

О ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ N-СУКЦИНИЛА ХИТОЗАНА И ПОЛИ-N,N-ДИАЛЛИЛ-N,N-ДИМЕТИЛАММОНИЙ ХЛОРИДА

© М. В. Базунова, Р. А. Мустакимов, Э. Р. Бакирова

Башкирский государственный университет,
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
E-mail: mbazunova@mail.ru

Поступила в Редакцию 13 июля 2021 г.
После доработки 18 ноября 2021 г.
Принята к публикации 16 декабря 2021 г.

Проведено изучение влияния условий получения на размерные характеристики и стабильность частиц водных дисперсий положительно и отрицательно заряженных полиэлектролитных комплексов на основе N-сукцинила хитозана и поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида. Установлено, что с повышением концентраций исходных растворов полимеров независимо от порядка их смешения и заряда комплекса сужается интервал мольных соотношений исходных полиэлектролитов, при которых наблюдается агрегативная устойчивость дисперсий частиц комплексов. Наиболее широкий интервал мольных соотношений существования устойчивых дисперсий (0.20–0.55) наблюдается для систем отрицательно заряженных комплексов с исходной концентрацией компонентов 0.05%. Показано, что в присутствии 0.1 М раствора NaCl в обоих типах комплексов происходит уменьшение начального радиуса частиц до 75–80 нм. Добавление более концентрированных растворов хлорида натрия, особенно в системы на основе положительно заряженных комплексов, приводит к увеличению начального радиуса частиц до 90–700 нм. С течением времени происходит увеличение размеров частиц, при этом изменение мольного соотношения компонентов практически не влияет на размер частиц комплексов. Средний размер частиц полиэлектролитных комплексов в области относительной седиментационной устойчивости дисперсных систем составляет 75–403 нм, что создает перспективы для их использования в качестве носителей лекарственных средств с целью таргетной доставки.

Ключевые слова: натриевая соль N-сукцинила хитозана; поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид; полиэлектролитные комплексы; размер частиц; турбидиметрия; метод спектра мутности
DOI: 10.31857/S0044461822010054

Одной из задач, которую можно решить с помощью полимерных нано- и микрочастиц, является создание систем таргетной доставки лекарственных средств. Лекарственные препараты, в состав которых входят действующие вещества, заключенные в полимерные нано- и микрочастицы, могут характеризоваться меньшим количеством неблагоприятных

побочных явлений, более высокой биодоступностью и терапевтической эффективностью действия по сравнению с классическими лекарственными препаратами [1, 2]. Подавляющее количество систем, содержащих полимерные нано- и микрочастицы, основано на биосовместимых материалах с использованием природных полисахаридов (карбоксиметилцеллюло-

за, хитозан и его производные), полиэфиров (полилактид, полигликолид и их сополимеры), полиамидов [2, 3].

С помощью регулирования конформационно-надмолекулярного состояния биосовместимых и биодеградируемых полимерных материалов можно управлять их физико-химическими свойствами и скоростью высвобождения фармацевтической субстанции, что имеет важное значение для создания лекарственных средств таргетной доставки. В связи с этим наибольший интерес в качестве систем инкапсуляции молекул действующего вещества представляет использование частиц биосовместимых полиэлектролитных комплексов, так как варьированием условий их получения можно регулировать степень агрегации макромолекул, а следовательно, и конформационно-надмолекулярное состояние.

При разработке материалов на основе нано- и микрочастиц полиэлектролитных комплексов особое внимание уделяется термодинамической стабильности, поведению систем в условиях изменения pH, ионной силы среды, температуры, магнитного поля и др. [4–6].

Однако на данный момент информации о влиянии тех или иных факторов на размерные характеристики частиц полиэлектролитных комплексов явно недостаточно. Изучение этих вопросов актуально и значимо для разработки методов получения и управления характеристиками и свойствами полиэлектролитных комплексов как с научной, так и с практической точки зрения.

Полианион натриевая соль N-сукцинила хитозана (СХТЗ) не проявляет токсичности, водорастворима и характеризуется биосовместимостью с тканями организма [7, 8]. Поликатион поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид (ПДАДМАХ) проявляет противогрибковые и бактерицидные свойства и перспективен для использования в медицинских материалах [9–11].

Цель работы — установление влияния условий получения на размерные характеристики и стабильность частиц водных дисперсий полиэлектролитных комплексов на основе СХТЗ и ПДАДМАХ.

Экспериментальная часть

Для формирования полиэлектролитных комплексов использовались следующие полимеры: СХТЗ с молекулярной массой 200 кДа со степенью замещения СХТЗ по аминок группам 75% и степенью деацетилирования исходного образца хитозана, из которого был получен СХТЗ, 82% (ЗАО «Биопрогресс»);

ПДАДМАХ с молекулярной массой 47 кДа (АО «Башкирская содовая компания»).

Образцы исходных полиэлектролитов растворяли в очищенной воде, полученной из питьевой воды методом дистилляции.* Массовая концентрация растворов СХТЗ и ПДАДМАХ составляла 0.02–0.2%.

Процесс формирования полиэлектролитных комплексов исследовали методом турбидиметрии. Измерение оптической плотности растворов проводили на фотоколориметре КФК-2 («Загорский оптико-механический завод») с толщиной поглощающего слоя 1 см при длине волны 490 нм, при которой все компоненты оптически прозрачны. Порядок смешения растворов полиэлектролитов был различным: в системе СХТЗ–ПДАДМАХ [отрицательно заряженный полиэлектролитный комплекс (ПЭК-1)] к полианиону по каплям добавляли поликатион, в системе ПДАДМАХ–СХТЗ [положительно заряженный полиэлектролитный комплекс (ПЭК-2)] — наоборот. Состав полиэлектролитных комплексов выражали через мольные соотношения исходных полиэлектролитов z :

$$\text{ПЭК-1: } z_1 = \frac{[\text{ПДАДМАХ}]V_{\text{ПДАДМАХ}}}{[\text{СХТЗ}]V_{\text{СХТЗ}}},$$

$$\text{ПЭК-2: } z_2 = \frac{[\text{СХТЗ}]V_{\text{СХТЗ}}}{[\text{ПДАДМАХ}]V_{\text{ПДАДМАХ}}},$$

где [ПДАДМАХ], [СХТЗ] — молярные концентрации ионогенных звеньев ПДАДМАХ, СХТЗ (моль·л⁻¹); $V_{\text{ПДАДМАХ}}$, $V_{\text{СХТЗ}}$ — объемы растворов соответствующих компонентов (мл).

Растворы смесей выдерживали при температуре 25°C на магнитной мешалке с интенсивностью перемешивания 500 об·мин⁻¹ в течение 10 мин.

Результат титрования приведен в виде зависимости мутности системы τ ($\tau = 2.3D$, D — оптическая плотность) от мольного соотношения компонентов z . Смеси, отвечающие условию $\tau_{490} < 0.02$, рассматривали как прозрачные. Состав реакционной смеси, начиная с которого наблюдается повышение τ_{490} более 0.02 и появление визуальной фиксируемой опалесценции и соответственно формирование оптически различимых частиц полиэлектролитного комплекса, обозначали как z_{min} . Состав реакционной смеси, начиная с которого система теряет седиментационную устойчивость, происходит выпадение осадка и наблюдается резкий рост мутности, принимали за $z_{\text{пред}}$. Для приготовления смесей полиэлектролитов

* ФС.2.2.0020.15. Вода очищенная. Государственная фармакопея РФ. XIV изд. М., 2018.

с содержанием низкомолекулярного электролита — NaCl (х.ч., «Ленреактив») 0.1, 0.2 и 0.5 моль·л⁻¹ соответствующую навеску NaCl добавляли в рабочий раствор титруемого полиэлектролита.

Для определения среднего радиуса (r , нм) частиц полиэлектролитных комплексов использовали метод спектра мутности [12]. Основные критерии применимости метода спектра мутности приведены в работе [13].

Обсуждение результатов

Процесс образования полиэлектролитных комплексов контролируется такими факторами, как природа исходных полиэлектролитов, их молекулярная масса, последовательность смешения компонентов и, в значительной степени, их соотношение и концентрация в смеси [4]. В связи с этим методом турбидиметрического титрования были определены мольные соотношения компонентов, при которых образуется дисперсная система, не подвергающаяся процессам агрегации в течение времени, сопоставимого с временем формирования материалов на основе растворов и дисперсий полиэлектролитных комплексов (2–3 сут). В качестве титрантов использовали как раствор СХТЗ, так и раствор ПДАДМАХ.

На кривых титрования обеих систем (рис. 1) можно выделить три области. Начальный участок кривых турбидиметрического титрования соответствует гомогенной системе, в которой в ПЭК-1 присутствует

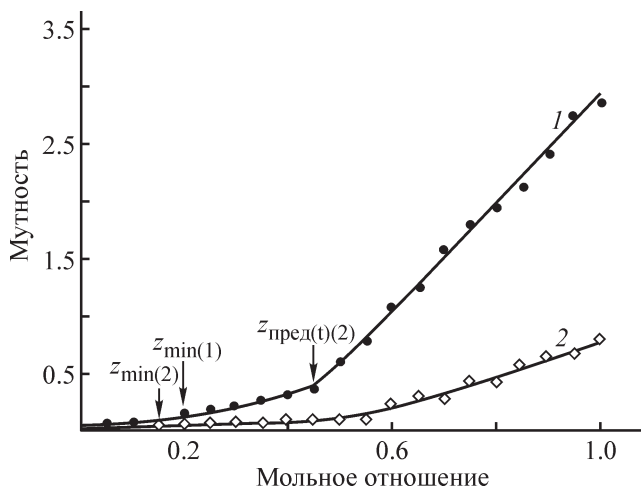


Рис. 1. Кривые турбидиметрического титрования раствора N-сукцинила хитозана раствором поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида (1) и раствора поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида раствором N-сукцинила хитозана (2).

Исходные концентрации растворов N-сукцинила хитозана и поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида — 0.1%.

в избытке СХТЗ, а в ПЭК-2 присутствует в избытке ПДАДМАХ. Во всей области составов при $z \leq z_{\min}$ система остается гомогенной, что соответствует образованию растворимых полиэлектролитных комплексов.

Дальнейшее увеличение количества титранта приводит к появлению визуально наблюдаемой опалесценции, связанной с образованием частиц золя. В области от z_{\min} до $z_{\text{пред}}$ нерастворимый стехиометричный комплекс сосуществует с растворимым нестехиометричным комплексом. При значениях $z \geq z_{\text{пред}}$ оба полиэлектролита оказываются количественно включены в частицы нерастворимого стехиометричного комплекса. Дальнейшее добавление растворов противоположно заряженных полимеров приводит к резкому увеличению значений оптической плотности и образованию осадка.

На процесс формирования частиц полиэлектролитного комплекса значительное влияние оказывают не только мольные соотношения компонентов, но и их концентрации. Установлено, что с понижением концентраций исходных растворов полимеров независимо от порядка их смешения расширяется область существования агрегативно устойчивых частиц водных дисперсий комплексов. Область существования устойчивых частиц дисперсий полиэлектролитного комплекса СХТЗ–ПДАДМАХ ($\Delta z = z_{\text{пред}} - z_{\min}$) сужается со значений $\Delta z = 0.35$ для 0.05%-ных растворов до $\Delta z = 0.30$ для 0.1%-ных растворов (см. таблицу).

В случае дисперсий полиэлектролитного комплекса ПДАДМАХ–СХТЗ область существования устойчивых частиц сужается со значений $\Delta z = 0.30$ для 0.05%-ных растворов до $\Delta z = 0.25$ для 0.08–0.1%-ных растворов (см. таблицу). Более узкие интервалы устойчивости положительно заряженных комплексов ПДАДМАХ–СХТЗ можно объяснить меньшей длиной макроцепи лиофилизующего компонента (ПДАДМАХ), которая не может обеспечить необходимое количество свободных ионогенных групп, не вовлеченных в образование межцепных ионных связей [4]. Следовательно, частицы полиэлектролитного комплекса ПДАДМАХ–СХТЗ более гидрофобны, чем частицы полиэлектролитного комплекса СХТЗ–ПДАДМАХ, и поэтому для них характерна меньшая седиментационная устойчивость.

При увеличении концентрации полимеров до 0.2% осадок выпадает в первой и второй системах при добавлении уже первых капель раствора как ПДАДМАХ, так и СХТЗ. Это объясняется избытком блокирующего полиэлектролита в системе.

При рассмотрении процессов формирования частиц дисперсной фазы полиэлектролитных комплексов следует исходить из того, что при определенной

Влияние состава реакционной смеси на формирование устойчивых дисперсий в отрицательно заряженных комплексах N-сукцинил хитозана–поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид и положительно заряженных комплексах поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид–N-сукцинил хитозана

Исходная концентрация N-сукцинилла хитозана и поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида, %	Мольное отношение полиэлектролитов, соответствующее появлению опалесценции (z_{\min})		Мольное отношение полиэлектролитов, соответствующее образованию нерастворимого стехиметричного комплекса ($z_{\text{пред}}$)		Интервал мольных отношений, соответствующий существованию устойчивых частиц дисперсий (Δz)	
	отрицательно заряженные комплексы	положительно заряженные комплексы	отрицательно заряженные комплексы	положительно заряженные комплексы	отрицательно заряженные комплексы	положительно заряженные комплексы
0.01	Оптически прозрачный раствор					
0.02	0.20	0.25	—	—	—	—
0.05	0.20	0.20	0.55	0.50	0.35	0.30
0.08	0.15	0.20	0.45	0.45	0.30	0.25
0.10	0.15	0.20	0.45	0.45	0.30	0.25
0.20	Выпадение осадка					

Примечание. «—» — при исходной концентрации N-сукцинилла хитозана и поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида 0.02% частицы полиэлектролитных комплексов седиментационно устойчивы, не происходит выпадения осадка, $z_{\text{пред}}$ не достигается.

концентрации (более 0.1%) полиэлектролитов в растворах на основе сравнительно низкомолекулярных полимеров СХТЗ и ПДАДМАХ во взаимодействии между собой участвуют не только отдельные макромолекулы полиэлектролитов, но и находящиеся с ними в равновесии объемные макромолекулярные ассоциаты. В данном случае ионные связи образуют только доступные к взаимодействию заряженные группы на поверхности ассоциатов. Каждый ассоциат имеет большое число поверхностных зарядов, что обеспечивает ему возможность связываться с несколькими противоположно заряженными ассоциатами. Очевидно, именно это обуславливает формирование достаточно крупных, быстро теряющих устойчивость частиц полиэлектролитных комплексов, полученных из растворов СХТЗ и ПДАДМАХ концентрацией более 0.1%.

Факторами, влияющими на процесс комплексообразования в растворах полиэлектролитов, является длина цепи и соотношение длин взаимодействующих полимеров. Молекулярные массы взаимодействующих полиэлектролитов СХТЗ и ПДАДМАХ различаются практически в 4 раза, т. е. макромолекулы данных полимеров существенно различаются по длине, что и проявляется в таких характеристиках полученных комплексов, как их размер и седиментационная устойчивость, и в различии интервалов мольных соотношений компонентов, соответствующую

существованию устойчивых частиц дисперсий положительно и отрицательно заряженных полиэлектролитных комплексов.

Агрегативную устойчивость водных дисперсий полиэлектролитных комплексов при значениях мольных соотношений компонентов, входящих в интервал устойчивых комплексов, оценивали по изменению размеров частиц в течение 4 сут.

Начальные (определенные непосредственно после смешения исходных полиэлектролитов) средние радиусы частиц дисперсий ПЭК-1 составляют 75–175 нм (рис. 2), а в случае ПЭК-2 — 85–100 нм (рис. 3), т. е. начальные размеры частиц практически не зависят от типа полиэлектролитного комплекса. При этом наблюдаются прямые зависимости среднего размера частиц от мольного соотношения компонентов (рис. 2). Очевидно, при значительном недостатке блокирующего полиэлектролита образуется сравнительно небольшое число микрогетерогенных частиц золя, и вероятность их участия в последующих агрегационных процессах сравнительно мала. Рост соотношения лиофилизующий полиэлектролит:блокирующий полиэлектролит приводит к увеличению числа частиц и соответственно к росту вероятности их вовлечения в образование агрегатов большего размера. Изменение порядка смешения исходных полиэлектролитов практически не влияет на процесс образования полиэлектролитных комплексов.

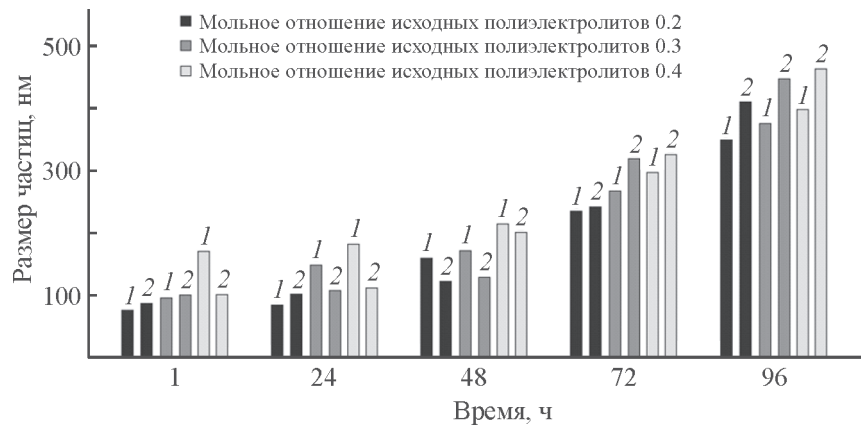


Рис. 2. Зависимость радиусов частиц полиэлектrolитных комплексов от времени выдержки.

1 — отрицательно заряженные комплексы N-сукцинил хитозана–поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид, 2 — положительно заряженные комплексы поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид–N-сукцинил хитозана. Исходные концентрации растворов N-сукцинилла хитозана и поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида — 0.1%.

В растворах полиэлектrolитных комплексов развиваются агрегационные процессы, проявляющиеся в изменении размеров частиц во времени выдержки, но при небольшой длительности наблюдения (1–2 сут)

система остается агрегативно устойчивой, при этом размер частиц практически не зависит от мольного соотношения компонентов (рис. 2).

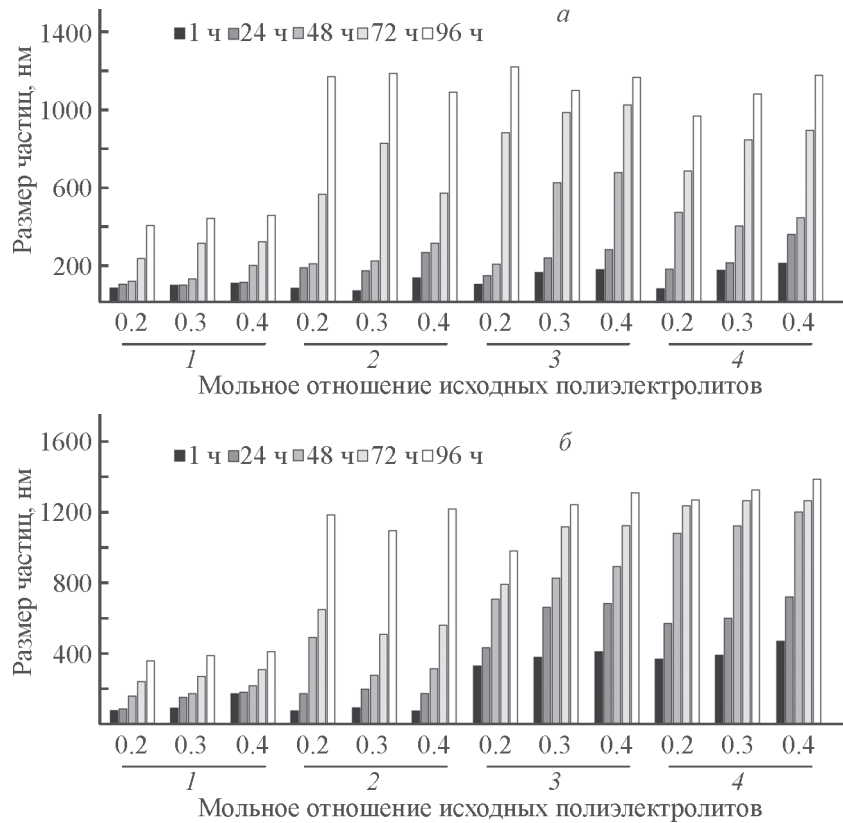


Рис. 3. Зависимость радиусов частиц полиэлектrolитных комплексов от времени выдержки для отрицательно заряженных комплексов N-сукцинил хитозана–поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид (а) и для положительно заряженных комплексов поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид–N-сукцинил хитозана (б).

Исходная концентрация растворов N-сукцинилла хитозана и поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида — 0.1%. 1 — без NaCl, 2 — 0.1 М NaCl, 3 — 0.2 М NaCl, 4 — 0.5 М NaCl.

Таким образом, характерным для взаимодействия компонентов полиэлектролитных комплексов ПДАДМАХ и СХТЗ в нейтральном водном растворе является образование относительно устойчивых систем с дисперсной фазой частиц полиэлектролитных комплексов, причем в данных системах непрерывно развиваются во времени процессы, приводящие к изменению размеров частиц, что в конечном счете приводит к фазовому разделению с образованием осадка. Так, после 4 сут наблюдения в обоих видах систем происходит выпадение осадка. Отчасти изменение размеров частиц ПЭК во времени может быть связано с протекающими процессами частичного гидролиза солевых карбоксилатных групп натриевой соли N-сукцинила хитозана (соль слабой кислоты и сильного основания). В результате часть карбоксилатных групп может превратиться в малодиссоциирующие карбоксильные группы, и плотность заряда макромолекул СХТЗ уменьшится, что приведет к распаду части ионных связей в частицах полиэлектролитных комплексов и изменению размера надмолекулярных образований.

На характере взаимодействия полиэлектролитов может отражаться изменение ионной силы раствора. В связи с этим определен интерес при изучении возможности получения микро- и наночастиц на основе полиэлектролитных комплексов представляет исследование процесса их образования в водных растворах низкомолекулярных солей, так как большинство биологических сред имеет достаточно высокую ионную силу.

В присутствии 0.1 М раствора NaCl в ПЭК-1 и ПЭК-2 происходит уменьшение начального размера частиц комплексов, вероятно, в результате разрушения гидратной оболочки (рис. 3). Вместе с тем добавление 0.2 М и 0.5 М растворов NaCl, особенно в ПЭК-2, приводит к увеличению начального размера частиц вследствие частичного экранирования заряда макромолекул и соответственно частичной диссоциации ионных пар комплексов. Так как в макромолекуле СХТЗ помимо ионогенных групп присутствуют неспособные к диссоциации ацетамидные и аминогруппы, то вполне возможно, что в образовании полимерных комплексов вносит вклад не только электростатическое взаимодействие, но и водородные связи и гидрофобные взаимодействия. Поэтому при повышении ионной силы раствора может не наблюдаться полной дезагрегации комплексов, а изменение конформационно-надмолекулярного состояния может приводить к росту размера частиц. С течением времени происходит увеличение размеров частиц, при

этом изменение мольного соотношения компонентов практически не влияет на размер частиц комплексов (рис. 3), что также свидетельствует и о частичном экранировании заряда макромолекул ионами низкомолекулярного электролита, и о вовлечении частиц полиэлектролитных комплексов в образование вторичных агрегатов.

Выводы

Таким образом, определены условия существования устойчивых дисперсий и размерные характеристики частиц разных видов полиэлектролитных комплексов на основе N-сукцинила хитозана и поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида, что позволит выявить область их применения и разработать способы получения различных материалов на их основе. С течением времени выдержки в системах на основе изученных полиэлектролитных комплексов непрерывно идут процессы, приводящие к изменению размеров частиц и в конечном счете к выпадению осадка комплекса. Время до образования осадка зависит главным образом от разницы молекулярных масс лиофилизующего и блокирующего полиэлектролитов и концентрации полимеров в растворе. Порядок смешения компонентов комплексов практически не сказывается на изменении размеров частиц во времени. Средний радиус частиц полиэлектролитных комплексов в области относительной седиментационной устойчивости дисперсных систем составляет 75–403 нм, что с учетом высокой биологической активности исследуемых полиэлектролитов, их биосовместимости и биodeградируемости создает перспективы для использования полученных частиц полиэлектролитных комплексов в качестве носителей лекарственных средств для их таргетной доставки в организме.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Базунова Марина Викторовна, к.х.н., доцент,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3160-3958>

Мустакимов Роберт Альбертович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-7213>

Бакирова Элина Руслановна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0421-3789>

Список литературы

- [1] Амджад М. В. Дендримеры в таргетной доставке противоопухолевых препаратов: достижения, проблемы и перспективы дальнейших исследований // Фармация и фармакология. 2021. Т. 9. № 1. С. 4–16. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-1-4-16>
- [2] Гомзяк В. И., Седуш Н. Г., Пучков А. А., Поляков Д. К., Чвалун С. Н. Линейные и разветвленные полимеры для систем направленной доставки лекарственных средств // Высокомолекуляр соединения. 2021. Т. 63Б. № 3. С. 190–206. <https://doi.org/10.31857/S2308113921030062> [Gomzyak V. I., Sedush N. G., Puchkov A. A., Polyakov D. K., Chvalun S. N. Linear and branched lactide polymers for targeted drug delivery systems // Polym. Sci. Ser. B. 2021. V. 63. N 3. P. 190–206. <https://doi.org/10.1134/S1560090421030064>].
- [3] Zhao D., Shuang Yu, Sun B., Gao S., Guo S., Zhao K. Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles // Polymers (Basel). 2018. V. 10. N 4. P. 462–477. PMID: 30966497. <https://doi.org/10.3390/polym10040462>
- [4] Изумрудов В. А., Муссабаева Б. Х., Касымова Ж. С., Кливенко А. Н., Оразжанова Л. К. Интерполиэлектролитные комплексы: достижения и перспективы применения // Успехи химии. 2019. Т. 88. С. 1046–1062. <https://doi.org/10.1070/RCR4877> [Izumrudov V. A., Mussabayeva B. Kh., Kassymova Zh. S., Klivenko A. N., Orazzhanova L. K. Interpolyelectrolyte complexes: Advances and prospects of application // Russ. Chem. Rev. 2019. V. 88. N 10. P. 1046–1062. <https://doi.org/10.1070/RCR4877>].
- [5] Emmanuel B. D., Abu-Thabit N. Y., Ngwuluka N. C. Responsive polyelectrolyte complexes based on natural polysaccharides for drug delivery application // Stimuli Responsive Polym. Nanocarriers Drug Delivery Appl. 2018. V. 1. P. 267–287. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101997-9.00014-X>
- [6] Maiti S., Jana S., Laha B. Cationic polyelectrolyte-biopolymer complex hydrogel particles for drug delivery // Des. Devel. New Nanocarriers. 2018. P. 223–256. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-813627-0.00006-5>.
- [7] Бабунова М. В., Шарафутдинова Л. А., Лаздин Р. Ю., Чернова В. В., Миксонов Д. Н., Захаров В. П. Материалы медицинского назначения на основе систем сукцинамид хитозана–глицерин // Прикл. биохим. и микробиол. 2018. Т. 54. № 5. С. 472–476. <https://doi.org/10.1134/S0555109918050057MEDICAL> [Bazunova M. V., Sharafutdinova L. A., Lazdin R. Y., Chernova V. V., Mixonov D. N., Zakharov V. P. Materials based on chitosan succinamide–glycerol systems. // Appl. Biochem. Microbiol. 2018. V. 54. N 5. P. 474–477. <https://doi.org/10.1134/S0003683818050058>
- [8] Skorik Y. A., Kritchenkov A. S., Moskalenko Y. E., Golyshev A. A., Raik S. V., Whaley A. K., Vasina L. V., Sonin D. L. Synthesis of N-succinyl- and N-glutaryl-chitosan derivatives and their antioxidant, antiplatelet, and anticoagulant activity // Carbohydr. Polym. 2017. V. 166. P. 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.02.097>
- [9] Zhiryakova M. V., Izumrudov V. A. Controlled stability of a polymer-colloid complex in aqueous-saline solutions // Polym. Sci. A. 2008. V. 50. N 10. P. 1057–1064. <https://doi.org/10.1134/S0965545X08100064>
- [10] Szafraniec-Szczęsny J., Janik-Hazuka M., Odrobińska J., Zapotoczny S. Polymer capsules with hydrophobic liquid cores as functional nanocarriers // Polymers. 2020. V. 12. N 9. P. 1999–2024. <https://doi.org/10.3390/polym12091999>
- [11] Xian J. L. Latest advances in antibacterial materials // J. Molec. Eng. Mater. 2017. V. 5. N 1. ID 1702001. <https://doi.org/10.1142/S2251237317400019>
- [12] Кленин В. И. Термодинамика систем с гибкоцепными полимерами. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1995. С. 136–143.
- [13] Кленин В. И., Щеголев С. Ю., Лаврушин В. И. Характеристические функции светорассеяния дисперсных систем. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1977. С. 12–44.