в брюшной полости и улучшить результаты хирургического лечения грыж передней брюшной стенки у пациентов, перенесших герниопластику (снижение частоты послеоперационных осложнений, сокращение сроков временной нетрудоспособности, повышение качества жизни пациентов) [18, 24].

#### Полимерные носители из ПГА для депонирования и доставки препаратов и клеточных технологий

В настоящее время активно обсуждается возможность применения ПГА для разработки пролонгированных лекарственных систем нового поколения. В Институте биофизики СО РАН разработаны полимерные носители в виде полимерных пленок, прессованных форм и микроносителей в виде микрочастиц из ПГА; выявлены факторы, влияющие на размеры и морфологию поверхности частиц, кинетику ликвидации из них различных лекарственных препаратов [25, 26]. Биологическая безопасность микрочастиц и возможность длительного функционирования *in vivo* при различных способах введения (внутримышечно, внутривенно, внутрибрюшинно, наочно) доказана в экспериментах на лабораторных животных; изучено распределение и биodeградация микрочастиц во внутренних органах животных [20, 27]. На животных с модельным опухолевым процессом установлено, что цитостатический препарат, депонированный в микрочастицы, тормозит развитие опухолей сопоставимо с введением препаратов внутривенно, при этом позволяет обеспечить локальную доставку препаратов в место развития опухоли и снизить общее токсическое воздействие на организм. Полученные результаты являются научной основой для разработки лекарственных форм препаратов с пролонгированным действием на основе биоразрушаемых микроносителей из ПГА.

#### Перспективы ПГА для решения задач клеточной и тканевой инженерии

Тканевая инженерия – активно исследуемый развиваемый аспект применения ПГА. В представительной серии работ зарубежных авторов проанализированы свойства ПГА с точки зрения пригодности для тканевой инженерии и показано, что ПГА обладают всеми свойствами, необходимыми для изготовления носителей (scaffolds) для выращивания клеток разного происхождения, включая фибробласты, гепатоциты, остеобласты, хондроциты, а также стволовые клетки, обеспечивая их дифференцировку в заданном направлении [2, 8].

Разработанные в Институте биофизики СО РАН и Сибирском федеральном университете пленочные матрицы из ПГА исследованы в культурах клеток различного происхождения и показано, что матрицы обладают высокими адгезионными свойствами и при прямом контакте с клетками не проявляют цитотоксического эффекта [28, 29]. Впервые из ПГА различного химического строения сконструированы матрицы, полученные методом электростатического формования, исследовано влияние структуры поверхности матриц на адгезию и рост клеток. Исследованы ус-

ловия дифференцировки мезенхимных стволовых клеток костного мозга (ММСК) в клетки фибробластического и остеобластического ряда, состоявшаяся дифференцировка ММСК подтверждена маркерами-белками. Сконструированы гибридные матриксы, несущие дифференцированные из ММСК клетки остеобласто- и фибробластического ряда; начато их исследование для реконструкции модельных дефектов тканей у лабораторных животных [30].

### Заключение

1. Выполнен анализ современных биоматериалов, показавший острую потребность медицинской практики в биосовместимых материалах, способных к биорезорбции *in vivo*.

2. Рассмотрены перспективы и биомедицинский потенциал полигидроксиалканоев – природных биосовместимых и биоразрушаемых полимеров.

3. Приведенные примеры успешного применения специализированных изделий ПГА в различных областях восстановительной медицины.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Штильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 400 с.
2. Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. – М.: Техносфера, 2007. – С. 305. (Сер. «Мир биологии и медицины»).
3. Волова Т. Г., Шишацкая Е. И. Разрушаемые биополимеры: получение, свойства, применение / под ред. проф. Э. Дж. Сински. – Красноярск: Изд-во «Красноярский писатель», 2011.
4. Биосовместимость / под ред. М. П. Кирпичникова и В. И. Севастьянова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
5. Volova T. G., Shishatskaya E. I., and Sinskey A. J. Degradable Polymers: Production, Properties and Applications. – N.Y.: Nova Sci. Publ. Inc., 2013. – 39 p.
6. Plastics from Bacteria. Natural Functions and Applications / ed. G.-Q. Chen. – Berlin; Heidelberg; New York: Springer Verlag, 2010.
7. Sudesh K., Abe H., and Doi Y. // Prog. Polym. Sci. – 2000. – V. 25. – P. 1503–1555.
8. Nasircii V. // Biomaterials and Bioengineering Handbook / ed. D.L. Wase. – N. Y.: Marcel Dekker, 2000.
9. Microbiol. Monogr. Plastics from Bacteria. Natural Functions and Applications / eds. G.-Q. Chen, A. Steinbüchel. – Springer, 2010.
10. Volova T. G., Shishatskaya E. I., and Sinskey A. J. Degradable Polymers: Production, Properties and Applications. – N.Y.: Nova Sci. Publ. Inc., 2013.
11. Chen G.-Q. // Chem. Soc. Rev. – 2009. – V. 38. – P. 2434–2446.
12. Chen G.-Q. // Microbiol. Monogr. Plastics from Bacteria. Natural Functions and Applications / eds. G.-Q. Chen, A. Steinbüchel. – Springer, 2010. – V. 14. – P. 121–132.
13. Martin D. and Williams S. // Biochem. Eng. J. – 2003. – V. 16. – P. 97–105.
14. Протопопов А. В., Константинов Е. П., Шишацкая Е. И. и др. // Технология живых систем. – 2008. – Т. 5. – № 2–3. – С. 25–34.
15. Gordeev S. A., Nekrasov Y. P., and Shilton S. J. // J. Appl. Polym. Sci. – 2001. – V. 81. – P. 2260–2264.
16. Volova T. G., Shishatskaya E. I., Sevastianov V. I., et al. // Biochemical Eng. J. – 2003. – V. 16. – P. 125–133.
17. Shishatskaya E. I., Volova T. G., Efremov S. N., et al. // J. Mater. Sci.: Mater. Med. – 2004. – V. 15. – No. 6. – P. 719–728.
18. Винник Ю. С., Маркелова Н. М., Миллер С. В. и др. // Журнал сибирского федерального университета. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 387–403.
19. Shishatskaya E. I., Volova T. G., Gordeev S. A., and Puzyr A. P. // J. Biomater. Sci. Polymer. Edn. – 2005. – V. 16. – No. 5. – P. 643–657.
20. Shishatskaya E. I. // Macromol. Symposia. – 2008. – V. 269. – P. 65–81.
21. Шишацкая Е. И., Винник Ю. С., Маркелова Н. М. и др. // Врач-аспирант. – 2013. – № 1.1.(56). – С. 127–132.
22. Маркелова Н. М. Обоснование применения высокотехнологичных изделий медицинского назначения из биodeградируемых полимеров в реконструктивной хирургии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Красноярск: Красноярский медуниверситет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 2013.
23. Markelova N. M., Shishatskaya E. I., Vinnic Y. S., et al. // Macromol. Symposia. – 2008. – V. 269. – P. 82–91.
24. Яковлев А. В. Хирургическое лечение паховых грыж с применением полигидроксиалканоев (экспериментально-клинические исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск: Красноярский медуниверситет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 2011.
25. Shishatskaya E. I., Chlusov I. A., and Volova T. G. // J. Biomater. Sci. Polymer. Edn. – 2006. – V. 17. – No. 5. – P. 481–498.
26. Shishatskaya E. I., Voinova O. N., Goreva A. V., et al. // J. Mater. Sci.: Mater. Med. – 2008. – V. 19. – No. 6. – P. 2493–2502.

27. Shishatskaya E.I., Goreva A.V., Voinova O.N., and Volova T.G. // *J. Biotechnology.* – 2007. – V. 131. – No. 2. – P. 50.
28. Shishatskaya E.I. and Volova T.G. // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* – 2004. – V. 15. – No. 8. – P. 915–923.
29. Goreva A.V., Shishatskaya E.I., Volova T.G., and Sinsky A.J. // *Polymer Sci. Series A.* – 2012. – V. 54. – No. 2. – P. 94–105.
30. Шишацкая Е.И., Николаева Е.Д., Шумилова А.А. и др. // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* – 2013. – Т. 8. – № 1. – С. 57–65.

Институт биофизики СО РАН, г. Красноярск, Россия  
Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия  
E-mail: shishatskaya@inbox.ru

Поступила в редакцию 05.11.13.