

Традиционные и новые подходы к созданию биомедицинских материалов на основе полигидроксиалканоатов с антимикробной активностью

П. М. Тюбаева, А. А. Попов, А. А. Ольхов

Рассмотрены принципы создания материалов биомедицинского назначения на основе биополимеров и их композиций для различных применений в медицине. Особо выделено направление создания материалов с антимикробной активностью на примере полигидроксиалканоатов. Эти биополимеры и композиты на их основе наиболее часто используют в производстве изделий медицинского назначения. Сделан анализ полигидроксиалканоатов как класса биополимеров, а также наиболее пригодного для биомедицинского использования представителя этого класса — полигидроксибутирата, с точки зрения повышения устойчивости к микроорганизмам. Сообщается о прогрессе в этом направлении, достигнутом за последние годы. Рассмотрено влияние надмолекулярной и молекулярной структуры материалов на способность к биодegradации в окружающей среде и живом организме. Отмечено преимущество смесей биополимеров для достижения больших скоростей деградации по сравнению с исходными полимерами. Продемонстрированы перспективные антисептики на основе металлокомплексов порфиринов в сочетании с биополимерными неткаными волокнистыми матрицами. Рассмотрены особенности доклинических испытаний антисептических материалов. Сделан вывод о том, что структурная организация полимерного материала или композита определяет уровень межмолекулярных взаимодействий при формировании материала и тем самым программирует комплекс функциональных свойств и механизм деградации под влиянием агрессивных внешних факторов.

Ключевые слова: полигидроксиалканоаты, поли-3-гидроксибутират, антимикробные свойства, устойчивость к микроорганизмам, комплексы металлов с порфиринами.

DOI: 10.30791/1028-978X-2023-4-5-30

Введение

В медицине широко применяется большое количество разнообразных полимеров. Имеется множество композиций на основе высокомолекулярных соединений с добавками, модификаторами, стабилизаторами и агентами, которые способны не только обеспечить, но и улучшить необходимый комплекс свойств материала. При этом остро стоит проблема поиска биосовместимых и биодegradируемых материалов, которые способны стать альтернативой многотоннажным полимерам. В этой связи, все большее внимание обращено к исследованию биополимеров, обладающих такими

преимуществами, как уменьшение зависимости от невозобновляемых источников сырья; снижение угрозы загрязнения окружающей среды; сокращение углеродных выбросов в атмосферу; простота производства и обработки; широкий диапазон свойств [1].

Активно изучается класс природных полимеров — полиоксиалканоатов, так как его представители характеризуются термопластичностью, оптической активностью, антиоксидантными свойствами, пьезоэлектрическим эффектом. Особенно важно, что биополимеры этого класса обладают биодegradируемостью, биорезорбируемостью в живом организме и биосовместимостью. Наиболее

подходящим представителем этого класса для применения в биомедицинских изделиях следует считать полигидроксибутират [2]. Молекулярное строение полигидроксибутирата в значительной степени определяет эксплуатационные характеристики, инертность в биологической среде организма человека и скорость его биодеградации, которые в полной мере удовлетворяют задачам получения материалов медицинского назначения с особыми свойствами [3].

Большое внимание исследователей сосредоточено на нетканых материалах, изготовленных на основе биополимеров, состоящих из волокон. Биополимеры могут быть применены как в качестве элементов медицинских изделий и средств, способных к биоразложению в почвенном грунте после эксплуатации, так и в областях инновационной биомедицины: в тканевой инженерии; адресной доставке лекарств; фотодинамической терапии; протезировании, где ключевую роль играет биосовместимость и контролируемая биорезорбция.

Для расширения областей применения таких волокнистых материалов, активно используются специальные добавки, модификаторы, лекарственные препараты, среди которых распространены наночастицы, углеродные нанотрубки, катализаторы, ферменты, биоактивные молекулы, фотосенсибилизаторы. Этот список постоянно пополняется, ведутся научные исследования по разработке таких сочетаний биополимеров и добавок, которые способны обеспечить различные функции и стабильность свойств новым нетканым материалам [4].

Ключевое значение для медицинского применения имеет противомикробная активность, которая достигается за счет модификации поверхности, инкапсулирования антибиотиков и введения в рецептуру антимикробных компонентов [5]. Большое внимание сегодня уделяется использованию фотосенсибилизаторов, в том числе порфиринов [6] и комплексов порфирина с металлами, молекулы которых характеризуются симметричностью, простотой синтеза, антимикробной активностью, активируемой за счет видимого света [7].

Волокнистые структуры со специальными добавками можно получать различными способами, но наибольшее внимание следует уделять методу электроформования из раствора биополимера [8]. Данный метод уже зарекомендовал себя, как эффективный способ получения непрерывных волокон с большой вариацией диаметров. Известно много работ, посвященных получению ультратонких, многослойных, комбинированных, пористых,

модифицированных волокон на основе биополимеров для разных целей, в том числе медицинских [9, 10].

Слабо изучен вопрос формирования биополимерных волокон с антимикробными свойствами, которые обеспечиваются фотосенсибилизаторами — комплексами порфирина и порфирина с металлами, введенного в раствор полимера. Большой интерес представляет изучение и анализ свойств нетканых материалов, полученных из биополимерных волокон, а также перспективы его применения в медицине.

Цель работы — обзор традиционных и новых подходов к созданию биомедицинских материалов на основе полигидроксиалканоатов с антимикробной активностью.

Биополимеры для медицины

Полимеры — это высокомолекулярные химические соединения, макромолекулы которых имеют цепное строение и состоят из отдельных групп атомов-звеньев, соединённых друг с другом химическими связями. Общая классификация полимеров представлена следующими важными признаками: 1) элементный состав цепи макромолекул; 2) вид химических элементов цепи; 3) характер химических связей в основной цепи; 4) тип заместителей у элементов основной цепи макромолекулы; 5) по структурной формуле составного звена [11]. По происхождению полимеры бывают природные (биополимеры: крахмал, белки, целлюлоза, натуральный каучук), модифицированные (искусственные: резины) и синтетические (полученные методом синтеза) [12].

К полимерам медицинского назначения предъявляют строгие требования: наличие необходимого комплекса физических, химических и механических свойств; высокая чистота и однородность материала; возможность переработки в изделия без выделения низкомолекулярных продуктов; отсутствие раздражающего, токсического, канцерогенного воздействия на живые организмы, как самих полимеров, так и продуктов, присутствующих в материале или образующихся в процессе его хранения и эксплуатации; способность выдерживать стерилизующую обработку различными методами и средствами [13]. Определяющее свойство для применения полимера в медицинских целях — биологическая безвредность. В 1994 году был введен термин “биосовместимость” — способность материала, изделий или устройств выполнять свои функции без заметной клинической реакции ор-

ганизма, в котором они находятся [14]. Таким образом, возможность и эффективность применения полимерного материала в лекарственном средстве, изделия или конструкции медицинского назначения напрямую связано с конкретными условиями эксплуатации, которые зависят от таких факторов, как условия среды, вид и характер нагрузок, время и интенсивность воздействий. Более того, большое значение имеет стабильность комплекса свойств полимера в процессе переработки и хранения.

В мире существует большое количество полимеров, применяемых в медицине для разных целей, имеется множество композиций на основе высокомолекулярных соединений с различными добавками, модификаторами, стабилизаторами и агентами, которые способны не только обеспечить, но и улучшить необходимый комплекс свойств материала. Все они отличаются между собой интервалами значений отдельно взятых характеристик показателей качества материалов и изделий, которые они способны обеспечить в течение времени эксплуатации в зависимости от целей и задач. Среди примеров синтетических биостабильных материалов можно перечислить большой спектр пластических масс и полимерных материалов: акрилаты, эпокси соединения, фторуглероды, полиамиды, полиэферы, полиолефины, полиуретаны, силиконы и другие. Их общий и главный недостаток — отсутствие биодеградации после использования, при том, что сам срок их службы невелик из-за недостаточной долговечности и стабильности их основных свойств [5]. Проблему биодеградации частично решает класс следующих полимеров: полиаминокислоты, полиангидриды, поликапролактоны, сополимеры лактидов и гликолидов, полиортоэферы и другие. Однако области применения последних достаточно ограничены узким диапазоном их свойств. Проблема низких эксплуатационных характеристик присуща также ряду материалов из биотканей и биополимеров (сшитый альбумин, ацетат и гидрат целлюлозы, коллаген, эластан, желатин, фосфолипиды и другие), многие из них нашли применение в инновационных лекарственных формах и в области адресной доставки лекарственных препаратов [15].

Биополимеры, представленные в мировой индустрии, являются экологически чистыми материалами, причиняющими минимальный ущерб окружающей среде. Биопластики — чистые материалы, смеси и композиции на основе биополимеров, свойства которых сходны с пластмассами, но полностью или частично происходят из биологических источников, а также являются биоразла-

гаемыми, так как биополимер представляет собой субстрат или пищевой продукт для микроорганизмов и ферментов [16]. Ключевые преимущества биополимеров могут быть сформулированы следующим образом: уменьшение зависимости от невозобновляемых источников сырья; снижение угрозы загрязнения окружающей среды; снижение количества углеродных выбросов в атмосферу и другие [17]. По основному признаку классификации биополимеров — методу получения, можно выделить три основных группы: 1) полимеры, получаемые из биомассы (кератин, целлюлоза); 2) полимеры, получаемые путем химического синтеза из возобновляемых природных мономеров (полимолочная кислота); 3) полимеры, производимые генетически модифицированными видами и бактериальными культурами (полиоксиалканоаты) [18].

Полиоксиалканоаты — перспективный класс биополимеров для медицины

Полиоксиалканоаты (ПОА) — класс линейных полиэфиров природного происхождения, производимых бактериями в процессе ферментации сахара и липидов, которые накапливаются в клетках при определенных условиях внешней среды [19]. Полиоксиалканоаты обладают свойствами сходными с наиболее распространенными пластмассами: термопластичностью, оптической активностью, антиоксидантными свойствами, пьезоэлектрическим эффектом [20], устойчивостью к воде, не взаимодействуют с синтетическими полимерами. Кроме того, ПОА обладают биоразлагаемостью и биосовместимостью, их синтезируют бактериологическим методом из возобновляемых источников сырья таких, как чистый сахар, жирная кислота или ферментационные жидкости, получаемые от переработки отходов [21]. ПОА используют во многих сферах промышленности: медицине, фармакологии, пищевой, косметической, сельскохозяйственной и других отраслях [20, 22].

Представители класса ПОА имеют существенные структурные отличия и особенности. Сегодня известно более ста различных полимеров этого класса. Многие представители ПОА были синтезированы в лабораторных условиях, в том числе генномодифицированными бактериями, это позволило сформировать широкую базу данных о характеристиках, свойствах, механизмах и особенностях синтеза биополимеров данного класса, а также о природе микроорганизмов-продуцентов [23].

Свойства ПОА индивидуальны и обусловлены молекулярным строением мономерных звеньев, а

также особенностями бактериологического синтеза, которые зависят от физиологических и биохимических особенностей организмов продуцентов.

Реакция синтеза ПОА идет в три ключевые стадии, где на первом этапе в клетку продуцента из внешней среды попадает источник углерода, который на втором этапе становится субстратом для синтеза полимера за счет протекания ряда анаболических и катаболических реакций с образованием ПОА-синтазы (ключевого фермента в биосинтезе ПОА), на последней стадии происходит реакция полимеризации [20, 23]. Основная причина, по которой в клетках вырабатываются ПОА — потребность во внутриклеточном накоплении углерода и источнике энергии против голодания. Кроме того, ПОА обеспечивают устойчивость к стрессам в период роста для многих бактерий, позволяя им выживать в неблагоприятных условиях [24]. ПОА накапливаются в клетках бактерий в виде гранул [25]. ПОА можно классифицировать в зависимости от длины углеродной цепи оксикислот, участвующих в образовании полимера, следующим образом: на короткоцепочечные, состоящие из кислот с количеством атомов углерода от трех до пяти; среднецепочечные, где в составе кислот от шести до четырнадцати атомов углерода; длинноцепочечные, содержащие семнадцать и восемнадцать атомов [17, 20]. Изменение соотношения мономеров в ПОА ведет к существенным модификациям свойств полимерного материала. Существует более 150 мономерных структур ПОА.

В промышленных масштабах активно производят поли-3-гидроксибутираты (ПГБ), сополимеры 3-гидроксибутирата и 3-гидроксивалерата (ПГВ), сополимеры 3-гидроксибутирата и 4-гидроксибутирата (ПЗГБ4ГБ) и сополимеры 3-гидроксибутирата и 3-гидроксигексаноата (ПГБГГх), которые могут быть получены благодаря таким штаммам бактерий, как *Alcaligenes latus* и *Ralstonia eutropha* [22]. Промышленной разработкой и производством сополимеров ПОА с комбинированными свойствами занимаются более двадцати компаний по всему миру. Многие бактерии, такие как *Bacillus spp.*, *Pseudomonas spp.*, галофильные бактерии, модифицированные микроорганизмы могут быть использованы в получении различных ПОА в лабораторных условиях [17]. Известно, что *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas oleovorans*, *Ralstonia eutropha*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli* способны произвести несколько десятков ПОА с разнообразным сочетанием мономерных структур в зависимости от субстрата и условий процесса [22]. Однако, следует отметить, что стерильное производство

многих ПОА является очень дорогостоящим процессом, в то время как большая конкурентоспособность присуща именно тем ПОА, которые получают на смешанном субстрате (из отходов промышленности по переработке сахарного тростника [26] или при переработке сточных вод [27]).

Важной характеристикой ПОА, которая определяет большой комплекс свойств, полученных на их основе материалов, является молекулярная масса [28]. Для ПОА она может варьироваться в интервале от нескольких сотен до миллионов дальтон в зависимости от типа используемого продуцента, условий процесса и метода экстракции полимера из биомассы [26]. При условии большого разнообразия характеристик ПОА три ключевых свойства данных биополимеров остаются неизменными и играют первостепенную роль в потенциале их использования: биодegradация, биорезорбция и биосовместимость.

Биодegradация ПОА

Установлено, что ПОА — это биоразрушаемые полимеры, которые способны разлагаться до конечных продуктов в виде углекислого газа и воды [20]. Механизм разрушения ПОА в окружающей среде зависит от факторов, которые ведут к деструкции полимерной цепи, среди которых важно выделить следующие: термальное разложение, в результате которого происходят обрывы полимерной цепи в случайных местах [29]; разложение под действием кислот и щелочей, где деструкция ПОА идет по механизму простых эфиров [30]; разложение под воздействием ферментов-деполимераз [31], продуцируемых микроорганизмами-деструкторами из почвенного грунта [32]. Важно также отметить, что были обнаружены микроорганизмы, способные к ферментативному биоразрушению ПОА. Эти микроорганизмы обитают в соленой воде морей и океанов [33].

Биорезорбция ПОА

Большую роль для возможности применения ПОА в медицинских целях играет биодеструкция (или биорезорбция) полимера в организме. Биорезорбция, то есть процесс постепенного разложения в условиях биологической среды организма без образования токсичных продуктов реакции, происходит по гуморальному и клеточному пути с активным участием макрофагов и клеток [34]. Биорезорбция ПОА идет в несколько этапов, которые можно представить в виде трех ключевых

стадий: на первом этапе происходит растворение аморфной фазы полимера, в результате чего может вырасти кристалличность полимера; на втором этапе — разрыв полимерных цепей с образованием тетра-, ди- и мономеров, за счет чего снижается молекулярная масса; на конечном этапе — постепенное снижение массы и разрушение полимерного материала [35].

Биосовместимость ПОА

Биосовместимость многих представителей класса ПОА обусловлена тем, что мономеры, образующие полимер и соответственно появляющиеся при его деградации, представлены кислотами (такими как оксимасляная), которые являются естественным продуктом обмена высших животных и человека [20]. Концентрация R-β-оксимасляной кислоты в 100 мл крови человека варьируется от 3 до 10 мг [34]. Однако, в случаях, если продуктами распада ПОА являются другие мономеры помимо оксимасляной кислоты, то необходимо проводить всестороннюю токсикологическую проверку каждого отдельного полимера. Факторы, определяющие степень биосовместимости основаны на оценке взаимодействия полимера со средой организма, среди которых большое значение имеют следующие: физико-химические, механические и биодеструктивные свойства полимера; скорость, характер и условия взаимодействия полимера с жидкими средами [35].

Полигидроксibuтират — характеристики, применение, синтез

Полигидроксibuтират (ПГБ) представляет собой гомополимер 3-гидроксibuтирата и является одним из наиболее значимых представителей биоразлагаемых термопластичных полимеров. ПГБ характеризуется высокой температурой плавления, высокой степенью кристалличности и низкой проницаемостью для кислорода, воды и углекислого газа [6]. ПГБ — это представитель ПОА, имеющий метильный заместитель, который отвечает за гидрофобные характеристики биополимера [36].

ПГБ был открыт и охарактеризован в 1926 году микробиологом Маорисом Лемойнэ [26]. Этот биополимер, получаемый из возобновляемых источников, деградирует, как только попадает под воздействие биологически активной среды (почвы, соленой или пресной воды, аэробного и анаэробного компостирования, других сред, где возможен контакт материала с микроорганизмами, способ-

Таблица 1

Сравнение основных характеристик ПГБ и ПП

Table 1

Comparison of the main characteristics of PHB and PP

Характеристика	Полипропилен	Полигидроксibuтират
Степень кристалличности, %	50 – 70	60 – 80
Температура плавления, °С	176	177
Температура стеклования, °С	–10	2
Прочность при разрыве, МПа	38	40
Разрывное удлинение, %	400	6
Плотность, г/см ³	0,905	1,25
Модуль упругости при растяжении, ГПа	1,9	3,5
Устойчивость к ультрафиолету	слабая	хорошая

ными к разложению полимера [36]), он биосовместим с организмом человека [37]. ПГБ отличается хрупкостью и термической нестабильностью в процессе переработки [28]. В табл. 1 приведено сравнение основных характеристик гомогенного ПГБ и полипропилена (ПП), синтетического многотоннажного небiorазлагаемого полимера, активно

Таблица 2

Композиции на основе ПГБ и области их применения

Table 2

Compositions based on PHB and their fields of application

Композиция на основе полигидроксibuтирата	Область применения
ПГБ/крахмал	Текстильная промышленность [40]
ПГБ/хитозан	Доставка лекарств [39]
ПГБ/поликапролактон	Медицина, абсорбционные материалы [34]
ПГБ/полиэтиленгликоль	Тканевая инженерия [39]
ПГБ/ПЛА	Медицина, биоинженерия, упаковочные материалы [41]
ПГБ/полиэтилен низкой плотности/полиамид	Медицина, упаковка, пищевая промышленность [42]
ПГБ/ПЛА/наноцеллюлоза	Сельское хозяйство, упаковка, пищевая промышленность [43]

применяемого в разных отраслях промышленности [16]. В [26] предлагается несколько способов улучшения механических и температурных характеристик ПГБ: использование смесей [38], разработка сополимеров или введение добавок. В табл. 2 приведены наиболее часто применяемые в мире композиции ПГБ и полимеров [39].

Полученные структура и свойства ПГБ зависят от организма, который его производит. Сегодня известно более 150 видов бактерий-продуцентов [44]. Биосинтез ПГБ, как и для всех ПОА, — это сложный многоступенчатый процесс, однако этот процесс практически одинаков у разных микроорганизмов (*Actobacter*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*). В микроорганизме гранулы ПГБ могут занимать от 70 до 90 % сухой массы клетки [45] и имеют следующее строение: гидрофобное ядро, состоящее из ПГБ; поверхностный слой из фосфолипидов; структурные и функциональные белки. Последние отвечают за синтез и деградацию ПГБ и называются ПГБ полимеразы и ПГБ деполимеразы [46].

Внутриклеточный ПГБ находится в аморфном состоянии (высокоподвижные и беспорядочно расположенные цепи полимера), а при выделении полимера он переходит в частично кристаллическое состояние. Причина этого перехода заключается в процессе экстракции полимера из гранул, который повреждает поверхностный слой, вследствие чего начинается кристаллизация полиэфирных цепей [47]. Таким образом, ПГБ — это частично кристаллический полимер, в котором присутствует аморфная фракция. Главным элементом структурной организации ПГБ, как и других кристаллизующихся полимеров, являются пластинчатые монокристаллы (ламели), в которых макромолекулы укладываются перпендикулярно широкой плоскости пластины [48]. ПГБ на разных уровнях организации полимерной цепи может быть представлен различными структурами: ламели, фибриллы, сферолиты. Для монокристаллов ПГБ, осажденных из раствора, характерна складчатая конформация. При переработке такими методами как экструзия, литье или прессование, ламели более активно организуются в сферолиты [14]. В работе [49] представлен вид ламелей ПГБ, где показаны регулярные кристаллические участки полимерных цепей и аморфные области.

Толщина кристаллитов ПГБ варьируется от 5 до 20 нм, а характер разброса значений зависит от молекулярной массы полимера, условий экстракции, температуры последующей кристаллизации и охлаждения из вязкотекучего состояния [50]. Аморфная фаза ПГБ расположена в межслойных

пространствах, то есть между кристаллитами и в межфибрилярном пространстве сферолитов, эта область также может включать складки цепей, сегменты некристаллизовавшихся участков ламели, паракристаллические участки [51].

Молекулярное строение в значительной степени определяет эксплуатационные свойства полимера, а также скорость его биодegradации [51 – 58]. В работах [58 – 62] приведен механизм разложения монокристалла ПГБ с помощью фермента ПГБ деполимеразы, который протекает как поверхностный гидролиз ПГБ до мономеров с последующим их включением в метаболизм. Процесс начинается в аморфных областях, а основные стадии процесса происходят в кристаллической области. К ним относятся адсорбция фермента на кристаллическую поверхность и гидролиз кристалла ПГБ [63 – 69].

На основании рассмотренного материала становится понятной определяющая роль структурной организации полимера или композита в формировании комплекса эксплуатационных характеристик и механизма деградации в различных условиях.

Нетканые материалы для медицины с особыми свойствами

В медицине широко используют нетканые материалы текстильной промышленности. В настоящее время ведутся исследования и разработки по расширению ассортимента раневых повязок, специальных покрытий, материалов медицинского назначения с особыми свойствами [69]. Текстильные волокна и нити занимают важное место в разработке и производстве средств контролируемой доставки лекарств, в изготовлении имплантов, в хирургии, при создании заменителей биологических тканей и кожи, а также в других областях современной тканевой инженерии.

Функциональные нановолокна для медицины могут быть получены путем формования полимеров, смешанных с дополнительными соединениями, такими как наночастицы [70], углеродные нанотрубки [71], катализаторы и ферменты [72]. Возможна поверхностная модификация, наноструктурирование волокнистых слоев [73], инкапсулирование биоактивных молекул [74]. С физической точки зрения, структура нановолокнистых композитов, полученных методом формования, схожа с поверхностью биологических объектов, что делает возможным проектирование тканеинженерных конструкций [75].

Полимерные нановолокна находят применение в области производства раневых покрытий,

которые подразделяют на три основные категории: пассивные (изолирующие покрытия в виде барьера между раной и окружающей средой), интерактивные (гидрогелевые пленки, высокопористые материалы, пены, проницаемые для водяного пара и атмосферного кислорода, но изолирующие рану от патогенных микроорганизмов) и биоактивные (защитные повязки, содержащие антимикробные, заживляющие или другие препараты и биоактивные компоненты) [76]. Уникальность и эффективность раневых повязок из волоконистых материалов обусловлены ключевыми свойствами: поддержание гомеостаза (малые поверхностная плотность и удельная площадь контакта волокон нетканых материалов не требует специфических агентов для поддержания естественных гомеостатических процессов организма), абсорбируемость (способность к абсорбции воды значительно превышает известные тканевые аналоги, так как обусловлена высокопористой поверхностью) и проницаемость (воздухопроницаемость способствует эффективному высыханию ран, ограничивая доступ микроорганизмов к ним) [69]. Не менее важны отличные эргономические свойства, среди которых пластичность (конформабельность, то есть способность соответствовать контуру раны, обусловленная варьируемой тониной волокон) и функциональность.

Производимые в мире биоактивные антимикробные раневые повязки в подавляющем большинстве изготовлены на основе ионов серебра: Arglaes (Medline Industries, Inc, Mundelein, USA), Actisorb Silver 220 (Johnson and Johnson Wound Management, Somerville, USA), B. Braun (Германия), Molnlycke Health Care (Швеция), Optimelle (ЗАО «СЦИТ», Новосибирск, Россия), где нетканый материал обеспечивает достаточную абсорбционную способность, воздухо- и паропроницаемость, предотвращает жизнедеятельность патогенных микроорганизмов.

Поиск новых форм биополимерных материалов с антибактериальными свойствами является весьма актуальной задачей. Морфология и состав биополимерных материалов и композитов с антибактериальной активностью будут определять условия их применения и терапевтический эффект при различных заболеваниях.

Способы достижения противомикробной активности материалов

Полимерные биоматериалы, предназначенные для контакта с тканями живого организма, часто вызывают бактериальные инфекции [77]. Для

придания этим материалам антибактериальных свойств используют три ключевых подхода: антиадгезивный, высвобождение биоцида и контактно-активная антимикробная модификация [78]. Сущность первого подхода состоит в формировании такой поверхности, на которой микробы не способны удерживаться. Во втором случае происходит постепенное высвобождение антимикробного агента по мере биорезорбции полимерного материала. Наиболее распространены методы, основанные именно на модификации поверхности и введении в состав антимикробных агентов, а также на модификации материалов или покрытии поверхности биоцидами, такими как наночастицы различных металлов, галогены и антибиотики [78], которые затем медленно высвобождаются в окружающую среду, убивая там более 99,9 % микробов [79]. Наиболее часто для исследования и получения материалов с антимикробными свойствами в мировой практике в полимерные матрицы для создания функциональных композиционных ультратонких волокон вводятся наночастицы. При этом активно применяют благородные металлы: золото [80, 81], серебро [82, 83], палладий [84] и другие металлы в том числе: олово, железо [85], никель [86], титан [87], цинк [88], медь [89], различные неорганические [90, 91] и органические оксиды [84]. Однако, не многие из полученных материалов обладают всем комплексом свойств, необходимых для медицинского применения. Открытым остается вопрос о выборе оптимальных наночастиц. В исследованиях встречаются противоречия, касающиеся токсичности наночастиц металлов [92]. Неблагоприятное воздействие наночастиц на здоровье человека зависит от множества факторов, среди которых особенности организма (генетика, уже существующие заболевания), характер наночастиц, механизм их воздействия, химическая активность, размер, форма, состояние агломерации и электромагнитные свойства [92]. Механизм токсического действия может быть связан как с наличием свободных ионов металлов [93], так и с малыми размерами наночастиц, которые способствуют легкому проникновению в живой организм, минуя защитные барьеры, респираторную систему, желудочно-кишечный тракт [94, 95]. Установлено, что наночастицы серебра проявляют большую токсичность, чем макрочастицы, из-за вызываемого ими окислительного стресса, ведущего к нарушениям функций митохондрий и увеличению проницаемости клеточной мембраны [96].

Как видно из многочисленных медицинских исследований, приведенных выше, применение

эффективных антибактериальных продуктов в виде наночастиц может приводить к нежелательным побочным эффектам для живых организмов. Решением проблемы можно считать поиск природных биосовместимых с организмом и эффективных антибактериальных веществ.

Порфирины — новый класс соединений с антимикробными свойствами

Современные области биомедицины, связанные с доставкой лекарств, диагностикой, фотодинамической терапией и тканевой инженерией [97] нуждаются в нановолокнистых биополимерных материалах, чувствительных к стимулирующим воздействиям (температура, свет, кислотность, ионная сила, магнитное поле). Скорость реакции материала при применении того или иного воздействия сильно зависит от скорости его передачи в материал. Многие биополимеры, в том числе коллаген [98], фиброин [99], желатин [100], хитин [101], полиполикапролактон [102], чувствительны к внешним факторам. Однако, для обеспечения эффективного контроля и управления процессами отклика на такие воздействия важно использовать активные добавки со специфическими свойствами, среди которых особенно распространены наночастицы, углеродные нанотрубки, фотосенсибилизаторы [102].

Ввиду отсутствия однозначного ответа на вопрос о токсичности наночастиц металлов, все большее внимание направлено в сторону фотосенсибилизаторов. В последних исследованиях было показано [103], что некоторые фотосенсибилизаторы не уступают наночастицам благородных металлов в антимикробной активности. Цитотоксический эффект обусловлен образованием активных форм кислорода, в основном синглетного кислорода. Важно, что этот повреждающий эффект распространяется и на патогенные микроорганизмы, резистентные к антибиотикам и лекарственным формам. То есть, фотосенсибилизаторы являются эффективным средством уничтожения бактерий без привлечения антибиотиков (антимикробная фотодинамическая терапия — метод целенаправленного разрушения бактериальных и микробных клеток). В этом случае стимул (например, свет) используется для активации молекул, создавая синглетный кислород и другие виды химически активных соединений, которые убивают окружающие клетки, проявляя антимикробные свойства [104].

Таким образом, ультратонкие волокна, состоящие из биополимеров и фотосенсибилизаторов,

являются подходящим вариантом для применения в тканевой инженерии, в частности в производстве нетканых материалов медицинского назначения. Установлено, что в случае токсичности фотосенсибилизатора, если он инкапсулирован в нановолокна нетканого материала, он не проникнет на поверхность кожи или раны, следовательно, не нанесет вреда здоровым клеткам человека, при этом будет активно обеспечивать защиту раны от внешней среды [102]. Ультратонкие волокна высокопористого нетканого материала делают фотосенсибилизатор более доступным для стимулирующего воздействия: например, материал позволяет проникать свету через слой волокон, обеспечивая активацию эффекта [105].

Одним из фотосенсибилизаторов, эффективных для применения в медицинских целях, с высокой антибактериальной активностью, активация которой происходит за счет света в видимом спектре, является тетрафенилпорфирин (ТФП) [105]. ТФП — это синтетическое производное молекулы природного происхождения порфирина, который содержится в гемоглобине [106]. В [107] особенно отмечается симметричность молекулы ТФП и простота синтеза в сравнении с другими фотосенсибилизаторами. Антибактериальный механизм ТФП включает в себя фотовозбуждение молекулы, формирование триплетного состояния и передачу энергии к триплетному кислороду, что приводит к образованию цитотоксического синглетного кислорода — мощного окислителя биологических мишеней, включая белки и клеточные мембраны бактериальных клеток [105].

Большой интерес представляет исследование металлокомплексов ТФП. Металлокомплексы ТФП обладают выраженными парамагнитными свойствами, с большей интенсивностью могут катализировать окислительные реакции [106]. Последние исследования также демонстрируют и высокую антимикробную эффективность комплексов ТФП с цинком [103]. В мире активно рассматриваются возможности применения в оптических материалах комплексов ТФП с железом, кобальтом, никелем, медью, цинком [107], в парамагнетиках — комплексов ТФП с медью и благородными металлами (золотом и серебром) [108], в ферромагнетиках — комплексов ТФП с железом [109].

Активно развивающимся в настоящее время научным направлением является получение супрамолекулярных комплексов, в том числе полимерных модификаций биологически активных соединений ряда порфиринов [110, 111]. Например, комплексы железа с порфиринами служат гомогенными-

катализаторами автоокисления ряда биогенных веществ. В этом процессе происходит промежуточное образование активных форм кислорода — супероксидного анион-радикала, пероксидного и гидроксильного радикалов, пероксида водорода, цитостатическая активность которых хорошо известна. Эти радикальные и ион-радикальные частицы вызывают окислительные деструктивные реакции в клетках, обуславливая бактерицидный эффект [112].

Наиболее перспективными носителями для функциональных низкомолекулярных веществ (частиц) являются полимерные волокна наноразмерного диапазона, получаемые методом электроформования. Использование ряда природных полимеров, например полигидроксibuтирата, создает дополнительные преимущества при разработке волоконных и матричных систем для решения экологических задач и в биомедицине. Они биосовместимы и одновременно способны к контролируемой биодеструкции без образования токсичных продуктов [113]. Введение комплексов металлов и порфиринов в надмолекулярную структуру ультратонких и наноразмерных волокон позволяет создавать эффективные нетканые материалы с антибактериальным эффектом. Комплексы порфиринов при этом влияют на структурно-динамические параметры филаментов.

Так в работе [114] на основе структурно-динамических исследований, сочетая методы электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) и рентгеноструктурного анализа (РСА), представлены результаты влияния малых концентраций (1, 3, 5 масс. %) комплексов ТФП, SnCl_2 -ТФП, FeCl_2 -ТФП на степень кристалличности и молекулярную подвижность макромолекул в аморфных областях ультратонких волокон. Межмолекулярное взаимодействие между порфириновыми комплексами и взаимодействие комплексов с макромолекулами ПГБ определяет степень структурных изменений в волокне.

Одновременно в работе [115] установлено, что введение малых концентраций (до 5 %) комплексов тетрафенилпорфирина с марганцем (Mn-ТФП) приводит к росту степени кристалличности ПГБ, и как отклик на изменение кристаллической фазы зарегистрировано изменение динамики вращения зонда, что свидетельствует об изменении молекулярной подвижности в аморфных областях полимера. Отжиг при 140 °C приводит к резкому увеличению доли кристаллической фазы в волокнах, при этом концентрация радикала и время кор-

реляции резко снижаются. Изучено воздействие таких факторов как экспозиция в водной среде, озонное и УФ воздействие на структурно-динамические характеристики волокон. Показано, что экспозиция в водной среде при 70 °C в течение 90 мин приводит к резкому снижению кристалличности с ростом концентрации Mn-ТФП и увеличению молекулярной подвижности молекул. УФ облучение и озонирование (100 мин) замедляют молекулярную подвижность зонда, а следовательно и молекулярные подвижности цепей в аморфной фазе волокна. Все результаты, включающие влияние концентрации порфирина на форму волокна, его структурные характеристики находятся в хорошем соответствии с термодинамическими параметрами системы. Взаимное влияние кристаллических и аморфных областей в биоразлагаемых высококристаллических полимерах и их композициях остается достаточно сложной, малоизученной проблемой современного полимерного материаловедения. Исследования состояния полимерной матрицы и роль металло комплексов порфиринов впервые позволили интерпретировать на молекулярном уровне воздействие ряда агрессивных факторов на структурно-динамические характеристики волокон смесей полигидроксibuтират–порфирин.

Испытания нетканых материалов на основе ПГБ с комплексом железа (III) с тетрафенилпорфирином (FeCl_2 -ТФП), описанные в работе [116], показали, что волокна активны в отношении бактериальных тест-культур, наряду с биоцидными свойствами FeCl_2 -ТФП. FeCl_2 -ТФП кроме того является и технологической добавкой, увеличивающей электропроводность формовочного раствора ПГБ в хлороформе. Это говорит о целесообразности создания на основе полимеров и металлокомплексов порфиринов средств дезинфекции в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

В работах [117, 118] впервые получены и описаны нетканые материалы, модифицированные комплексом гемина. Показано, что введение 1 – 5 масс. % гемина оказывает влияние на надмолекулярную структуру, морфологию и свойства волокон на основе ПГБ за счет процессов кристаллизации, протекающих на этапе формования и отверждения волокна. Металл (трехвалентное железо), содержащееся в тетрапирольном кольце гемина позволяет получить оптимальный баланс электропроводности и вязкости для формования бездефектных равномерных упрочненных волокон при концентрации гемина свыше 3 масс. %. При этом степень кристалличности ПГБ снижается на 10 %. Гемин находит широкое применение в ме-

дицине, как лекарственное вещество при лечении порфирии [119]. Поэтому разработка эффективного биополимерного носителя является актуальной задачей. Полученный в работе [119] ультраволокнистый нетканый скаффолд на основе ПГБ и гемина может быть успешно применен в биомедицине благодаря стабильности и высоким физико-механическим свойствам данного композита. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о перспективности использования нетканых волокнистых материалов, модифицированных соединениями порфиринов, в санитарно-гигиенических целях и при лечении различных ран и ожогов. Это делает весьма перспективными дальнейшие исследования в данном научном направлении.

Некоторые медицинские аспекты применения лекарственных средств и искусственных материалов антибактериального типа, в том числе аспекты доклинических и клинических испытаний на гемо- и биосовместимость

Использование медицинских изделий, контактирующих с тканями, кровью и внутренними органами, выявило необходимость в разработке требований к тестированию таких изделий, созданию различных способов моделирования и оценки возможных осложнений. Одним из самых ответственных факторов является влияние медицинских материалов на кровь [120]. Наиболее часто для этого применяют различные модели. Для получения объективных результатов исследования любое моделирование должно быть максимально приближено к условиям клинического применения и воспроизводить характеристики кровотока. Помимо этого, необходимо учитывать возможность применения антикоагулянтов и введения в модель дополнительных фармакологических препаратов, если они могут оказывать влияния на биохимические и физические характеристики крови, а их применение неразрывно связано с использованием изделия. В работе приведены результаты проведенных научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по созданию прибора для имитации условий кровотока с целью доклинического тестирования экспериментальных образцов материалов и устройств, предназначенных для имплантации в тело человека для постоянного или длительного контакта с кровью.

Основные положения оценки биологического воздействия материалов медицинских изделий на кровь определены в международном стандарте на медицинские изделия [121]. В работе [122] пред-

ставлено исследование гемосовместимости различных искусственных сосудистых имплантатов с помощью уникальной моделирующей системы Chandler Loop. В [123] было проведено сравнение модифицированных моделей циркуляции Чандлера для роллерного насоса и шарового клапана для испытаний *in vitro* в условиях высокого кровотока. Данное испытание позволило оценить тромбогенность различных материалов для сосудистой хирургии. Значительный успех достигнут в работе [124] при использовании аппарата Ex Vivo Chandler Loop для оценки биосовместимости модифицированных полимерных гемопроводов.

В обзоре [125] были описаны материалы и методики их тестирования, а также аспекты применения для изготовления лейкоцитарных фильтров для проведения кардиохирургических операций с искусственным кровообращением. В [126] для полной оценки гемосовместимости диализных мембран на основе искусственных биоинертных полимеров проведено моделирование. Показаны некоторые особенности этих материалов в плане доклинических испытаний. В [127] проанализированы особенности доклинических испытаний в России. В статье отмечено, что доклинические исследования являются неотъемлемым элементом процесса создания многих лекарственных препаратов, их результаты напрямую влияют на возможность дальнейшей разработки препарата, определяют стратегию и тактику клинической разработки. Проблемы, накопившиеся в области планирования и проведения доклинических исследований в России, являются существенным препятствием для своевременного получения пациентами безопасных и эффективных лекарственных препаратов, а также осложняют работу отечественных разработчиков и производителей, планирующих вывод своей продукции на зарубежные рынки. В работах [128, 129] описан зарубежный опыт в проведении клинических и доклинических исследований лекарственных форм и материалов. Так в работе [128] было изучено тестирование общей токсичности на острую, неострую, субхроническую и хроническую токсичность для доклинической разработки лекарств. Основные принципы снижения риска использования лекарственных средств в отношении человека при проведении доклинических испытаний содержатся в руководстве Европейского агентства по лекарственным средствам [129].

В [130] представлена разработка доклинических препаратов для токсикологических исследований и предложено общее руководство по

токсикологии в доклинической разработке лекарственных средств. В исследовании [131] описана доклиническая разработка неонкогенных препаратов (малые и большие молекулы). Наиболее полное исследование клинической патологии при применении новых лекарственных препаратов подробно описано в работах [132, 133]. Так в работе [134] получено новое синтетическое вещество нитрофуранового ряда и на его основе разработан антисептический препарат изофура в виде 0,05 % раствора для лечения и профилактики наружных гнойно-септических процессов. Доклинические исследования фармацевтически активной субстанции и препарата, проведенные *in vitro* и *in vivo*, и клиническое тестирование препарата показали его антибактериальное действие и высокую эффективность в лечении наружных гнойно-воспалительных процессов, ожогов, а также в профилактике постхирургических гнойно-воспалительных осложнений. Разработанный препарат в 12 раз менее токсичен и в 2 – 20 раз более активен (в зависимости от вида микроорганизма) по сравнению со структурным аналогом фурацилином. Полностью подавляет рост и размножение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в кратчайшие сроки после контакта с ними и способствует быстрому устранению гнойно-воспалительного процесса. Препарат не обладает канцерогенным, эмбриотоксическим действием, не вызывает патологических изменений гемограммы, биохимических показателей крови и деструктивных изменений внутренних органов и кожи.

В [135] описана разработка антибактериального композитного материала для создания заместителя кости, содержащего антибиотика. Отмечено, что материалы представляют собой жизнеспособный вариант лечения инфекций костей и суставов с дефектами костей. В частности, добавление ионов серебра или наночастиц серебра к костным заместителям для достижения местной антисептической активности может представлять собой дополнительный вклад, который также помогает предотвратить устойчивость бактерий к антибиотикам. Был проведен углубленный поиск в основных научных базах данных относительно использования соединений серебра в материалах для костного замещения. Имеющиеся доказательства по-прежнему ограничены доклиническим уровнем: по этой теме было найдено 22 лабораторных исследования, 2 модели на животных и 3 исследования как с анализом *in vitro*, так и с анализом *in vivo*. Были оценены многочисленные биоматериалы. Исследования *in vitro* подтвердили, что серебро в костных заме-

нителях сохраняет антибактериальную активность, уже продемонстрированную в материалах покрытий. Цитотоксичность в целом оказалась низкой и связана только с концентрациями серебра выше тех, которые достаточны для достижения антибактериальной активности. Вместо этого имеется лишь несколько исследований *in vivo*, которые, по-видимому, подтверждают антибактериальную эффективность, хотя данных о фармакокинетике и профиле безопасности исследованных соединений недостаточно. Исследования заместителей кости, легированных серебром, находятся на ранних стадиях, но предварительные результаты кажутся многообещающими. Достаточно подробное исследование борьбы с сепсисом ожоговых ран с помощью современных форм антисептических препаратов приведено в [136]. В работе отмечено, что ожоговые раны вызывают высокий уровень заболеваемости и смертности во всем мире. Люди с ожогами особенно уязвимы к инфекциям; более 75 % всех смертей от ожогов (после первичной реанимации) являются результатом инфекции. Антисептики — это средства местного действия, препятствующие росту микроорганизмов. Широкий спектр антисептиков используется с целью предотвращения инфекции и ускорения заживления ожоговых ран.

Борьбе с сепсисом при применении искусственных имплантов, изготовленных в том числе из композитных материалов, рассмотрены в работе [137]. В частности, в исследовании сказано, что устойчивые к антибиотикам бактерии часто вызывают инфекции, связанные с имплантатами, что делает лечение этих инфекций еще более сложным. Следовательно, многофункциональные поверхности имплантатов, которые одновременно обладают антибактериальной активностью и индуцируют остеоинтеграцию, крайне желательны для предотвращения инфекции. Включение нескольких неорганических антибактериальных агентов на поверхность имплантата может оказать помощь в создании синергетического антибактериального действия против широкого спектра микробов, уменьшая при этом возникновение бактериальной резистентности. В работе отмечено, что инфекции, связанные с имплантатами, становятся все более сложными для лечения из-за растущей устойчивости к антибиотикам. Предложен альтернативный подход, при котором наночастицы серебра и цинка одновременно используются для биофункционализации рационально разработанного пористого титана, изготовленного аддитивным способом. Такое сочетание пористой конструкции и специальной

обработки поверхности позволяет нам уменьшить количество необходимых наночастиц серебра на два порядка, полностью уничтожить устойчивые к антибиотикам бактерии и улучшить остеогенное поведение преостеобластов. Как указано в работе, полученные имплантаты проявляют антибактериальную активность *in vitro* и *ex vivo* против метициллин-резистентного золотистого стафилококка. В работе [138] продемонстрирована динамика остеосинтеза титановой пластиной с антибактериальным и биоразлагаемым покрытием из поли-L-лактида (PLLA) на местную устойчивость к инфекциям. В результате были получены следующие группы образцов: группа I — минифрагментная титановая пластина АО DC с шестью отверстиями без PLLA; группа II — титановая пластина минифрагмента АО DC с шестью отверстиями с PLLA без антибиотиков/антисептиков; группа III — титановая пластина минифрагмента АО DC с шестью отверстиями с PLLA + 3 % рифампицина и 7 % фузидиевой кислоты; группа IV — минифрагментная титановая пластина АО DC с шестью отверстиями с PLLA + 2 % октенидина и 8 % иргасана. *In vitro* исследованы деградация и высвобождение покрытия PLLA в течение 6 недель, бактерицидная эффективность антибиотиков/антисептиков после их высвобождения из покрытия и бактериальная адгезия *Staphylococcus aureus* к имплантатам. *In vivo* проведено сравнение частоты инфицирования белых новозеландских кроликов после остеосинтеза большеберцовой кости титановыми пластинами с антибактериальным покрытием или без него после местных чрескожных бактериальных инокуляций в различных концентрациях ($2 \cdot 10^5 - 2 \cdot 10^8$ КОЕ); пластины, загрязненные мягкие ткани и подлежащую кость удаляли в стерильных условиях через 28 дней и количественно оценивали рост бактерий. Поэтапный экспериментальный план с методикой дозирования “вверх – вниз” использовали для корректировки бактериальной нагрузки в области ID50 (50 % инфекционная доза). Статистическую оценку различий показателей инфицирования обеих групп проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера ($p < 0,05$). В течение 6 недель наблюдали непрерывную деградацию покрытия PLLA в среднем на 13 % *in vitro* в 0,9 % растворе NaCl. Тесты на элюирование титановых имплантатов с антибиотическим или антисептическим покрытием показали средние значения высвобождения 60 % включенного антибиотика или 62 % включенного антисептика в течение первых 60 минут. За этим последовало гораздо более медленное, но, тем не

менее, непрерывное высвобождение включенных антибиотика и антисептика в течение нескольких дней и недель. По истечении 42-дневного периода испытаний 20 % включенного антибиотика и 15 % включенного антисептика еще не высвобождаются из покрытия. Антибактериальный эффект антибиотика/антисептика не теряется при его интеграции в покрытие PLLA. Общий уровень инфицирования в исследовании *in vivo* составил 50 %. Для групп I и II уровень заражения составил 83 % (10 из 12 животных). В группах III и IV с антибактериальным покрытием частота заражения составила 17 % (2 из 12 животных). ID50 в группах III и IV с антибактериальным покрытием был зарегистрирован как $1 \cdot 10^8$ КОЕ, тогда как значения ID50 в группах I и II без антибактериального покрытия были в сто раз ниже — $1 \cdot 10^6$ КОЕ. Разница между группами с антибактериальным покрытием и без него была статистически значимой ($p = 0,033$). Используя антибактериальное биоразлагаемое покрытие PLLA на титановых пластинах, можно продемонстрировать значительное снижение частоты инфекций в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Насколько нам известно, мы впервые смогли показать в стандартизованных и воспроизводимых условиях, что антисептическое покрытие приводит к такому же снижению уровня инфицирования, как и покрытие антибиотиками. Принимая во внимание проблему антибиотикоиндуцированной устойчивости бактерий, мы, таким образом, считаем использование антисептического покрытия, демонстрирующего такой же уровень эффективности, достижением.

В работе [139] исследованы физико-химические свойства и биологическая активность различных типов пористых гранул, содержащих ионы серебра или галлия. Порошки гидроксиапатитов, легированные Ga^{3+} или Ag^+ , синтезированы стандартным мокрым методом. Затем из полученных порошков изготовлены керамические микрогранулы (AgM и GaM) и композитные гранулы альгинат/гидроксиапатит (AgT и GaT). Керамические микрогранулы использовали для приготовления гранул третьего типа ($AgMT$ и $GaMT$), содержащих серебро или галлий соответственно. Все гранулы оказались пористыми, кроме того гранулы AgT и GaT характеризовались более высокой пористостью и более развитой удельной поверхностью, а микрогранулы имели очень мелкие многочисленные микропоры. В гранулах обнаружено медленное высвобождение замещенных ионов. Все гранулы, кроме AgT , были классифицированы как нецитотоксические в соответствии с тестом поглощения нейтрального красного (NRU) и колориметриче-

ским тестом для оценки метаболической активности клеток (МТТ). Полученные порошки и гранулы подвергали различным антибактериальным испытаниям в отношении следующих четырех различных бактериальных штаммов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Ag-содержащие материалы проявляли высокую антибактериальную активность.

Реконструктивная хирургия в настоящее время борется с проблемой инфекций, локализованных в имплантационных биоматериалах. Безусловно, лучшей антибактериальной защитой является антибактериальная терапия. Однако пероральная антибактериальная терапия иногда малоэффективна, а введение антибиотика в очаг инфекции часто связано с неблагоприятным соотношением эффективности дозирования и токсического действия. Исследование [140] направлено на поиск нового фактора, который может улучшить антибактериальную активность, а также будет обладать низкой токсичностью для клеток человека. Такие факторы обычно внедряются вместе с самим имплантатом и могут быть его составной частью. Работа [140] посвящена гидроксипатитам, замещенным ионами, обладающими антибактериальными свойствами. Рассмотрены материалы, которые уже применяли в регенеративной медицине (например, гидроксипатиты с ионами серебра), а также те, которые находятся только на предварительной стадии исследований и потенциально могут быть использованы в имплантологии или стоматологии.

Инфекция костной ткани является серьезной клинической проблемой связанной с высокой заболеваемостью и значительными затратами в здравоохранении. Терапевтические подходы обычно основаны на системной антибактериальной терапии, несмотря на потенциальные побочные эффекты, связанные с устойчивостью к антибиотикам, персистирующими и условно-патогенными инфекциями, гиперчувствительностью и токсичностью. Совсем недавно стратегии тканевой инженерии, охватывающие локальные системы доставки и антибактериальные биоматериалы, стали многообещающей альтернативой системному лечению. Несмотря на заявленную эффективность в лечении бактериальной инфекции, мало что известно о влиянии этих материалов (конструкций) на процесс заживления кости. Обзор [141] впервые направлен на то, чтобы охарактеризовать эффективность антибактериальных биоматериалов/конструкций тканевой инженерии в процессе заживления инфицированной кости в экспериментальных мо-

делях животных и при микротомографических характеристиках. Систематическая оценка доклинических исследований была проведена в соответствии с рекомендациями систематических обзоров и мета-анализов (The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA), дополненными анализом систематической ошибки и методологической оценкой качества. Сообщается о значительном улучшении заживления инфицированной кости при имплантации антибактериальной конструкции по сравнению с контрольной конструкцией, лишенной антибактериальной активности, особенно в более длительные моменты времени. Кроме того, с точки зрения оценки систематической ошибки в большинстве рассмотренных исследований отмечена неадекватность методологии отчетности, что может привести к нечеткому или высокому риску систематической ошибки и напрямую помешать будущим исследованиям.

Стафилококковые биопленки являются основными причинными факторами незаживающих раневых инфекций. Их алгоритмы лечения рекомендуют использовать местные антисептические средства для противодействия распространению инфекции. Эффективность антисептиков против биопленки оценивают *in vitro* комплексом стандартных количественных и полуколичественных методов. Разработка программного обеспечения для обработки изображений дополнительно позволила получать количественные данные из микроскопических изображений биопленок, окрашенных йодным пропидием и реагентами SYTO-9, отличая мертвые клетки от живых. В работе [142] предложен и апробирован метод оценки воздействия антисептиков на стафилококковые биопленки *in vitro* на основе обработанных изображений биопленок с учетом клинически значимых антисептиков, полигексанида, повидон-йода и гипохлорита. Стандартный количественный метод культивирования был применен для проверки полученных данных из обработанных изображений. Результаты показали значительно более высокую активность полигексанида и повидон-йода, чем гипохлорита, против стафилококковой биопленки. Принимая во внимание тот факт, что результаты исследования эффективности антисептиков против стафилококковой биопленки *in vitro* часто используют для обоснования их применения в больницах и амбулаторных отделениях, нашу работу можно считать важным инструментом для предоставления надежных количественных данных в этом отношении.

Инфекция в области хирургического вмешательства остается проблемой для инфекционного

контроля в больнице, особенно когда речь идет об антисептике кожи в области хирургического вмешательства. В исследовании [143] проведен анализ антимикробной активности *in vivo* антисептика из этанольных сырых экстрактов *P. granatum* и *E. uniflora* в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Для оценки *in vitro* проведено заселение агара и минимальные ингибирующие тесты. В биологическом анализе *in vivo* использовали крыс Wistar и *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) и *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990). Статистический анализ проводили с помощью дисперсионного анализа и кластерного теста Скотта-Кнотта при 5 % вероятности и уровне значимости. В исследованиях *in vitro* спиртовые экстракты *Punica granatum* и *Eugenia uniflora* и их комбинация показали наилучший антимикробный потенциал в отношении *S. epidermidis* и *S. aureus*. В биоанализе *in vivo* против *S. epidermidis* не было выявлено статистически значимой разницы между тестируемым продуктом и образцами, использованными после пяти минут нанесения продукта. Показано, что созданный продукт является альтернативным источником антисептика против *S. epidermidis* по сравнению с хлоргексидин глюконатом. Предлагается провести дальнейшие исследования в различных концентрациях тестируемого продукта, оценивая его эффективность и эксплуатационные расходы.

Как известно, применение антисептиков при уходе за ранами может способствовать быстрому заживлению, предотвращая инфекцию. Однако использование антисептиков может вызвать множество проблем, в том числе проблемы с переносимостью, инактивацию органическими веществами и появление резистентности/перекрестной резистентности к противомикробным препаратам. В работе [144] рассмотрены основные проблемы антисептики с акцентом на повидон-йодный (PVP-I) антисептик. По сравнению с CHG, PHMB и OCT, PVP-I обладал более широким спектром антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий, актинобактерий, бактериальных спор, грибов и вирусов, а также аналогичным и широким спектром активности в отношении грамположительных бактерий. PVP-I также был очень эффективен при уничтожении бактериальных биопленок, что является жизненно важным фактором для ухода за ранами и инфекционного контроля. Несмотря на долгую историю широкого применения, резистентности или перекрестной резистентности к PVP-I не зарегистрировано, в отличие от других антисептиков. Несмотря на предыдущие

заблуждения, было показано, что PVP-I обладает низкими аллергенными свойствами, низкой цитотоксичностью и может способствовать заживлению ран за счет повышенной экспрессии бета-трансформирующего фактора роста. Благодаря лучшему пониманию важности борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам и бактериальным биопленкам при лечении острых и хронических ран, а также лучшему пониманию проблем использования антисептиков, PVP-I остается многообещающим средством для управления антисептикой.

В работе [145] изучены некоторые параметры фармакокинетики фенола как компонента препарата, содержащего антисептик-стимулятор Дорогова 3 фракции (АСД-3) в дозировке 0,5 г/кг, при однократном применении в сыворотке крови 84 крыс-самок массой тела 100–120 г. АСД-3 представляет собой многокомпонентную субстанцию, получаемую путём термической переработки мясокостной массы крупного рогатого скота, которая содержит в своём составе более 120 веществ, в том числе биологически активных. В числе компонентов, содержащихся в достаточной для количественного анализа мере в составе АСД-3, наибольшие концентрации пиррола, фенола, крезола и его производных, и индола. Несмотря на то, что АСД-3 был получен более полувека назад, до настоящего времени сведения о фармакокинетики (ФК) компонентов препарата отсутствуют. Одним из предпочтительных веществ для исследования ФК является фенол, поскольку он является субстанцией и применяется в фармацевтической технологии при изготовлении лекарственных средств. Первой группе животных вводили внутривенно водную эмульсию, а второй — на кожу наносили цинковую пасту, содержащую 5 % АСД-3. После введения эмульсии или аппликации пасты животных выводили из эксперимента через 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 6 и 8 ч с дальнейшим забором крови из брюшной аорты в центрифужные пробирки. Исследование проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Константа скорости элиминации при внутривенном введении равна $0,0968 \text{ ч}^{-1}$, а при накожном нанесении препарата — $0,0581 \text{ ч}^{-1}$. Период полувыведения фенола в первом случае составлял 7,2 ч, а во втором случае — 11,9 ч, а его относительная биодоступность из пасты, содержащей 5 % АСД 3 фракции равна 14,38 % от 5 % эмульсии, введённой в организм крыс внутривенно. Накожное нанесение препарата, содержащего 5 % АСД 3 фракции, обеспечивает в 10 раз меньшее содержание фенола в крови в сравнении с внутривенным введением. Через 15 мин после

накожного нанесения компоненты препарата начинают обнаруживаться в сыворотке крови, достигая своей максимальной концентрации через 1,5 – 2 ч, в дальнейшем постепенно снижаясь.

В работе [146] дается краткий обзор самых последних достижений в области разработки устойчивых полимеров на биологической основе с антимикробными свойствами. Это связано с тем, что одними из основных проблем, с которыми человечество столкнется сегодня и в будущем, являются изменение климата и мультирезистентность бактерий. Поэтому ученые пытаются найти пути решения этих проблем. В попытке систематизировать эти устойчивые противомикробные материалы их классифицировали по основным семействам — полисахариды, белки/полипептиды, сложные полиэфиры и полиуретаны. В обзоре обобщены самые последние антимикробные аспекты этих устойчивых материалов с антимикробными характеристиками с учетом их основных потенциальных применений в биомедицинской области и пищевой промышленности. Кроме того, также описано их использование в других областях, таких как очистка воды и технология нанесения покрытий.

В последние годы борьба с инфекционными заболеваниями становится все более серьезной проблемой. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний и Всемирной организации здравоохранения, микробные инфекции вызывают серьезную озабоченность. Патогенные микроорганизмы в больницах и других медицинских учреждениях влияют на оптимальное функционирование медицинских устройств, хирургических устройств, костных цементов и т. д. Борьба с микробными инфекциями — серьезная проблема здравоохранения, в том числе из-за устойчивости к противомикробным препаратам или множественной лекарственной терапии, стала важной областью исследований в науке и медицине. Антибиотикорезистентность — это явление, при котором микроорганизмы приобретают или врожденно обладают устойчивостью к противомикробным агентам. Использование новые материалы предполагает многообещающую антимикробную стратегию, поскольку они могут убивать или подавлять рост микробов на своей поверхности или в окружающей среде с превосходной эффективностью, низкой токсичностью и минимальными экологическими проблемами. В исследовании [147] основное внимание уделяется классификации противомикробных материалов, требованиям к модификации поверхности и дизайну, их способу действия, оценочным тестам противомикробных препаратов и клиническому статусу.

Микроорганизмы выработали устойчивость к некоторым из наиболее распространенных антибиотиков. Эти микроорганизмы могут самособираются, образуя микробную биопленку. Образование микробной биопленки является неотъемлемым явлением практически на любой поверхности, вызывая бесчисленные побочные эффекты для здоровья человека и окружающей среды. Поэтому было разработано множество научных предложений, основанных на возобновляемых источниках, таких как природные полимеры. Природные полимеры или биополимеры — целлюлоза, хитозан, крахмал, коллаген, желатин, гиалуроновая кислота, альгинаты, фибрин и пектин, — широко распространены в природе. Биополимеры продемонстрировали много интересных свойств, включая биосовместимость и биоразлагаемость. Тем не менее сами по себе эти материалы обычно не обладают противомикробными свойствами (за исключением хитозана). Поэтому в натуральную полимерную матрицу были включены антимикробные агенты, придающие биокомпозиту антимикробные свойства. Биокомпозиты состоят из двух разных материалов (один природного происхождения), изученных как биосовместимые и биоразлагаемые носители антимикробных препаратов. Кроме того, благодаря включению антимикробных агентов биокомпозиты могут ингибировать образование биопленки и размножение бактерий на многих поверхностях. В обзоре [148] описано использование природных полимеров в качестве платформы противомикробных агентов для формирования биокомпозита для устранения или уменьшения образования биопленки на различных поверхностях.

Галлуазит представляет собой трубчатый глинистый наноматериал группы каолина с характерной особенностью — противоположно заряженными внешней и внутренней поверхностями, что позволяет осуществлять его избирательную пространственную модификацию. Природное происхождение и особые свойства галлуазита делают его перспективным материалом для включения в биополимерные композиты с полисахаридами, нуклеиновыми кислотами и белками. Применение композитов галлуазит/биополимер варьируется от доставки лекарств и тканевой инженерии до упаковки пищевых продуктов и создания стабильных катализаторов на основе ферментов. Еще одной важной областью применения комплексов галлуазита с биополимерами являются поверхностные покрытия, устойчивые к образованию микробных биопленок (выработанных сообществ различных микроорганизмов, прикрепленных к биотической

или абиотической поверхности и встроенных во внеклеточный полимерный матрикс). В составе биопленок микроорганизмы защищены от действия антибиотиков, что порождает проблему трудноизлечимых рецидивирующих инфекционных заболеваний. Композиты глина/биополимер могут быть охарактеризованы рядом методов, включая динамическое светорассеяние, термогравиметрический анализ, инфракрасную спектроскопию с преобразованием Фурье, а также ряд методов микроскопии. Однако большинство из вышеперечисленных методов предоставляют общую информацию об объемной пробе. Напротив, сочетание электронной микроскопии с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией позволяет оценить внешний вид и состав биополимерных покрытий на отдельных нанотрубках или распределение нанотрубок в биополимерных матрицах. В обзоре [149] рассмотрены исследования композитов галлуазит/биополимер, а также проблемы и перспективы в этой области.

Устойчивость к антибиотикам серьезная проблема требующая глобальных действий. Критический вопрос заключается в том, достаточно ли новых антибактериальных препаратов обнаруживается и разрабатывается. На сегодняшний день накоплен большой обзорный материал по различным клиническим антибактериальным препаратам, но исчерпывающая информация о глобальных доклинических разработках отсутствует. В обзоре [150] основное внимание уделяется проектам открытия и доклинической разработки, и по состоянию на 1 мая 2019 г. было подано 407 проектов по антибактериальным препаратам от 314 учреждений. Основное внимание уделяется грамотрицательным патогенам, особенно бактериям из списка приоритетных бактерий ВОЗ. Доклиническая разработка характеризуется высоким уровнем разнообразия и интересными научными концепциями: 135 проектов по малым молекулам прямого действия, которые представляют новые классы, новые мишени или новые механизмы действия. Существует также тенденция к использованию нетрадиционных подходов, в том числе разнообразных противовирусных подходов, стратегий модификации микробиома, а также инженерных фагов и пробиотиков. Большое количество патоген-специфических и дополнительных подходов является беспрецедентным в истории антибиотиков. Требуется гораздо больше работы, внимания и финансирования, чтобы новые подходы привели к эффективной антибактериальной терапии для борьбы с устойчивостью к антибактериальным препаратам.

Основные требования к доклиническим испытаниям антибактериальных препаратов представлены в обзоре доклинических антибактериальных препаратов, подготовленном Всемирной организацией здравоохранения [151]. Этот отчет и соответствующая база данных включает 252 разрабатываемых антибактериальных агента, нацеленных на патогены, являющиеся приоритетом ВОЗ — *Mycobacterium tuberculosis* и *Clostridioides difficile*. Во многих частях мира разрабатываются препараты для предотвращения и лечения лекарственно-устойчивых бактериальных инфекций, например, 252 агента разрабатываются 145 отдельными учреждениями для борьбы с приоритетными патогенами ВОЗ — *M. tuberculosis* и *C. difficile*. В обзор включены исследовательские проекты учреждений с широким географическим охватом: Европейский регион — 66 (45,5 %), Американский регион — 51 (35,2 %), регион Западной части Тихого океана — 22 (15,2 %), регион Юго-Восточной Азии — 5 (3,4 %) и в Африканский регион — 1 (0,7 %). Число низкомолекулярных препаратов прямого действия (одиночные агенты) 108 (42,9 %) и нетрадиционных продуктов 90 (35,7 %), среди которых фаги, антивирусные агенты, иммуномодуляторы, микробиом-модифицирующие терапии и потенциаторы и др. 100 (39,7 %) агентов нацелены на один возбудитель, из которых 43 нацелены на *M. tuberculosis*. Почти 1/3 агентов нацелены на синтез клеточной стенки или действуют непосредственно на мембрану. Прогнозируется, что приблизительно 2 – 5 препаратов прямого действия и 1 нетрадиционный продукт могут попасть на рынок в ближайшие 10 лет.

На доклиническом этапе находятся малые и средние предприятия ($n = 104$, 71 % всех учреждения, предоставившие данные). Это первый обзор доклинических исследований и учреждений, который отражает все проекты по разработке лекарств, доступных через общую базу данных. База данных ВОЗ о доклинических исследованиях отражает примерно 84 % (252 из 304) доклинических исследований. Обзор захватил 407 товаров известных брендов, чтобы привести к созданию СТА/IND (заявка на клиническое испытание/исследуемая заявка на новое лекарство), которая обеспечивает прохождение всех этапов исследования. Из этих продуктов, 304 вошли в фазу исследований по оптимизации рисков. В 2017 г. ВОЗ опубликовала перечень приоритетных бактериальных патогенов для руководства исследованиями и разработки новых антибактериальных средств. С тех пор ВОЗ ежегодно проводит учет всех антибактериальных

препаратов, находящихся в клинической разработке по этому списку, чтобы оценить насколько разработка новых препаратов отвечает приоритету из списка возбудителей. Последний обзор подтверждает, что в разработке находится очень мало агентов, нацеленных на критические грамотрицательные бактерии. Более того, только несколько продуктов соответствуют критериям ВОЗ для инновационных новых продуктов, которые, вероятно, преодолеют все этапы внедрения. В 2019 г. ВОЗ провела обзор доклинических разработок для выявления перспективных проектов. Все собранные данные обнародованы и доступны в Глобальной системе ВОЗ по Исследованию и разработке в области здравоохранения. В конечном счете, большая прозрачность прохождения формальных этапов внедрения может привести к более тесному сотрудничеству вокруг потенциально инновационных, но сложных проектов среди сообщества ученых и разработчиков лекарств, а также вызвать больший интерес и возможное финансирование разработки новых лекарств и в, частности, антибактериальных средств. ВОЗ будет продолжать обновлять данные доклинических и клинических испытаний на регулярной основе в Глобальной обсерватории здравоохранения НИОКР.

Медицинские устройства все чаще используются во всем мире для расширения перечня клинических потребностей пациентов. Конструкции биоматериалов и медицинских устройств становятся все более сложными, чтобы соответствовать разнообразным требованиям к производительности и безопасности в естественных условиях. В то время как большинство этих имплантатов удовлетворяют их клинические ожидания в отношении безопасности и эффективности в их конкретных применениях, часть имплантатов вызывает серьезные побочные эффекты со значительными последствиями для здоровья и экономики. Одной из общепризнанных проблем является растущая клиническая проблема инфекций, связанных с имплантатами. Увеличение количества и типов имплантатов, используемых у пациентов, привело к увеличению числа инфекций, связанных с биоматериалом. Исследователи и производители медицинских устройств отреагировали на эту проблему, уделив повышенное внимание инновационным конструкциям устройств, протоколам хирургической имплантации и биоматериалам, чтобы свести к минимуму возможность заражения [152]. Медицинские устройства с претензиями на ограничение микробной адгезии и колонизации с использованием комбинации фармакологических, топологических и материалохимических подходов

были введены в клиническое использование с целью снижения инфекций, связанных с устройством. Многие типы катетеров, стентов, ортопедических устройств, контактных линз, хирургических сеток, шунтов, шовных материалов, заменителей сердечнососудистой системы и многих других категорий устройств обладают антимикробными свойствами. Научные подходы включают использование различных химических составов биоматериалов, которые по своей природе противостоят микробной колонизации или сдерживают активный рост при контакте, модификации поверхности, создают топологию, ограничивающую прикрепление патогенов, медицинские, антисептические или биоактивные покрытия, прямое антимикробное прикрепление к поверхностям или пропитку лекарственными препаратами внутри биоматериала и стратегии продленного высвобождения, которые контролируют высвобождение противомикробного агента из устройства в течение времени после имплантации.

Заключение

В обзоре подробно рассмотрены материалы биомедицинского назначения на основе биополимеров и их композиций для направленного транспорта лекарственных веществ, антисептиков, тканевой инженерии и др. Особое место среди этих материалов занимают полиоксикалканоаты и композиты на их основе, которые благодаря своей биосовместимости, биодegradации, экологичности, находят широкое применение в медицине, а именно, в травматологии, ортопедии, хирургии, стоматологии, урологии, кардиохирургии и др.

Достаточно подробно были рассмотрены вопросы влияния надмолекулярной и молекулярной структуры материалов на способность к биодegradации в окружающей среде и живом организме, окислению, гидролизу, ферментативному гидролизу. Показано преимущество смесей биополимеров для достижения больших скоростей дegradации по сравнению с исходными полимерами. Много исследований посвящено созданию антисептических материалов на основе биополимеров. Продемонстрированы перспективные антисептики на основе металлокомплексов порфиринов в сочетании с биополимерными носителями.

На основании данного обзора научно-исследовательских работ можно сделать вывод о том, что структурная организация полимерного материала или композита определяет уровень межмолекулярных взаимодействий при формировании материала

и тем самым программирует комплекс функциональных свойств и механизм деградации под влиянием агрессивных внешних факторов.

Одним из приложений настоящей обзорной работы явилось создание нового типа антисептических матриц. На основании структурно-динамических подходов подробно рассмотрены биомедицинские материалы на основе ПГА и их композиции с низкомолекулярными биологически активными веществами с целью придания антибактериальных свойств. Использование высоких антибактериальных свойств ряда соединений порфиринов позволило создать новый тип антибактериальных нетканых ультраволокнистых материалов на основе ПГБ, модифицированного комплексами металлов с тетрафенилпорфирином. Новые ультраволокнистые матрицы могут найти широкое применение в биомедицине.

Также серьезное внимание заслуживают вопросы токсичности антибактериальных лекарственных веществ для организма, что находит отражение в процедуре доклинических и клинических испытаний.

Литература/ References

1. Huang H.J., Tsai Y.L., Lin S.H. et al. Smart polymers for cell therapy and precision medicine. *J. Biomed. Sci.*, 2019, v. 26, art. 73, <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0571-4>.
2. Zhang X., Liu X.-Y., Yang H., Chen J.-N., Lin Y., Han S.-Y., Cao Q., Zeng H.-S., Ye J.-W. A polyhydroxyalkanoates-based carrier platform of bioactive substances for therapeutic applications. *Front Bioeng. Biotechnol.*, 2021, v. 9, art. 798724, doi: 10.3389/fbioe.2021.798724.
3. Samrot A.V., Samanvitha S.K., Shobana N., Renitta E.R., Senthilkumar P., Kumar S.S., Abirami S., Dhiva S., Bavanilatha M., Prakash P., Saigeetha S., Shree K.S., Thirumurugan R. The synthesis, characterization and applications of polyhydroxyalkanoates (PHAs) and PHA-based nanoparticles. *Polymers*, 2021, v. 13 (19), art. 3302, doi: 10.3390/polym13193302.
4. Ol'khov A.A., Gorshenev V.N., Staroverova O.V. et al. The morphology of fibrous matrices for medical use from Poly-3-Oxybutyrate obtained by electrospinning. *Polym. Sci. Ser. D*, 2019, v. 12, pp. 58 – 63, <https://doi.org/10.1134/S1995421219010143>.
5. Muñoz-Bonilla A., Echeverria C., Sonseca Á., Arrieta M.P., Fernández-García M. Bio-based polymers with antimicrobial properties towards sustainable development. *Materials*, 2019, v. 12 (4), art. 641, doi:10.3390/ma12040641.
6. Amos-Tautua B.M., Songca S.P., Oluwafemi O.S. Application of porphyrins in antibacterial photodynamic therapy. *Molecules*, 2019, v. 24 (13), art. 2456, <https://doi.org/10.3390/molecules24132456>.
7. Beyene B.B., Mihirteu A.M., Ayana M.T., Yibeltal A.W. Synthesis, characterization and antibacterial activity of metalloporphyrins: Role of central metal ion. *Results in Chemistry*, 2020, v. 2, art. 100073, ISSN 2211-7156, <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2020.100073>.
8. Torres-Martinez José Erick, Cornejo Bravo Manuel José, Serrano Medina Aracely, Pérez González Lizeth Graciela, Villarreal Gómez Jesús Luis. A Summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: Drugs loaded and biopolymers used as matrices. *Current Drug Delivery*, 2018, v. 15 (10), <https://dx.doi.org/10.2174/1567201815666180723114326>.
9. Pires L.R. Electrospun fibers for drug and molecular delivery. In *Woodhead Publishing Series in Biomaterials, Electrofluidodynamic Technologies (EFDTs) for Biomaterials and Medical Devices*, Eds: Vincenzo Guarino, Luigi Ambrosio Woodhead Publishing, 2018, pp. 157 – 177, ISBN 9780081017456, <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101745-6.00009-8>.
10. Luraghi A., Peri F., Moroni L. Electrospinning for drug delivery applications: A review. *Journal of Controlled Release*, 2021, v. 334, pp. 463 – 484, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.03.033>.
11. Rudin A., Choi P. *The elements of polymer science & engineering*. Elsevier Inc.-Academic Press, 2013, 563 p. ISBN978-0-12-382178-2, doi: <https://doi.org/10.1016/C2009-1-64286-6>.
12. Balani K., Verma V., Agarwal A., Narayan R. *Biosurfaces: A materials science and engineering perspective*. The American Ceramic Society, Published by John Wiley & Sons Inc., 2015, pp. 329 – 344.
13. Maitz M.F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*, 2015, v. 1(3), pp. 161 – 176, doi:10.1016/j.bsbt.2015.08.002.
14. Pagliano G., Galletti P., Samori C., Zaghini A., Torri C., Recovery of polyhydroxyalkanoates from single and mixed microbial cultures: a review. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2021, doi.org/10.3389/fbioe.2021.624021.
15. Rajan K.P., Thomas S.P., Gopanna A., Chavali M. Polyhydroxybutyrate (PHB): a standout biopolymer for environmental sustainability. In *Handbook of Ecomaterials*, eds. Martínez L.M.T., Kharisova O.V., Kharisov B.I., Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland, 2017, pp. 1 – 23.
16. Suo Z., Chen J., Hou X., Hu Z., Xing F., Feng L. Growing prospects of DNA nanomaterials in novel biomedical applications. *RSC Adv.* 2019, v. 9 (29), pp. 16479 – 16491.
17. Thakur M.K., Kessler M.R. *Handbook of Composites from Renewable Materials*, John Wiley & Sons, 2017, v. 1, 575 p.
18. Mannina G., Presti D., Montiel-Jarillo G., Suarez-Ojeda M.E., 2019, Bioplastic recovery from wastewater: A new protocol for polyhydroxyalkanoates (PHA) extraction from mixed microbial cultures. *Bioresour. Technol.*, v. 282, pp. 361 – 369.

19. Xue J., Wu T., Dai Y., Xia Y. Electrospinning and electrospun nanofibers: methods, materials, and applications. *Chem. Rev.*, 2019, v. 119 (8), pp. 5298 – 5415.
20. Jimoh S.O., Adefaye K.O., Arowolo L.A., Badmos-Oladapo R.B. Evaluation of chitinolytic enzymes activities during microbial biotransformation of *Archachatina marginata* exoskeleton to chitooligosaccharide. *Novel Research in Microbiology Journal*, 2022, v. 6 (2), pp. 1530 – 1542, doi: 10.21608/nrmj.2022.231601.
21. Steinbüchel A., Valentin H.E. Diversity of bacterial polyhydroxyalkanoic acids, *FEMS Microbiol. Lett.*, 1995, v. 128, pp. 219 – 228.
22. Karan H., Funk C., Grabert M., Oey M., Hankamer B. Green bioplastics as part of a circular bioeconomy, *Trends Plant. Sci.*, 2019, v. 24(3), pp. 237 – 249, doi: 10.1016/j.tplants.2018.11.010.
23. Obulisamy P.K., Mehariya S. Polyhydroxyalkanoates from extremophiles: A review. *Bioresour Technol.*, 2021, v. 325, art. 124653, doi: 10.1016/j.biortech.2020.124653.
24. Santos A.J., Veriano L., Valentina O.D. et al. From obtaining to degradation of PHB: Material properties. Part I. *Ing. cienc.*, 2017, v. 13(26), pp. 269 – 298.
25. Arias D.M., García J., Uggetti E. Production of polymers by cyanobacteria grown in wastewater: Current status, challenges and future perspectives. *New Biotechnol.*, 2020, v. 55, 46 – 57, doi: 10.1016/j.nbt.2019.09.001.
26. Ray S., Kalia V.C. Biomedical applications of polyhydroxyalkanoates. *Indian J. Microbiol.*, 2017, v. 57(3), pp. 261 – 269, doi:10.1007/s12088-017-0651-7.
27. Grassie N., Murray E.J. The thermal degradation of poly(-D-)- β -hydroxybutyric acid: Part I – Identification and quantitative analysis of products. *Polym. Degrad. Stab.*, 1984, v. 6, pp. 47 – 61.
28. Tabassum R., Kant R. Recent trends in surface plasmon resonance-based fiber-optic gas sensors utilizing metal oxides and carbon nanomaterials as functional entities. *Sens. Actuators B Chem.*, 2020, v. 310, art. 127813.
29. Dilkes-Hoffman L.S., Lant P.A., Laycock B., Pratt S. The rate of biodegradation of PHA bioplastics in the marine environment: A meta-study. *Mar Pollut Bull.*, 2019, v.142, pp. 15 – 24, doi: 10.1016/j.marpolbul.2019.03.020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31232288>.
30. Бояндин А.Н., Прудникова С.В., Филипенко М.Л., Храпов Е.А., Васильев А.Д., Волова Т.Г. Биодegradация полигидроксиалканоатов почвенными микробиоценозами различной структуры и выявление микроорганизмов-деструкторов. *Прикладная Биохимия и Микробиология*. 2012, т. 48, № 1, с. 35 – 44.
- Boyandin A.N., Prudnikova S.V., Filipenko M.L., Khrapov E.A., Vasil'ev A.D., Volova T.G. Biodegradation of Polyhydroxyalkanoates by Soil Microbial communities of different structures and detection of PHA degrading microorganisms. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2012, v. 48, no. 1, pp. 28 – 36, doi. 10.1134/S0003683812010024.
31. Shahid S., Razzaq S., Farooq R., Nazli Z.H. Polyhydroxyalkanoates: next generation natural biomolecules and a solution for the world's future economy. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, v. 166, pp. 297 – 321, doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.10.18.
32. Miu D.-M., Eremia M.C., Moscovici M. Polyhydroxyalkanoates (PHAs) as biomaterials in tissue engineering: Production, isolation, characterization. *Materials*, 2022, v. 15, art. 1410, <https://doi.org/10.3390/ma15041410>.
33. Siedlecki C.A. Hemocompatibility of biomaterials for clinical applications blood-biomaterials interactions. Woodhead Publishing, 2018, pp. 457 – 469, doi. org/10.1016/C2014-0-04140-8.
34. Cho J.Y., Lee Park, S., Lee H.J., Kim S.H., Suh M.J., Ham S., Yang Y.H. Polyhydroxyalkanoates (PHAs) degradation by the newly isolated marine *Bacillus* sp. JY14. *Chemosphere*, 2021, v. 283, art. 131172, doi:10.1016/j.chemosphere.2021.13.
35. Doyle V.P.R.L.D. An investigation of the growth of human dermal fibroblasts on poly-L-lactic acid in vitro. *Journal of Materials Science*, 1996, v. 67 (7), pp. 381 – 385.
36. Grigore M.E., Grigorescu R.M., Iancu L., Ion R.M., Zaharia C., Andrei E.R. Methods of synthesis, properties and biomedical applications of polyhydroxyalkanoates: a review. *J. Biomater. Sci.*, 2019, Polymer Edition, v. 30, iss. 9, pp. 695 – 712, doi:10.1080/09205063.2019.1605866.
37. Penkhrue W., Jendrossek D., Khanongnuch C., Pathom-aree W., Aizawa T., Behrens R.L., Lumyong S. Response surface method for polyhydroxybutyrate (PHB) bioplastic accumulation in *Bacillus drentensis* BP17 using pineapple peel. *PLoS One*, 2020, v. 15 (3), e0230443, doi:10.1371/journal.pone.0230443.
38. Olejnik O., Masek A., Zawadzko J. Processability and mechanical properties of thermoplastic polylactide/polyhydroxybutyrate (PLA/PHB) bioblends. *Materials*, 2021, v. 14 (4), art. 898, doi:10.3390/ma14040898.
39. Chen G., Cao L., Cao C., Zhao P., Li F., Xu B., Huang Q. Effective and sustained control of soil-borne plant diseases by biodegradable polyhydroxybutyrate mulch films embedded with fungicide of prothioconazole. *Molecules*, 2021, v. 26(3), art. 762, doi.org/10.3390/molecules.
40. Pankova Y.N., Shchegolikhin A.N., Iordanskii A.L., Zhulkina A.L., Ol'khov A.A., Zaikov G.E. The characterization of novel biodegradable blends based on polyhydroxybutyrate: the role of water transport. *J. Mol. Liq.*, 2010, v. 156(1), pp. 65 – 69.
41. Arrieta M.P., Samper M.D., Aldas M., López J. On the use of PLA-PHB blends for sustainable food packaging applications. *Materials*, 2017, v. 10(9), art. 1008.
42. Pachekoski W.M., Dalmolin C., Agnelli J.A.M. The influence of the industrial processing on the degradation of poly(hydroxybutyrate) — PHB. *Mater. Res.*, 2013, v. 16(2), pp. 237 – 332.
43. Braunegg G., Lefebvre G., Genser K. Polyhydroxyalkanoates, biopolyesters from renewable resources.

- Journal of Biotechnology, 1998, v. 65 (2 – 3), pp. 127–161.
44. Elmowafy E., Abdal-hay A., Skouras A., Tiboni M., Casettari L., Guarino V. Polyhydroxyalkanoate (PHA): applications in drug delivery and tissue engineering. *Expert Rev Med Devices*. 2019, doi:10.1080/17434440.2019.1615439.
 45. Волова Т.Г. Разрушаемые микробные полигидрокси-алканоаты в качестве технического аналога неразрушаемых полиолефинов. *Журнал Сибирского Федерального Университета. Серия: Биология*, 2015, т. 8, № 2, с. 131 – 151.
 - Volova T.G. Degradable polyhydroxyalkanoates of microbial origin as a technical analog of non-degradable polyolefines. *Journal of Siberian Federal University Biology*, 2015, v. 2, pp. 131 – 151, doi: 10.17516/1997-1389-2015-8-2-131-151.
 46. Mehrouya M., Vahabi H., Barletta M., Laheurte P., Langlois V. Additive manufacturing of polyhydroxyalkanoates (PHAs) biopolymers: Materials, printing techniques, and applications. *Mater. Sci. Eng. C*, 2021, v. 127, art. 112216, doi:10.1016/j.msec.2021.112216.
 47. Androsch R., Radusch H.J., Funari S.S. Crystallization, glass transition and morphology of (R)-3-hydroxybutyrate oligomers. *Eur. Polym. J.*, 2017, v. 43, pp. 4961 – 4974.
 48. Cornibert J., Marchessault R.H. Physical properties of poly-3-hydroxybutyrate. Chapter IV. Conformational analysis and crystalline structure. *J. Mol. Biol.*, 1972, v. 71 (3), pp. 735 – 756.
 49. Hoffman J.D., Davis G.T., Lauritzen J.I. The rate of crystallization of linear polymers with chain folding. In: *Treatise on solid state chemistry: Crystalline and Noncrystalline Solids*, 1976, v. 3, pp. 497 – 614.
 50. Yao Di, Hongmei Xia, Yang Jiao, Xiaonan Zhang, Qiang Fang, Fan Li, Shan Chen. Biodegradation of polyhydroxybutyrate by *Pseudomonas* sp.SDY0501 and purification and characterization of polyhydroxybutyrate depolymerase. *Biotech.*, 2019, v. 9 (10), art. 359, doi: 10.1007/s13205-019-1871-9.
 51. Rech C.R., da Silva Brabes K.C., Bagnara de Silva B.E., Bittencourt P.R.S., Koschevic M.T., Serantoni da Silveira T.F., Martines M.A.U., Caon T., Martelli S.M. Biodegradation of eugenol-loaded polyhydroxybutyrate films in different soil types. *Case Studies in Chemical and Environmental Eng.*, 2020, v. 2, art. 100014, <https://doi.org/10.1016/j.csee.2020.100014>.
 52. Martínez-Tobón D.I., Gul M., Elias A.L. et al. Polyhydroxybutyrate (PHB) biodegradation using bacterial strains with demonstrated and predicted PHB depolymerase activity. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2018, v. 102, pp. 8049 – 8067, <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9153-8>.
 53. Gutierrez-Wing M.T., Stevens B.E., Theegala C.S., Negulescu I.I., Rusch K.A. Aerobic biodegradation of polyhydroxybutyrate in compost. *Environmental Engineering Science*, 2011, v. 28, no. 7, pp. 477 – 488, doi: 10.1089/ees.2010.020.
 54. Boey J.Y., Mohamad L., Khok Y.S., Tay G.S., Baidurah S. A Review of the applications and biodegradation of polyhydroxyalkanoates and poly(lactic acid) and its composites. *Polymers*, 2021, v. 13, art. 1544, <https://doi.org/10.3390/polym13101544>.
 55. Baidurah S., Kubo Y., Ishida Y., Yamane T. Direct determination of poly(3-hydroxybutyrate) accumulated in bacteria by thermally assisted hydrolysis and methylation-gas chromatography in the presence of organic alkali. *Pure Appl. Chem.*, 2018, v. 90, pp. 1011 – 1017.
 56. Chaijamrus S., Udpuay N. Production and characterization of polyhydroxybutyrate from molasses and corn steep liquor produced by *Bacillus megaterium* ATCC 6748. *CIGR J.*, 2008, v. 10, pp. 1–12.
 57. Bhagowati P., Pradhan S., Dash H.R., Das S. Production, optimization and characterization of polyhydroxybutyrate, a biodegradable plastic by *Bacillus* spp. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2015, v. 79, pp. 1454 – 1463.
 58. Ong S.Y., Kho H.P., Riedel S.L., Kim S.W., Gan C.Y., Taylor T.D., Sudesh K. An integrative study on biologically recovered polyhydroxyalkanoates (PHAs) and simultaneous assessment of gut microbiome in yellow mealworm. *J. Biotechnol.*, 2018, v. 265, pp. 31 – 39.
 59. Payen J., Vroman P., Lewandowski M., Perwuelz A., Calle'-Chazelet S., Thomas D. Influence of fiber diameter, fiber combinations and solid volume fraction on air filtration properties in nonwovens. *Text. Res. J.*, 2012, v. 82(19), pp. 1948 – 1959.
 60. Çelik H.İ. Determination of air permeability property of air-laid nonwoven fabrics using regression analyses. *Period. Eng. Nat. Sci.*, 2017, v. 5 (2), pp. 210 – 216.
 61. Merrick J.M., Steger R., Dombroski D. Hydrolysis of native poly(hydroxybutyrate) granules (PHB), crystalline PHB, and artificial amorphous PHB granules by intracellular and extracellular depolymerases. *Int. J. Biol. Macromol.*, 1999, v. 25 (1 – 3), pp. 129 – 134, doi: 10.1016/s0141-8130(99)00026-4.
 62. Sznajder A, Jendrossek D. Biochemical characterization of a new type of intracellular PHB depolymerase from *Rhodospirillum rubrum* with high hydrolytic activity on native PHB granules. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2011, v. 89 (5), pp. 1487 – 1495, doi: 10.1007/s00253-011-3096-7.
 63. Kučera F., Petruš J., Jančář J. The structure-hydrolysis relationship of poly(3-hydroxybutyrate). *Polymer Testing*, 2019, v. 80, art. 106095, <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.106095>.
 64. Luraghi A., Peri F., Moroni L. Electrospinning for drug delivery applications: A review. *Journal of Controlled Release*, 2021, v. 334, pp. 463 – 484. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.03.033.
 65. Petruyte S. Advanced textile materials and biopolymers in wound management. *Dan. Med. Bull.*, 2008, v. 55(1), pp. 72 – 77.
 66. Guo Y., Thérien-Aubin H. Nanofibrous photocatalytic membranes based on tailored anisotropic gold/ceria

- nanoparticles. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, v. 13, pp. 37578 – 37588, doi:10.1021/acsami.1c11954.
67. Zhijiang C., Cong Z., Jie G., Qing Z., Kongyin Z. Electrospun carboxyl multi-walled carbon nanotubes grafted polyhydroxybutyrate composite nanofibers membrane scaffolds: Preparation, characterization and cytocompatibility. *Mater. Sci. Eng. C*, 2018, v. 82, pp. 29 – 40, doi:10.1016/j.msec.2017.08.005.
 68. Jun Z., Aigner A., Czubyko F., Kissel T., Wendorff J.H., Greiner A. Poly (vinyl alcohol) nanofibers by electrospinning as a protein delivery system and retardation of enzyme release by additional polymer coatings. *Biomacromolecules*, 2005, v. 6, pp. 1484 – 1488.
 69. Zhang C., Li Y., Wang P., Zhang H. Electrospinning of nanofibers: Potentials and perspectives for active food packaging. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 2020, v. 19 (2), pp. 479 – 502, doi:10.1111/1541-4337.12536.
 70. Joung K., Bae J.W., Park K.D. Controlled release of heparin-binding growth factors using heparin-containing particulate systems for tissue regeneration. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2008, v. 5, pp. 1173 – 1184.
 71. Ru C.H., Wang F.L., Pang M., Sun L., Chen R., Sun Yu. Suspended, shrinkage-free, electrospun PLGA nanofibrous scaffold for skin tissue engineering. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, v. 7, pp. 10872 – 10877.
 72. Bacakova L., Pajorova J., Zikmundova M., Filova E., Mikes P., Jencova V., Kuzelova-Kostakova E. Nanofibrous scaffolds for skin tissue engineering and wound healing based on nature-derived polymers. *Current and Future Aspects of Nanomedicine*. Sinica, A, 2020. doi: 10.5772/intechopen.88602.
 73. Xu X., Yang Q., Wang Y., Yu H., Chen X., Jing X. Biodegradable electrospun poly(l-lactide) fibers containing antibacterial Ag nanoparticles. *Eur. Polym. J.*, 2006, v. 42(9), pp. 2081 – 2087.
 74. Perveen K., Masood F., Hameed A. Preparation, characterization and evaluation of antibacterial properties of epirubicin loaded PHB and PHBV nanoparticles. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, v. 144, pp. 259 – 266, doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.12.049, PMID: 31821825.
 75. Tiwari A., Chaturvedi A. Antimicrobial coatings—technology advancement or scientific myth. *Handbook of Antimicrobial Coatings*, 2018, Elsevier Inc., 582 p.
 76. Pourpirali R., Mahmoudnezhad A., Oroojalian F., Zarghami N., Pilehvar Y. Prolonged proliferation and delayed senescence of the adipose-derived stem cells grown on the electrospun composite nanofiber co-encapsulated with TiO₂ nanoparticles and metformin-loaded mesoporous silica nanoparticles. *Int. J. Pharm.* 2021, v. 604, art. 120733, doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120733.
 77. Kim J.K., Ahn H. Fabrication and characterization of polystyrene/gold nanoparticle composite nanofibers. *Macromol. Res.*, 2008, v. 16 (2), pp. 163 – 168.
 78. Patel S., Konar M., Sahoo H.K., Hota G. Surface functionalization of electrospun PAN nanofibers with ZnO-Ag heterostructure nanoparticles: Synthesis and antibacterial study. *Nanotechnology*, 2019, v. 30, no. 20, doi:10.1088/1361-6528/ab045d.
 79. Kim E.S., Kim S.H., Lee C.H. Electrospinning of polylactide fibers containing Ag nanoparticles. *Macromol Res.*, 2010, v. 18 (3), pp. 215 – 221.
 80. Fotia A., Malara A., Paone E., Bonaccorsi L., Frontera P., Serrano G., Caneschi A. Self standing mats of blended polyaniline produced by electrospinning. *Nanomaterials*, 2021, v. 11, art. 1269, doi.org/10.3390/nano11051269.
 81. Sun Z., Liao T., Kou L. Strategies for designing metal oxide nanostructures. *Sci. China Mater.*, 2016, v. 60 (1), pp. 1 – 24.
 82. Döpke C., Grothe T., Steblinski P., Klöcker M., Sabantina L., Kosmalka D., Ehrmann A. Magnetic nanofiber mats for data storage and transfer. *Nanomaterials*, 2019, v. 9 (1), art. 92, doi:10.3390/nano9010092.
 83. Muñoz-Bonilla A., Cerrada M., Fernández-García M., Kubacka A., Ferrer M., Fernández-García M. Biodegradable polycaprolactone-titania nanocomposites: preparation, characterization and antimicrobial properties. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, v. 14(5), pp. 9249 – 9266.
 84. Debashis P., Tseng T-Y. One-dimensional ZnO nanostructures: fabrication, optoelectronic properties, and device applications. *J Mater Sci.*, 2013, v. 48, pp. 6849 – 6877.
 85. Zhong Y., Deng C., He Y., Song G., Exploring a monothiolated β -cyclodextrin as the template to synthesize copper nanoclusters with exceptionally increased peroxidase-like activity. *Microchimica Acta*, 2016, v. 183 (10), pp. 2823 – 2830.
 86. Ozawa H., Machmudah S., Wahyudiono Kanda H., Goto M. Electrospinning of poly(vinyl pyrrolidone) fibers containing metal oxide nanoparticles under dense CO₂. *Res. Chem. Intermed.*, 2018, v. 44, art. 2215.
 87. Sangmanee M., Maensiri S. Nanostructures and magnetic properties of cobalt ferrite (CoFe₂O₄) fabricated by electrospinning. *S. Appl. Phys. A*, 2009, v. 97, art. 167.
 88. Buzea, C., Pacheco I.I., Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, 2007, v. 2(4), MR17 – 71, doi: 10.1116/1.2815690.
 89. Campbell C.D., Hird M., Lumsdon D.G., Meeussen J.C.L. The effect of EDTA and fulvic acid on Cd, Zn, and Cu toxicity to a bioluminescent construct (pUCD607) of *Escherichia coli*. *Chemosphere*, 2000, v. 40, pp. 319 – 325.
 90. Ferdous Z., Nemmar A. Health impact of silver nanoparticles: a review of the biodistribution and toxicity following various routes of exposure. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, v. 21(7), art. 2375. Published 2020 Mar 30, doi:10.3390/ijms21072375.
 91. Allsopp M., Walters A., Santino D. Nanotechnologies and nanomaterials in electrical and electronic goods: A review of uses and health concerns. *Greenpeace research laboratories*, 2007, 22 p. https://www.greenpeace.to/publications/nanotech_in_electronics_2007.pdf.

92. Stensberg M.C., Wei Q., McLamore E.S., Porterfield D.M., Wei A., Sepúlveda M.S. Toxicological studies on silver nanoparticles: challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging. *Nanomedicine* (London, England), 2011, v. 6(5), pp. 879 – 898, <https://doi.org/10.2217/nmm.11.78>.
93. Huang C., Soenen S.J., Rejman J., Lucas B., Braeckmans K., Demeester J., De Smedt S.C. Stimuli-responsive electrospun fibers and their applications. *Chem. Soc. Rev.*, 2011, v. 40(5), art. 2417.
94. Aguirre-Chagala Y.E., Altuzar V., León-Sarabia E., Tinoco-Magaña J.C., Yañez-Limón J.M., Mendoza-Barrera C. Physicochemical properties of polycaprolactone/collagen/elastin nanofibers fabricated by electrospinning. *Mater. Sci. Eng. C*, 2017, v. 76, pp. 897 – 907, doi:10.1016/j.msec.2017.03.118.
95. Pang L., Ming J., Pan F., Ning X. fabrication of silk fibroin fluorescent nanofibers via electrospinning. *Polymers*, 2019, v. 11 (6), art. 986 doi:10.3390/polym11060986.
96. Zhan J., Morsi Y., El-Hamshary H., Al-Deyab S.S., Mo X. Preparation and characterization of electrospun-in-situ cross-linked gelatin-graphite oxide nanofibers. *J. Biomater. Sci. Polym.* 2016, v. 27 (5), pp. 385 – 402, doi:10.1080/09205063.2015.1133156.
97. Al-Enizi A., Zagho M., Elzatahry A. Polymer-based electrospun nanofibers for biomedical applications. *Nanomaterials*, 2018, v. 8 (4), art. 259, doi:10.3390/nano8040259.
98. Severyukhina A.N., Petrova N.V., Smuda K., Terentyuk G.S., Klebtsov B.N., Georgieva R., Gorin D.A. Photosensitizer-loaded electrospun chitosan-based scaffolds for photodynamic therapy and tissue engineering. *Colloids Surf. B*, 2016, v. 144, pp. 57 – 64.
99. George L., Hiltunen A., Santala V., Efimov A. Photo-antimicrobial efficacy of zinc complexes of porphyrin and phthalocyanine activated by inexpensive consumer LED lamp. *J. Inorg. Biochem.*, 2018, v. 183, pp. 94 – 100.
100. Green D.P., Limjunyawong N., Gour N., Pundir P., Dong X. A mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain. *Neuron*, 2019, v. 101 (3), pp. 412 – 420, doi:10.1016/j.neuron.2019.01.012.
101. Arenbergerova M., Arenberger P., Bednar M., Kubat P., Mosinger J. Light-activated nanofibre textiles exert antibacterial effects in the setting of chronic wound healing. *Exp. Dermatol.*, 2012, v. 21 (8), pp. 619 – 624.
102. Poulos T.L. Heme enzyme structure and function. *Chem. Rev.*, 2014, v. 114 (7), pp. 3919 – 3962.
103. Shah E.V., Kumar, V., Sharma B.K., Rajput K., Chaudhary V.P., Roy D.R. Co-Tetraphenylporphyrin (co-TPP) in TM-TPP (TM=Fe, Co, Ni, Cu, and Zn) series: a new optical material under DFT. *J. Mol. Model.*, 2018, v. 24 (9), art. 239.
104. Chang Y., Kim H., Kahng S., Kim Y. Axial coordination and electronic structure of diatomic NO, CO, and O₂ molecules adsorbed onto co-tetraphenylporphyrin on Au(111), Ag(111), and Cu(111): a density-functional theory study. *Dalton Trans.*, 2016, v. 45, pp. 16673 – 16681.
105. Oppeneer P.M., Panchmatia P.M., Sanyal B., Eriksson O., Ali M.E. Nature of the magnetic interaction between Fe-porphyrin molecules and ferromagnetic surfaces. *Prog. Surf. Sci.*, 2009, v. 84, pp. 18 – 24.
106. Poulos T.L. Heme enzyme structure and function. *Chem. Rev.*, 2014, v. 114 (7), pp. 3919 – 3962.
107. Clavian L.M., Anil Kumar K.V., Narayana Rao D., Shihab N.K., Sanjeev G., Rajesh Kumar P. Influence of structural and morphological features of zinc (II)-tetraphenylporphyrin thin film on its third order optical nonlinearity at pico and nano second regimes. *Journal of Luminescence*, 2022, v. 246, art. no. 118835. DOI:10.1016/j.jlum.2022.118835
108. Chang M.H., Chang Y.H., Kim N.-Y., Kim H., Lee S.-H., Choi M.-S., Kim Y.-H., Kahng S.-J. Tuning and sensing spin interactions in Co-porphyrin/Au with NH₃ and NO₂ binding. *Phys. Rev. B* 2019. B 100, 245406. doi.org/10.1103/PhysRevB.100.245406.
109. Gottfried J. M. Surface chemistry of porphyrins and phthalocyanines. *Surface Science Reports*, 2015, v. 70, iss. 3, pp. 259 – 379. Doi.org/10.1016/j.surfrep.2015.04.001
110. Ol'khov A.A., Lobanov A.V., Bychkova A.V., Kosenko R.Yu., Markin V.S., Filatova A.G., Ovchinnikov V.A., Iordanskii A. L. Quantitation of iron (III) ions complexed by tetraphenylporphyrin and its effect on the structure of ultrafine poly(3-hydroxybutyrate) fibers. *Inorganic Materials: Applied Research*, 2020, v. 11, no. 4, pp. 886 – 892, doi: 10.1134/S2075113320040309.
111. Shi Y., Zhang F., Linhardt R.J. Porphyrin-based compounds and their applications in materials and medicine. *Dyes and Pigments*, 2021, v. 188, art. 109136, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109136>.
112. Lobanov A.V., Golubeva E.N., Mel'nikov M.Ya. Photochemical synthesis and interconversions of novel organocopper (II) complexes in low-temperature matrices: an EPR study. *Mendeleev Communications*, 2010, v. 20, no. 6, pp. 343 – 345.
113. Bonartsev A.P., Ol'khov A.A., Khan O.I., Kucherenko E.L., Filatova A.G., Zernova Y.N., Iordanskii A.L. Matrices for tissue engineering based on ultrafine fibers and microparticles of poly(hydroxybutyrate). *Inorganic Materials: Applied Research*, 2021, v. 12, no. 4, pp. 974 – 979, <https://doi.org/10.1134/S2075113321040080>.
114. Karpova S.G., Chumakova N.A., Lobanov A.V., Olkhov A.A., Vetcher A.A., Iordanskii A.L. Evaluation and characterization of ultrathin poly(3-hydroxybutyrate) fibers loaded with tetraphenylporphyrin and its complexes with Fe(III) and Sn(IV). *Polymers*, 2022, v. 14, art. 610, <https://doi.org/10.3390/polym14030610>.
115. Ol'khov A.A., Tyubaeva P.M., Zernova Yu.N., Kurnosov A.S., Karpova S.G., Iordanskii A.L. Structure and properties of biopolymeric fibrous materials based on polyhydroxybutyrate–metalloporphyrin complexes.

- Russian Journal of General Chemistry, 2021, v. 91, no. 3, pp. 546 – 553.
116. Ольхов А.А., Лобанов А.В., Карпова С.Г., Бычкова А.В., Артюх А.А., Голощачов А.Н., Иорданский А.Л. Влияние добавления тетрафенилпорфиринового комплекса железа(III) на структуру волокон поли(3-гидроксибутирата), полученных методом электроформования. Журнал прикладной химии, 2019, т. 92, № 4, с. 465 – 477.
 - Ol'khov A.A., Lobanov A.V., Karpova S.G., Bychkova A.V., Artyukh A.A., Goloshchapov A.N., Iordanskii A.L. Effect of the Addition of Iron(III) Tetraphenylporphyrin Complex on the Structure of Poly(3-hydroxybutyrate) Fibers Prepared by Electrospinning. Russian Journal of Applied Chemistry, 2019, v. 92, no. 4, pp. 505 – 516. DOI: 10.1134/S1070427219040062.
 117. Tyubaeva P., Varyan I., Krivandin A., Shatalova O., Karpova S., Lobanov A., Olkhov A., Popov A. The comparison of advanced electrospun materials based on poly(-3-hydroxybutyrate) with natural and synthetic additives. J. Funct. Biomater., 2022, v. 13, art. 23, <https://doi.org/10.3390/jfb13010023>.
 118. Tyubaeva P., Varyan I., Lobanov A., Olkhov A., Popov A. Effect of the hemin molecular complexes on the structure and properties of the composite electrospun materials based on poly(3-hydroxybutyrate). Polymers, 2021, v. 13, iss. 22, art. 4024, <https://doi.org/10.3390/polym13224024>.
 119. Fatima S.A., Jurair H., Abbas Q., Arshalooz J.R. Paediatric porphyria and human hemin: a treatment challenge in a lower middle income country. BMJ Case Reports CP 2020;13:e232236.
 120. Боярский М.Д., Тарасов Ю.В., Филиппов Ю.И., Сачивкина Н.П., Станишевский Я.М. Доклинические исследования гемосовместимости имплантируемых медицинских изделий: обзор литературы и результаты собственных разработок. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2017, т. 1, с. 168 – 176.
 - Boyarsky M.D., Tarasov Yu.V., Filippov Yu.I., Sachivkina N.P., Stanishevsky Ya.M. Doklinicheskie issledovaniya gemosovmestimosti implantiruemih medicinskih izdelii: obzor literatury i rezultaty sobstvennyh razrabotok. [Preclinical studies of hemocompatibility of implantable medical devices: literature review and results of own developments]. Development and registration of medicines [Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv], 2017, v. 1, pp. 168 – 176, (in Russ.).
 121. ОСТ ISO 10993-4-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью.
 - ОСТ ISO 10993-4-2011. Izdeliya medicinskie. Ocenka biologicheskogo deistviya medicinskih izdelii. Chast' 4. Issledovaniya izdelii, vzaimodeistvuyushchih s krov'yu [OST ISO 10993-4-2011. Medical products. Assessment of the biological effect of medical devices. Part 4. Studies of products interacting with blood, (in Russ.).
 122. Jordan M., Mueller M., Kortlepel R., Glasmacher B. Modified chandler loop system for dynamic hemocompatibility testing of vascular implants. 48th DGBMT Annual Conference Biomedizinische Technik, 2014, pp. 28 – 30.
 123. Oeveren V., Tielliu I., de Hart J. Comparison of modified chandler, roller pump, and ball valve circulation models for in vitro testing in high blood flow conditions: Application in thrombogenicity testing of different materials for vascular applications. International Journal of Biomaterials, 2012, no. 1, pp. 1 – 7.
 124. Slee J., Alferiev I., Levy R., Stachelek S. The use of the ex vivo chandler loop apparatus to assess the biocompatibility of modified polymeric blood conduits. Journal of Visualized Experiments, 2014, v. 90.
 125. Boodram S., Evans E. Use of leukocyte-depleting filters during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A review. The Journal of Extra-corporeal Technology, 2008, v. 40 (1), pp. 27 – 42.
 126. Erlenkötter A., Endres P., Nederlof B. et al. Score model for the evaluation of dialysis membrane hemocompatibility. Artif. Organs., 2008, no. 32(12), pp. 962 – 969.
 127. Васильев А.Н., Ниязов Р.Р., Гавришина Е.В., Драницына М.А., Куличев Д.А. Проблемы планирования и проведения доклинических исследований в Российской Федерации. Ремедиум, 2017, № 9, doi: <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>.
 - Vasiliev A.N., Niyazov R.R., Gavrishina E.V., Dranitsyna M.A., Kulichev D.A. Problemy planirovaniya i provedeniya doklinicheskikh issledovaniy v rossiiskoi federacii [Problems of planning and conducting preclinical research in the Russian Federation], Remedium, 2017, no. 9, <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>.
 128. Denny K.H., Stewart C.W. Acute, subacute, and chronic general toxicity testing for preclinical drug development. A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development. Ed. Ali Said Faqi. London, Academic Press, 2017, pp. 109 – 127.
 129. European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1), 2017.
 130. Boersen N., Lee Th., Hui H-W. Development of preclinical formulations for toxicology studies. A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development. Ed. Ali Said Faqi. London, Academic Press, 2013, pp. 69 – 86.
 131. Colerangle J.B. Preclinical development of non-oncogenic drugs (small and large molecules). A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development. Ed. Ali Said Faqi. London, Academic Press, 2013, pp. 517 – 542.
 132. York M.J. Clinical pathology. A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development.

- Ed. Ali Said Faqi. London, Academic Press, 2013, pp. 167 – 212.
133. Abdi M.M. Best practice in toxicological pathology. A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development. Ed. Ali Said Faqi. London, Academic Press, 2017, pp. 375 – 406.
 134. Присакарь В.И., Бурачева С.А., Гидирим Г.П., Присэкару И.В., Цапков В.И. Результаты доклинических и клинических исследований нового антисептика. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2011, том 16, № 5, с. 22 – 26, doi: <https://doi.org/10.17816/EID40562>.
 - Priskar V.I., Buracheva S.A., Gidirim G.P., Priskaru I.V., Tsapkov V.I. Resultaty doklinicheskikh i klinicheskikh issledovaniy novogo antiseptika [Results of preclinical and clinical studies of a new antiseptic]. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases], 2011, v. 16, no. 5, pp. 22 – 26, doi: <https://doi.org/10.17816/EID40562>.
 135. Fiore M., Bruschi A., Giannini C., Morante L., Rondinella C., Filippini M., Sambri A., De Paolis M. Is silver the new gold? A systematic review of the preclinical evidence of its use in bone substitutes as antiseptic. Antibiotics (Basel). 2022, Jul 24, v. 11(8), art. 995, doi: [10.3390/antibiotics11080995](https://doi.org/10.3390/antibiotics11080995).
 136. Norman G., Christie J., Liu Z. et al. Antiseptics for burns. Cochrane Database Syst Rev., 2017 Jul 12, v. 7 (7), CD011821, doi: [10.1002/14651858.CD011821.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011821.pub2).
 137. van Hengel I.A.J., Putra N.E., Tierolf M.W.A.M., Minneboo M., Fluit A.C., Fratila-Apachitei L.E., Apachitei I., Zadpoor A.A. Biofunctionalization of selective laser melted porous titanium using silver and zinc nanoparticles to prevent infections by antibiotic-resistant bacteria. Acta Biomater., 2020 Apr 15, v. 107, pp. 325 – 337, doi: [10.1016/j.actbio.2020.02.044](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.02.044).
 138. Källicke T., Schierholz J., Schlegel U., Frangen T.M., Köller M., Printzen G., Seybold D., Klöckner S., Muhr G., Arens S. Effect on infection resistance of a local antiseptic and antibiotic coating on osteosynthesis implants: an in vitro and in vivo study. J. Orthop. Res., 2006, v. 24 (8), pp. 1622 – 1640, doi: [10.1002/jor.20193](https://doi.org/10.1002/jor.20193).
 139. Pajor K., Michalicha A., Belcarz A., Pajchel L., Zgadźaj A., Wojas F., Kolmas J. Antibacterial and cytotoxicity evaluation of new hydroxyapatite-based granules containing silver or gallium ions with potential use as bone substitutes. Int. J. Mol. Sci., 2022, Jun 26, v. 23 (13), art. 7102, doi: [10.3390/ijms23137102](https://doi.org/10.3390/ijms23137102).
 140. Kolmas J., Groszyk E., Kwiatkowska-Różycka D. Substituted hydroxyapatites with antibacterial properties. Biomed. Res. Int., 2014, art. 178123, doi: [10.1155/2014/178123](https://doi.org/10.1155/2014/178123).
 141. Mariano L.C., Fernandes M.H.R., Gomes P.S. Antimicrobial biomaterials for the healing of infected bone tissue: a systematic review of microtomographic data on experimental animal models. J. Funct. Biomater., 2022, v. 13 (4), art. 193, doi: [10.3390/jfb13040193](https://doi.org/10.3390/jfb13040193).
 142. Krasowski G., Migdał P., Woroszyło M. et al. The assessment of activity of antiseptic agents against biofilm of staphylococcus aureus measured with the use of processed microscopic images. Int. J. Mol. Sci., 2022, v. 23, art. 13524, <https://doi.org/10.3390/ijms232113524>.
 143. Bernardo T.H.L., Santos Veríssimo R.C.S., Alvino V., Araujo M.G.S., Pires dos Santos R.F.E., Viana M.D.M., de Assis Bastos M.L., Alexandre-Moreira M.S., de Araújo-Júnior J.X. Antimicrobial analysis of an antiseptic made from ethanol crude extracts of p. granatum and e. uniflora in wistar rats against staphylococcus aureus and staphylococcus epidermidis. The Scientific World J., 2015, v. 2015, art. ID 751791, 7 p., <https://doi.org/10.1155/2015/751791>.
 144. Barreto R., Barrois B., Lambert J., Malhotra-Kumar S., Santos-Fernandes V., Monstrey S. Addressing the challenges in antisepsis: focus on povidone iodine // Int. J. of Antimicrobial Agents, 2020, v. 56, iss. 3, art. 106064, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106064>.
 145. Ноздрин В.И., Пьявченко Г.А., Иванова М.Е., Гузев К.С., Кузнецов С.Л. Изучение некоторых параметров фармакокинетики фенола, входящего в состав пасты с антисептиком-стимулятором Дорогова 3 фракции. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019, v. 8 (3), pp. 57 – 61, <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-57-61>.
 - Nozdrin V.I., Piavchenko G.A., Ivanova M.E., Guzev K.S., Kuznetsov S.L. Izuchenie nekotorykh parametrov farmakokinetiki fenola, vkhodyaschego v sostav pasty s antiseptikom-stimulyatorom Dorogova 3 frakcii [The study of some parameters of the pharmacokinetics of phenol, which is part of the paste with the antiseptic stimulant Dorogova 3 fraction]. Razrabotka i registraciya lekarstvennykh sredstv [Development and registration of medicines], 2019, v. 8 (3), pp. 57 – 61, <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-57-61>.
 146. Muñoz-Bonilla A., Echeverria C., Sonseca Á., Arrieta M.P., Fernández-García M. Bio-based polymers with antimicrobial properties towards sustainable development. Materials (Basel), 2019, Feb 20, v. 12 (4), art. 641, doi: [10.3390/ma12040641](https://doi.org/10.3390/ma12040641). PMID, 30791651, PMID: PMC6416599.
 147. Mahira S., Jain A., Khan W., Domb A.J. Chapter 1: Antimicrobial materials — an overview. In book: Antimicrobial Materials for Biomedical Applications 2019, pp. 1 – 37, doi: [10.1039/9781788012638-00001](https://doi.org/10.1039/9781788012638-00001).
 148. Bustamante-Torres M., Arcentales-Vera B., Estrella-Nuñez J., Yáñez-Vega H., Bucio E. Antimicrobial activity of composites-based on biopolymers. Macromol., 2022, v. 2, pp. 258 – 283, <https://doi.org/10.3390/macromol2030018>.
 149. Cherednichenko K., Kopitsyn D., Batasheva S., Fakhruddin R. Probing antimicrobial halloysite/biopolymer composites with electron microscopy: advantages and limitations. Polymers, 2021, v. 13, art. 3510, <https://doi.org/10.3390/polym13203510>.
 150. Theuretzbacher U., Outtersson K., Engel A. et al. The global preclinical antibacterial pipeline. Nat. Rev

- Microbiol., 2020, v. 18, pp. 275 – 285, <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0288-0>.
151. Antibacterial agents in preclinical development: an open access database. Geneva: World Health Organization, 2019, WHO/EMP/IAU/2019.12. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
152. Brooks B.D., Brooks A.E., Grainger D.W. Antimicrobial Medical Devices in Preclinical Development and Clinical Use. In: Moriarty T., Zaat S., Busscher H. (eds) Biomaterials Associated Infection. 2013, Springer, New York, https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1031-7_13.

*Статья поступила в редакцию — 03.08.2022 г.
после доработки — 23.01.2023 г.
принята к публикации — 24.01.2023 г.*

Тюбаева Полина Михайловна — Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова (117997 Москва, Стремянный пер. 36), кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник; Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (Москва, ул. Косыгина, 4), младший научный сотрудник, специалист в области физики и химии полимеров и полимерных композитов, биополимерных материалов медицинского назначения. E-mail: polina-tyubaeva@yandex.ru.

Попов Анатолий Анатольевич — Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (Москва, ул. Косыгина, 4), доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией; Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова (117997 Москва, Стремянный пер. 36), заведующий кафедрой, специалист в области физики и химии полимеров и полимерных композитов, биоразлагаемых полимерных материалов. E-mail: anatoly.porov@mail.ru.

Ольхов Анатолий Александрович — Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова (117997 Москва, Стремянный пер. 36), кандидат технических наук, доцент; Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (Москва 119991, ул. Косыгина, 4), ведущий научный сотрудник, специалист в области физики и технологии полимеров и полимерных композитов, биополимерных композитов медицинского назначения. E-mail: aolkhov72@yandex.ru.

Traditional and new approaches to the creation of biomedical materials based on polyhydroxyalkanoates with antimicrobial activity

P. M. Tyubaeva, A. A. Popov, A. A. Olkhov

This thematic review considers the principles of creating biomedical materials based on biopolymers and their compositions for various medical needs. The direction of creating materials with antimicrobial activity is especially emphasized using the example of polyhydroxyalkanoates. These biopolymers and composites based on them occupy leading positions in the production of medical devices. Polyhydroxyalkanoates as a class of biopolymers, as well as polyhydroxybutyrate, the most suitable representative of this class for biomedical products, were analyzed from the point of view of increasing resistance to microorganisms. Progress in this direction has been reported in recent years. The influence of the supramolecular and molecular structure of materials on the ability to biodegrade in the environment and in a living organism is considered in sufficient detail. The advantage of mixtures of biopolymers for achieving high degradation rates compared to the original polymers was noted. Promising antiseptics based on porphyrin metal complexes in combination with biopolymer nonwoven fibrous matrices have been demonstrated. Features of preclinical tests of antiseptic materials are considered. Based on this review of research papers, it can be concluded that the structural organization of a polymeric material or composite determines the level of intermolecular interactions during the formation of the material and thereby programs the complex of functional properties and the degradation mechanism under the influence of aggressive external factors.

Keywords: polyhydroxyalkanoates, poly-3-hydroxybutyrate, antimicrobial, microbial resistance, porphyrin metal complexes.

***Tyubaeva Polina** — Plekhanov Russian University of Economics (117997 Moscow, Stremyanny lane, 36), PhD (Chem), leading researcher; Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences (Moscow 119991, Kosygina st., 4), junior researcher, specialist in the field of physics and chemistry of polymers and polymer composites, biopolymer materials for medical purposes. E-mail: polina-tyubaeva@yandex.ru.*

***Popov Anatoly** — Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences (Moscow 119991, Kosygina st., 4), Dr Sci (Chem), professor, head of laboratory; Plekhanov Russian University of Economics (117997 Moscow, Stremyanny lane, 36), head of department, specialist in the field of physics and chemistry of polymers and polymer composites, biodegradable polymer materials. E-mail: anatoly.popov@mail.ru.*

***Olkhov Anatoly** — Plekhanov Russian University of Economics (117997 Moscow, Stremyanny lane, 36), PhD (Eng), associate professor; Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences (Moscow, st. Kosygina, 4), leading researcher, specialist in the field of physics and technology of polymers and polymer composites, biopolymer composites for medical purposes. E-mail: aolkhov72@yandex.ru.*