__ МЕДИЦИНСКИЕ _____ ПОЛИМЕРЫ

УДК 541(64+13+49):547.458.82

ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ХИТОЗАНА С НАТРИЕВОЙ СОЛЬЮ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ВОДНО-СПИРТОВЫХ СРЕДАХ И МИКРОКАПСУЛЫ НА ИХ ОСНОВЕ

© 2020 г. С. В. Шилова^{*a*,*}, Г. М. Миргалеев^{*a*}, А. Я. Третьякова^{*a*}, В. П. Барабанов^{*a*}

^а Казанский национальный исследовательский технологический университет 420015 Казань, ул. К. Маркса, 68, Россия *e-mail: s_shilova 74@mail.ru Поступила в редакцию 03.12.2019 г. После доработки 20.01.2020 г. Принята к публикации 28.02.2020 г.

Изучено формирование полиэлектролитных комплексов природных полисахаридов хитозана и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в водно-этанольных средах. Установлено, что с ростом содержания спирта в растворителе до 50 об. % наблюдается постепенное ослабление интенсивности электростатических взаимодействий противоположно заряженных групп полиэлектролитов и, как следствие, снижение комплексообразующей способности полимеров. Методом послойной адсорбции полиэлектролитов на микрочастицы карбоната кальция получены микрокапсулы с разным количеством слоев. Предложен способ контроля проницаемости стенок полиэлектролитных микрокапсул, основанный на изменении полярности растворителя путем введения в водный раствор 50 об. % этанола. С использованием данного подхода получены микрокапсулы с высокой эффективностью включения модельного лекарственного вещества – ацетилсалициловой кислоты.

DOI: 10.31857/S2308112020050156

введение

Актуальным направлением современной биомедицины является разработка новых лекарственных форм, способных усиливать эффективность действия и биодоступность имеющихся лекарственных веществ [1–4]. Значительное внимание здесь проявляется к полиэлектролитным комплексам (ПЭК), которые могут выполнять функции полимерных носителей, обеспечивая адресную доставку, защиту и контролируемое высвобождение лекарственных и биологически активных соединений [5–7].

Важнейшие требования, предъявляемые к полимерным носителям лекарственных средств, биосовместимость, биодеградируемость и низкая токсичность. Этим требованиям отвечают природные полисахариды, в частности хитозан. Полиэлектролитная природа хитозана, обусловленная наличием протонированных аминогрупп, обеспечивает его способность к комплексообразованию с противоположно заряженными синтетическими и природными полиэлектролитами [8–12]. Положительным моментом в использовании хитозана в качестве полимера медико-биологического назначения является также и то, что данный полисахарид обладает собственной биологической активностью, проявляя антимикробное действие, способность активировать макрофаги, усиливать пролиферацию фибробластов и т.д. [13–15].

ПЭК имеют высокую стабильность, которая достигается за счет кооперативного характера межмолекулярных связей, возникающих между комплементарными макромолекулами (электростатические, ван-дер-ваальсовые и гидрофобные взаимодействия) [8, 16, 17]. В то же время эти полимерные системы восприимчивы к незначительным изменениям внешних факторов. Формирование ПЭК и фазовое состояние комплексов можно регулировать, варьируя природу полиэлектролитов, ионную силу раствора, pH, температуру, состав растворителя и т.д.

В литературе имеются сведения о влиянии природы и состава растворителя на направление конкурентных реакций в системе полианион– поликатион–анионное ПАВ [18, 19], образование ПЭК с участием сополимеров простых виниловых эфиров [20] и формирование комплексов полиэлектролитов различной природы с противоположно заряженными ПАВ [21–26].

Одним из способов получения полимерных микрочастиц с инкапсулированными лекар-

ственными веществами является послойная адсорбция положительно и отрицательно заряженных полимерных цепей на частицах капсулируемого вещества, либо частицах вспомогательного темплата (метод "слой-за-слоем" – "layer-by-layer") [27–29]. Наряду с совершенствованием методики синтеза "layer-by-layer" в настоящее время активно изучаются также способы получения полиэлектролитных капсул с контролируемой проницаемостью стенок и высвобождения инкапсулируемых веществ. Одним из подходов к управлению проницаемости стенок капсул может быть использование растворителей различной полярности, которые оказывают влияние на структуру ПЭК [30].

Однако получению ПЭК на основе природных ионогенных полисахаридов в водно-органических средах уделяется недостаточное внимание. Цель данного исследования — изучение влияния состава водно-этанольных растворителей на формирование ПЭК хитозана и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (**Na-KMU**), а также анализ возможности регулирования проницаемости стенок полиэлектролитных капсул путем изменения состава водно-спиртового растворителя.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе применяли хитозан с $M = 3.8 \times 10^4$ и степенью деацетилирования 80% (Закрытое акционерное общество "Биопрогресс", Щелково), а также высокомолекулярную Na-KMЦ с $M = 1.2 \times 10^6$ и степенью замещения 0.8%, ("Panreac", E.U., Barcelona). Модельным лекарственным средством служила ацетилсалициловая кислота (ACK) (>95%, "Sigma-Aldrich").

При приготовлении растворов использовали смеси бидистиллированной воды с этанолом (сп. ч., "Компонент-Реактив", Москва) с варьируемым соотношением компонентов. Чистоту воды контролировали по удельной электропроводности, которая составляла 1.0–3.0 мкСм/см.

Синтез ПЭК проводили путем смешивания эквимолярных растворов хитозана с концентрацией 0.01 осново-моль/л в 0.1 М растворе HCl с водным раствором Na-KMЦ с концентрацией 0.01 осново-моль/л. Объемное соотношение хитозан : Na-KMЦ = 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4, 5 : 5, 4 : 6, 3 : 7, 2 : 8, 1 : 9, 0.8 : 9.2, 0.4 : 9.6 и 0.2 : 9.8. Полученные смеси интенсивно перемешивали на магнитной мешалке 1 ч и выдерживали в течение 1 суток при комнатной температуре. Состав смесей полиэлектролитов выражали в виде отношения мольных концентраций Na-KMЦ и хитозана.

Закономерности образования ПЭК устанавливали кондуктометрическим методом с помощью комбинированного иономера-кондуктометра "АНИОН-410А" (Россия) с диапазоном измерений 10⁻⁹–10⁻⁴ См/см.

ИК-спектры снимали на фурье-спектрометре ALPHA-T S/N 102706 ("Bruker") со спектральным диапазоном 400–4000 см⁻¹, разрешением 4 см⁻¹. Образцы представляли собой таблетки с KBr.

Размер и ζ-потенциал частиц ПЭК и полиэлектролитных капсул определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе размера частиц и дзета-потенциала серии "Zetasizer Nano ZS" ("Malvern Instruments Ltd". Великобритания) с применением технологии M3-PALS. Анализатор оснащен Не-Ne-лазером с мощностью 4 мВт и длиной волны 633 нм. Угол светорассеяния составлял 173°. Графическую интерпретацию результатов измерения получали с по-**"DTS** мошью программного обеспечения Application Software" компании Malvern Instruments. Перед выполнением измерений образцы фильтровали через фильтры "Millipore" с мембраной Durapore PVDF и диаметром пор 0.45 мкм.

Спектры флуоресценции зонда в растворах ПЭК регистрировали на люминесцентном спектрофлуориметре "Cary Eclips" ("Varian") для щелей возбуждения и эмиссии 5 нм. Возбуждение производили при длине волны 335 нм. Флуоресцентным зондом служил пирен (р.а. for fluorescence, "Aldrich"). Использовали растворы зонда с концентрацией 1×10^{-6} моль/л в этаноле. По спектрам поглощения находили интенсивность флуоресценции при 373 (I_1) и 384 нм (I_3).

Полиэлектролитные капсулы получали методом послойной адсорбции хитозана и Na-KMЦ на микрочастицы карбоната кальция. Микрочастицы CaCO₃ приготавливали путем смешивания растворов 0.33 M Na₂CO₃ и 0.33 M CaCl₂. Смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 60 с, затем образовавшуюся суспензию выдерживали 5 мин до полной кристаллизации CaCO₃. Полученный осадок отделяли центрифугированием (3000 об/мин) в течение 5 мин, промывали деионизированной водой, затем повторяли процедуру центрифугирования при тех же условиях. Высушенные микрочастицы CaCO₃ хранили в закрытой пробирке при комнатной температуре.

Микрочастицы CaCO₃ (20 мг) суспендировали в 1 мл водного раствора хитозана (2 мг/мл), содержащем 0.5 М NaCl. Микрочастицы инкубировали при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке в течение 15 мин. Несвязавшийся полимер удаляли центрифугированием в течение 5 мин при 3000 об/мин. Осадок промывали 1 мл раствора NaCl с концентрацией 0.5 моль/л и повторно центрифугировали. Далее проводили адсорбцию противоположно заряженного полиэлектролита Na-КМЦ из раствора с концентрацией 1 мг/мл. Для предотвращения агрегации микрочастиц в процессе адсорбции полиэлектролитов суспензию подвергали ультразвуковой обработке в ультразвуковой ванне "Ya Xun YX-9050" с мощностью 50 В (Китай) в течение 3–5 с.

После необходимого числа стадий адсорбции хитозана и Na-KMЦ карбонат кальция удаляли из "ядра" микрочастиц обработкой раствором Трилона Б (0.2 М). Процедуру выполняли до полного растворения карбонатной матрицы. Далее капсулы отделяли центрифугированием в течение 5 мин при 3000 об/мин.

Процесс инкапсулирования АСК контролировали спектрофотометрическим методом в УФдиапазоне на сканирующем двухлучевом спектрофотометре "Lambda 35" ("Perkin Elmer"). Измерения проводили в кварцевых кюветах объемом 3 см³. Графическую интерпретацию получали при помощи программного обеспечения UV WinLab. Оптическую плотность растворов определяли в максимуме поглощения ACK (228 ± 2 нм). Концентрацию ACK рассчитывали по предварительно построенному калибровочному графику. Эффективность инкапсулирования кислоты оценивали по разности исходного количества ACK, взятого для включения в капсулы, и равновесного количества ACK в растворе. Все измерения выполняли при температуре 25°C.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Образование ПЭК хитозан—Na-КМЦ в водных растворах происходит за счет электростатического взаимодействия протонированных аминогрупп хитозана и метилкарбоксильных групп Na-КМЦ. Оно может быть описано следующей реакцией обмена:



С целью изучения особенностей межмолекулярного взаимодействия хитозана с Na-KMЦ в водно-спиртовых средах, а также фазового состояния систем были приготовлены смеси полиэлектролитов различного состава. Смешение эквимольных растворов хитозана с Na-KMЦ приводило к фазовому разделению — появлению опалесценции или осадка вследствие образования нерастворимых ПЭК. Осадки ПЭК представляли собой гелеобразную массу белого цвета, без запаха. ПЭК в виде геля формировался в смесях, характеризующихся избытком натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, при [Na-KMЦ] : [хитозан] = 7 и выше. Максимальную массу осадок имел при [Na-KMЦ] : [хитозан] = 7.

На рис. 1 приведены зависимости удельной электропроводности от состава смеси Na-KMЦ и хитозана. На зависимости удельной электропроводимости в водном растворе (кривая *1*) наблюдается ярко выраженный перегиб при составе смеси [Na-KMЦ] : [хитозан] = 7, что свидетельствует об образовании индивидуального соединения – ПЭК. Данный состав смеси указывает на формирование в системе нестехиометрического комплекса, содержащего одновременно как свя-

2020

№ 6



Рис. 1. Зависимость удельной электропроводности смешанных растворов хитозана и Na-KMЦ от соотношения [Na-KMЦ] : [хитозан] при содержании этанола в растворителе 0 (1), 10 (2), 25 (3) и 50 об. % (4).

занные, так и не связанные между собой функциональные группы полиэлектролитов.

При переходе от водных сред к водно-спиртовым уменьшается полярность среды, что вызывает снижение степени диссоциации полиэлектролитов. Введение в воду короткоцепочечных алифатических спиртов также ослабляет гидрофобные взаимодействия и повышает растворимость неполярных фрагментов полимерной цепи [31, 32]. Совокупность данных факторов должна приводить к уменьшению интенсивности взаимодействия противоположно заряженных полиэлектролитов при увеличении концентрации спирта в системе.

Для изучения характера влияния состава растворителя на формирование ПЭК хитозан-Nа-КМЦ были получены смеси полиэлектролитов в водно-спиртовых средах. Был выбран следующий состав смешанных растворителей: 10 об. % этанола + 90 об. % воды; 25 об. % этанола + 75 об. % воды; 50 об. % этанола + 50 об. % воды. Визуальным проявлением влияния добавок этанола являлось снижение мутности и вязкости смесей, а также сдвиг начала образования ПЭК в виде геля в сторону меньших концентраций Na-КМЦ.

На зависимостях удельной электропроводности от состава смеси Na-KMЦ и хитозана в водно-этанольных растворах (рис. 1, кривые 2–4) также наблюдается излом, соответствующий образованию ПЭК. При переходе от водного раствора к смешанным средам для смесей с соотношением [Na-KMЦ] : [хитозан] от 1 до 6 происхо-



Рис. 2. Зависимость ζ-потенциала ПЭК от соотношения [Na-KMЦ] : [хитозан] при содержании этанола в растворителе 0 (*1*), 10 (*2*), 25 (*3*) и 50 об. % (*4*).

дит значительное уменьшение начального угла наклона на кривой электропроводности, что подтверждает снижение степени диссоциации противоположно заряженных полиэлектролитов и, следовательно, интенсивности их электростатического взаимодействия с увеличением содержания этанола в растворителе от 10 до 50 об. %.

Методом динамического светорассеяния был установлен характер изменения электрокинетического потенциала ПЭК в водно-этанольных средах разного состава (рис. 2). Как видно из рисунка, ζ-потенциал макромолекул хитозана имеет положительное значение, что обусловлено зарядом протонированных аминогрупп. С увеличением содержания этанола ζ-потенциал макроиона хитозана уменьшается от +26 до +12 мВ. Введение Na-КМЦ в водный раствор хитозана (кривая 1) способствует снижению электрокинетического потенциала. При [Na-КМЦ] : [хитозан] = 7 наблюдается полная нейтрализация положительно заряженных аминогрупп хитозана отрицательно заряженными метилкарбоксильными группами Na-КМЦ. Дальнейший рост концентрации Na-КМЦ в смеси с хитозаном приводит к перезарядке комплекса.

При образовании ПЭК в водно-этанольных средах (кривые 2–4) характер изменения электрокинетического потенциала комплекса сохраняется. Вместе с тем с увеличением концентрации спирта инверсия знака ζ-потенциала ПЭК хитозан–Na-КМЦ наблюдается при меньшем содержании Na-КМЦ по сравнению с водным рас-

твором ([Na-KMЦ] : [хитозан] = 6, 4 и 3 при содержании этанола 10, 25 и 50 об. % соответственно).

Формирование ПЭК подтверждали методом ИК-фурье-спектроскопии. С этой целью были получены ИК-спектры хитозана, Na-КМЦ и комплекса на их основе с [Na-KMI] : [хитозан] = 7, образованного в водном растворе. На спектрах исходных полиэлектролитов присутствуют характерные для полисахаридов полосы поглощения: v_{O-H} (3700–3000 см⁻¹), v_{C-H} (3000–2800 см⁻¹), v_{C-C} , v_{C-O} пиранозных колец (1200–1000 см⁻¹). Для хитозана отмечается наличие полос поглощения в интервале, характерном для амидных групп $\delta_{\rm NH_2}$ (1650—1300 см⁻¹). Присутствие полос поглощения 1521 и 1318 см⁻¹ подтверждает высокую степень деацетилирования исходного образца хитозана и его катионную форму, обусловленную присутствием групп NH₃⁺. Для Na-KMЦ наблюдаются интенсивные полосы поглощения в областях 1650-1550 и 1400-1300 см⁻¹, соответствующие асимметричным и симметричным валентным колебаниям карбоксилат-аниона. В спектре комплекса основные изменения происходят в области полос поглощения аминогрупп хитозана и карбоксилат-анионов Na-КМЦ, что подтверждает их электростатическое взаимодействие.

Высокая стабильность ПЭК может достигаться за счет гидрофобных взаимодействий неполярных фрагментов макромолекул, что должно приводить к возникновению в растворе локальных гидрофобных областей. Данный вопрос изучали методом зондовой флуоресцентной спектроскопии с использованием в качестве зонда пирена С₁₆Н₁₀, структурные и динамические свойства которого чувствительны к локальному микроокружению [33]. Так, отношение интенсивностей первого и третьего пиков I_1/I_3 в спектре флуоресценции пирена чрезвычайно чувствительно к диэлектрической проницаемости среды в микроокружении его молекул. В полярной среде (в воде) отношение I_1/I_3 ("параметр полярности") равно 1.4–1.6, в неполярной среде (например, в гексане) – 0.6 [34]. Анализ спектров флуоресценции пирена показал, что в растворах индивидуальных полиэлектролитов хитозана и Na-КМЦ отношение $I_1/I_3 \approx 1$, что существенно меньше, чем значение I_1/I_3 в случае водного окружения молекул пирена. Такая величина параметра полярности характерна для мицеллярных систем на основе ПАВ [35] и указывает на формирование локальных гидрофобных областей, в которых пирен, являясь гидрофобным веществом, солюбилизируется. Однако в процессе образования ПЭК во всех изученных водно-этанольных растворителях значение параметра полярности не изменяется и остается близким к единице. Это может свидетельствовать о том, что в процессе комплексообразования хитозана с Na-KMЦ доминируют электростатические взаимодействия, а дополнительные межмолекулярные гидрофобные взаимодействия не играют большой роли.

Таким образом, с увеличением концентрации этанола в растворителе до 50 об. % постепенно ослабляются электростатические взаимодействия противоположно заряженных функциональных групп хитозана и Na-KMЦ в процессе образования ПЭК, что обусловлено уменьшением полярности среды.

Использование биосовместимых биодеградируемых полиэлектролитов в технологии послойной адсорбции открывает новые возможности для создания систем пролонгированного действия с контролируемым высвобождением лекарственных и биологически активных соединений.

Полиэлектролитные капсулы получали методом послойной адсорбции хитозана и Na-KMЦ на микрочастицы CaCO₃. После необходимого числа стадий адсорбции полиэлектролитов карбонатное "ядро" частиц удаляли. В результате были получены одно-, двух-, трех-, четырех- и пятислойные капсулы. В качестве модельного лекарственного средства использовали ацетилсалициловую кислоту. Заключением кислоты в капсулы можно добиться снижения раздражающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и обеспечить пролонгированное действие лекарства при сохранении терапевтического эффекта.

Образование многослойной оболочки на поверхности микрочастиц $CaCO_3$ контролировали путем измерения ζ -потенциала частиц после каждого этапа адсорбции полиэлектролитов (табл. 1). Смена знака заряда ζ -потенциала после очередной стадии адсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов свидетельствовала об их сверхэквивалентном связывании. Увеличение размера капсул с ростом количества нанесенных слоев полиэлектролитов (табл. 1) также подтверждает факт последовательной адсорбции полимеров.

Формирование многослойной оболочки капсул происходит в результате электростатического взаимодействия противоположно заряженных групп полиэлектролитов. Следовательно, процесс образования и проницаемость стенок капсул можно регулировать, варьируя природу и полярность растворителя.

Нами разработан следующий способ регулирования состояния полиэлектролитной оболочки капсул, который позволяет контролировать степень инкапсулирования ACK. В водно-этанольный раствор (50 об. % этанола + 50 об. % воды) ACK помещали полые микрокапсулы (эксперименты проводили для пятислойных капсул). ACK

1 5		
Число слоев хитозана и Na-КМЦ	<i>d</i> , мкм	ζ, мВ
0*	3.8	-9.3
1	4.1	+2.8
2	4.4	-12.3
3	5.8	+3.7
4	6.3	-20.5
5	6.7	+5.6

Таблица 1. Средний размер *d* и ζ-потенциал полиэлектролитных капсул

*Частицы СаСО3.

Таблица 2. Кинетика инкапсулирования АСК в полиэлектролитные микрокапсулы

Время инкапсулирования, мин	Равновесная концентрация ACK, мг/мл	Эффективность включения, %
30	0.052	94.8
60	0.044	95.6
90	0.104	89.6
120	0.128	87.2
150	0.152	84.8

Примечание. Исходная концентрация АСК в растворе 1 мг/мл.

проникала внутрь полиэлектролитных капсул, поскольку при снижении диэлектрической проницаемости среды є до 36 [31] происходит значительное ослабление электростатического взаимодействия между хитозаном Na-КМЦ и в полистенках капсул электролитных появляются дефекты. Далее добавляли избыток воды, и взаимодействие противоположно заряженных полиэлектролитов в стенках капсул усиливалось. Полиэлектролитная оболочка восстанавливалась, кислота оставалась во внутренней полости капсул. Идея об "открывающихся" и "закрывающихся" стенках многослойных полиэлектролитных капсул основана на том, что изменение рН или полярности растворителя может приводить к появлению в стенках капсул пор диаметром около 100 нм вследствие нарушения строения ПЭК в слоях стенок [36]. Схожая методика была применена для эффективного инкапсулирования уреазы в полиэлектролитные микрокапсулы, полученные методом послойной адсорбции полиаллиламина и полистиролсульфоната [30].

Процесс инкапсулирования АСК контролировали методом УФ-спектроскопии. Капсулирование характеризуется очень высокой эффективностью. Эффективность включения зависит от продолжительности процедуры инкапсулирования (табл. 2). Самая высокая степень включения отмечается при времени инкапсулирования 30— 60 мин. Причиной столь высокой эффективности включения АСК в микрокапсулы может быть взаимодействие карбоксильных групп АСК с аминогруппами хитозана в многослойной оболочке. Формирование комплексов стехиометрического состава обнаружено также при взаимодействии хитозана с антибиотиком цефотаксимом [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что процесс комплексообразования хитозана с Na-КМЦ в водно-этанольных средах характеризуется постепенным ослаблением взаимодействия противоположно заряженных полиэлектролитов при увеличении содержания спирта до 50 об. % вследствие уменьшения полярности среды. Предложен способ контроля проницаемости стенок полиэлектролитных микрокапсул, основанный на изменении полярности растворителя путем введения этанола. Использование ланного метола позволило получить микрокапсулы с высокой эффективностью включения модельного лекарственного вещества - ацетилсалициловой кислоты. Таким образом, изменение полярности растворителя можно рассматривать как средство управления процессом комплексообразования биосовместимых биодеградируемых полиэлектролитов хитозана и Na-КМЦ и контроля проницаемости многослойных стенок микрокапсул на их основе.

С.В. Шилова благодарит за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований (код проекта 18-03-00099).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Sinha V.R., Singla A.K., Wadhawan S., Kaushik R., Kumria R., Bansal K., Dhawan S. // Int. J. Pharmaceut. 2014. V. 274. № 1. P. 1.
- 2. Demetzos C., Pippa N. // Drug Deliv. 2014. V. 21. № 4. P. 250.
- 3. Severin E.S. // Russ. Chem. Rev. 2015. V. 84. № 1. P. 43.
- Kumar M.N.V.R., Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A.J. // Chem. Rev. 2004. V. 104. № 1. P. 6017.
- Grigor'ev D., Musabekov K.B., Musabekov N.K., Kusainova Z.Z. // Polymer Science A. 2017. V. 59. № 4. P. 506.
- Zakharova L.Ya., Vasilieva E.A., Gaynanova G.A., Mirgorodskaya A.B., Ibragimova A.R., Salnikov V.V., Uchegbu I.F., Konovalov A.I., Zuev Yu.F. // Colloids Surf. A. 2015. V. 471. P. 93.
- 7. *Shurshina A.S., Galina A.R., Kulish E.I.* // Polymer Science A. 2018. V. 60. № 3. P. 303.

- 8. *Krajukhina M.A., Samoilova N.A., Yamskov I.A. //* Russ. Chem. Rev. 2008. V. 77. № 9. P. 799.
- Kawazoe1 N., Narita Y., Chen G., Satomi T., Tateishi T. // Biotechnol. J. 2008. № 2. P. 148.
- Maciel V.B.V., Yoshida C.M.P., Franco T.T. // Carbohydr. Polym. 2015. V. 132. P. 537.
- 11. Aranaz I., Harris R., Navarro-Garcia F., Heras A., Acosta N. // Carbohydr. Polym. 2016. V. 146. P. 402.
- Izumrudov V.A., Volkova I.F., Grigoryan E.S., Gorshkova M.Y. // Polymer Science A. 2011. V. 53. № 4. P. 281.
- 13. Azimov Z.T., Oksengendler B.L., Turaeva N.N., Rashidova S.S. // Polymer Science A. 2013. V. 55. № 2. P. 98.
- 14. Lunkov A.P., Ilyina A.V., Varlamov V.P. // Appl. Biochem. Microbiol. 2018. V. 54. № 5. P. 449.
- Sazhnev N.A., Kil'deeva N.R., Drozdova M.G., Balabanova T.V., Markvicheva E.A., Rodionov I.A., Lozinsky V.I. // Appl. Biochem. Microbiol. 2018. V. 54. № 5. P. 459.
- 16. *Izumrudov V.A., Zezin A.V., Kabanov V.A.* // Russ. Chem. Rev. 1991. V. 60. № 7. P. 792.
- 17. *Kabanov V.A.* // Russ. Chem. Rev. 2005. V. 74. № 1. P. 3.
- Изумрудов В.А., Коробко Т.А. // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. 1997. Т. 38. № 3. С. 188.
- Кабанов В.А., Зезин А.Б., Рогачева В.Б., Новоскольцева О.А., Крупенина Т.В. // Докл. АН СССР. 1998. Т. 358. № 6. С. 786.
- Кудайбергенов С.Е., Нуркеева З.С., Мун Г.А., Хуторянский В.В. // Высокомолек. соед. А. 1998. Т. 40. № 10. С. 1541.
- Machaeva E.E., Starodubzev S.G. // Polym. Bull. 1993. V. 30. P. 327.
- Хандурина Ю.В., Рогачева В.Б., Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1994. Т. 36. № 2. С. 241.

- 23. *Fukui H., Satake I., Hayakawa K. //* Langmuir. 2002. V. 18. № 11. P. 4465.
- Vasserman A.M., Aliev I.I., Motyakin M.V., Zakharova Yu.A., Otdel'nova M.V. // Colloid J. 2006. V. 68. № 6. P. 679.
- 25. *Shilova S.V., Treť yakova A.Ya., Barabanov V.P.* // Polymer Science A. 2010. V. 52. № 12. P. 1283.
- Shilova S.V., Tret'yakova A.Ya., Barabanov V.P. // Polymer Science A. 2019. V. 61. № 1. P. 39.
- 27. *Wang Q., Hauser P.J.* // Carbohydr. Polym. 2010. V. 81. № 2. P. 491.
- Del Mercato L.L., Rivera-Gil P., Abbasi A.Z., Ochs M., Ganas C., Zins I., Soennichsen C., Parak W.J. // Nanoscale. 2010. V. 2. P. 458.
- Volodkin D. // Adv. Colloid Interface Sci. 2014. V. 207. P. 306.
- 30. Lvov Y., Antipov A.A., Mamedov A., Möhwald H., Sukhorukov G.B. // Nanoletters. 2001. V. 1. № 3. P. 125.
- 31. *Райхардт К.* Растворители и эффекты среды в органической химии. М. : Мир, 1991.
- 32. *Крестов Г.А.* Термодинамика ионных процессов в растворах Л.: Химия, 1984.
- 33. *Lakowicz J.* Principles of Fluorescence Spectroscopy. New York: Plenum Press, 1983.
- 34. Ortona O., D'Errico G., Mangiapia G., Ciccarelli D. // Carbohydr. Polym. 2008. V. 74. № 1. P. 16.
- Aguiar J., Carpena P., Molina-Bolívar J.A., Carnero R.C. // J. Colloid Interface Sci. 2003. V. 258. P. 116.
- Mendelson J., Barrett C., Chan V., Pal A., Mayes A., Rubner M. // Langmuir. 2000. V. 16. P. 5017.
- Mudarisova R.Kh., Kulish E.I., Zinatullin R.M., Tamindarova N.E., Kolesov S.V., Khunafin S.N., Monakova Yu.B. // Russ. J. Appl. Chem. 2006. V. 79. № 7. P. 1210.