

На правах рукописи



МИРГАЛЕЕВ ГРИГОРИЙ МАРАТОВИЧ

**МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ РЯДА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ
КОМПЛЕКСОВ ХИТОЗАНА**

1.4.10. Коллоидная химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент,
Шилова Светлана Владимировна

Официальные оппоненты: **Зиганшина Альбина Юлдузовна,**
доктор химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», лаборатория химии каликсаренов, ведущий научный сотрудник

Бурилов Владимир Александрович,
доктор химических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова, кафедра органической и медицинской химии, профессор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет»

Защита состоится «11» декабря 2025 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета 24.2.312.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, зал заседаний Ученого совета – каб. 330).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте <https://www.kstu.ru/servlet/contentblob?id=557213>.

Автореферат диссертации разослан «___» октября 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.312.06,
кандидат технических наук



Петров Сергей Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. На современном этапе развития биомедицины и фармацевтических технологий особое внимание уделяется созданию новых лекарственных форм с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Эффективная доставка лекарственных веществ (ЛВ) в организм человека позволяет решить важнейшие задачи – повысить терапевтическую эффективность, переносимость и безопасность лекарственной терапии, осуществить контролируемое высвобождение ЛВ в определенных органах и тканях организма человека, способствовать индивидуализации лечения. В настоящее время активно развивается новое направление в наномедицине – тераностика, которое заключается в интеграции терапевтических и диагностических (визуализирующих) средств в одном и том же носителе.

В качестве наиболее перспективных материалов для получения современных носителей для ЛВ рассматриваются природные полисахариды, обладающие комплексом уникальных биологических и физико-химических свойств, среди которых можно выделить их биосовместимость, низкую токсичность, а также способность к комплексообразованию с противоположно заряженными веществами. Положительным моментом в использовании полисахаридов в данном направлении является и то, что большинство из них обладает собственной биологической активностью, проявляя антимикробное действие, способность активировать макрофаги, усиливать пролиферацию фибробластов и т.д. Применение биополимерных носителей на основе полиэлектролитных комплексов хитозана (ХТЗ) для иммобилизации ЛВ различной природы, одновременно содержащих визуализирующие агенты, предоставляет уникальную возможность для комплексного решения задач по ранней диагностике и одновременной таргетной персонализированной терапии заболеваний человека.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на успехи в применении полиэлектролитных комплексов (ПЭК) ХТЗ для получения полимерных систем доставки ЛВ различной природы, сохраняются проблемы, ограничивающие их практическое использование. Основные трудности включают в себя недостаточно полную информацию о закономерностях взаимодействия ЛВ с полимерной матрицей; ограниченность знаний о механизмах высвобождения биологически активных веществ из систем доставки на основе природных полисахаридов; отсутствие универсальных решений для достижения направленной доставки и контролируемого высвобождения ЛВ. Отдельным недостаточно изученным направлением является разработка и оптимизация состава систем доставки для тераностики, включающих наряду с терапевтическими компонентами диагностические агенты для обеспечения возможности визуализации процесса накопления и высвобождения биологически активных веществ (БАВ).

Цель работы заключалась в установлении коллоидно-химических основ разработки многофункциональных систем доставки ряда лекарственных веществ на основе полиэлектролитных комплексов хитозана, обеспечивающих высокую эффективность их инкапсулирования, контролируемое высвобождение и возможность визуализации этих процессов.

Для достижения цели работы решались следующие **задачи**:

1) получение полиэлектролитных комплексов хитозана с рядом анионных полисахаридов и выявление характера влияния различных факторов на закономерности их образования;

2) выявление особенностей межмолекулярного взаимодействия компонентов полимерных носителей и включенными в них модельными лекарственными веществами;

3) получение и характеристика стимул-чувствительных люминесцентных транспортных систем на основе полиэлектролитных комплексов хитозана различной надмолекулярной организации: многослойные капсулы, гели, наночастицы;

4) изучение кинетики и механизма высвобождения иммобилизованных лекарственных веществ из полученных систем доставки.

Научная новизна работы:

1. Разработаны системы доставки биологически активных веществ на основе комплексов катионного полиэлектролита (ХТЗ) и анионных полиэлектролитов (натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), альгината натрия (АЛГ-Na) и каппа-каррагинана (κ-КРГ)), обладающие высокой способностью к иммобилизации модельных лекарственных веществ (ацетилсалициловая кислота (АСК), цефотаксим (ЦФТ) и ванкомицин (ВНЦ)), а также оптических зондов (флуоресцеин (ФЛЦ), квантовые точки (КТ) CdS/ZnS, CdMnS/ZnS).

2. Комплексом физико-химических, оптических методов исследования, а также методом квантово-химического моделирования установлены закономерности межмолекулярных взаимодействия компонентов полимерных носителей с модельными инкапсулированными лекарственными веществами и визуализирующими агентами.

3. Выявлены коллоидно-химические, структурные и антимикробные характеристики новых систем доставки лекарственных веществ на основе полиэлектролитных комплексов хитозана.

4. Показаны возможности наносенсоров на основе тушения люминесценции квантовых точек типа «ядро-оболочка» CdS/ZnS и CdS/ZnS, легированных ионами марганца (II), для оперативного определения концентрации антибиотика ванкомицина в водной среде при его высвобождении из систем доставки.

5. Установлено, что полученные многофункциональные люминесцентные полимерные носители обеспечивают возможность пролонгированного высвобождения лекарственных веществ и одновременной визуализации их накопления и распределения в режиме реального времени.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в расширении банка данных по количественным характеристикам комплексообразования компонентов полимерных носителей с модельными ЛВ и оптическими сенсорами в различных средах. Полученные кинетические данные высвобождения ЛВ из систем доставки и их анализ в рамках математической модели Корсмейера–Пеппаса позволят прогнозировать кинетику высвобождения биологически активных компонентов и их диффузию из полимерной матрицы.

Практическая значимость работы состоит в том, полученные биополиэлектролитные комплексы, обладающие высокой восприимчивостью к различным внешним воздействиям, могут успешно применяться в разработке транспортных систем ЛВ различной природы. Установленные для модельных ЛВ закономерности процессов инкапсулирования и высвобождения из полимерных носителей в условиях *in vitro* позволят повысить эффективность их применения в более сложных реальных живых системах. Выявленные коллоидно-химические закономерности могут лечь в основу создания новых эффективных биосовместимых лекарственных форм для терапии, способных иммобилизовать ЛВ и сенсоры для

биологической визуализации, сочетая в себе диагностический и терапевтический потенциал.

Методология и методы исследования. Объектами исследования являлись ПЭК на основе ХТЗ и ряда полисахаридов анионной природы. В качестве модельных ЛВ были выбраны антибиотики ЦФТ и ВНЦ, а также нестероидный противовоспалительный препарат АСК, в качестве визуализирующих агентов – краситель ФЛЦ и КТ на основе CdS/ZnS. Для проведения исследований применялся комплекс современных физико-химических и оптических методов исследования (динамическое и электрофоретическое рассеяние света, кондуктометрия, ИК-спектроскопия, спектроскопия УФ- и видимой области, люминесцентная спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия, люминесцентная микроскопия, рентгеновская дифракция). Для тестирования антимикробной активности ЦФТ в полимерных носителях использовали культуры грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P FDA 209P и грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli* ATCC 25922, относящиеся к IV-группе патогенности. Оптимизация геометрии, расчет термодинамических параметров комплексообразования и решение колебательной задачи в исследуемых системах проводились с учетом влияния среды растворителя в рамках модели поляризуемого континуума IEFPCM в программном пакете Gaussian 16.

Положения, выносимые на защиту:

1. Физико-химические, коллоидно-химические и квантово-химические характеристики процессов межмолекулярного взаимодействия модельных инкапсулируемых лекарственных веществ и оптических сенсоров между собой и с полиэлектролитными комплексами на основе хитозана;
2. Коллоидно-химические подходы к получению многофункциональных биополимерных носителей ряда лекарственных веществ и визуализирующих агентов на основе полиэлектролитных комплексов хитозана;
3. Описание изотерм и механизма адсорбции модельных лекарственных веществ на поверхности частиц полиэлектролитных комплексов хитозана;
4. Кинетические и диффузионные характеристики высвобождения ряда лекарственных веществ и оптических сенсоров из полученных полимерных носителей.

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов обусловлена применением широкого набора методов исследования структуры, коллоидно-химических свойств объектов исследования и подтверждается сходимостью экспериментальных данных, полученных разными методами. Результаты работы интерпретированы в рамках современных научных теорий и согласуются с имеющимися литературными данными.

Апробация работы. Основные результаты работы были изложены на XII Всероссийской школы-конференции молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Иваново, 2019), Школе-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, 2019, 2020, 2021, 2022), Всероссийской научной конференции (с международным участием) преподавателей и студентов ВУЗов «Актуальные проблемы науки о полимерах» (Казань, 2020, 2024), XXVI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 2020), Международной конференции «Перспективная элементная база микро- и наноэлектроники с использованием современных достижений теоретической физики» (Москва, 2020), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых

«Ломоносов», секция «Химия» (Москва, 2021, 2022, 2023), XV Международной конференции молодых ученых, студентов и аспирантов «Синтез и исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений» (Казань, 2021), IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского (Москва, 2021), 87-й научно-технической конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов (с международным участием) (Минск, 2023), XXVII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2024), X Юбилейном всероссийском форуме молодых исследователей (Калининград, 2024).

Личный вклад автора заключался в определении цели и задач научного исследования, выборе методов исследования, анализе полученных экспериментальных данных, формулировании выводов и ключевых теоретических утверждений, также в подготовке материала к публикации в периодических изданиях под руководством научного руководителя. Диссертация включает результаты экспериментов, полученных соискателем лично, либо совместно с ним.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 статей, в том числе 3 в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки Российской Федерации, 9 – в журналах, входящих в реферативную базу Scopus, и 17 тезисов докладов на Всероссийских и международных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка условных обозначений и сокращений, списка литературы из 200 наименований и приложения. Работа изложена на 175 страницах машинописного текста, содержит 81 рисунок и 20 таблиц.

Работа выполнена на кафедре физической и коллоидной химии (ФКХ) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВО «КНИТУ») Минобрнауки Российской Федерации. Автор выражает искреннюю признательность и глубокую благодарность руководителю – доктору химических наук, профессору кафедры ФКХ ФГБОУ ВО «КНИТУ» Светлане Владимировне Шиловой за предоставленную тему исследования и всестороннюю поддержку на каждом этапе подготовки диссертации. Автор выражает благодарность профессору ФКХ ФГБОУ ВО «КНИТУ» Вильяму Петровичу Барабанову за конструктивные советы в ходе выполнения диссертационной работы, доценту кафедры ФКХ ФГБОУ ВО «КНИТУ» Ксении Андреевне Романовой за проведение квантово-химических расчетов, доценту кафедры ФКХ ФГБОУ ВО «КНИТУ» Дмитрию Олеговичу Сагдееву за синтез квантовых точек, применяемых в настоящем исследовании, заведующему кафедрой физики ФГБОУ ВО «КНИТУ» Кириллу Владимировичу Холину за проведение исследований с применением сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии, заведующей лабораторией микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН ФИЦ КазНЦ РАН Александре Дмитриевне Волошиной за проведение микробиологических исследований. Автор выражает отдельную благодарность профессору кафедры ФКХ ФГБОУ ВО «КНИТУ» Юрию Геннадьевичу Галяметдинову за предложенные в ходе работы идеи и ценные научные консультации при обсуждении результатов исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и основные задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе приведены основные теоретические представления о получении ПЭК на основе природных полисахаридов. Описаны основные факторы, определяющие процесс комплексообразования полиэлектролитов, с акцентом на их дальнейшее практическое применение в области биомедицины. Продемонстрированы преимущества ПЭК ХТЗ как перспективных носителей ЛВ, к которым можно отнести биосовместимость, стимул-чувствительность, возможность регулирования размера и морфологии частиц, многофункциональность. В заключении главы представлены выводы, в которых на основе обобщения и анализа литературных данных сформулированы ключевые проблемы в исследуемом направлении.

Во второй главе приводится описание объектов и методов исследования.

Природными полисахаридами выступали ХТЗ с молекулярной массой (M) = $3,8 \cdot 10^4$ Да и степенью деацетилирования 80%; Na-КМЦ с $M = 1,2 \cdot 10^6$ Да и степенью замещения 80%; АЛГ-Na с $M = 1,08 \cdot 10^5$ Да; к-КРГ с $M = 4,0 \cdot 10^5$ Да и степенью сульфатирования 22 %. Модельными БАВ выступали ЛВ, широко применяемые в медицинской практике, но нуждающиеся в улучшении имеющихся или разработке новых лекарственных форм – АСК, ЦФТ и ВНЦ. В качестве оптических зондов применяли краситель ФЛЦ и гидрофилизированные КТ на основе CdS/ZnS. Раздел методов исследования включает описание физико-химических и оптических методов, использованных в работе.

В третьей главе представлены результаты исследования закономерностей формирования ПЭК ХТЗ с анионными полисахаридами и выявления характера влияния ряда факторов на закономерности их образования. Движущей силой формирования ПЭК являются кооперативные электростатические взаимодействия между противоположно заряженными функциональными группами полиэлектролитов (рисунок 1). Дополнительная стабилизация гидрофобными и водородными связями обуславливает высокую устойчивость таких полимерных систем.

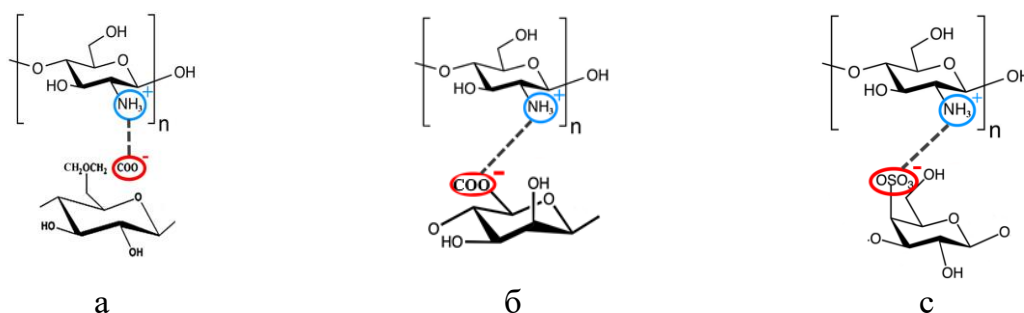


Рисунок 1 – Схемы электростатического взаимодействия ХТЗ с анионными полиэлектролитами: а) Na-КМЦ, б) АЛГ-Na, в) КРГ

ПЭК проявляют высокую чувствительность к различным внешним факторам, таким как состав растворителя и величина pH. Анализ влияния состава растворителя проводили на примере взаимодействия ХТЗ с Na-КМЦ в водно-этанольных средах. Выбор физиологически активного этанола в качестве соразтворителя связан с возможностью изменять полярность растворителя в широких пределах путем варьирования его содержания в смеси. На рисунке 2 приведены графики зависимостей

удельной электропроводности смешанных растворов ХТЗ и Na-КМЦ от соотношения их концентраций в воде (кривая 1) и водно-спиртовых средах (кривые 2-4). Из рисунка видно, что при определенном составе смеси полиэлектролитов на изотермах присутствуют выраженные переломы, свидетельствующие об образовании в системе ПЭК. Увеличение содержания этанола в растворителе приводит к усилению конденсации противоионов и уменьшению линейной плотности заряда на полимерных цепях.

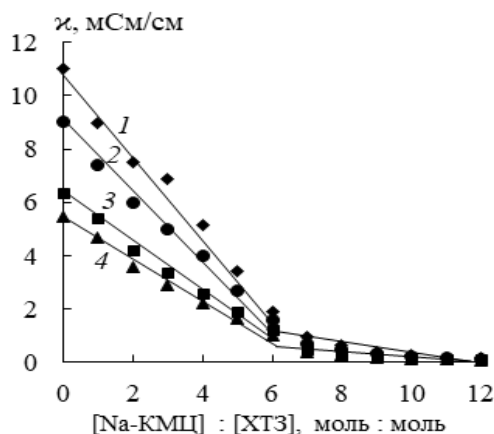


Рисунок 2 – Зависимость удельной электропроводности ПЭК от состава смесей [Na-КМЦ] : [ХТЗ] при содержании этанола в растворителе: 0 (1), 10 (2), 25 (3) и 50 об. % (4)

Таблица 1 – Зависимость ζ -потенциала ПЭК ХТЗ–АЛГ от состава смесей полиэлектролитов в растворах с различным pH

Состава смеси [АЛГ-Na] : [ХТЗ]	pH 2,0	pH 7,2
0	31,3	33,5
0,5	30,7	31,7
1	27,3	-17,4
2	-10,0	-57,2
3	-21,1	-66,1
4	-29,3	-74,5
5	-35,2	-80,0

изучения межмолекулярных взаимодействий полиэлектролитов и их ПЭК с ЛВ и оптическими зондами, поскольку именно особенности этих взаимодействий определяют эффективность инкапсулирования и профили высвобождения БАВ в различных средах.

На примере взаимодействия бета-лактамного антибиотика ЦФТ с ХТЗ и АЛГ-Na показано, что на образование их комплексов оказывает влияние pH среды. Так, состав комплексов, определенный методом изомолярных серий, при pH 2,0 соответствует молярному отношению [ЦФТ] : [ХТЗ] = 1,0 : 4,0 и [ЦФТ] : [АЛГ-Na] = 4,0 : 1,0; при pH 5,6 – 1,0 : 2,0 и 2,3 : 1,0 соответственно. В отличие от системы ЦФТ–ХТЗ, комплексы антибиотика с АЛГ-Na обогащены ЦФТ. Константы устойчивости комплексов ЦФТ–ХТЗ, найденные по методу Клотца, при pH 2,0 составили $\beta_k = 5,0 \cdot 10^5$ л/моль, а при pH 5,6 –

Переход от воды к смешанным водно-этанольным растворителям сопровождается значительным уменьшением угла наклона изотерм электропроводности в области составов смесей [Na-КМЦ] : [ХТЗ] = 1÷6, что указывает на образование ПЭК ХТЗ–Na-КМЦ с меньшим количеством солевых связей.

Различия pH в нормальном и патологическом состояниях в органах человека делает возможным использование pH-чувствительных полимерных носителей для направленной доставки ЛВ. Для изучения характера влияния pH среды на образование ПЭК исследовали комплексообразование ХТЗ и АЛГ-Na в растворе 0,01 моль/л HCl (pH 2,0) и 10% фосфатно-солевом буферном растворе (pH 7,2).

Добавление отрицательно заряженного АЛГ-Na в раствор ХТЗ приводит к закономерному снижению ζ -потенциала частиц ПЭК (таблица 1). Однако полная нейтрализация и последующая инверсия знака ζ -потенциала ПЭК в кислой среде происходит при большем содержании АЛГ-Na по сравнению с раствором с pH 7,2, что обусловлено изменением степени ионизации функциональных групп полиэлектролитов в зависимости от pH среды. Таким образом, изменение состава и pH среды можно рассматривать как средство управления процессом образования ПЭК ХТЗ.

В четвертой главе приведены результаты

$\beta_K=1,5 \cdot 10^4$ л/моль. Комплексы, образованные ЦФТ с АЛГ-Na, также характеризуются большей устойчивостью в сильноокислых средах.

Квантово-химические расчеты методом DFT с использованием функционала SAM-B3LYP и базисного набора 6-31G(d,p)), проведенные для мономерного звена протонированного хитозана (ХТЗ⁺), в котором к группе NH₃⁺ присоединяли хлорид-ион (ХТЗ⁺Cl⁻), и молекулы ЦФТ, показали отрицательные значения термодинамических характеристик комплексообразования ($\Delta G_{298}^0 = -31,3$ кДж/моль, $\Delta E_{\text{компл}} = -41,1$ кДж/моль), что указывают на самопроизвольность процесса.

На рисунке 3 представлена оптимизированная геометрия комплекса ЦФТ–ХТЗ.

В рассчитанной геометрии комплекса присутствуют водородные связи, образованные между атомами кислорода ЦФТ и атомами водорода NH_3^+ - и OH^- -групп XTZ^+ .

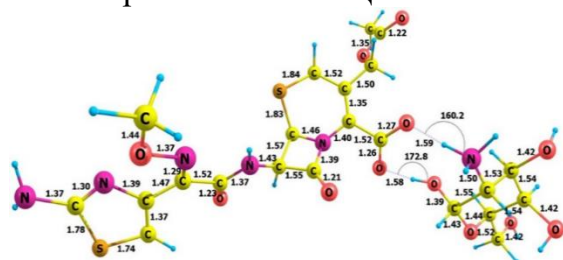


Рисунок 3 – Оптимизированная геометрия комплекса ЦФТ–ХТЗ (длины связей в Å, углы в градусах)

ВНЦ является гликопептидным трициклическим антибиотиком, обладающим, как и ЦФТ, широким спектром активности в отношении аэробных грамположительных бактерий. Особенностью данного ЛВ является узкое терапевтическое окно (эффективная концентрация близка к токсической). Отсутствие простых, чувствительных методов обнаружения ВНЦ ограничивает его практическое применение. Поэтому разработка доступных методов определения его концентрации в свободной и инкапсулированной формах является актуальной задачей. Поэтому были исследованы закономерности взаимодействия ВНЦ с полупроводниковыми КТ на основе CdS/ZnS.

ВНЦ имеет характерный широкий пик поглощения при $\lambda_{\text{max}} = 280$ нм и спектр люминесценции с пиком при 340 нм. Важным свойством данного ЛВ является способность к тушению излучения люминофоров. Полупроводниковые КТ среди люминесцентных наноматериалов обладают рядом преимуществ: большей яркостью, высокими квантовыми выходами, возможностью регулирования длины волны излучения. Применение КТ в качестве люминесцентного зонда может обеспечить необходимую точность, чувствительность и экспрессность при обнаружении ВНЦ.

КТ «ядро-оболочка» CdS/ZnS получали коллоидным методом синтеза с использованием в качестве стабилизатора меркаптопропионовой кислоты (МПК). Синтезированные наночастицы CdS с оболочкой ZnS имели узкую полосу интенсивной люминесценции в синей области спектра при 464 нм и интенсивную полосу поглощения в ближней УФ-области (рисунок 4).

Средний гидродинамический размер КТ с учетом размеров молекул стабилизатора – олеиновой кислоты и сольватной оболочки, определенный методом динамического рассеяния света (ДРС), составил 10-11 нм, ζ -потенциал –22 мВ. Анализ СЭМ-изображений КТ CdS/ZnS выявил присутствие наночастиц с размерами от 15 до 22 нм (рисунок 5 а), которые включают в свой состав кадмий, цинк и серу (рисунок 5 б). Данные рентгенодифракционного анализа

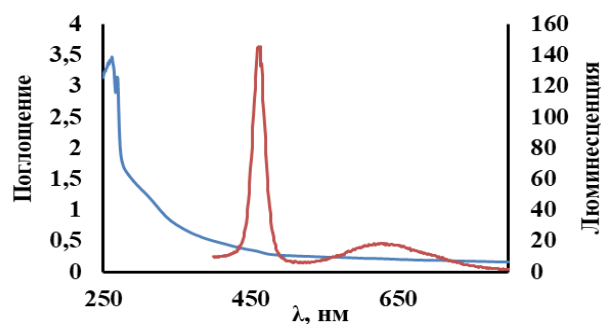


Рисунок 4 – Спектры поглощения и люминесценции водных дисперсий КТ CdS/ZnS

подтвердили образование частиц, имеющих «ядра» CdS. Размер кристаллической ячейки, определенный по уравнению Дебая–Шеррера, составил 2 нм.

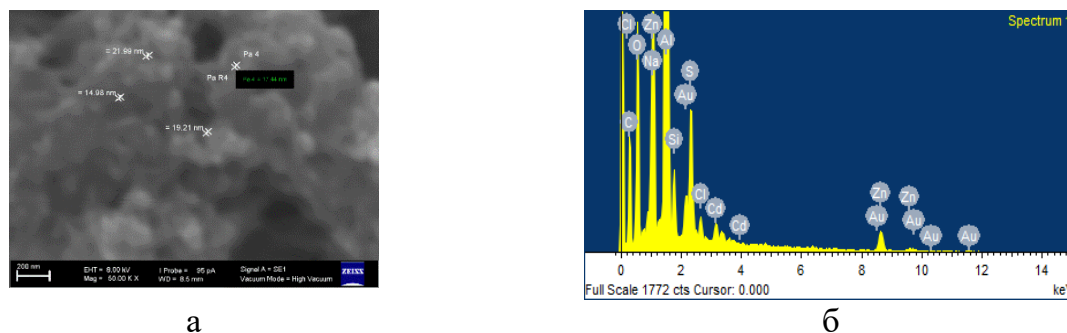


Рисунок 5 – СЭМ-изображение (а) и EDX-спектр (б) поверхности частиц КТ

Люминесцентные свойства КТ CdS/ZnS после допирования ионами марганца (II), демонстрируют существенные отличия. Полоса фосфоресценции КТ $\text{Cd}_{0.9}\text{Mn}_{0.1}\text{S/ZnS}$, стабилизированных олеиламином, расположена в желтой области спектра с пиком 600 нм, при длине волны 700 нм присутствует второй пик, соответствующих люминесценции «ловушек». КТ строения «ядро-оболочка» общей формулой $\text{Cd}_{0.9}\text{Mn}_{0.1}\text{S/ZnS}$ также имеют кубическую структуру кристаллической решетки. Средний размер ячейки CdS, рассчитанный по уравнению Дебая–Шеррера, составил 4 нм.

По данным метода ДРС средний размер гидрофилизированных КТ CdS/ZnS, допированных ионами Mn^{2+} , равен 101 нм, что указывает на их сильную агрегацию в дисперсии. ζ -потенциал наночастиц $\text{Cd}_{0.9}\text{Mn}_{0.1}\text{S/ZnS}$ по сравнению с КТ CdS/ZnS изменился незначительно и равен -23 мВ. Относительный квантовый выход (стандарт – хинин сульфат) образцов КТ CdS/ZnS и $\text{Cd}_{0.9}\text{Mn}_{0.1}\text{S/ZnS}$ составил 0,34 и 0,18.

Далее было изучено влияние добавок ВНЦ на размер и ζ -потенциал наночастиц CdS/ZnS и $\text{Cd}_{0.9}\text{Mn}_{0.1}\text{S/ZnS}$. Установлено, что введение увеличивающихся по концентрации добавок ВНЦ в коллоидные растворы КТ обоих типов приводит к увеличению размера наночастиц. ζ -потенциал КТ в присутствии ВНЦ изменяется незначительно, что указывает на сохранение их коллоидной стабильности.

Для оценки влияния ВНЦ на люминесценцию синтезированных КТ были проведены исследования люминесценции наночастиц CdS/ZnS и $\text{Cd}_{0.9}\text{Mn}_{0.1}\text{S/ZnS}$ при их фиксированном содержании в присутствии различных добавок ВНЦ (от 50 до 1000 мкг/мл) (рисунок 6).

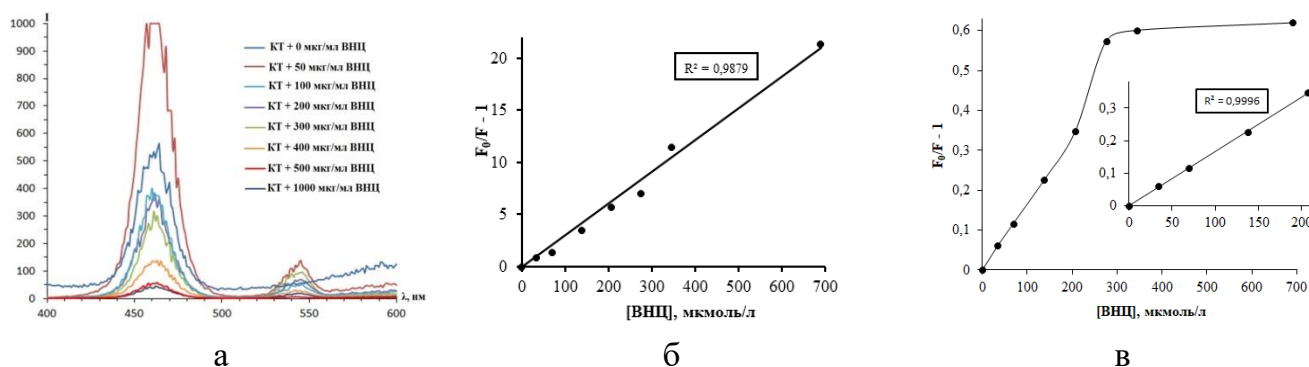


Рисунок 6 – Спектры люминесценции ($\lambda_{\text{ex}} = 370$ нм) дисперсий КТ CdS/ZnS (а) в присутствии ВНЦ различной концентрации; графики в координатах Штерна–Фольмера для КТ CdS/ZnS (1,5 мг/мл) (б) и $\text{Cd}_{0.9}\text{Mn}_{0.1}\text{S/ZnS}$ (1,8 мг/мл) (в)

Результаты показали, что добавление ВНЦ самой низкой из исследованных концентраций (50 мкг/мл) увеличивает интенсивность люминесценции КТ CdS/ZnS, а дальнейшее повышение содержания ЛВ приводит к тушению люминесценции наночастиц (рисунок 6 а). В области концентраций ВНЦ 35–690 мкмоль/л (50–1000 мкг/мл) график, построенный в координатах Штерна–Фольмера (рисунок 6 б), линейен.

В случае КТ Cd_{0.9}Mn_{0.1}S/ZnS линейный диапазон концентраций ВНЦ на графике зависимости $F_0/F - 1 = f[\text{ВНЦ}]$ значительно уже и составляет 35–207 мкмоль/л (50–300 мкг/мл) (рисунок 6 в). При более высоких концентрациях ВНЦ данная зависимость имеет значительное отклонение от линейности, что может указывать на различную природу (химическую и физическую) взаимодействия тушителя с КТ данного вида. Определенные по графикам значения константы Штерна–Фольмера для КТ CdS/ZnS составили 30400 л/моль и для Cd_{0.9}Mn_{0.1}S/ZnS – 1700 л/моль. Предел обнаружения ВНЦ, рассчитанный по величине стандартного отклонения сигнала и угловому коэффициенту графика $F_0/F - 1 = f[\text{ВНЦ}]$ равен 5,2 и 1,9 мкмоль/л с использованием КТ CdS/ZnS и КТ, допированных ионами Mn²⁺, соответственно. Следовательно, данные наночастицы можно использовать в качестве наносенсоров для оперативного обнаружения ВНЦ в водных средах.

Для выявления механизма взаимодействия КТ с ВНЦ были проведены квантово-химические расчеты равновесной геометрии системы МПК–ВНЦ и колебательного спектра системы КТ CdS/ZnS–МПК–ВНЦ. Молекулы МПК в процессе синтеза наночастиц закрепляются на поверхности КТ с помощью донорно-акцепторных связей между атомами металла поверхностного слоя КТ и тиольными группами МПК, поэтому взаимодействия между молекулами ВНЦ и МПК играют большую роль, чем взаимодействия между КТ и МПК. В результате проведения оптимизации геометрии системы ВНЦ–МПК обнаружено образование водородных связей между атомами водорода карбоксильных групп МПК и атомами азота аминогрупп ВНЦ с характерными длинами связей в диапазоне 2,4–2,5 Å.

Выявленные закономерности межмолекулярных взаимодействий модельных ЛВ с полиэлектролитами и оптическими зондами закладывают основу для разработки стимул-чувствительных, люминесцентных систем доставки исследованных БАВ. **Пятая глава** посвящена получению многофункциональных полимерных носителей ЛВ на основе ПЭК ХТЗ различной надмолекулярной организации (многослойные капсулы, гели, наночастицы) и изучению механизм высвобождения инкапсулированных ЛВ.

В качестве одного из модельных ЛВ в данной главе использовали АСК, которая остается одним из наиболее широко используемых лекарственных препаратов. Однако АСК плохо растворяется в воде и может разлагаться с образованием салициловой и уксусной кислот. Заключением АСК в капсулы можно снизить ее раздражающее влияния на слизистую желудка человека и обеспечить пролонгированное действие при сохранении терапевтического эффекта. Для получения капсул для АСК применяли метод «слой-за-слоем», основанный на поочередной адсорбции ХТЗ и Na-КМЦ на частицы CaCO₃. Образование многослойной оболочки на частицах CaCO₃ происходит за счет формирования ПЭК ХТЗ–Na-КМЦ. Процесс контролировали, фиксируя значения ζ-потенциала частиц после каждого этапа адсорбции полиэлектролитов (таблица 2). Рост размера капсул с увеличением числа слоев ХТЗ и Na-КМЦ, также подтверждал протекание послойной адсорбции.

Инкапсулирование АСК в капсулы проводили тремя способами: способом физической адсорбции АСК в порах микрочастиц CaCO₃, способом совместного осаждения кислоты с CaCO₃ в процессе получения неорганического темплата и

способом, в основе которого лежит инкорпорирование кислоты в полые капсулы за счет изменения проницаемости их оболочек. Эффективность инкапсулирования АСК «сорбцией в порах» составила 6%, способом «соосаждения» – 21%.

Таблица 2 – Средний размер и ζ -потенциал капсул на основе ПЭК ХТЗ с Na-КМЦ

Число слоев ХТЗ и Na-КМЦ	ζ -потенциал	d, мкм
частицы CaCO_3	-9,3	3,8
1	+2,8	4,1
2	-12,3	4,4
3	+3,7	5,8
4	-20,5	6,3
5	+5,6	6,7

Наиболее эффективным способом инкапсулирования АСК (до 95 %) оказался метод ее включения в полиэлектролитные капсулы за счет изменения проницаемости их стенок, основанный на варьировании полярности растворителя путем введения в водный раствор 50 % этанола (рисунок 7).

Полученные кинетические данные по высвобождению АСК из 5-слойных капсул на основе ПЭК ХТЗ с Na-КМЦ (способ 3) позволяют сделать вывод о протекторных свойствах полученных систем доставки в кислых средах (рисунок 8). В приемную среду с pH 2,0 высвобождается 7% кислоты за 120 мин и далее кривая высвобождения выходит на плато. В щелочной среде наблюдается устойчивое

высвобождение АСК до 84% и более.

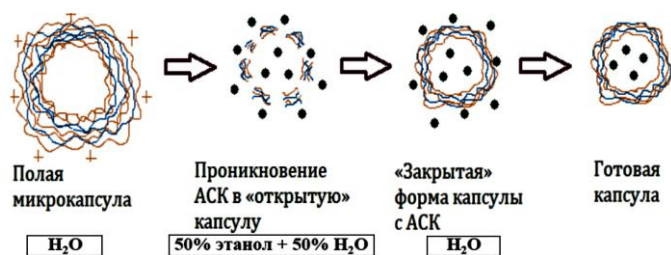


Рисунок 7 – Регулирование проницаемости стенок полиэлектролитных капсул ХТЗ–Na-КМЦ путем изменения состава водно-спиртового растворителя

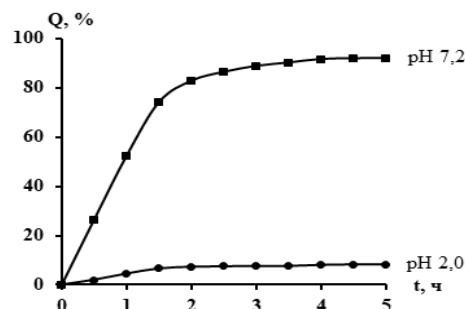


Рисунок 8 – Кинетические кривые высвобождения АСК из капсул в различные приемные среды

Антибиотик ЦФТ широко используется в условиях стационара для терапии инфекционных заболеваний, однако его применение ограничено тем, что в настоящее время разработана только его парентеральная форма. Попытки перейти к другим лекарственным формам приводили к снижению биодоступности ионизованного ЦФТ вследствие нестабильности в кислой среде желудка и плохой проницаемости через слизистую оболочку кишечника. Для повышения биодоступности ЦФТ, предназначенного для перорального приема, были получены гелевые частицы на основе АЛГ-Са. Модификацию гелей АЛГ-Са проводили хитозаном, что обеспечивало формирование ПЭК данных полисахаридов на поверхности гелевых образцов.

АЛГ-Na формирует трехмерные сетчатые структуры в виде физических гелей в присутствии двухзарядных катионов, например, Ca^{2+} (рисунок 9 а). Полученные при подобранных значениях концентраций АЛГ-Na (2%) и CaCl_2 (0,1 моль/л), емкости загрузки ЦФТ (125 мг/г), скорости подачи полимера в раствор CaCl_2 (0,2 мл/мин) гелевые частицы АЛГ-Са характеризовались плотной однородной структурой. Модификацию гелевых образцов АЛГ-Са хитозаном проводили двумя способами. В первом способе 2%-ный водный раствор АЛГ-Na с ЦФТ добавляли в раствор CaCl_2 , содержащий ХТЗ (0,25%). Во втором способе готовые гелевые частицы АЛГ-Са с ЦФТ вводили в раствор ХТЗ той же концентрации. Эффективность иммобилизации

ЦФТ в модифицированных ХТЗ гелевых образцах АЛГ-Са, полученных двумя способами, составила $95 \pm 1\%$ и $97 \pm 1\%$ соответственно. Гелевые частицы имели средний диаметр $2,0 \pm 0,05$ мм (рисунок 9 б), а их внутренняя морфология – характерную ромбическую структуру с тонкими стенками (рисунок 9 в).



Рисунок 9 – Схематическое изображение гелеобразования АЛГ-На в присутствии ионов Ca^{2+} (а), гелевые сферы АЛГ-Са-ХТЗ, полученные способом 2 (б) и СЭМ-изображение внутренней структуры гелевого образца (в)

Диффузия низкомолекулярных веществ из полимерных носителей в приемные среды может сопровождаться изменениями самой полимерной матрицы. Установлено, что в кислой среде (рН 2,0) у всех полученных гелевых образцов наблюдается потеря массы во времени, соответственно, растворение материала капсулы. В фосфатно-солевом буфере (рН 7,2) наблюдается набухание гелевых частиц, полученных как без ЦФТ, так и в его присутствии. Отличия в поведении гелей при различном рН можно связать с изменениями в структуре рН-зависимых ПЭК АЛГ-ХТЗ, закономерности образования которых обсуждались в главе 3.

Выше было показано, что комплексообразование ХТЗ с АЛГ-На и ЦФТ с обоими полиэлектролитами является рН-зависимыми процессами, что можно использовать для контроля высвобождения ЦФТ в различных средах. На рисунке 10 приведены кинетические кривые высвобождения ЦФТ из гелевых образцов АЛГ-Са и АЛГ-Са, модифицированного ХТЗ, в условиях *in vitro*. В качестве приемных сред применяли растворы, имитирующие кислую среду желудка (0,01 моль/л HCl – рН 2,0) и щелочную среду тонкого кишечника (фосфатно-солевой буфер – рН 7,2). Установлено, что высвобождение антибиотика из гелевых образцов немодифицированного и модифицированного хитозаном АЛГ-Са также зависит от рН среды. Так, в кислую среду 9–28% ЦФТ высвобождается в течение 1-2 часов (кривые 1-3). При переходе к приемной среде с рН 7,2 скорость выхода ЦФТ значительно возрастает: из исходных сфер АЛГ-Са и гелевых образцов, модифицированных ХТЗ по первому способу, высвобождается от 65 до 76% лекарственного вещества за четыре часа (кривые 1 и 2). Медленнее всего процесс высвобождения идет из гелей, модифицированных ХТЗ вторым способом (кривая 3).

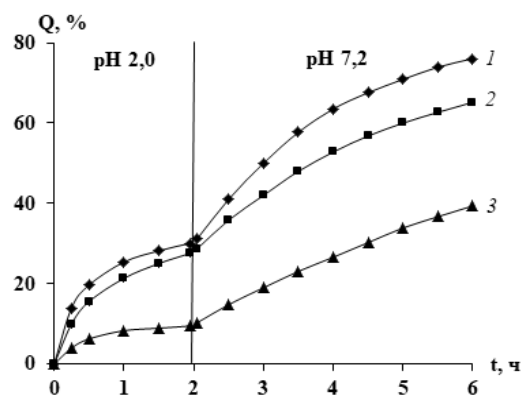


Рисунок 10 – Кинетические кривые высвобождения ЦФТ из гелевых образцов АЛГ-Са (1) и модифицированных ХТЗ гелевых сфер АЛГ-Са, полученных способом 1 (2) и способом 2 (3)

С целью подтверждения антимикробной активности антибиотика ЦФТ, иммобилизованного в гелевые частицы АЛГ-Са-ХТЗ, проводили микробиологические исследования (таблица 3).

Таблица 3 – Антимикробная активность ЦФТ, иммобилизованного в гелевых образцах АЛГ-Са и АЛГ-Са-ХТЗ

Образец	<i>S. aureus</i> 209 - P		<i>E. coli</i> 25922	
	МИК (мкг/мл)	МБК (мкг/мл)	МИК (мкг/мл)	МБК (мкг/мл)
АЛГ-Са – ЦФТ	14,6±1,2	58,6±4,5	7,3±0,5	7,3±0,5
АЛГ-Са – ХТЗ-ЦФТ	7,3±0,6	7,3±0,6	3,7±0,4	3,7±0,4

Образцы с покрытием в виде ПЭК с ХТЗ, в 2-8 раз превышает по активности образцы АЛГ-Са-ЦФТ, что можно объяснить антимикробным действием ХТЗ. Оба образца, как и ЦФТ, более эффективны в отношении бактерии *E. coli* 25922 и действуют бактерицидно.

В настоящее время в медицину активно внедряется тераностика, объединяющая лечение и диагностику заболеваний человека. Для этой цели были синтезированы наночастицы ХТЗ и его ПЭК с к-КРГ как модельные носители антибиотика ВНЦ и оптических зондов – КТ CdS/ZnS и красителя ФЛЦ.

Наночастицы получали методами микроволновой (МВС) и гидротермальной обработки (ГТС-1,2,3,4) растворов ХТЗ и его смесей с к-КРГ, варьируя продолжительность процесса, соотношение полиэлектролитов в исходной смеси, температуру и тип используемого растворителя. Показано, что водные дисперсии наночастиц демонстрируют поглощение в УФ-области. В качестве носителей ВНЦ и оптических зондов были выбраны наночастицы комплексов ХТЗ-КРГ, синтезированные методом ГТС-3 (время обработки – 4 ч, температура – 180 С⁰, растворитель – 0,1 моль/л СН₃СООН, [ХТЗ] : [КРГ] = 1 : 1,5), которые обладали высокой эффективностью люминесценции и квантовым выходом (таблица 4).

Таблица 4 – Средний размер, ζ-потенциал и относительный квантовый выход Q_x (стандарт – хинин сульфат) наночастиц ХТЗ и ПЭК ХТЗ-КРГ

Вид синтеза	Наночастицы	Средний размер частиц d, нм	ζ-потенциал, мВ	Q _x
МВС	ХТЗ	3,3	+18,2	0,34
ГТС-1	ХТЗ	9,6	+15,6	0,43
ГТС-2	ХТЗ	55,6	+12,8	0,79
ГТС-3	ХТЗ-КРГ (1:1,5)	102,4	+11,4	0,66
ГТС-4	ХТЗ-КРГ (1:1)	158,7	+19,6	0,03

Исследования морфологии поверхности и размера ПЭК ХТЗ-КРГ показало наличие различных структур, состоящих из частиц с размером от 30 до 45 нм (рисунок 11 а). На EDX-спектрах комплексов наблюдаются сигналы в области серы и азота (рисунок 11 б), что согласуется с химическим составом ПЭК ХТЗ-КРГ.

ХТЗ, благодаря наличию аминогрупп в его структуре, а также ПЭК на его основе, эффективно адсорбируют соединения анионной природы. С помощью анализа равновесных изотерм адсорбции с использованием моделей Ленгмюра и Фрейндлиха исследованы эффективность и механизм адсорбции ВНЦ (таблица 5) и ФЛЦ на частицах ПЭК ХТЗ-КРГ.

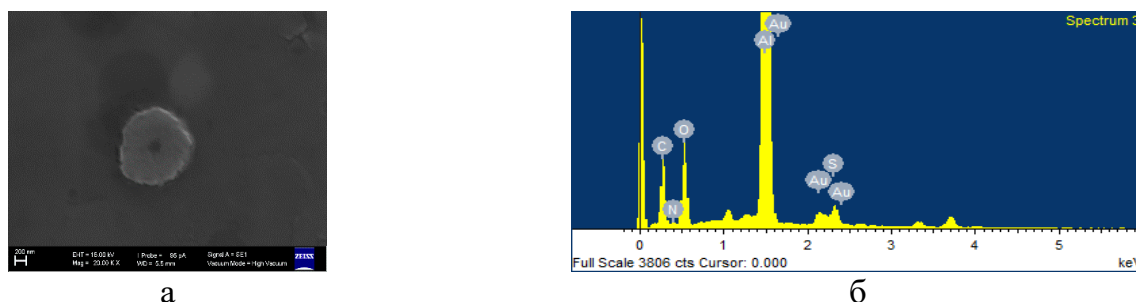


Рисунок 11 – СЭМ-изображение (а) и EDX-спектр (б) поверхности частиц ПЭК ХТЗ–КРГ

Таблица 5 – Константы изотерм адсорбции ВНЦ на частицах ПЭК ХТЗ–КРГ ([ХТЗ] : [КРГ] = 1 : 1,5) в рамках моделей Ленгмюра и Фрейндлиха

Константы изотермы адсорбции Ленгмюра			
q_m , мг/г	K_L , л/мг	R_L	R^2
3,052	0,523	0,037	0,927
Константы изотермы адсорбции Фрейндлиха			
K , л/мг	$1/n$	n	R^2
1,060	0,340	2,893	0,828

По значению параметра R_L можно сделать вывод, что условия для адсорбции ЛВ на частицах комплекса ХТЗ–КРГ благоприятны. Модель Ленгмюра дает лучшую сходимость с экспериментальными результатами адсорбции ВНЦ на частицах ПЭК. Изотерму адсорбции красителя ФЛЦ, который можно рассматривать и как люминесцентный зонд, и как модельное ЛВ анионной природы, на частицах комплекса ХТЗ–КРГ, в отличие от адсорбции ВНЦ, лучше описывает модель Фрейндлиха.

Сочетание эффективной люминесценции КТ и биоактивных свойств ПЭК на основе ХТЗ позволяет получать на их основе перспективные multifunctional диагностические и терапевтические носители. Биосовместимая полимерная основа позволяет снизить долгосрочные профили токсичности КТ и обеспечивает пролонгированное высвобождение иммобилизованного ЛВ.

Были получены ПЭК ХТЗ–КРГ, содержащие постоянное количество КТ CdS/ZnS, а ВНЦ – в широком интервале концентраций (от 25 до 1000 мкг/мл). Выбор содержания ЛВ в полимерном носителе был обусловлен тем, что при проведении антибактериальной терапии используются достаточно высокие его концентрации (500 мг – при приготовлении растворов для инфузий, 0,5 - 2 г – при приеме внутрь). Эффективность иммобилизации ВНЦ на наночастицах ПЭК в присутствии КТ составила 95–97 %. Частицы имели отрицательный заряд и размер 141-190 нм (таблица 6).

Таблица 6 – Размер и ζ -потенциал частиц ПЭК КРГ–ХТЗ, содержащих ВНЦ и КТ

Состав системы	Содержание ВНЦ, мкг/мл	Средний размер частиц d , нм	ζ -потенциал, мВ
КТ CdS/ZnS	–	10,2	–22,0
ПЭК ([ХТЗ] : [КРГ] = 1 : 1,5)	–	102,7	+11,4
ПЭК+ CdS/ZnS (1,5 мг/мл) + ВНЦ	25	140,7	–36,1
	100	147,4	–38,8
	300	181,2	–40,2
	500	189,8	–40,9

Зависимости интенсивности люминесценции КТ CdS/ZnS в присутствии ПЭК–ВНЦ приведены на рисунке 12 а. При введении добавок ВНЦ (см. рисунок 6) и его инкапсулированной формы положение пика люминесценции КТ не изменяется. Однако в присутствии ВНЦ с самой низкой из изученных нами концентраций ВНЦ (25 мкг/мл) отмечается увеличение интенсивности эмиссии КТ. Имобилизованный в ПЭК ВНЦ той же концентрации практически не оказывает влияние на люминесцентные свойства наночастиц CdS/ZnS. При дальнейшем увеличении концентрации антибиотика от 50 до 1000 мкг/мл отмечается тушение люминесценции КТ. Зависимость $F_0/F - 1 = f [\text{ВНЦ}]$ (рисунок 12 б) представляет собой прямую линию в области концентраций тушителя 35–518 мкмоль/л (50–750 мкг/мл). Константа связывания КТ с ВНЦ, определенная по графику, составила 61000 л/моль. Таким образом, присутствие ВНЦ, иммобилизованного на наночастицах ПЭК ХТЗ–КРГ, оказывает схожее влияние на люминесцентные характеристики КТ, как и в случае свободного ЛВ.

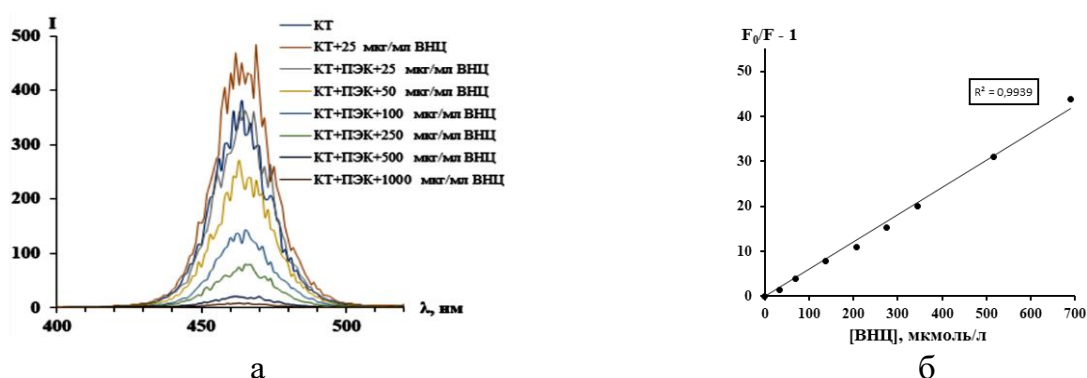


Рисунок 12 – Спектры люминесценции ($\lambda_{\text{ex}} = 370$ нм) дисперсий КТ CdS/ZnS, КТ в присутствии ВНЦ ($c_{\text{ВНЦ}} = 25$ мкг/мл) и КТ в присутствии ВНЦ, иммобилизованного в ПЭК (а); график в координатах Штерна–Фольмера для исследуемой системы (б)

Далее исследовали кинетические закономерности высвобождения ВНЦ из наночастиц ПЭК ХТЗ–КРГ, содержащих КТ CdS/ZnS, в условиях *in vitro* в приемные среды, имитирующие биологические жидкости, – раствор трис-буфера и раствор альбумина (АБ) как модель белка крови. Высвобождение ВНЦ из частиц ПЭК носит замедленный характер, 75–80 % ВНЦ высвобождается за 10 часов. Отмечается более низкая скорость выхода антибиотика из наночастиц ХТЗ–КРГ в раствор АБ по сравнению с трис-буфером, что можно объяснить связыванием ВНЦ с белком.

Таблица 7 – Параметры высвобождения ЦФТ из гелевых сфер АЛГ-Са, модифицированных ХТЗ, в различные приемные среды

Состав гелевых образцов	0,01 моль/л HCl (pH 2,0)		фосфатно-солевой буфер (pH 7,2)	
	n	$D \times 10^8$, см ² /с	n	$D \times 10^7$, см ² /с
АЛГ-Са-ЦФТ-ХТЗ (способ 1)	0,59	1,10	0,49	3,47
АЛГ-Са-ЦФТ-ХТЗ (способ 2)	0,49	0,87	0,58	3,10

деструкции полимерной матрицы. Для частиц сферической формы в данной модели значение показателя n , характеризующего механизм переноса вещества $n \leq 0,43$,

На заключительном этапе работы проводили анализ механизма высвобождения модельных ЛВ из полученных полимерных носителей в условиях *in vitro*. Анализ механизма высвобождения ЛВ проводили в рамках модели Корсмейера–Пеппаса, которая учитывает процессы растворения, набухания и

указывает на высвобождение за счет диффузии (по II закону Фика). Если значение n лежит в интервале $0,43 \div 0,85$, в системе реализуется аномальное высвобождение, контролируемое и диффузией ЛВ, и релаксацией полимерного носителя. В случае, когда $n \geq 0,85$ наблюдается контролируемое релаксацией полимерной матрицы высвобождение.

В таблице 7 в качестве примера приведены параметры высвобождения ЦФТ из гелевых частиц АЛГ-Са-ХТЗ. Данные таблицы указывают на отклонение механизма диффузии ЛВ от механизма Фика, вероятной причиной которого являются взаимодействия лекарственного компонента с полимерной матрицей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получены полиэлектролитные комплексы хитозана с анионными полисахаридами (натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы, альгинатом натрия, каррагинаном. Установлен характер влияния pH и состава растворителя на закономерности их образования и коллоидно-химические характеристики в различных средах.
2. Выявлены особенности межмолекулярного взаимодействия хитозана и его полиэлектролитных комплексов с включенными в них модельными лекарственными веществами. Определен состав, устойчивость комплексов и показано, что основными механизмами комплексообразования является электростатическое взаимодействие и образование водородных связей.
3. Методом послойной адсорбции хитозана и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы на микрочастицы карбоната натрия получены многослойные микрокапсулы с инкапсулированной ацетилсалициловой кислотой. Предложен способ варьирования проницаемости капсул, основанный на изменении полярности растворителя путем введения в водный раствор 50 об. % этанола, посредством которого были получены микрокапсулы с высокой эффективностью инкапсулирования ацетилсалициловой кислоты, обладающие протекторными свойствами в кислых средах.
4. Методом ионотропного гелеобразования получены pH-чувствительные гелевые сферы альгината кальция, модифицированные хитозаном, со средним диаметром $2,0 \pm 0,05$ мм, для иммобилизации антибиотика цефотаксима. Установлено, что набухание гелей и высвобождение цефотаксима из них в условиях *in vitro* в среды, имитирующие биологические жидкости в организме человека при пероральной доставке, являются pH-зависимыми процессами. Показано, что наличие поверхностного слоя полиэлектролитного комплекса на сферах альгината кальция позволяет увеличить время выхода цефотаксима.
5. Синтезированы наночастицы хитозана и его полиэлектролитного комплекса с к-каррагинаном как потенциальные носители оптических зондов и антибиотика ванкомицина. Наночастицы получены методами микроволновой и гидротермальной обработки растворов хитозана и каррагинана при различных температурах и времени обработки, соотношении и концентрации исходных полиэлектролитов.
6. Продемонстрированы возможности наносенсоров на основе тушения люминесценции квантовых точек «ядро-оболочка» CdS/ZnS и CdS/ZnS, допированных ионами марганца (II), для оперативного обнаружения антибиотика ванкомицина в водных средах. Показано, что тушение люминесценции квантовых точек CdS/ZnS ванкомицином имеет линейную зависимость в диапазоне концентраций 35-690 мкмоль/л, квантовых точек $Cd_{0.9}Mn_{0.1}S/ZnS$ – в более узком диапазоне 0-207 мкмоль/л. Значения предела обнаружения ванкомицина составили 5,2 и 1,9 мкмоль/л с

использованием квантовых точек CdS/ZnS и CdS/ZnS, допированных ионами Mn (II), соответственно.

7. Получены люминесцентные системы доставки ванкомицина на основе наночастиц полиэлектролитного комплекса хитозана с к-каррагинаном, содержащие квантовые точки CdS/ZnS и Cd_{0.9}Mn_{0.1}S/ZnS, для целей тераностики, обеспечивающие визуализацию и пролонгированный характер высвобождения антибиотика.

8. Анализ кинетических данных высвобождения модельных лекарственных веществ из полученных полимерных носителей в рамках математической модели Корсмейера–Пеппаса показал отклонение механизма высвобождения от диффузионного механизма и его зависимость от природы полимерной матрицы и лекарственного компонента.

Установленные для модельных лекарственных веществ закономерности процессов инкапсулирования и высвобождения из полимерных носителей в условиях *in vitro* позволяют прогнозировать механизм доставки и их эффективность в более сложных реальных живых системах. Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в разработке новых эффективных биосовместимых лекарственных форм для тераностики, способных иммобилизовать специфические лекарственные вещества и оптические зонды для биологической визуализации, сочетая в себе диагностический и терапевтический потенциал.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Шилова, С.В. Биосовместимые системы доставки антибиотика цефотаксима на основе гелевых микрочастиц альгината кальция / С.В. Шилова, **Г.М. Миргалеев**, М.В. Волкова, А.Я. Третьякова, В.П. Барабанов // Вестник технологического университета. – 2021. – Т. 24. – № 12. – С. 56-59.
2. **Миргалеев, Г.М.** Синтез углеродных квантовых точек из природных полисахаридов хитозана и каррагинана и исследование их оптических характеристик / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, В.П. Барабанов // Вестник технологического университета. – 2023. – Т. 26. – № 11. – С. 37-41.
3. **Миргалеев, Г.М.** Наночастицы полиэлектролитного комплекса хитозан-каррагинан как биосовместимые системы доставки ванкомицина / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, В.П. Барабанов // Вестник технологического университета. – 2025. – Т. 28. – № 3. – С. 29-34.

Публикации, входящие в реферативную базу Scopus:

4. Shilova, S.V. Polyelectrolyte complexes of chitosan with sodium carboxymethyl cellulose in water–alcohol media and microcapsules based on them / S.V. Shilova, **G.M. Mirgaleev**, A.Y. Tret'yakova, V.P. Barabanov // Polymer Science. Series A. – 2020. – V. 62. – № 6. – P. 630-635.
5. Shilova, S.V. Comparison of methods for encapsulation of acetyl salicylic acid in polyelectrolyte capsules based on chitosan / S.V. Shilova, **G.M. Mirgaleev**, A.Y. Tret'yakova, V.P. Barabanov // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2021. – V. 94. – № 7. – P. 934-939.
6. Shilova, S.V. Chitosan-modified calcium alginate microspheres for cefotaxime immobilization / S.V. Shilova, **G.M. Mirgaleev**, V.P. Barabanov // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2022. – V. 95. – № 3. – P. 401-407.
7. Shilova, S.V. pH-responsive calcium alginate microspheres modified with chitosan for immobilization of antibiotic cefotaxime / S.V. Shilova, **G.M. Mirgaleev**, V.P. Barabanov // Polymer Science. Series A. – 2022. – V. 64. – № 5. – P. 447-455.
8. **Mirgaleev, G.M.** Intermolecular interactions of cefotaxime with sodium alginate biopolymer in aqueous solutions / G.M. Mirgaleev, S.V. Shilova, V P. Barabanov // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2023. – V. 96. – № 4. – P. 422-428.

9. Shilova, S.V. Alginate/chitosan hydrogels as perspective transport systems for cefotaxime / S.V. Shilova, **G.M. Mirgaleev**, K.A. Romanova, Yu.G. Galyametdinov // Biopolymers. – 2023. – V. 114. – I. 10. – e23555. (Q2 – согласно международной классификации)
10. **Mirgaleev, G.M.** Fluorescein binding with chitosan and a chitosan-based polyelectrolyte complex in aqueous solutions / G.M. Mirgaleev, S.V. Shilova // Colloid Journal. – 2024. – V. 86 – № 3. – P. 431-440.
11. Shilova, S.V. Novel nanosensors represented by CdS/ZnS quantum dots doped with Manganese (II) ions for detection of vancomycin / S.V. Shilova, D.O. Sagdeev, **G.M. Mirgaleev**, K.A. Romanova, Yu.G. Galyametdinov // Physica Scripta. – 2025. – V. 100. – № 3. – e035906. (Q2 – согласно международной классификации)
12. Shilova, S.V. Luminescent nanoparticles of chitosan–carrageenan polyelectrolyte complex as promising multifunctional vancomycin delivery systems / S.V. Shilova, **G.M. Mirgaleev**, D.O. Sagdeev, Yu.G. Galyametdinov // Colloid Journal. – 2025. – V. 87 – № 5. – P. 694-706.

Публикации в сборниках трудов научных конференций:

13. **Миргалеев, Г.М.** Полиэлектrolитные комплексы хитозана с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и получение микрокапсул на их основе / Г.М. Миргалеев, А.Д. Хамидуллина, С.В. Шилова // Сборник тезисов докладов XII Всероссийской школы-конференции молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения - 2019). – Иваново, 2019. – С. 158-159.
14. **Миргалеев Г.М.** Полиэлектrolитные микрокапсулы на основе комплексов хитозана с контролируемым высвобождением лекарственного вещества / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, А.Я. Третьякова, В.П. Барабанов // Сборник тезисов докладов Школы-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). – Казань, 2019. – С. 83.
15. **Миргалеев, Г.М.** Полиэлектrolитные капсулы на основе хитозана и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, А.Я. Третьякова, В.П. Барабанов // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции (с международным участием) преподавателей и студентов ВУЗов «Актуальные проблемы науки о полимерах». – Казань, 2020. – С. 151.
16. **Миргалеев, Г.М.** Полиэлектrolитные комплексы хитозана с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы в водно-спиртовых средах / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, А.Я. Третьякова, В.П. Барабанов // Сборник тезисов докладов XXVI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем». – Национальный парк «Марий Чодра»: Издательство «Перо», 2020. – С. 120-122.
17. Шилова, С.В. Комплексообразование хитозана с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы в водных и водно-спиртовых растворителях / С.В. Шилова, **Г.М. Миргалеев**, Ю.Г. Галяметдинов // Сборник тезисов Международной конференции «Перспективная элементная база микро- и нанoeлектроники с использованием современных достижений теоретической физики». – Москва, 2020. – С. 167.
18. **Миргалеев, Г.М.** Биосовместимые полиэлектrolитные гели на основе комплексов хитозана / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, А.Я. Третьякова, В.П. Барабанов // Сборник тезисов докладов Школы-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). – Казань, 2020. – С. 92.
19. **Миргалеев, Г.М.** Иммобилизация цефотаксима в сферогелях альгината кальция с хитозановым покрытием / Г.М. Миргалеев, М.В. Волкова, С.В. Шилова, А.Я. Третьякова, В.П. Барабанов // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2021. 80 МБ. [Электронное издание]. – С. 185.

20. **Миргалеев, Г.М.** Получение сферогелей альгината кальция, модифицированных хитозаном, для создания пролонгированной лекарственной формы антибиотика цефотаксима / Г.М. Миргалеев, М.В. Волкова, С.В. Шилова, А.Я. Третьякова, В.П. Барабанов // Материалы XV Международной конференции молодых ученых, студентов и аспирантов «Синтез и исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений». – Казань, 2021. – Т. 2 – С. 6-7.
21. **Миргалеев, Г.М.** Сферогели альгината кальция, модифицированные хитозаном, для иммобилизации цефотаксима / Г.М. Миргалеев, М.В. Волкова, С.В. Шилова, А.Я. Третьякова, В.П. Барабанов // Сборник тезисов докладов Школы-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). – Казань, 2021. – С. 112.
22. **Миргалеев, Г.М.** Иммобилизация антибиотика цефотаксима в альгинате кальция / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, М.В. Волкова, А.Я. Третьякова, В.П. Барабанов // Сборник тезисов докладов IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского. – Москва, 2021. – С. 202.
23. **Миргалеев, Г.М.** Получение pH-чувствительных микросфер альгинат кальция/хитозан для иммобилизации цефотаксима / Г.М. Миргалеев, М.В. Волкова, С.В. Шилова, В.П. Барабанов // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2022. 72 МБ. [Электронное издание]. – С. 166.
24. **Миргалеев, Г.М.** Межмолекулярные взаимодействия флуоресцеина с биополимером хитозаном в водных средах / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, М.В. Волкова, В.П. Барабанов // Сборник тезисов докладов IV Школы-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 2022. – С. 97.
25. **Миргалеев, Г.М.** Межмолекулярное взаимодействие биополимера хитозана с красителем флуоресцеином в водных средах / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова // Материалы 87-й научно-технической конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов (с международным участием). – Минск: Белорусский государственный технологический университет, 2023. – С. 424-426.
26. **Миргалеев, Г.М.** Изучение взаимодействия биополимера хитозана с красителем флуоресцеином в водных средах / Г.М. Миргалеев, Д.Ю. Горбунова, С.В. Шилова, В.П. Барабанов // Материалы международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2023». – М.: ООО «МАКС Пресс», 2023. – С. 64.
27. **Миргалеев, Г.М.** Углеродные квантовые точки на основе природных полисахаридов как новый материал для диагностической биовизуализации / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, В.П. Барабанов // Сборник тезисов докладов XXVII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием). – Нижний Новгород: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», 2024. – С. 314.
28. **Миргалеев, Г.М.** Взаимодействие ванкомицина с квантовыми точками CdS/ZnS и его влияние на их оптические свойства / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, Д.О. Сагдеев, Ю.Г. Галяметдинов // Сборник тезисов докладов X Юбилейного всероссийского форума молодых исследователей. – Калининград: Балтийский федеральный университет им. И. Канта, 2024. – Электрон. дан. (объем 101 Мб). – С. 243.
29. **Миргалеев, Г.М.** Наночастицы на основе полиэлектролитного комплекса хитозан-каррагинан для адресной доставки антибиотика ванкомицина / Г.М. Миргалеев, С.В. Шилова, В.П. Барабанов // Сборник трудов IV Всероссийской научной конференции (с международным участием) преподавателей и студентов ВУЗов «Актуальные проблемы науки о полимерах». – Казань, 2024. – С. 241-243.