

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТОМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
САЕ Институт «Умные материалы и технологии»
Автономная магистерская программа
«Трансляционные химические и биомедицинские технологии»



ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК

Руководитель ООП

Д-р физ-мат. наук, профессор

И.А. Курзина

«30» июня 2020 г

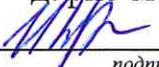
МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Системы адресной доставки лекарств на основе полилактида
и их свойства

по основной образовательной программе подготовки магистров
направление подготовки 04.04.01 Химия

Тарачев Александр Викторович

Научный руководитель
д. физ-мат. н., профессор

 Курзина И.А.

подпись

«30» июня 2020 г.

Автор работы

Студент группы № 28809

 Тарачев А.В.

подпись

Томск 2020

В соответствии с п. 3.2 «*Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки ТГУ*» выпускная квалификационная работа «Системы адресной доставки лекарств на основе полилактида и их свойства» Тарачева А.В. размещается в репозитории с изъятием некоторых разделов, в соответствии с решением правообладателя.

Руководитель ООП



И.А. Курзина

Национальный исследовательский Томский государственный университет
Химический факультет
САЕ Институт «Умные материалы и технологии»
Автономная магистерская программа



ЗАДАНИЕ НА МАГИСТЕРСКУЮ ДИССЕРТАЦИЮ

магистранту Тарачеву Александру Викторовичу группа 28809

Направление 04.04.01 «Химия»

Магистерская программа «Трансляционные химические и биомедицинские технологии»

Тема магистерской диссертации «Системы адресной доставки лекарств на основе полилактида и их свойства».

Утверждена на заседании Академического совета программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии» протокол № 23 от «23» 12 2019 г.

Научный руководитель магистерской диссертации И.А. Курзина, д.физ-мат.наук, профессор.

Научная проблема: использование систем адресной доставки антибактериальных препаратов является наиболее эффективным подходом для лечения инфицированных ран, в связи с этим исследования подобных систем адресной доставки, изучение их строения и свойств, а также поиск новых материалов представляются наиболее актуальными.

Цель и задачи исследования: разработка прототипа системы адресной доставки антибактериального препарата и ее тестирование.

1. Провести обзор научной литературы по соответствующей теме.
2. Получить пленки из полилактида с включением в их состав антибактериальных препаратов. Исследовать состава полученных пленок.
3. Исследовать процесс деградации (гидролиза) плёнок.
4. Провести оценку антибактериальной активности полученных образцов.

Объекты исследования: прототип системы адресной доставки, представляющий собой пленки из полилактида с включением в их состав хлорамфеникола.

Методы исследования: ИК-спектроскопия; проведение гидролиза; микрокопирование; механические испытания; оценка антибактериальных активностей диско-диффузионным методом.

Методы проверки достоверности результатов: статистическая обработка данных; использование поверенного измерительного оборудования.

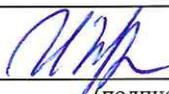
Ожидаемые результаты исследования: получение прототипа системы адресной доставки лекарств и оценка его антибактериальных свойств.

Организация, совместно с которой выполняется работа: Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины НИ ТГУ

Этапы работы:

Наименование этапа	Сроки выполнения
Отбор, анализ литературы	09.2018-12.2018
Проведение экспериментов и обсуждение результатов	02.2019-03.2020
Написание и оформление работы	03.2020-05.2020
Допуск к защите на кафедре	Июнь 2020
Рецензирование	Июнь 2020
Предзащита	
Защита	

Руководитель магистерской диссертации _____



(подпись, степень, звание, инициалы, фамилия)

С заданием ознакомлен, магистрант «___» _____

(дата)

20___ г.



(подпись студента)

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа изложена на 82 страницах, содержит 17 рисунков, 3 таблицы. Список цитируемой литературы состоит из 100 библиографических названий.

Ключевые слова: *адресная доставка, антибактериальная активность, полилактид, хлорамфеникол.*

Использование систем адресной доставки антибактериальных препаратов является наиболее эффективным подходом для лечения инфицированных ран, в связи с этим исследования подобных систем адресной доставки, их строение и свойств, а также поиск новых материалов для них представляются наиболее актуальными.

Цель работы заключается в разработке системы локальной доставки антибактериальных средств для подавления грамположительной и грамотрицательной микрофлоры при лечении инфицированных ран.

Объектами исследований в данной работе явился прототип системы адресной доставки, представляющий собой пленки из полилактида с включением в их состав хлорамфеникола.

Предметом исследований является получение пленок из полилактида и их изучение на физико–механические, антибактериальные свойства.

Выпускная квалификационная работа выполнена в Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины НИ ТГУ

Руководитель: д.физ–мат.н., профессор Курзина Ирина Александровна

Выполнил: магистрант группы №28809 Тарачев Александр Викторович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 Литературный обзор.....	8
1.1 Система адресной доставки лекарственных средств	8
1.2 Биоразлагаемые полимерные материалы	17
1.3 Биомедицинское применение полимеров.....	20
1.4 Лечение инфицированных ран	27
1.4.1 Матрицы с наноплетением.....	39
1.4.2 Гидрогелевые материалы	40
1.4.3 Композитные материалы.....	42
1.4.4 Двухслойные строительные материалы	43
1.4.5 Полилактидные материалы.....	44
Глава 2 Экспериментальная часть.....	52
2.1 Получение пленки из полилактида с включенным в ее состав антибактериальных препаратов.....	52
2.2 Характеристика состава и структуры	56
2.3 Гидролиз пленок.....	56
2.4 Изучение антибактериальной активности полученных образцов	56
2.5 Изучение физико–механических свойств пленок.....	58
Глава 3 Результаты и обсуждения.....	59
ВЫВОДЫ.....	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	72

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПЛА – полилактид

ПГА – гликолевая кислота

ПЭ – полиэтилен

ГК – гиалуроновая кислота

БМП – биоразлагаемые полимеры

ХФ – хлорамфеникол

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Несмотря на достижения медицины в лечении ряда заболеваний, многие лекарственные препараты обладают серьезным недостатком – негативным воздействием на неповрежденные ткани. Иммобилизация лекарств на наноносителях позволяет повысить их биодоступность, улучшая растворимость и обеспечивая преодоление различных барьеров, например, гематоэнцефалического барьера, снизить влияние на организм в целом, целенаправленно воздействуя на поврежденную область.

Немаловажным дополнительным преимуществом является возможность создания препаратов пролонгированного действия, которые обеспечивают более длительный период терапевтического действия, заключенного в них лекарственного вещества, чем обычные препараты с тем же веществом.

В связи с развитием антибиотикорезистентности возникает актуальность использования адресной доставки лекарственных препаратов. Препараты пролонгированного действия должны освобождать дозу лекарственного вещества непрерывно в течение определенного периода времени, сохраняя таким образом постоянный оптимальный уровень этого вещества в организме и устраняя излишнее повышение или понижение его концентрации. Таким образом, иммобилизованные на наноносителях препараты открывают новые перспективы для эффективного лечения различных очаговых патологических процессов, например, раковых опухолей, патологии сердца, в том числе ишемической болезни сердца, инфекционных ран и т. д.

В настоящее время перспективным материалом для биомедицинских исследований является полилактид. Полилактид имеет долгую историю безопасности для людей и широкий спектр применения. Полилактид (ПЛА) — биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный, алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота. Сырьем для производства служат ежегодно возобновляемые ресурсы, такие как кукуруза и сахарный тростник. Составы, содержащие ПЛА, также были одобрены для многократного применения, что делает ПЛА пригодным для ускоренной

клинической трансляции. Эти биоматериалы могут быть вылеплены в швы, каркасы, клетки–носители, системы доставки лекарств и т.д. ПЛА в центре внимания множество доклинических и клинических испытаний. Трёхмерная печать расширила возможности биомедицинской инженерии и позволил изготовить множество платформ для широкого спектра применения.

ПЛА широко используется в качестве временных внеклеточных матриц в тканевой инженерии. Применение ПЛА в качестве загруженных наночастиц лекарственных средств, таких как липосомы, полимерные наночастицы, дендримеры и мицеллы могут инкапсулировать иные токсичные гидрофобные противоопухолевые препараты и уклоняться от системной токсичности [1].

Использование систем адресной доставки антибактериальных препаратов является наиболее эффективным подходом для лечения инфицированных ран, в связи с этим исследования подобных систем адресной доставки, их строение и свойств, а также поиск новых материалов для них представляются наиболее актуальными.

Цель работы заключается в разработке системы локальной доставки антибактериальных средств для подавления грамположительной и грамотрицательной микрофлоры при лечении инфицированных ран.

В качестве прототипа использовались пленки на основе полилактида включенными в их состав хлорамфеникола массой 100 мг. (Образец №1) и 50 мг. (Образец №2).

Для достижения целей были поставлены следующие задачи:

1. Получение пленки из полилактида, с включенным в ее состав антибактериальным препаратом;
2. Исследование структуры полученных образцов;
3. Исследование процесса гидролиза плёнок;
4. Изучение физико-механических свойств пленок;
5. Оценка антибактериальной активности полученных образцов.

Объектами исследований в данной работе явился прототип системы адресной доставки, представляющий собой пленки из полилактида с включением в их состав хлорамфеникола.

Предметом исследований является получение пленок из полилактида и их изучение на физико–механические, антибактериальные свойства.

Методы исследований: ИК–спектроскопия; проведение гидролиза; микрокопирование; механические испытания; оценка антибактериальных активностей диско-диффузионным методом.

Практическая значимость исследований определяется тем, что полученные экспериментальные данные могут быть успешно применены в современной медицине при разработке системы локальной доставки антибактериальных средств для лечения инфицированных ран.

Структура диссертации: диссертационная работа состоит из перечня условных обозначений, введения, трех частей, выводов, заключения, списка использованных источников и литературы.

Работа изложена на 82 странице, содержит 17 рисунков, 3 таблицы. Список цитируемой литературы состоит из 100 библиографических названий.

Глава 1 Литературный обзор

1.1 Система адресной доставки лекарственных средств

Одним из перспективных и стремительно развивающихся направлений современной медицины является адресная (или таргетная) доставка лекарственных препаратов.

Адресная доставка лекарств заключается в создании умных молекул, которые сами по себе способны находить мишень в нашем организме. Они создаются учеными таким образом, чтобы при попадании в организм не просто случайным образом распределялись по организму, а находили собственную мишень и взаимодействовали только с ней. Такие лекарства, во-первых, позволяют существенно снизить побочные эффекты. Во-вторых, если вы вводите лекарство и все оно достигает цели, то и само по себе количество препарата сильно снижается, а это позволяет уменьшить себестоимость препарата.

Существуют две стратегии адресной доставки лекарственных препаратов к поврежденным тканям: пассивная и активная [2]. Пассивная доставка обеспечивается за счет повышенной проницаемости капилляров в очаге поражения [3]. Активная адресная доставка реализуется при прикреплении к поверхности носителя не только действующего вещества, но и направляющих лигандов, специфически связывающихся с маркерами повреждения на мембране измененных клеток [4]. Направленный транспорт лекарственных препаратов может осуществляться и с помощью молекулярных векторов, в качестве которых используются пептиды, гормоны, ферменты, антитела и гликопротеиды [5].

Адресная доставка лекарств важна и при лечении инфицированных ран. Хронические инфекционные раны ложатся тяжелым бременем на пациентов и систему здравоохранения страны, что приводит к ампутациям конечностей или даже смерти. Значительный прогресс в понимании патофизиологии инфицированных ран привела к разработке лекарств, предназначенных для устранения нарушенных процессов. Однако поверхность раневой среды богата

разными ферментами и его повышенный уровень рН в сочетании с различными физиологическими процессами, участвующих в регенерациях тканей требует использования эффективных систем доставки лекарств [6].

Конвергенция носимых датчиков и персонализированная медицина расширяют возможности определять и контролировать состав и дозировку лекарственного средства, а также место и время доставки. На сегодняшний день множество стимулирующих умных систем доставки лекарств были разработаны для выявления изменений в рН, температуре, биомолекулах, электрическом поле, магнитном поле, ультразвуке [7].

Системы доставки лекарственных средств – это пролонгированные лекарственные формы, в которых лекарственное вещество растворено или диспергировано в массе носителя, защищено оболочкой или интегрировано в виде прибора.

Виды систем адресной доставки лекарственных средств

Многообразие вариантов наноразмерных носителей для лекарственных препаратов можно отразить следующей классификацией:

- биологические и биогенные наночастицы (ферменты, белки, рибосомы, вирусы);
- полимерные наночастицы (полиэтиленгликоль, полигликолевая и полимолочная кислоты);
- полимерные мицеллы (переносчики гидрофобных лекарственных препаратов);
- дендримеры (полиамидамин, полилизин);
- липосомы (малые, большие и многослойные липосомы);
- перфторуглеродные наночастицы (наночастицы, состоящие из жидкого перфторуглеродного ядра, покрытые липидным монослоем);
- углеродные наночастицы (нанотрубки, фуллерены, графен, наноалмазы);

- неорганические наночастицы (такие металлы, как золото, серебро, платина, титан, цинк, железо, оксиды металлов и неметаллов, например, кремния);

- квантовые точки и полупроводниковые нанокристаллы;

- магнитные наночастицы.

Такая классификация включает практически все классы потенциальных наночастиц – носителей лекарственных препаратов [8].

Одной из целей современной медицины является адаптация лекарственных препаратов для каждого человека, в т.ч. патофизиологии пациента путем объединения данных на фармакогеномику пациента с информацией об их эпигенетике, микробиологии, окружающей среде и образе жизни [9].

Цель состоит не только в подборе подходящего пациента с правильным лекарством, но и доставить правильную дозировку в нужное время [10]. Это требует инновационных технологий доставки лекарств. Доставка лекарств по требованию системы, также известная как интеллектуальная система доставки лекарств, где, когда и сколько препарата высвобождается путем стимуляции высвобождения. На сегодняшний день много разных параметров (как в одиночку, так и в сочетании) в интеллектуальных системах доставки лекарств, в том числе pH, температура, свет, биомаркеры, электрическое поле, магнитное поле и ультразвук [11]. Краткое изложение преимуществ и ограничения этих факторов чувствительных к системе доставки лекарств выделено в таблице 1, где каждая биологически активная молекула и клиническое применение имеет те характеристики, которые сделают их хорошими претендентами для некоторых из этих умных систем доставки лекарств. [1,7]. Закрытые системы петель саморегулируются и отвечают за изменения в физиологической среде, тем самым контролируя способы доставки [12]. В идеале профиль выпуска этих системы зависит, как и от интенсивности, так и от продолжительности стимуляции. Эта степень контроля и адаптивности делает разомкнутые системы

ВЫВОДЫ

В результате экспериментов в рамках данной магистерской работы можно сделать выводы:

1. Получены пленки на основе полилактида, содержащие 50 и 100 мг хлорамфеникола, соответственно.

2. Исследование структуры полученных материалов показало, что образцы ПЛ–ХФ характеризуются полосами исходных компонентов, с увеличением концентрации ХФ от 50 к 100 мг/г интенсивность полос, отвечающих за колебания связей ХФ закономерно увеличивается. Новых полос поглощения не обнаружено, соответственно новых химических связей не выявлено.

3. В результате исследования гидролиза плёнок установлено, что первые пять дней растворение материалов протекает с приблизительно одинаковой скоростью, однако, к 10 дню наблюдается увеличение скорости растворения материала ПЛ–ХФ 100 на 4% относительно материала ПЛ–ХФ 50. Исходя из этого можно сделать вывод, что увеличение концентрации ХФ приводит так же к увеличению скорости его высвобождения.

4. В результате проведения физико-механических испытаний полилактидных плёнок, содержащих хлорамфеникол массой 100 мг (Образец № 1) и 50 мг (Образец № 2) на пленку, было выявлено, что Образец № 2 обладает большей упругостью, эластичностью и прочностью на разрыв, чем Образец № 1.

5. Исследование антибактериальной активности полученных материалов показало, что образец со 100 мг хлорамфеникола на пленку оказывает более подавляющее действие на бактерии, чем образец с 50 мг хлорамфеникола. Поскольку антибактериальная активность образцов обусловлена выходом хлорамфеникола из них, следует отметить, что подавляющее действие образцов в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры различно. Антибактериальная активность образцов в отношении грамположительной микрофлоры оказалась значительно выше, чем для грамотрицательной.

Поскольку антибактериальные свойства обоих образцов похожи, можно заключить, что Образец № 2 предпочтительнее для использования в качестве системы адресной доставки антибактериального препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсивные исследования, проведенные в последнее десятилетие, позволили разработать многочисленные подходы к адресной доставке лекарственных веществ – от местного введения препаратов до их химической модификации и заключения в капсулы и оболочки. Среди них наибольшую известность получили транспортные системы, основанные на использовании наночастиц естественного и искусственного происхождения (липосомы, полимерные наночастицы, вирусные частицы, модульные нанотранспортеры и др.). Многие из них имеют хорошие клинические перспективы, прежде всего, снабженные специфическими векторами. Ряд транспортных систем чувствителен к действию физических факторов (магнитные поля, свет, ультразвук и др.), что открывает перспективы для использования последних на различных этапах направленного транспорта фармакологических препаратов. Необходимы дальнейшие целенаправленные исследования с участием различных специалистов, в том числе и физиотерапевтов, для создания новых и совершенствования разработанных транспортных систем лекарств, что откроет новые горизонты фармакотерапии не только онкологических, но и других распространенных заболеваний.

За последние три года был достигнут большой прогресс в разработке стратегии новых систем адресной доставки лекарственных препаратов, методов конструирования потенциальных материалов для улучшения биодоступности, биосовместимости лекарственных препаратов. На самом деле, многие рецептурные лекарственные препараты в настоящее время имеют неблагоприятные физико–химические и фармакокинетические свойства, а также различные ограничения. Режим дозирования и нежелательные побочные эффекты в обычной лекарственной форме. Развитие новые системы доставки лекарств и новые составы будут перспективными с целью повышение этих терапевтических показателей и уменьшение побочных эффектов.

Кроме того, многолетний опыт исследований и разработок лекарственных средств показал, что не было бы новых фармацевтических препаратов без

технологических инноваций. Необходимо обязательно усилить исследования и разработки инновационных технологий и систем доставки лекарств в фармацевтической промышленности. Конечно, новое техническое изобретение становится инновационными технологиями для применения в системе доставки лекарств, требующая долгосрочного тестирования, пересмотра и оптимизация.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications / Betty Tyler, David Gullotti, Antonella Mangraviti, Tadanobu Utsuki, Henry Brem // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2016. – №107. – P. 163–175
2. Галагудза М. М., Королев Д. В., Сонин Д. Л. и др. Направленная доставка лекарственных препаратов – итоги последних лет и перспективы // *Нанотехнологии экология производство*. – 2010. – № 1. – С. 132–138.
3. Галагудза М. М., Королев Д. В., Сонин Д. Л. и др. Пассивная направленная доставка лекарственных препаратов в ишемизированный миокард с использованием наночастиц кремнезема // *Российские нанотехнологии*. – 2010. – Т. 5.– № 11–12. – С. 92–97.
4. Трансляционная медицина. Сборник научн. трудов. / Под ред. член–корр. РАМН, проф. Е. В. Шляхто. – СПб: ФЦСКЭ им Алмазова, 2010. – 425 с.
5. Ивонин А. Г., Пименов Е. В., Оборин В. А. и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. – 2012. – Вып. 1 (9). – С. 46–55.
6. Drug delivery systems and materials for wound healing applications /Saghi Saghazadeh, Chiara Rinoldi, Maik Schot, Sara Saheb Kashaf, Fatemeh Sharifia, Elmira Jalilian, Kristo Nuutila, Giorgio Giatsidis, Pooria Mostafalu, Hossein Derakhshandeh, Kan Yue, Wojciech Swieszkowski, Adnan Memic, Ali Tamayol, Ali Khademhosseini // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2018. – № 127. – P.138–166.
7. Recent advances in light–responsive on–demand drug–delivery systems / Chase S Linsley, Benjamin M Wu *Ther. Deliv.* – 2017. – № 8(2) .– P.89–107.
8. Park J. H., Ye M., Park K. Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs // *Molecules*. – 2005. – Vol. 10. – N 1. – P. 146–161.
9. Acosta–Vélez GF, Wu BM. 3D pharming: direct printing of personalized pharmaceutical tablets // *Polym. Sci.* – 2016. – №11.– P.50–57.
10. Sadee W, Dai ZY. Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine // *Hum. Mol. Genet.* – 2005. – №14.– P.207–214.

11. Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery // *Nat. Mater.* – 2013. – №12(11).– P. 991–1003.
12. Kost J, Langer R. Responsive polymeric delivery systems // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001.– №46.– P.125–148.
13. Sershen S, West J. Implantable, polymeric systems for modulated drug delivery // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2002.– №54.– P.1225–1235.
14. N. Kamaly, B. Yameen, J. Wu, O.C. Farokhzad. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release // *Chem. Rev.* – 2016.– №116.– P.2602–2663.
15. F. Roesken, E. Uhl, S.B. Curri, M.D. Menger, K. Messmer. Acceleration of wound healing by topical drug delivery via liposomes // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2000.– №385.– P.42–49.
16. D.G. Ramírez-Wong, S. Saghazadeh, S. Van Herck, B.G. De Geest, A.M. Jonas, S.Demoustier-Champagne. Uptake of long protein-polyelectrolyte nanotubes by dendritic cells // *Biomacromolecules.*– 2017.– №18.– P.4299–4306.
17. P.T. Hammond. Building biomedical materials layer-by-layer // *Mater.Today.*– 2012.– №15.– P.196–206.
18. L. Pachuau. Recent developments in novel drug delivery systems for wound healing // *Expert opinion on drug delivery.* – 2015.– №12.– P. 1895–1909.
19. A. Kakkar, G. Traverso, O.C. Farokhzad, R. Weissleder, R. Langer. Evolution of macromolecular complexity in drug delivery systems // *Nat. Rev. Chemistry.* – 2017.– №1.– P. 40063–41017.
20. C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J.M. Lanao. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices // *J. Control. Release.*– 2011.– №154.– P.2–19.
21. J. Braunecker, M. Baba, G.E. Milroy, R.E. Cameron. The effects of molecular weight and porosity on the degradation and drug release from polyglycolide// *Int. J. Pharm.*– 2004.– №282.– P.19–34.

22. Y. Fu, W.J. Kao. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems // Expert opinion on drug delivery.– 2010.– №7.– P.429–444.
23. B.D. Ulery, L.S. Nair, C.T. Laurencin. Biomedical applications of biodegradable polymers // J. Polym. Sci. B Polym. Phys.– 2011.– №49.– P.832–864.
24. J.P. Jain, D. Chitkara, N. Kumar. Polyanhydrides as localized drug delivery carrier: anupdate // Expert Opin. Drug Deliv.– 2008.– №5.– P.889–907.
25. K.K. Chereddy, G. Vandermeulen, V. Pr eat. PLGA based drug delivery systems: promising carriers for wound healing activity // Wound Repair Regen.– 2016.– №24.– P.223–236.
26. G. Gainza, J.J. Aguirre, J.L. Pedraz, R.M. Hern andez, M. Igartua. rhEGF-loaded PLGA-alginate microspheres enhance the healing of full-thickness excisional wounds in diabetised // Wistar rats, Eur. J. Pharm. – 2013.– №50.– P.243–252.
27. S. Latifi, A. Tamayol, R. Habibey, R. Sabzevari, C. Kahn, D. Geny, E. Eftekharpour, N. Annabi, A. Blau, M. Linder. Natural lecithin promotes neural network complexity and activity // Sci. – 2016.– №6.– P.2–10.
28. M. Hasan, G.B. Messaoud, F. Michaux, A. Tamayol, C. Kahn, N. Belhaj, M. Linder, E. Arab-Tehrany. Chitosan-coated liposomes encapsulating curcumin: study of lipid-polysaccharide interactions and nanovesicle behavior // RSC Adv.– 2016.– №6.– P.45290–45304.
29. P. Ghosh, G. Han, M. De, C.K. Kim, V.M. Rotello. Gold nanoparticles in delivery applications // Adv. Drug Deliv.– 2008.– №60.– P. 1307–1315.
30. J.-G. Leu, S.-A. Chen, H.-M. Chen, W.-M. Wu, C.-F. Hung, Y.-D. Yao, C.-S. Tu, Y.-J. Liang. The effects of gold nanoparticles in wound healing with antioxidant epigallocatechin gallate and α -lipoic acid//Nanomedicine.– 2012.– №8.– P.767–775.
31. Тасекеев М. С., Еремеева Л. М. Производство биополимеров как один из путей решения проблем экологии и АПК: Аналит. обзор. – Алматы.: НЦ НТИ, 2009. – 65 с.

32. Технология биоразлагаемых полимерных материалов: учеб. –метод. пособие для студентов специальности 1–48.01.02 «Химическая технология органических веществ, материалов и изделий» специализации 1–48.01.02.04 «Технология пластических масс» / Э. Т. Крутько, Н. Р. Прокопчук, А. И. Глоба. – Минск: БГТУ, 2014. – 105 с.
33. Лонг Ю. Биоразлагаемые полимерные смеси и композиты из возобновляемых источников/ Ю. Лонг Пер. с англ. под ред. В.Н. Кулезнева. – М.: Издательство «Научные основы и технологии», 2012. – 464 с.
34. Макаров К. «Химия и медицина» – Москва: Дрофа, 2008. – 354 с.
35. Астахова И. Н. Малые хирургические вмешательства // Хирургия. – 2008.– №12. – С.34–37.
36. Kulkarni R.K. et al. Polylactic Acid for Surgical Implants // Arch. Surg. – 1966. – Vol. 93. – № 5. – P.839–843.
37. Herrmann J.B., Kelly R.J., Higgins G.A. Polyglycolic Acid Sutures // Arch. Surg. – 1970. – Vol. 100. – № 4. – P.486.
38. Cutright D.E., Hunsuck E.E., Beasley J.D. Fracture reduction using a biodegradable material, polylactic acid // J. Oral Surg. – 1971. –Vol. 29. – № 6. – P.393–397.
39. Middleton J.C., Tipton A.J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices // Biomaterials. Elsevier. – 2000. – Vol. 21. – № 23. – P.2335–2346.
40. Луканина К.И. Разработка научных и технологических основ создания перевязочных средств из биодеструктируемых и биосовместимых волокнистых материалов. Дис. канд. тех. наук: 05.11.17. М., 2011. –157 с.
41. Shuakat M.N., Lin T. Recent Developments in Electrospinning of Nanofiber Yarns // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2014. – Vol. 14. – № 2. – P.1389–1408.
42. Tamai H. Et al. Initial and 6–Month Results of Biodegradable Poly–l–Lactic Acid Coronary Stents in Humans // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – № 4. P.399–404.

43. Mäkinen T.J. et al. Efficacy of bioabsorbable antibiotic containing bone screw in the prevention of biomaterial-related infection due to *Staphylococcus aureus*. // *Bone*. – 2005. – Vol. 36. – № 2. – P. 292–299.
44. Boateng J. Et al. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review // *J.Pharm. Sci.* – 2008. – Vol. 97. – № 8. – P.2892–2923.
45. Paakinaho K. et al. Demonstrating the mechanism and efficacy of water-induced shape memory and the influence of water on the thermal properties of oriented poly(d,l-lactide) // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2013. – Vol. 130. –№ 6. – P.4209–4218.
46. R.G. Frykberg, J. Banks, Challenges in the treatment of chronic wounds // *Advances in Wound Care*. – 2015.– №4. – P.560–582.
47. C.E. Fife, M.J. Carter, wound care outcomes and associated cost among patients treated in US outpatient wound centers: data from the US wound registry // *Wounds*. –2012. –№24. – P. 10–17.
48. N.A. Richmond, S.A. Lamel, J.M. Davidson, M. Martins–Green, C.K. Sen, M. Tomic–Canic, A.C. Vivas, L.R. Braun, R.S. Kirsner. US–National Institutes of Health–funded research for cutaneous wounds in 2012 // *Wound Repair Regen.* . – 2013.– №21. – P. 789–792.
49. J.S. Boateng, K.H. Matthews, H.N.E. Stevens, G.M. Eccleston. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review // *J. Pharm. Sci.* – 2008.– №97. – P.2892–2923.
50. A.J. Singer, R.A. Clark. Cutaneous wound healing // *N. Engl. J. Med.* – 1999.– №341. – P.738–746.
51. T.N. Demidova–Rice, M.R. Hamblin, I.M. Herman. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care // *Adv. Skin Wound Care*. – 2012.– №25. – P.304–314.
52. L.F. Rose, R.K. Chan. The burn wound microenvironment // *Advances in wound care*. – 2016.– №5. – P.106–118.

53. В.К. Sun, Z. Siplashvili, P.A. Khavari. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds // Science. – 2014.– №346. – P. 941–945.
54. Страчунский Л.С., Решедько Г.К, Рябкова Е. и др. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации интенсивной терапии: Пособие для врачей. – Смоленск: Боргес,2002. – 22 с.
55. Л.С. Намазова–Баранова, А.А. Баранов. Антибиотикорезистентность в современном мире // Педиатрическая фармакология.– 2017. – № 14(5). – С.341–354.
56. Голубовская О.А. Проблема антибиотикорезистентности и международные усилия по ее преодолению//Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 1(12) . – С.6–11.
57. А.Г. Афиногенова, Е.Н. Даровская. Микробные биопленки ран: состояние вопроса// Травматология и ортопедия России. – 2011.– № 3(61).– С.119.
58. Л. А. Блатун, Н. Г. Аскеров, И. А. Чекмарева, С. Д. Магомедова, И. В. Борисов, А. А. Ушаков, Р. П. Терехова, В. А. Митиш, Ю. С. Пасхалова, С. Л. Соков. Ацербин в комплексном лечении длительно незаживающих ран // Раны и раневые инфекции. – 2018. – Т.5. –№2. – С.33–34.
59. S.P. Zhong, Y.Z. Zhang, C.T. Lim.Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction // Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol. – 2010.– №2. – P.510–525.
60. E. Mele. Electrospinning of natural polymers for advanced wound care: towards responsive and adaptive dressings//J. Mater. Chem. B. –2016. – №4. – P.4801–4812.
61. K. Sung Eun, H. Dong Nyoun, L. Jung Bok, K. Jong Ryul, P. Sang Hyuk, J. Seong Ho,K. Il Keun, .Electrospun gelatin/polyurethane blended nanofibers for wound healing // Biomed. Mater. – 2009. –№4. – P.044–106.
62. A.I. Caplan, J.E. Dennis. Mesenchymal stem cells as trophic mediators // J. Cell.Biochem. – 2006. – №98. – P.1076–1084.

63. D.R. Griffin, W.M. Weaver, P.O. Scumpia, D. Di Carlo, T. Segura. Accelerated wound healing by injectable microporous gel scaffolds assembled from annealed building blocks// *Nat. Mater.* – 2015. – №14. – P.737–744.
64. X. Zhao, H. Wu, B. Guo, R. Dong, Y. Qiu, P.X. Ma. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing // *Biomaterials.* – 2017. – №122. – P.34–47.
65. A. Tamayol, M. Akbari, N. Annabi, A. Paul, A. Khademhosseini, D. Juncker. Fiberbased tissue engineering: progress, challenges, and opportunities// *Biotechnol.* – 2013. – №31. – P.669–687.
66. W.-J. Li, C.T. Laurencin, E.J. Caterson, R.S. Tuan, F.K. Ko. Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering // *J. Biomed. Mater. Res.*– 2002. – №60. – P.613–621
67. M. Wang, A.K. Roy, T.J. Webster. Development of chitosan/poly (vinyl alcohol) electrospun nanofibers for infection related wound healing // *Front. Physiol.* – 2016. – №7. – P.683.
68. G.C. Ingavle, J.K. Leach. Advancements in electrospinning of polymeric nanofibrous scaffolds for tissue engineering // *Tissue Eng. Part B.* – 2013. – №20. – P.277–293.
69. K.S. Rho, L. Jeong, G. Lee, B.-M. Seo, Y.J. Park, S.-D. Hong, S. Roh, J.J. Cho, W.H. Park, B.-M. Min. Electrospinning of collagen nanofibers: effects on the behavior of normal human keratinocytes and early-stage wound healing // *Biomaterials.* – 2006. – №27. – P.1452–1461.
70. M.-S. Khil, D.-I. Cha, H.-Y. Kim, I.-S. Kim, N. Bhattarai. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing// *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2003. – №67B. – P.675–679.
71. A.H. Najafabadi, A. Tamayol, N. Annabi, M. Ochoa, P. Mostafalu, M. Akbari, M. Nikkhah, R. Rahimi, M.R. Dokmeci, S. Sonkusale, B. Ziaie, A. Khademhosseini. Biodegradable nanofibrous polymeric substrates for generating elastic and flexible electronics // *Adv. Mater.* – 2014. – №26. – P.5823–5830.

72. J.L. Lowery, N. Datta, G.C. Rutledge. Effect of fiber diameter, pore size and seeding method on growth of human dermal fibroblasts in electrospun poly(ϵ -caprolactone) fibrous mats // *Biomaterials*. – 2016. – №31. – P.491–504.
73. S.P. Miguel, M.P. Ribeiro, H. Brancal, P. Coutinho, I.J. Correia. Thermoresponsive chitosan–agarose hydrogel for skin regeneration // *Carbohydr. Polym.* – 2014. – №11. – P.366–373.
74. A. Tamayol, A.H. Najafabadi, B. Aliakbarian, E. Arab–Tehrany, M. Akbari, N. Annabi, D. Juncker, A. Khademhosseini. Hydrogel templates for rapid manufacturing of bioactive fibers and 3D constructs // *Advanced Healthcare Materials*. – 2015. – №4. – P.2146–2153.
75. Y. Zeng, L. Zhu, Q. Han, W. Liu, X. Mao, Y. Li, N. Yu, S. Feng, Q. Fu, X. Wang, Y. Du, R.C. Zhao. Preformed gelatin microcryogels as injectable cell carriers for enhanced skin wound healing // *Acta Biomater.* – 2015. – №25. – P.291–303.
76. G. Sun, X. Zhang, Y.I. Shen, R. Sebastian, L.E. Dickinson, K. Fox–Talbot, M. Reinblatt, C. Steenbergen, J.W. Harmon, S. Gerecht. Dextran hydrogel scaffolds enhance angiogenic responses and promote complete skin regeneration during burn wound healing // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2011. – №108. – P.20976–20981.
77. X. Zhao, Q. Lang, L. Yildirimer, Z.Y. Lin, W. Cui, N. Annabi, K.W. Ng, M.R. Dokmeci, A.M. Ghaemmaghami, A. Khademhosseini. Photocrosslinkable gelatin hydrogel for epidermal tissue engineering // *Adv. Healthcare Mater.* – 2016. – №5. – P.108–118.
78. J.O. Kim, J.K. Park, J.H. Kim, S.G. Jin, C.S. Yong, D.X. Li, J.Y. Choi, J.S. Woo, B.K. Yoo, W.S. Lyoo, J.A. Kim, H.G. Choi. Development of polyvinyl alcohol–sodium alginate gel–matrix–based wound dressing system containing nitrofurazone // *Int. J. Pharm.* – 2008. – №359. – P.79–86.
79. W. Wang, S. Lin, Y. Xiao, Y. Huang, Y. Tan, L. Cai, X. Li. Acceleration of diabetic wound healing with chitosan–crosslinked collagen sponge containing

recombinant human acidic fibroblast growth factor in healing-impaired STZ diabetic rats // *Life Sci.*– 2008. – №82. – P.190–204.

80. P.-o. Rujitanaroj, N. Pimpha, P. Supaphol. Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun gelatin fiber mats containing silver nanoparticles // *Polymer.*– 2008. – №49. – P.4723–4732.

81. A. Memic, M. Aldhahri, A. Tamayol, P. Mostafalu, M.S. Abdel-Wahab, M. Samandari, K.M. Moghaddam, N. Annabi, S.A. Bencherif, A. Khademhosseini. Nanofibrous silver-coated polymeric scaffolds with tunable electrical properties // *Nano.*– 2017. – №63. – P.110.

82. A. Nasajpour, S. Ansari, C. Rinoldi, A.S. Rad, T. Aghaloo, S.R. Shin, Y.K. Mishra, R. Adelung, W. Swieszkowski, N. Annabi, A. Khademhosseini, A. Moshaverinia, A. Tamayol. A multifunctional polymeric periodontal membrane with osteogenic and antibacterial characteristic.– 2018. – №5. – P.256.

83. S.S. Behera, U. Das, A. Kumar, A. Bissoyi, A.K. Singh. Chitosan/TiO₂ composite membrane improves proliferation and survival of L929 fibroblast cells: application in wound dressing and skin regeneration, *Int. J. Biol. Macromol.* – 2017. – №98. – P. 329–340.

84. A. Nasajpour, S. Mandla, S. Shree, E. Mostafavi, R. Sharifi, A. Khalilpour, S. Saghazadeh, S. Hassan, M.J. Mitchell, J. Leijten, X. Hou, A. Moshaverinia, N. Annabi, R. Adelung, Y.K. Mishra, S.R. Shin, A. Tamayol, A. Khademhosseini. Nanostructured fibrous membranes with rose spike-like architecture//*Nano Lett.*– 2017. – №17. – P. 6235–6240.

85. E.J. Chong, T.T. Phan, I.J. Lim, Y.Z. Zhang, B.H. Bay, S. Ramakrishna, C.T. Lim. Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal reconstitution // *Acta Biomater.*– 2007. – №3. – P. 321–330.

86. N. Boucard, C. Viton, D. Agay, E. Mari, T. Roger, Y. Chancerelle, A. Domard. The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns// *Biomaterials.*– 2007. – №28. – P.3478–3488.

87. Патент РФ RU 2 666 599 C1. 2018.09.11. Саломатина Е.В., Апрятина К.В., Горшенин М.К., Корягин А.С. Биосовместимая ранозаживляющая композиция// Патент России № 2017141580. – 2018. – Бюл. № 26.

88. Garric X., Garreau H., Vert M. Behaviors of keratinocytes and fibroblasts on films of PLA50–PEO–PLA50 triblock copolymers with various PLA segment. // J. Mater Science: Mater, in Medicine. – 2007. – №19. – P. 1645–1651.

89. Garric X., Mole's J.P., Garreau H., Guilhou J–J., Vert M. Human skin cell cultures onto PLA50 (PDLA) bioresorbable polymers: Influence of chemical and morphological surface modifications // J. Biomed. Mat. Res.– 2005. – Part A. – №3. – P. 180–189.

90. Швед Ю.А., Кухарева Л.В., Зорин И.М., Блинова М.И., Билибин А.Ю., Пинаев Г.П. Взаимодействие культивируемых клеток кожи с разными структурными формами коллагена, нанесенного на полилактидную матрицу // Цитология. –2007. – №49 (1). – С. 32–38.

91. Dai N.–T., Williamson M.R., Khammo N., Adams E.F., Coombes A.G.A. Composite cell support membranes based on collagen and polycaprolactone for tissue engineering of skin//Biomaterials.– 2004. – №25. – P. 4263–4271.

92. Sin L.T., Rahmat A.R., Rahman W.A.W.A. 2 – Overview of Poly (actic Acid)//Handb. Biopolym. Biodegrad. Plast. Prop. Process. Appl. Elsevier. –2013. –P. 11–54.

93. Raya–Rivera A.M. et al. Tissue–engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study//Lancet. Elsevier Ltd.–2014. –Vol. 384. – №9940. – P. 329–336.

94. Auras R., Harte B., Selke S. Polylactides. a new era of biodegradable polymers for packaging application//Annu. Conf. Soc. – 2005. – №9. – P. 3240–3244.

95. Sasaki S., Asakura T. Helix Distortion and Crystal Structure of the R – Form of Poly (L –lactide)//Macromolecules. – 2003. – Vol. 36. – P.8385–8390.

96. Ovitt T.M., Coates G.W. Stereoselective Ring–Opening Polymerization of meso –Lactide: Synthesis of Syndiotactic Poly (lactic acid) // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – Vol. 121 –№ 16. – P.4072–4073.
97. Södergård A., Stolt M. Properties of lactic acid based polymers and their correlation with composition//Prog. Polym. Sci. – 2002. – Vol. 27 – № 6. – P.1123–1163.
98. ОФС.1.2.4.0010.15. Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар. – 2015.
99. Саушкина, А.С. Использование ИК–спектрометрии в фармацевтическом анализе: учебное пособие для провизоров–интернов, обучающихся по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» /А.С. Саушкина, Н.И. Котова, Б.А. Чакчир / Под ред. А.С. Саушкиной. – СПб: Изд–во СПХФА, 2015. – 224 с.
100. ГОСТ 14236–81.Пленки полимерные. Метод испытания на растяжение. – Москва: Издательство стандартов. – 1989. – С.5–6



(index.php)

Поиск заимствований в научных текстах[®]
[\(index.php/ru/\)](#)
[\(index.php/en/\)](#)

Введите текст:

...или загрузите файл:

Файл не выбран...

Выбрать файл...

Укажите год публикации:

Выберите коллекции

Все

Рефераты

Авторефераты

Иностранные конференции

PubMed

Википедия

Российские конференции

Иностранные журналы

Российские журналы

Энциклопедии

Англоязычная википедия

Анализировать

Обработан файл:
Disser_Tarachev_AV_03_07.pdf.

Год публикации: 2020.

Оценка оригинальности документа - 99.42%

Процент условно корректных заимствований - 0.0%

Процент некорректных заимствований - 0.58%

Время выполнения: 28 с.

Документы из базы

Источники заимствования

1. Реферат: Получение и описание физико-химических свойств синтетических биodeградируемых полимеров (<http://www.bestreferat.ru/files/02/bestreferat-216502.docx>)

Год публикации: 2016. Тип публикации: реферат.

<http://www.bestreferat.ru/files/02/bestreferat-216502.docx> (<http://www.bestreferat.ru/files/02/bestreferat-216502.docx>)

[Показать заимствования \(5\)](#)
[Значимые оригинальные фрагменты](#)
[Библиографические ссылки](#)
[Искать в Интернете](#)


В списке литературы	Источники Заимствования
—	0.58%

[Дополнительно](#)

