

# W POSZUKIWANIU BIOMATERIAŁU IDEALNEGO

dr inż. Agata Humelt, Bowil Biotech Sp. z o.o.

Utrata funkcji narządu wywołana urazem, wadą wrodzoną, resekcją lub chorobą często grozi śmiercią organizmu. Z tego powodu nieustannie poszukiwane są nowe sposoby leczenia i regeneracji uszkodzonych tkanek i narządów.



Rosnące zapotrzebowanie na organy do przeszczepu, spowodowało intensywny rozwój dziedzin umożliwiających opracowanie substytutów narządów, gdyż mimo rozwoju immunosupresji, wciąż istotną barierę stanowi zjawisko odrzucania tkanki biomedycznej. Dobór odpowiedniego materiału, z którego zostanie wykonany implant, jest jednym z kluczowych zagadnień w trakcie projektowania nowoczesnego procesu leczenia w medycynie regeneracyjnej. Czy bioceluloza bakteryjna może stać się uniwersalnym medium w inżynierii biomedycznej do naprawy tkanek miękkich i zastępowania tkanek narządu? Czy chemicznie czysty, wolny od środków pirogennych i endotoksyn materiał biocelulozowy, produkowany przez *Bowil Biotech Sp. z o.o.*, ma szansę stać się perfekcyjnym biomateriałem do zastosowań w implantacji? Czy materiał ten ma szansę na kolejne komercjalizacje dla potrzeb nowoczesnej chirurgii rekonstrukcyjnej? W tym artykule postarano się odpowiedzieć na te i inne pytania stawiane przez lekarzy, naukowców a także inwestorów zainteresowanych tworzeniem wielkoskalowych systemów przeznaczonych do produkcji tego wszechstronnego biopolimeru.

## WSTĘP

Biomateriały to grupa, która akceptowana jest przez organizm ludzki, łączy się trwale z żywą tkanką, uzupełnia lub zastępuje tkanki narządu w celu przejęcia ich funkcji.

Do implantacji wykorzystywane są różnorodne syntetyczne materiały (metale, polimery, ceramika), jednak mają one ograniczone właściwości fizyczne, trudne właściwości manipulacyjne, z upływem czasu ulegają zwapnieniu i degradacji lub korozji.

Wszystkie materiały syntetyczne są także trombogenne i stwarzają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, dlatego po implantacji wymagana jest ciągła antykoagulacja.

Ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego oraz przerostu błony wewnętrznej, reakcji fibrynowych i otorbień tkankowych to inne poważne wady biomateriałów. Przeszczepienie tkanek czy narządu między osobnikami tego samego lub różnego gatunku jest często bardzo problematyczne i posiada wiele ograniczeń.

Transplantacje tkanek własnych pacjenta stosowane są w ograniczonym zakresie, głównie w przeszczepach skóry, kości czy komórek macierzystych i nie zawsze pozwalają one na pełną funkcjonalność implantu. Allotransplantacje wiążą się z szeregiem kwestii bioetycznych (definicją zgonu, zgody na przeszczep, handlu narządami) i są w niektórych krajach i religiach zabronione z powodów etycznych albo kulturowych.

Dostępność organów od zmarłych dawców jest wciąż niewystarczająca do zaspokojenia potrzeb i wiąże się z długą i skomplikowaną procedurą zmniejszającą ryzyko odrzucenia przeszczepu. Natomiast ksenografty często utrwalane są cytotoksycznymi chemikaliami i niosą ze sobą ryzyko przeniesienia choroby odzwierzęcej z dawcy na organizm ludzki, inicjują także różnorodne lęki czy obawy. Dla wielu osób hodowanie zwierząt transgenicznych stanowi także nadużycie praw zwierząt i jest moralnie nieakceptowalne.



Materiały stosowane do implantacji mogą pochodzić także z natury i być wytwarzane przez układy biologiczne i organizmy żywe w procesach biotechnologicznych. Ze względu na ich lepszą niż w materiałach syntetycznych integrację z ciałem, nietoksyczność i strukturę podobną do ludzkiego ciała, zainteresowanie takimi materiałami przez środowisko medyczne i naukowe wzrasta. Materiały te postrzegane są także przez społeczeństwo jako niebudzące wątpliwości etycznych i ekologiczne. W grupie naturalnych biomateriałów szczególną uwagę zwracają polimery bakteryjne, w tym bioceluloza (celuloza bakteryjna, nanoceluloza, celuloza mikrobiologiczna).

Ten biopolimer wytwarzany jest przez niepatogenne bakterie (głównie rodzaju *Komagataeibacter*) w drodze fermentacji tlenowej. Kontrolując metody syntezy, celulozę bakteryjną można hodować w różnych kształtach i formach oraz dostosować tak, aby miała określone cechy funkcjonalne.

Bioceluloza ma taki sam wzór cząsteczkowy jak celuloza roślinna, ma ona jednak znacząco różne właściwości:

- trójwymiarowa usieciowana struktura nanofibrylarna
- ultra czystość (brak hemiceluloz lub ligniny)
- wysoka chłonność i zdolność wiązania cieczy
- elastyczność, sprężystość i plastyczność
- duża wytrzymałość mechaniczna i zmęczeniowa
- wybiórcza przepuszczalność gazów i cieczy
- biokompatybilność

Cechy te sprawiają, że celuloza bakteryjna wyróżnia się spośród znanych biomateriałów i jest szeroko opisywana jako doskonały materiał do potrzeb biomedycznych. Możliwości jej wykorzystania obejmują rusztowania tkankowe, systemy nośników leków, opatrunki na rany, a także implanty [1,2,3,4]. Nanofibrylarna struktura sieciowa biocelulozy, podobna jest do struktury sieci kolagenowych w macierzy zewnątrzkomórkowej oraz wykazuje niezwykle wpływ na adhezję i proliferację komórek, co jest cechą bardzo pożądaną do wytwarzania rusztowań tkankowych [5].

Materiał biocelulozowy może być wykorzystywany podobnie jak kolagen, ma jednak tę przewagę, że nie wykazuje reaktywności immunologicznej [6]. Przykładowe zastosowania implantacji biocelulozy w organizmach zwierzęcych to: tkanka kostna [7], chrząstka [8], skóra [9], opona twarda [10], błona bębenkowa [11], rogówka [12], ściana jamy brzusznej [13], naczynia krwionośne [14].

Potencjał wykorzystania biocelulozy w nowoczesnej chirurgii wydaje się ogromny, ale czy materiał ten ma szansę na komercjalizację jako uniwersalne medium do naprawy i zastępowania tkanek czy narządów u ludzi? Prześledźmy cechy celulozy bakteryjnej w kluczu idealnego biomateriału, który może być umieszczony wewnątrz organizmu, i który będzie długotrwale spełniać określone funkcje.

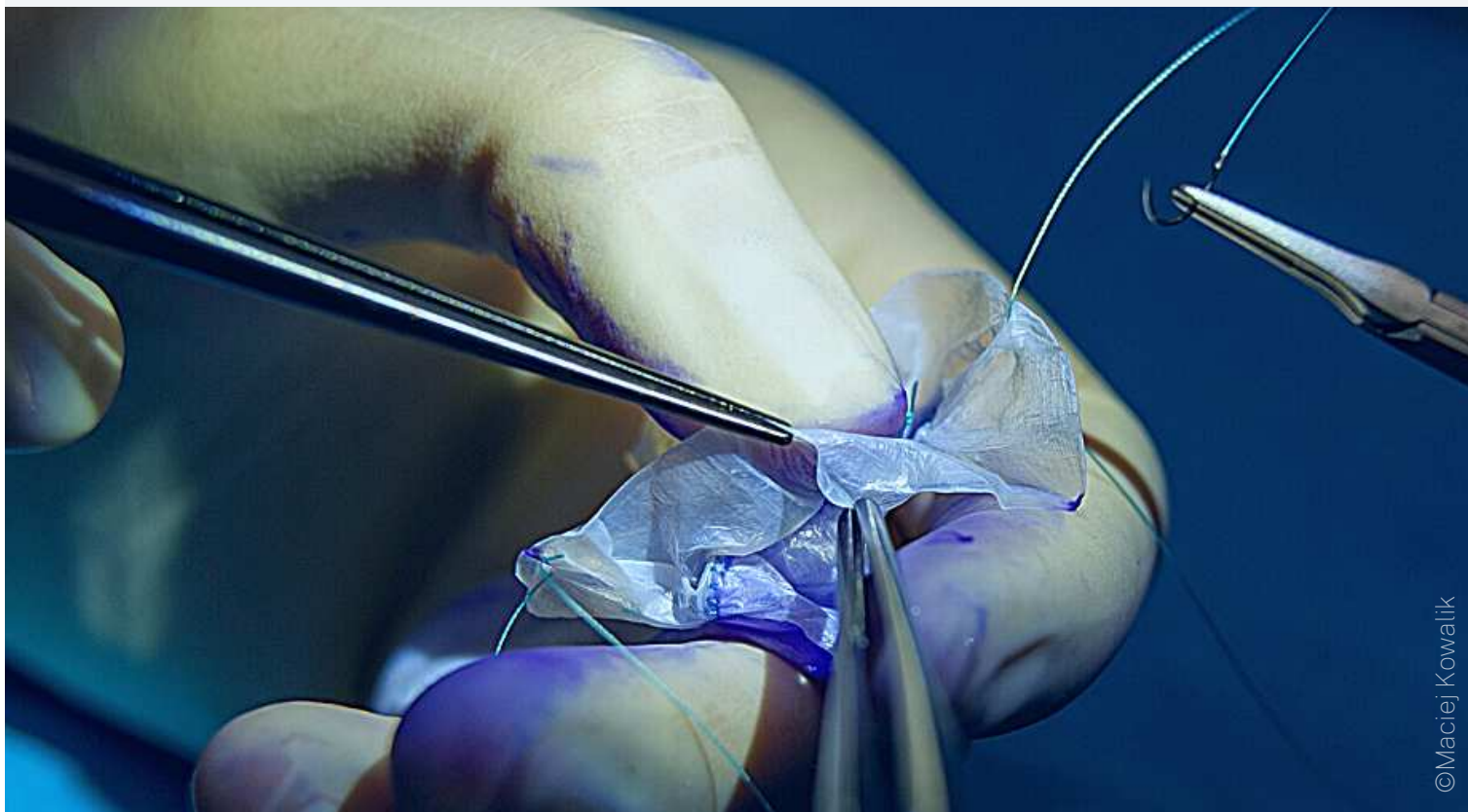
## Materiał idealny do implantacji

Biomateriały projektowane do leczenia, naprawy i wsparcia uszkodzonej struktury biologicznej powinny wykazywać podobne cechy biologiczne i strukturalne takie jak rodzima macierz zewnątrzkomórkowa, łączyć się trwale z żywą tkanką lub brać udział w jej regeneracji.

Od materiałów, które przeznaczone będą do implantacji oczekuje się doskonałej zgodności biologicznej, stabilności w środowisku fizjologicznym, wspierania adhezji komórek, odpowiedniej odporności na zużycie oraz dobrych właściwościach manipulacyjnych podczas szycia. Ważna jest też możliwość nadania materiałowi pożądanej postaci, kształtu i powtarzalna produkcja.

## Stabilność strukturalna, brak resorpcji

Zachowanie właściwości funkcjonalnych i brak resorpcji biocelulozy potwierdzono w licznych implantacjach materiału w organizmach zwierzęcych. Celulozę bakteryjną inkubowano także w symulowanym płynie ustrojowym i soli fizjologicznej, nie stwierdzając znaczących zmian w strukturze czy w suchej masie. Potwierdzono, że powierzchnia biocelulozy znacząco utrudnia przyleganie i kolonizację przez bakterie [15]. Celuloza bakteryjna nie jest materiałem bioresorbowalnym, nie jest trawiona lub metabolizowana w organizmie ludzkim. Aktywny rozkład tego biomateriału nie jest możliwy, ponieważ człowiek nie jest w stanie syntezować odpowiednich enzymów hydrolizujących celulozę.



©Maciej Kowalik

## Biokompatybilność, prawidłowe wgojenie

Wszczepiając celulozę bakteryjną w różnych układach narządów wykazano, że indukuje łagodną odpowiedź zapalną, porównywalną pod względem intensywności ze zwierzętami kontrolnymi i reakcją na protezy syntetyczne. Zmiany te uznano za normalny proces gojenia po zabiegu chirurgicznym [15]. W badaniach nie obserwowano obrzęku, wysięku, czy torebki włóknistej wokół miejsc wszczęcia oraz nie stwierdzono ostrej miejscowej odpowiedzi zapalnej, także w implantacji

długoterminowej [16,17]. Obserwowano nowe naczynia krwionośne wokół wszczepionego materiału, migrację komórek do materiału i tworzenie jednorodnej warstwy komórek śródbłonna na powierzchni implantu [18,19].

W operacjach opony twardej udokumentowano wrastanie i żywotność fibroblastów na implancie, po kilkudziesięciu dniach pojawiły się także włókna kolagenowe, a włókniste tkanki łączne uległy dalszej proliferacji [20,21].

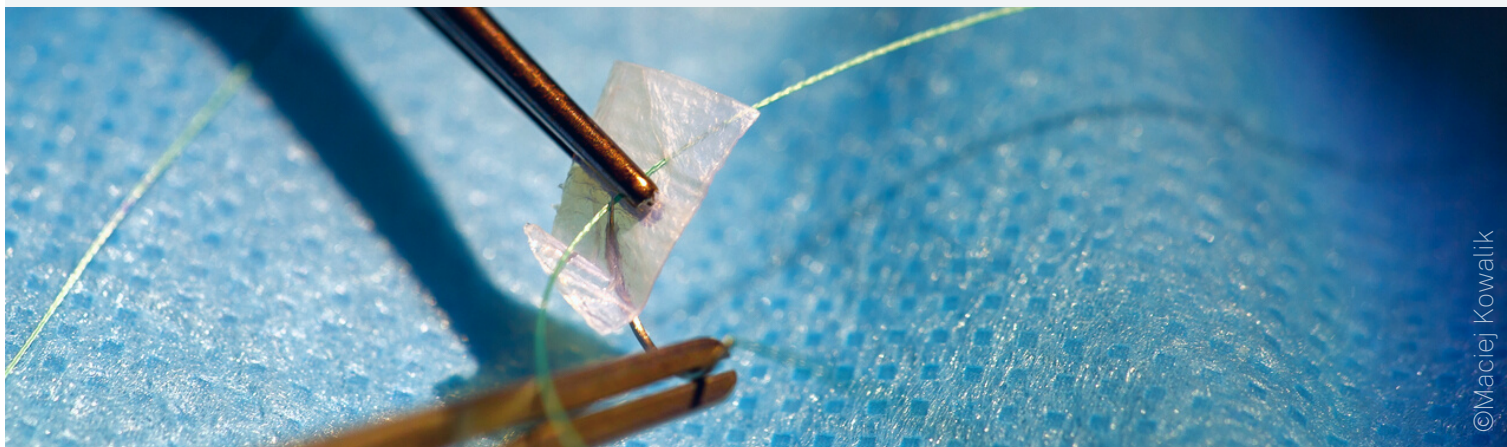
## Biozgodność w ludzkim ciele

W badaniach klinicznych u pacjentów poddanych duroplastyce potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność implantu wykonanego z biocelulozy, który został wszczepiany na oponę twardą. Nie odnotowano aktywacji mediatorów stanu zapalnego, przypadków przetok płynu mózgowo-rdzeniowego, krwotoków, zaburzeń zachowania czy efektów neurologicznych. Badania te wykazały też przewagę względem ksenograftów w odniesieniu do ekspozycji na priony lub inne czynniki zakaźne [22]. Wykorzystany w badaniach biocelulozowy substytut opony twardej jest jednym komercyjnym implantem, dostępnym pod nazwą *SyntheCel*<sup>®</sup>. U ludzi celulozę bakteryjną wykorzystano także w zabiegach myringoplastyki, w którym uzyskano całkowitą regenerację i zamknięcie uszkodzonej błony bębenkowej [23].

## Prawidłowa odpowiedź immunologiczna organizmu

Brak nadmiernej odpowiedzi immunologicznej organizmu wykazano umieszczając biocelulozę w worku spojówkowym i na skórze grzbietu u królików. W badaniu nie stwierdzono podrażnienia rogówki, tęczówki ani skóry, nie odnotowano miejscowej reakcji zapalnej w postaci rumienia, obrzęku czy innych efektów [25]. Celuloza bakteryjna jest mniej immunostymulująca niż kolagen i ma jedną z najniższych odpowiedzi immunologicznych wśród polisacharydów [28].

Wyniki badań immunohistochemicznych wykazały słabą charakterystykę adhezji komórek umożliwiającą implantom prezentowanie bezwładności biologicznej *in vivo* bez wywoływania ciężkiej reakcji zapalnej [29], efektów neurotoksycznych czy toksycznych [10].



©Maciej Kowalik

## Brak efektów genotoksycznych: mutagenności, kancerogenności, teratogenności

Badając integralność DNA komórek w obecności biocelulozy nie zaobserwowano modyfikacji morfologii fibroblastów i badanych komórek [24]. Potencjał do indukowania mutacji genów został zweryfikowany także w testach: Ames, aberracji chromosomowych, indukcji nieplanowanej syntezy DNA i testie mutacji postępujących. Celuloza bakteryjna nie spowodowała wzrostu liczby mutacji, nie obserwowano także znaczącego wzrostu komórek z aberracjami chromosomowymi [25,26]. Brak działania embriotoksycznego i toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano *in vivo* na zapłodnionych szczurach. Nie zaobserwowano żadnych poważnych anomalii w przebiegu ciąży, martwych urodzeń, wad rozwojowych, czy deformacji trzewnych, nie było również istotnych różnic w anatomii płodów [27].

## Hemokompatybilność, niski potencjał trombogenny

Implanty biocelulozowe nie powodowały krzepnięcia osocza, indukowały wolniejszą kaskadę krzepnięcia niż protezy syntetyczne i nie zakłócały hemostazy [19,30]. U operowanych zwierząt nie wykryto tendencji do agregacji płytek czy miejscowego tworzenia skrzepliny, a nie otrzymywały one leków przeciwzakrzepowych.

Gładka powierzchnia materiału prawdopodobnie zapobiega powstawaniu skrzepów. Z tego powodu autorzy badań sugerują, że możliwa jest implantacja biocelulozy bez terapii przeciwplatek [31]. Także test *ex vivo* z użyciem ludzkiej krwi obwodowej i test Schimy nie wykazały aktywności hemolitycznej biocelulozy. Stwierdzono także, że celuloza bakteryjna jest nieprzepuszczalna dla krwi (ma pory znacznie mniejsze niż najmniejsza komórka krwi) [15].

## Wspomaganie gojenia ran

Zapewniając wilgotne środowisko w obrębie rany (materiał może mieć >95% wody), opatrunki biocelulozowe stwarzają odpowiednie warunki do jej gojenia i prawidłowego procesu autolitycznego oczyszczania z martwej tkanki: sterylność, temperaturę, lekko kwaśne fizjologiczne pH, dostęp tlenu i termoregulację. Opatrunki te stymulują także proliferację keratynocytów i wzrost fibroblastów, regulują aktywność enzymatyczną oraz pomagają w migracji składników odżywczych i komórek naskórka do łożyska rany, dzięki temu proces reepitelizacji, tworzenia ziarniny, syntezy kolagenu oraz angiogenezy przebiega prawidłowo [32,33,34].

## Odpowiednia wytrzymałość mechaniczna

Wysoka wytrzymałość na rozciąganie i odkształcenie biocelulozy pozwala implantom na długą żywotność w ciele, zwłaszcza gdy są poddawane dużym lub cyklicznym naprężeniom. Parametry te zależą w dużym stopniu od zawartości wody w materiale i sposobu jej usuwania [35,36]. Zmiana sposobu lub składników biosyntezy, dodatek innych związków czy modyfikacja postprodukcyjna natywnej biocelulozy, pozwala uzyskać materiał o określonych właściwościach wytrzymałościowych i reologicznych [37,38]. W porównaniu z tkankami naturalnymi bioceluloza wykazuje podobną elastyczność, ale znacznie wyższą odporność na rozciąganie i rozrywanie [5,15].

## Odporność na procesy sterylizacji

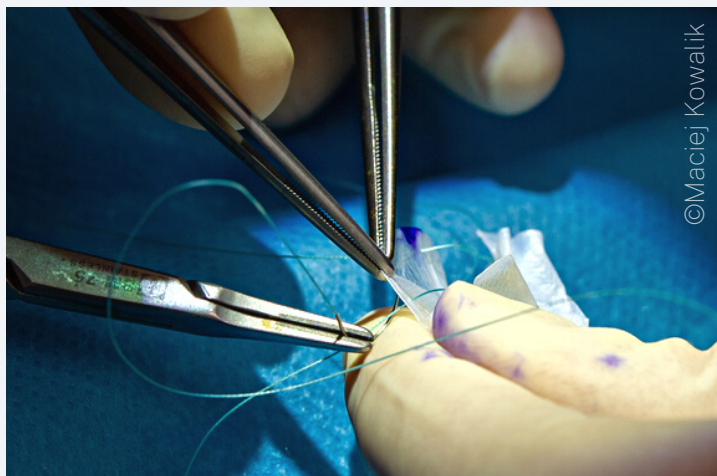
Analizy termograwimetryczne celulozy bakteryjnej wykazały temperatury degradacji w zakresie 327-370°C, przy czym do 150°C nie wykazano żadnej utraty wagi materiału. Bioceluloza nadaje się do sterylizacji termicznej, bez znaczącego wpływu na właściwości mechaniczne materiału [40].

Sterylizacja gamma wykonywana w znormalizowanych warunkach ( $\geq 25$  kGy) także nie powoduje żadnych makroskopowo wykrywalnych zmian integralności hydrożelu biocelulozowego i jest bezpieczna dla jego funkcjonalności. Sterylizacja standardowymi metodami eliminuje potrzebę stosowania aldehydu glutarowego, który przyczynia się do zwapnienia implantów biologicznych.

## Doskonała podatność na szycie chirurgiczne

Duża plastyczność i miękkość biocelulozy zapewnia jej dobrą integrację z tkankami pacjenta. Materiał nie strzępi się, jest łatwy do manipulacji, cięcia i przekłuwania igłą. Celuloza bakteryjna zapewnia wysoką wytrzymałość retencji szwów, co jest kluczowe dla materiału wszczepialnego, aby zabezpieczyć i utrzymać pozycję implantu w organizmie.

Bioceluloza jest materiałem wielokierunkowym, dlatego nie wymaga uwzględniania kierunku cięcia czy szycia, nie marszczy się i nie zagina [39]. Mokra i miękka postać materiału zapewnia jego idealnie przyleganie, nawet do nieregularnej tkanki. Bioceluloza tworzy na szytej tkance bezszwową laminację, zapobiegając migracji implantu i sprzyjając odkładaniu się kolagenu [29].



## Zrównoważona produkcja bez materiałów pochodzenia zwierzęcego

Jako materiał wegański, celuloza bakteryjna nie niesie za sobą ryzyka ekspozycji na priony lub inne czynniki zakaźne pochodzące od zwierząt i nie stwarza wątpliwości natury etycznej. Proces otrzymywania biocelulozy w drodze fermentacji tlenowej zachodzi przy użyciu nieszkodliwych i bezpiecznych dla środowiska technologii.

Jako źródło węgla można w nim zastosować odnawialne zasoby, w tym produkty uboczne z przemysłu cukrowniczego, wywar gorzelniany czy biomasę. Dodatkowo celuloza bakteryjna jako materiał pochodzenia biologicznego ulegający biodegradacji, nadaje się do kompostowania i rozkłada się do naturalnych, nietoksycznych cukrów prostych występujących w przyrodzie [40,41].

## PODSUMOWANIE

Polimery naturalne takie jak celuloza bakteryjna, posiadają bardzo duży potencjał użytkowy wśród biomateriałów stosowanych do implantacji. Ze względu na ich lepszą niż w materiałach syntetycznych integrację z organizmem, nietoksyczność i strukturę podobną do ludzkiego ciała zainteresowanie takimi materiałami wzrasta.

Unikalne właściwości biocelulozy, w tym biodegradowalność i stabilność w organizmie, odpowiednie właściwości mechaniczne i manipulacyjne sprawiają, że materiał ten doskonale nadaje się do zastosowań w inżynierii tkankowej i chirurgii rekonstrukcyjnej. Celuloza bakteryjna jest nie tylko bardzo funkcjonalną alternatywą dla syntetycznych materiałów, ale też alternatywą ekologiczną, wytwarzaną w przyjaznym środowisku procesie biotechnologicznym. Wiele dyscyplin ma szansę wykorzystać potencjał tego „szytego na miarę” materiału do odbudowy tkanek, implantacji w różnych formach w ludzkim ciele, a także innowacyjnych praktyk w medycynie regeneracyjnej i nowoczesnej chirurgii.

Chemicznie czysty, wolny od środków pirogennych i endotoksyn materiał biocelulozowy produkowany jest przez **Bowil Biotech Sp. z o.o.** Zakład jest jedynym na świecie producentem na skalę przemysłową wyrobów medycznych marki CelMat® oraz biosyntezowanej celulozy spełniającej normy dla bioimplantów. Zaawansowane technologie, rygorystyczna kontrola jakości i pełna kontrola procesu produkcyjnego gwarantuje bezpieczeństwo użytkowników i skuteczność produkowanych wyrobów medycznych.

Bowil Biotech jest innowacyjną firmą biotechnologiczną, która przeniosła wieloletnie badania polskiej myśli naukowo-technicznej na skalę przemysłową. Koncentrując się na rozwoju nowych zastosowań biocelulozy, firma aktywnie działa na arenie międzynarodowej, rozwijając projekty badawczo-rozwojowe z dziedziny medycyny, biotechnologii i kosmetologii. Bowil Biotech buduje trwałe relacje biznesowe w sposób etyczny i godny zaufania, mając na uwadze wpływ swoich inicjatyw na jakość życia ludzi, środowisko oraz interesy społeczne i gospodarcze. Zapraszamy do współpracy.

1. Rajwade J.M., Paknikar K.M., Kumbhar J.V. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2015;99:2491-2511
2. Czaja W.K., Young D.J., Kawecki M., Brown R.M.Jr. Biomacromolecules. 2007;8:1-12
3. de Oliveira Barud H.G., da Silva R.R., da Silva Barud H., Tercjak A., Gutierrez J., Lustri W.R., de Oliveira O.B.Jr., Ribeiro S.J.L. Carbohydr. Polym. 2016;153:406-420
4. Carvalho T., Guedes G., Sousa F.L., Freire C.S.R., Santos H.A. Biotechnol. J. 2019;14(12):e1900059
5. Bäckdahl H., Helenius G., Bodin A., Nannmark U., Johansson B.R., Risberg B., Gatenholm P. Biomaterials. 2006;27:2141-2149
6. Halib N., Ahmad I., Grassi M., Grassi G. Int. J. Pharm. 2019;566:631-640
7. Chen Y.M., Xi T., Zheng Y., Guo T., Hou J., Wan Y., Gao C. J. Bioact. Compat. Polym. 2009;24:S137-S145
8. Feldmann E.M., Sundberg J.F., Bobbili B., Schwarz S., Gatenholm P., Rotter N. J. Biomater. Appl. 2013;28(4):626-40
9. Fu L., Zhang J., Yang G. Carbohydr. Polym. 2013;92(2):1432-1442
10. Lima F.M., Pinto F.C., Andrade-da-Costa B.L., Silva J.G., Campos Júnior O., Aguiar J.L. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2017;28(3):37
11. Pinho A.M.M.R., Kencis C.C.S., Miranda D.R.P., Sousa Neto O.M. Braz. J. Otorhinolaryngol. 2020;86(6):727-733
12. Zhang C., Cao J., Zhao S., Luo H., Yang Z., Gama M., Zhang Q., Su D., Wan Y., Cellulose. 2020;27(2):2775-2784
13. Rauchfuß F., Helble J., Bruns J., Dirsch O., Dahmen U., Ardelit M., Settmacher U., Scheuerlein H., Nanomaterials (Basel). 2019;9(2):236
14. Schumann D.A., Wippermann J., Klemm D.O., Kramer F., Koth D., Kosmehl H., Wahlers T., Salehi-Gelani S. Cellulose. 2009;16:877-885
15. Kołaczowska M., Siondalski P., Kowalik M.M., Pęksa R., Długa A., Zajac W., Dederko P., Kołodziejska I., Malinowska-Pańczyk E., Sinkiewicz I., Staroszczyk H., Świwińska A., Stanisławska A., Szkodo M., Patczyńska P., Jabłoński G., Borman A., Wilczek P. Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2019;97:302-312
16. Pértile R.A., Moreira S., Gil Da Costa R.M., Correia A., Guãrdao L., Gartner F., Vilanova M., Gama M. J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 2012;23(10):1339-1354
17. Helenius G., Bäckdahl H., Bodin A., Nannmark U., Gatenholm P., Risberg B. J. Biomed. Mater. Res. 2006;76:431-438
18. Malm C.J., Risberg B., Bodin A., Bäckdahl H., Johansson B.R., Gatenholm P., Jeppsson A. Scand. Cardiovasc. J. 2012;46(1):57-62
19. Scherner M., Reutter S., Klemm D., Sterner-Kock A., Guschlbauer M., Richter T., Langebartels G., Madershahian N., Wahlers T., Wippermann J. J. Surg Res. 2014;189(2):340-347
20. Goldschmidt E., Cacedo M., Kornfeld S., Valinoti M., Ielpi M., Ajler P.M., Yampolsky C., Rasmussen J., Castro G.R., Argibay P. Neurol. Res. 2016;38(1):25-31
21. Xu C., Ma X., Chen S., Tao M., Yuan L., Jing Y. Inter. J. Mol. Sci. 2014;15(6):10855-10867
22. Rosen C.L., Steinberg G.K., DeMonte F., Delashaw J.B.Jr, Lewis S.B., Shaffrey M.E., Aziz K., Hantel J., Marciano F.F. Neurosurgery. 2011;69(5):1093-103
23. Silveira F.C.A., Pinto F.C.M., Caldas Neto S.d.S., Leal M.d.C., Cesário J., Aguiar J.L.d.A. Braz. J. Otorhinolaryngol. 2016;82:203-208
24. Moreira S., Silva N.B., Almeida-Lima J., HaO Rocha, Medeiros S.R.B., Alves C., Gama F.M. Toxicol. Lett. 2009;189:235-241
25. Schmitt D.F., Frankos V.H., Westland J., Zoetis T. J. Am. College Toxicol. 1991;10(5):541-554
26. Dourado F., Gama M., Rodrigues A.C. Toxicol. Rep. 2017;4:543-553
27. Li-Ming F., Ye-Yu H., Ding-Xian Z., Ding-Shan F., Wei-Hua L., Yong-Zhong M. China Trop. Med. 2015;15(6):651-654
28. Petersen N., Gatenholm P. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2011;91(5):1277-1286
29. Lai C., Zhang S.J., Chen X.C., Sheng L.Y., Qi T.W., Yan L.P. Mater Today Bio. 2021;12:100172
30. Fink H., Faxalv L., Molnár G.F., Drotz K., Risberg B., Lindahl T.L., Sellborn A. Acta Biomater. 2010;6:1125-1130
31. Lang N., Merkel E., Fuchs F., Schumann D., Klemm D., Kramer F., Mayer-Wagner S., Schroeder C., Freudenthal F., Netz H., Kozlik-Feldmann R., Sigler M. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2015;47(6):1013-1021
32. Sulaeva I., Henniges U., Rosenau T., Potthast A. Biotechnol. Adv. 2015;33:1547-1571
33. Czaja W., Krystynowicz A., Bielecki S., Brown Jr R. Biomaterials. 2006;27:145-151
34. Portela R., Leal C.R.; Almeida P.L.; Sobral R.G., Microb. Biotechnol. 2019;12:586-610
35. Stanisławska A., Staroszczyk H., Szkodo M. Carbohydr Polym. 2020;236:116023
36. Betlej I., Salerno-Kochan R., Jankowska A., Krajewski K., Wilkowski J., Rybak K., Nowacka M., Boruszewski P. Coatings. 2021;11:1275
37. Stumpf T.R., Yang X., Zhang J., Cao X. Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2018;82:372-383
38. Ul-Islam M., Khattak W.A., Kang M., Kim S.M., Khan T., Park J.K. Cellulose. 2013;28(1):253-263
39. Dawidowska K., Siondalski P., Kołaczowska M. Cardiovasc. Eng. Tech. 2020;11:646-654
40. Schröpfer S.B., Bottene M.K., Bianchin L., Robinson L.C., Lima V., Jahno V.D., Barud H.S., Ribeiro S.J.L. Polimeros. 2015;25:154-160
41. El-Saied H., Basta A.H., Gobran R.H. Polym. Plast. Technol. Eng. 2004;43:797-820



**BOWIL Biotech Sp. z o.o.**

ul. Skandynawska 7, 84-120 Władysławowo



+48 58 674 35 55



marketing@bowil.pl