ВЕСТНИК ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2005. № 2. с. 73 – 87

УДК 615.371.01.1

АМИНОГЛЮКАНЫ В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЗА ПЕРИОД 2000-2004 г.).

© 2005 г. А.И. Сливкин, В.Л. Лапенко, А.П. Арзамасцев, А.А. Болгов

Воронежский государственный университет

Обзор публикаций по методам получения различных аналогов хитозана, исследованию их биохимических свойств и медицинским аспектам использования этих производных.

Аминосодержащие биополимеры – гомо- и гетерогликаны, их различные аналоги и конъюгаты успешно используются в фармации и медицине. Расширение поисковых и практически внедряемых разработок характерно для утилизации хитозана, что объясняется сочетанием его ценных биохимических свойств с экономической доступностью. Химическая лабильность этого полимера позволяет, применяя относительно несложные технологические процессы, получать гомологи и аналоги с различными вариантами физико-химических и биологических свойств. Совместимость таких соединений с биосистемами, биоразлагаемость в организме с образованием безвредных низкомолекулярных соединений обеспечивают перспективность их практического использования. Установлена антибактериальная, противовирусная, и противовоспалительная активность хитозана и различных композиций на его основе при практическом отсутствии токсического действия на организм. Достоверно подтверждено иммуностимулирующее, адъювантное, адаптогенное, гемостатическое и холестрическое действие данных гликанов. Установлена зависимость указанных свойств от степени полимеризации основных макроцепей, концентрации первичных аминогрупп, вида и содержания различных функционалов. Изучаются процессы биологического действия хитозана и его производных в организме на молекулярном уровне.

Механизм антибактериальной активности гидрофильных гомологов хитозана предположительно связан с особенностями опорного скелета бактериальной стенки – пептидогликана муреина. Его основная цепь включает звенья N-ацетилглюкозамина и N-ацетилглюкозаминолактата (N-ацетил-мурамовая кислота) с присоединенными пептидными фрагментами. Пространственно структурированная система муреина заряжена отрицательно (свободные карбоксилы), что обеспечивает образование N-солевых связей при контакте с катионоактивными макромолекулами хитозана. Процесс сорбции играет дезактивирующую роль, в том числе для варианта целевой доставки лекарственных средств с бактерицидной активностью, иммобилизованных в структуру аминогликана.

Используя направленное аналоговое превращение хитозана, возможно изменить знак заряда, придав макроцепям анионоактивный характер. Соответствующие сукцинаты, несущие отрицательный заряд, обладают противовирусной активностью. Дезактивация вирусов достигается благодаря сорбции вирионами, положительно заряженными за счет их белкового компонента, отличающегося значительным содержанием катионоактивных аминокислот (аргинин).

Результаты последних поисковых работ указывают на целесообразность создания биологически активных материалов (лекарственных средств, форм и др.) на основе аминоглюканов с пониженной степенью полимеризации и высокой концентрацией первичных аминогрупп, растворимых в нейтральных водных средах. Перспективным является направление использования этого вида гликанов, аналогов и комплексов с лекарствами для их доставки к очагам поражения, отдельным органам, непосредственно в структуру возбудителей заболеваний. Особое значение это может иметь в химиотерапевтических методах борьбы с бактериальными системами резистентными к традиционным лекарственным средствам. Учитывая иммуностимулирующую, адъювантную и потенцирующую активность аминоглюканов, открывается возможность создания лекарственных средств комбинированного действия, обладающих патогенетической и этиотропной активностью.

Аминоглюканы могут быть эффективно использованы как источник соответствующей аминомонозы для постоянного синтеза мукогликанов, дефицит которых приводит к различным патологическим процессам. 2-Амино-D-глюкоза синтезируется в организме из монозы и глутамина, при этом эффективность синтеза снижается с возрастом.

В представленном обзоре отражены основные направления современных исследований связанных со способами получения и изучением медико-биологических свойств гомологов 2-амино-D-глюкана, аналогов на их основе, сополимеров, комплексов и конъюгатов.

ХИТОЗАН

2-Амино-2-дезокси-D-глюканы в зависимости от ММ и степени ацетилирования, что связано с комплексом физико-химических и биохимических свойств, находят применение в медицине и косметике. Предложены различные варианты ранозаживляющих средств на основе хитозана. При этом учитываются свойства полимера подавлять фиброз, проявлять гемостатический эффект, расщепляться лизоцином. Способность гликанов или их полимерных композиций формировать пленки использована при приготовлении ранозаживляющих материалов при условии дополнительного импрегнирования в массу полимера лекарств, ферментов, метаболитов для ускорения регенерации кожного покрова; разработаны соответствующие жидкие и мазевые средства наружного применения [1]. Проведены исследования по использованию хитозана для заживления различных раневых повреждений кожного покрова и соединительных тканей. Предложены комбинированные губки, выполненные из коллагена, содержащие аминоглюкан, и пропитанные антиоксидантами, антисептиками (хлоргексидин-биглюконат и супероксиддисмутаза и др.). Установлена антибактериальная эффективность губок и уменьшение инфильтрации кожи и мягких тканей в зоне воспаления. Показано ускорение эпителизации ран, процессов роста грануляций, интенсификация очищения раневых поверхностей [2]. Биологически активная композиция для медицинских и косметических целей, при лечении ожогов, в качестве пищевой добавки содержит хитозан-гель или хитозан-суспензию с размером наногранул не более 100 нм и ионы благородных металлов в количестве не более 10% (хитозан-гель 98,5; Ag 1,5.) Приведены результаты клинических испытаний. Композиция стимулирует заживление ран, снижает кожные раздражения[3]. Предложено хитозан-содержащее средство для лечения инфицированных ран и ожогов, проявляющее антибактериальные свойства, трансформируя их клиническое течение, и ускоряет различные стадии заживления, включая развитие грануляционной ткани, фибриллогинез и эпителизацию [4].

Хитозан применяют для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Определена антибактериальная активность полимера по отношению ко всей микрофлоре, выделяемой из ульцерогенной зоны. Раствор хитозана (1%) с молекулярной массой (ММ) 320 кДа и степенью деацетилирования (СД) 79.3% в 0.2% водном растворе HCl вводился как аппликация на язвенную поверхность. Использовалась также таблетированная форма. Аминоглюкан оказывает выраженное бактериостатическое действие на все исследованные микроорганизмы. Отмечены ускоренные сроки рубцевания язв и резкое снижение явления рецидива [5].

Гелевые формы хитозана использовались для лечения хронического периодонтита. Отмечено их положительное влияние на развитие воспалительных процессов в тканях периодонта, определена активность различных препаратов мелкодисперсного хитозана в гелевой форме с СД 90-95% и ММ 10-15 и 120 кДа. Гели аминоглюкана (4, 6, 8%) проявляют антибактериальное действие в отношении микроорганизмов, этиологически значимых при периодонтите; активность проявляется в течение 24 часов. Снижение концентрации полимера дезактивирует процесс.

Применение пасты из геля хитозана и оксида цинка стимулирует новообразование костной ткани [6]. Предложен способ лечения пародонтита с применением электрофореза хитозана. Использован 0.5% водный раствор гидрохлорида хитозана с ММ 200 кДа, СД 80% и степенью кристалличности 75% (pH 4.5). Электрофорез проводили с анода при плотности тока 0.3-0.5 мА/см^2. Предполагается образование полиэлектролитных комплексов между компонентами соединительной ткани и аминоглюканом, заполняющим межклеточное пространство, что ведет к нормализации циркуляции крови, реабилитации функций пародонта [7].

Ряд исследований посвящено вопросу изучения антибактериальной активности полимера в зависимости от ММ и СД. Аминоглюканы со значительной степенью полимеризации в виде 1% растворов в 0.2% соляной кислоте проявляют антимикробное действие в отношении многих микроорганизмов [8]. Проведена оценка биологической активности аминоглюканов на серии микроорганизмов грамотрицательного и грамположительного типов. Использовавшиеся хитозаны с ММ 4-27 кДа были получены ферментативным гидролизом из исходных полимеров с различной СД (крабовый и пчелиный хитозаны). Была определена минимальная ингибирующая концентрация (МИК). Под действием хитозана усиливается проницаемость наружной мембраны клеток до пределов их жизнеспособности. Установлено, что для полимеров с ММ 5-27 кДа разница действия на грамотрицательные и грамположительные бактерии практически отсутствует. При тести-

ровании хитозанов с ММ 4 кДа и СД 55%, 73%, 78% и 86% установлена тенденция увеличения процента гибели клеток с увеличением СД полимера. Аминоглюкан с максимальной СД имеет более высокую концентрацию положительных зарядов на макроцепи, что приводит к образованию наиболее прочной связи с поверхностью клеточной стенки микроорганизмов. Дана оценка МИК для хитозанов с ММ 5-27 кДа и СД 85% в отношении к исследованной серии микроорганизмов [9]. Низкомолекулярные полисахариды, полученные из панцирей крабов, рекомендованы как эффективные препараты в борьбе с кандидозной инфекцией, развивающейся от чрезмерного употребления антибиотиков. Их использование целесообразно также в качестве вещества, способствующего адсорбции лекарств и биологически-адгезивного реагента. Хитозаны используют в фармации для изготовления таблеток (грануляты), гелей, пленок, микросфер и капсул [10]. Антибактериальная активность аминоглюканов исследована в отношении E. coli. Бактерицидная активность возрастает с увеличением ММ до ее максимального значения – $9.16 \cdot 10^4$ Да (pH=5.6), далее наблюдается ее снижение. Эффективность действия хитозана возрастает с увеличением СД и концентрации. Клетки E. Coli. в условиях воздействия аминоглюкана деформируются и подвергаются аутолизису [11]. Препараты на основе хитина и хитозана оказывают защитное действие при бактериальной септической инфекции (выживаемость достигает 90%).

Установлена способность полимера ингибировать вирусные инфекции в клетках животных организмов, а также предотвращать развитие фаговых инфекций в зараженной культуре микроорганизмов. Противовирусная активность аминоглюкана, как и его антибактериальные свойства, существенно зависит от степени полимеризации и от величины положительного заряда на макромолекулах. Механизм подавления фаговой инфекции заключается в инактивации соответствующих частиц и ингибировании репродукции бактериофагов. В животных организмах влияние хитозана на вирусные инфекции объясняется его воздействием на индуктивную фазу иммунного ответа и эффекторные механизмы иммунной системы. Важную роль играет способность аминоглюкана индуцировать в живом организме образование интерферона [12, 13].

Определена способность полимера как иммуномодулятора для повышения резистентности животных, одновременно наблюдается стабилизация прироста массы тела (20-40%). Выраженный иммуностимулирующий эффект обусловлен, в основном, активацией фагоцитарной активности макрофагов. Этот механизм обеспечивает запуск реакций, ответственных за скорость формирования специфического гуморального иммунитета [13].

Сопоставлены антимикробная активность 2-х фракций хитозана с ММ равным 9300 (I) и 2200 (II) Да, полученных кислотным гидролизом хитозана и меченых флуоресцеинизотиоцианатом. Показано, что I является ингибитором роста клеток Escherichia coli и ассоциируется с клеточной МБ; II стимулирует рост и проникает внутрь клеток, не взаимодействуя с МБ. Высказано предположение, что ингибирующее действие I связано с блокированием проникновения питательных веществ внутрь клеток [14]. Исследована антибактериальная активность хитозана из вешенки обыкновенной.Гликан обладает высокой антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных условно-патогенных микроорганизмов [15].

Установлено выраженное адаптогенное действие хитозана на организм человека при высоких физических и эмоциональных нагрузках и неблагоприятных факторах внешней среды, использовавшегося в виде смеси с аминокислотами, производными ДНК и др.. Защитное действие указанных препаратов отмечено также при угрозе поражения организма различными патологиями, в числе которых, инфекционный гепатит и туберкулез [16]. Хитозаны или их производные с ММ 25-500 кДа, СД 80-88%, вязкостью 1%-ного водного раствора менее 5000 мПа·с используют при профилактике воздействия на организм латексов и вулканизаторов в качестве антиаллергического средства [17]. Хитозан обладает свойствами радиопротектора. Установлено, что для хитозана характерна выраженная противолучевая активность, как в условиях профилактики, так и при лечении. Внутривенное его введение за 10-15 минут до облучения (385-365 рад), вызывающего костно-мозговую форму лучевой болезни, предотвращает гибель животных. При этом также изучен механизм действия монохлорацетата и ацетата этого полимера с ММ 70 кДа [18].

Проведено исследование эффективности низкомолекулярного хитозана, растворимого в воде, для профилактики заболеваний, обусловленных воздействием на кожные покровы тяжелых металлов (Cr, Ni, Co, Pt, Pb и др.) и их солей, следствием которых является развитие аллергических дерматитов и экзем. Изучена кинетика аминоглюкана в коже при различной глубине ее поражения. В течении 24 часов хитозан проникает в глубокие слои эпидермиса и дермы, постепенно связываясь во всех слоях кожи, в частности, с коллагеновыми волокнами дермы. При дефектах кожного покрова проникновение во все слои ускоряется. Пути проникновения аминог-

люкана и металлов в кожу аналогичны (трансфолликулярный, трансэпидермальный). В различных слоях кожи хитозан способен связываться с металлами с образованием хелатных комплексов, инактивируя антигены, образовавшиеся на поверхности иммунокомпетентных клеток [19].

Практическое значение в последние годы приобрело использование хитозана для связывания и выделения из организма жиров и холестерина, избыточное накопление которых в организме приводит к развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний. Лечение ожирения имеет ключевое значение в профилактике этих болезней. Хитозан в 10 раз эффективнее связывает жиры в сравнении с другими гликанами, понижая уровень липопротеидов высокой плотности, в результате чего происходит уменьшение веса. В лечебной практике использовались препараты аминоглюкана при алиментарном ожирении, гиперхолестеринемии, дискенезии желчевыводящих путей. Отмечено снижение массы тела у больных, принимавших хитозан на 8.7% в течение трех недель. Значительное снижение уровня холестерина отмечено на пятый день применения гликана (доза 1.5 г) [20]. В опытах использовали пищевой крабовый хитозан с СД 87% (ТУ 9289-067-00472124-97) в капсулированном виде [21]. Установлено, что хитозаны связывают от 1.22 до 4.5 г жира на 1 г полимера. Реакционная способность гликанов зависит от способа их очистки. Полимеры после обработки молочной кислотой проявляют возможность связывать до 20 г масляной смеси (оливковое и соевое масло) на 1 г хитозана. Отмечено, что жиры окклюдируются молекулами аминоглюкана [22]. Эффект снижения массы тела на 4.5 кг достигается в течение 30 дней при пероральном введении низкомолекулярного хитозана с СД > 85% в дозе до 2 г [23]. Предложены препараты для практического использования в борьбе с ожирением. Препараты содержат 400-500 мг хитозана, 25-50 мг глюкоманнана и др. [24].

Деполимеризованный хитозан с ММ 3.5-250 кДа и СД 70% может быть использован в виде комплекса с лекарственными веществами в качестве носителя, обеспечивающего замедленное высвобождение лекарственного вещества. Комплекс модифицированного хитозана применяют в качестве системы доставки в таблетках, пленках, порошках, матричных системах, в качестве покрытий или пленок на имплантантах. Для получения лекарственных средств с пролонгированным высвобождением лекарственного вещества используют структурированный хитозан [25]. Исследовано влияние хитозана, вводимого в состав таблетированных форм диклофенака Na (I) на скорость высвобождения I в кислой среде. Таблетки, получаемые методом прямого прессования, содержали смесь 25 мг I, 174 мг хитозана с различной СД (74, 87 и 92%) и 1 мг стеарата Mg. Скорость высвобождения I из матриц возрастает при увеличении pH буферного раствора (1.2, 3.8, 6.8) и степени N-дезацетилирования хитозана, но практически не изменяется от ионной силы раствора [26].

Предложен метод получения вещества, обладающего остеопроводимостью, включающий этапы: облучение хитина/хитозана γ-лучами Co и получение низкомолекулярного комплекса; приготовление коллоидного раствора хитозана путем растворения полученного комплекса в подкисленном водном растворе и смешивания его с апатитовым порошком. Субстанция (в виде пленки или пасты), обладающая остеопроводимостью, применяется в стоматологии и ортопедии [27].

Исследованы твердые дисперсии офлоксацина в различных носителях (хитозан, PEG 4000 и PEG 20000 и поливинилпирролидон k-90). Кристалличность офлоксацина возрастает при повышении содержания носителя. Скорость его растворения в присутствии носителей значительно выше, чем в чистом виде и возрастает в системах с большей концентрацией носителей. В системах с соотношением офлоксацин/носитель 1:1 наибольшая скорость растворения достигается при использовании хитозана. Гелеподобные водные дисперсии микрокристаллического хитозана (24%) применяют как носители лекарственных субстанций. Изучены реологические свойства этих систем [28, 29]. Разработано средство для лечения эпилепсии и судорожного синдрома, содержащее хитозан водорастворимый, сухой экстракт лекарственных растений и наполнитель [30]. Запатентованы лекарственные формы аминоглюкана, предназначенные для регулирования кровяного давления. Измельченный полимер в смеси с солями аминокислот после эмульгирования в жидких жирах помещается в желатиновую капсулу. Лекарственная форма хорошо растворима в среде желудочно-кишечного тракта [31].

Гликан с ММ 800-1000 кДа и СД до 85% в 1% растворе уксусной кислоты использован для нанесения защитной пленки на таблетки теофиллина; покрытия отверждали при 40-100° С. Отмечена частичная конверсия ацетата хитозана в хитин [32]. Получены микросферы (менее 2 мкм) из хитозана с гемфиброзилом путем сушки распылением. Оптимальной является модель из полимера с низкой ММ при соотношении к лекарству 3:1 [33].

Применяются гранулы, капсулы, и другие пероральные лекарственные формы, содержащие поро-

шок хитозана с диаметром частиц менее 700 мкм, покрытые водорастворимыми полимерами и кишечнорастворимой оболочкой на основе карбоксиметилцеллюлозы при толщине покрытия 0.2-2 мм. Соотношение хитозана и водорастворимого полимера составляет 1:10-10:1. Активные ингредиенты, входящие в состав лекарственных форм – 5-аминосалициловая кислота, ацетаминофен, белки, в том числе, инсулин, и другие высвобождаются из толстого кишечника в течение продолжительного времени и оказывают длительный терапевтический эффект [34]. Аминоглюканы с ММ 1.8; 100; 210 кДа и СД 86-89% используются для обработки хлопковых тканей с целью придания им антимикробной активности. Установлена зависимость ингибирующей активности таких тканей от концентрации пропитывающих растворов полимера и его ММ [35].

Свойства аминоглюканов как гелеобразователей, несущих при биологических значениях pH положительный заряд, обусловили их достаточно широкое использование в производстве лечебно-косметических средств. Хитозан имеет преимущества в сравнении с полианионными гелеобразователями, макромолекулы которых в тех же условиях являются отрицательно заряженными. Поликатионы со структурой хитозана взаимодействуют с отрицательно заряженными кожей и волосами. Использование гликанов в средствах для волос является успешным, за счет их способности образовывать пленки при взаимодействии с кератинами. Эти пленки при повышенной влажности более стабильны, чем соответствующие покрытия на основе синтетических полимеров, и предпочтительны в сравнении с традиционными фиксаторами. Хитозан улучшает расчесываемость, уменьшает статический заряд, увеличивает блеск волос. Эти полимеры широко используются в различных видах шампуней. В составе средств для ухода за кожей важную роль играет способность гликанов создавать прозрачную защитную пленку, предохраняющую от потери влаги. хитозаны, являясь гидроколлоидами, служат увлажняющим компонентом в косметических средствах. Аминоглюканы используются также в качестве матриц для биологически-активных ингредиентов, что придает косметическим композициям лечебные свойства. Обычно применяются хитозаны с ММ 10-1000 кДа и СД до 90%. Макромолекулы, несущие в своем составе 5-20% N-ацетильных групп, обеспечивают гидрофобность полимеров. Баланс гидрофильности и гидрофобности учитывается в вариантах применения этих гликанов в качестве стабилизаторов эмульсий, повышая их вязкость при низких значениях pH [36,].

Запатентована основа для косметических средств, содержащая коллаген и хитозан в массовых соотношениях 1: (0.012-0.48), применяющаяся в водосодержащих косметических средствах для ухода за кожей и за волосами [37]. В лечебные косметические составы, содержащие 0.1-5% лецитина и 0.5-5% хитозана для повышения стабильности предлагается добавлять 0.001-15% иминодиянтарной кислоты или ее соли [38]. Способность аминоглюкана к пленкообразованию на коже и приданию ей шелковистости использована в специальном водно-спиртовом косметическом средстве. Хитозан в этом случае играет роль загустителя или стабилизатора. Состав, содержащий повышенную концентрацию спирта, не вызывает раздражение кожи и не придает ей липкость. Препарат содержит до 10% полимера с ММ 10-1000 кДа и СД до 99% [39]. Предложены гели, спреи и другие косметические составы для фиксации волос, ресниц, в состав которых входит хитозан с ММ 0.5-5000 кДа [40].

При создании лечебно-косметических кремов на основе гидрогелей хитозана учитывается роль полимера, обладающего противовоспалительными и регенерирующими свойствами для защиты поврежденной кожи, ее восстановления. Предлагаются гели, содержащие 1.5% высокомолекулярного аминоглюкана в 0.5% уксусной или 1% янтарной кислотах (pH=5), с высокой проницаемостью в кожные покровы и играющие роль носителей биологически активных компонентов. При нанесении геля на раневую поверхность кожи, образующаяся пленка ускоряет процесс репарации в 8 раз за счет активации биологического очищения раны и ингибирования инфекционного процесса. Используются кремы с добавлением гиалуроновой, борной и других кислот для усиления ранозаживляющего и бактериостатического эффектов; гиалуроновая кислота является регулятором проницаемости тканей [41]. Отмечено бактерицидное и антиоксидантное действия водорастворимого хитозана с ММ 5-200 кДа при варьировании концентрации полимера и ММ в отношении различных микроорганизмов; установлены минимальные подавляющие концентрации. Наиболее сильный антиоксидант – полимер с ММ около 92 кДа. Гидрофильные хитозаны предложены в качестве натуральных консервантов и антиоксидантов в косметических препаратах [42].

АНАЛОГИ ХИТОЗАНА

N-триметилхитозанхлорид (ТХХ) – поликатион, усиливающий транспорт лекарственных веществ через эпителий. Степень кватернизации ТХХ определяет количество положительных зарядов на мо-

лекуле для взаимодействия с отрицательно заряженными участками на мембране клеток эпителия. Изучено влияние степени кватернизации (от 12 до 59%) на трансэпителиальное электрическое сопротивление монослоев клетки Caco-2 и на транспорт гидрофильных и макромолекулярных модельных соединений через клетки Caco-2. Установлено, что все тестированные ТХХ способны значительно снизить сопротивление при pH 6.2. Максимальное значение этого показателя достигается при степени кватернизации ТХХ 48% [43]. Пептидные лекарственные вещества характеризуются низкой биодоступностью. Высокая ММ и полярность исключают их доставку в твердых оральных формах. Для усиления проникновения макромолекул во внутриклеточное пространство предложено использование ТХХ. Хитозан малорастворим при pH>6.5, что препятствует его использованию в качестве эффективного усилителя проницаемости в кишечнике [44]. Триметилированные олигомеры хитозана (ТОХ), исследованы как системы доставки генов. Установлено повышение эффективности трансфекции. ТОХ не доступны для конъюгирования с пептидными лигандами и другими соединениями (аминогруппа триметилирована на 40%). Установлено, что структура 6-О-карбоксиметил-N-триметилхитозана расширяет возможности конъюгирования и применения в терапии. В частности, этот аналог можно использовать для доставки противораковых средств, пептидов и белков [45]. Хлорид N-2-оксипропил-3-триметиламмонийхитозана исследован по влиянию степени замещения на его антимикробные свойства [46].

Для получения поперечно сшитых микрочастиц – конъюгатов с митомицином (0.2 мкм) предложен N-сукцинилхитозан. Метод получения – эмульгирование с применением карбодиимида. Отмечена высокая загрузка конъюгата лекарственным веществом; лекарственная форма обеспечивает доставку субстанции в печень [47]. Аскорбат хитозана получен путем суспендирования аминоглюкана в дистиллированной воде и последующего добавления эквивалентного количества аскорбиновой кислоты. Предложен также метод растворения сухого полимера в эквивалентном количестве 0,6% раствора аскорбиновой кислоты. На основе указанной композиции подготовлены образцы пленок и губок, стерилизованных радиационным способом. Проведено исследование их пролиферативной активности. Водорастворимые аскорбаты хитозана эффективны при дистрофически-дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника. Витамин С и олигосахарид взаимопотенцируют биологическое действие [48, 49]. Разработаны способы детоксикации при деструктивных формах панкреотита с использованием гелевых форм аскорбата и глутамината хитозана с ММ 10 – 200 кДа. Пероральное введение сорбентов является эффективным при экспериментальном жировом панкреонекрозе. В качестве осмотически активного гидрогеля 10% раствор аскорбата хитозана активно ускоряет заживление гнойных ран на фоне мембранного диализа [50, 51].

Наличие в структуре гликана 2-О- или 3-О-сульфатных групп сообщает полимеру выраженную антикоагулянтную активность, а также свойство ингибировать вирус иммунодефицита человека. Степень сульфирования NH_2-групп не влияет на биоактивность. Макрочастицы, полученые адсорбцией хитозана и его сульфата, использованы в процессах включения белка (инсулин) для лечения диабета. Микроагрегаты инсулина получены при pH 3.0 путем образования комплекса в растворе с сульфатом аминоглюкана; частицы стабильны при pH 1.7 [52, 53].

Продолжалось развитие исследований, связанных с получением аналогов гликана при взаимодействии с лекарственными субстанциями. Ряд разработок посвящен изучению механохимии в качестве рационального способа присоединения лекарств. Длительная механическая активация приводит к частичной рекристаллизации аморфной фазы аминоглюканов, деструкции полимера, увеличению его удельной поверхности, следствием чего является возрастание площади контакта реагентов в твердой фазе. Разработаны методы получения композиций хитозана с ибупрофеном и пироксикамом с эффектом повышения скорости растворения этих лекарственных субстанций в водной среде [54, 55].

Мембраны с селективной проницаемостью лекарственных веществ получены из алкилированного хитозана (бутилбромид, октилбромид), поперечно сшитого оксидированной глюкозой. Модельное биологически активное соединение, использованное в исследовании мембран – витамин B_2 [56].

Для получения лекарственных агентов с пролонгированным действием синтезированы конъюгаты антибиотиков с хитозаном. Окислением хитозана HIO_4 (pH 4.0), взаимодействием с H_2NCONH_2 и активизацией формальдегидом получают иммобилизованный хитозан, содержащий группы $NCONHCH_2OH$, который немедленно вводят в реакцию с тетрациклином при pH 8.0 или карминомицином (pH 8.0) [57]. Лекарственная форма пролонгированного действия рифампицина предложена в виде матричных хитозановых таблеток, получаемых непосредственным прессованием смеси хитозана и антибиотика с последующим воздействием на них паров формальдегида, применяемого в качестве сшивающего агента. Исследо-

вано влияние степени структурирования на скорость высвобождения рифампицина и кинетику процесса его высвобождения. Кинетические характеристики процесса in vitro не соответствуют транспортной модели Фика. Увеличение времени экспозиции таблеток парами формальдегида снижает скорость высвобождения лекарства из хитозановых матриц. Варьированием степени сшивки возможно получить хитозановые матрицы с заданными характеристиками процесса высвобождения рифампицина [58]. Исследованы факторы, влияющие на активность иммобилизованного папаина на хитозане (СД 80%) и аминированной целлюлозе: pH реакции, концентрация глутарового альдегида и количество папаина. Изучены свойства этих иммобилизованных папаинов в сравнении с природным папаином. Оптимальная температура реакции иммобилизации на хитозане и целлюлозе 80°С. После инкубации при 90° в течение 1 часа активность папаинов сохранялась на уровне выше 95% [59].

Рассмотрено использование гранул сшитого оксиэтилхитозана в качестве иммуноадсорбентов. Исследовали активность иммобилизации ДНК и антител SLE на таких носителях [60]. Получен носитель противоракового лекарственного вещества паклитаксела. Реакцией хитозана с хлороцетаном в щелочных условиях получен цетил-хитозан, который спонтанно образует наносферы диаметром около 100 нм. Исследовали высвобождение загруженного в наносферы паклитаксела в фосфатном буфере pH 7.4. Скорость высвобождения уменьшается с увеличением степени алкилирования. Наносферы признаны пригодными носителями паклитаксела в водной среде [61]. Предложен препарат, в котором активная субстанция в форме нанозоля связана с заряженными производными хитозана и дополнительными полимерными носителями. Субстанции включены в нанозоли в коллоидной форме или в виде наночастиц. Препарат предназначен для перорального применения в виде порошка, гранулята, таблеток или капсул с контролируемым высвобождением [62].

Исследована возможность получения хитозановых микросфер и их применение в качестве средств доставки антибиотиков в полость желудка.Проблема высокой растворимости полимера в кислой среде желудка решается реацетилированием хитозана при обработке хитозановых микросфер Ac_2O. За одну стадию возможно провести микрокапсулирование антибиотика амоксициллина и получить лекарственную форму с различным механизмом высвобождения в зависимости от типа применяемого хитозана и степени реацетилирования. Микросферы могут проходить эпителиальный барьер и обнаруживаются в эпителиальных клетках желудка через 1 час после введения. Хитозановые микросферы через 96 часов после введения проявляют способность высвобождать амоксициллин. Новая лекарственная форма рекомендована для лечения заболеваний желудка, вызываемых Helicobacter pylori [63]. Микросферы хитозана получали в дисперсии в/м с использованием в качестве сшивающего агента генипина, обладающего низкой цитотоксичностью. Методом Фурье-ИКС и ^{13}C-ЯМР показано, что сшивка хитозана с помощью генипина ведет к образованию вторичных амидных и гетероциклических аминных связей. При взаимодействии между хитозаном и индометацином (pH 6.5) наблюдается образование комплекса со связями $–CH_2COO^-$-NH_3^+. Выделение индометацина из микросфер хитозана зависит от их степени сшивки и взаимодействия между хитозаном и индометацином [64]. Приготовлены микросферы из хитозана, поперечно сшитого глутаральдегидом, на которые нанесено покрытие из Fe_3O_4. При использовании предложенной технологии снижение ММ хитозана обеспечивает получение мелких частиц (<1мкм) с равномерным распределением. Из микросфер, загруженных аспирином, в течении 1 часа высвобождается 40% лекарственного вещества; при магнитнонаправляемом покрытии из Fe_3O_4-15%. Сильный ответ на магнитное действие позволяет применять систему для направленной контролируемой доставки лекарственных веществ [65].

Рассмотрено взаимодействие лецитина с продуктами реакции хитозана с углеводами, содержащими аминогруппы. Исследовали взаимодействие хитозан-N-ацетил-D-фукозы, хитозан-N-ацетил-D-глюкозамина с лецитином с образованием продуктов, меченых флуоресцином. Обсужден механизм антибактериального действия продуктов реакций хитозана с углеводами [66]. Предлагаются N-замещенные биополимеры, получаемые реакцией хитозана с альдозой и/или кетозой с последующим восстановлением образующегося имина в аминопроизводное. Хитозан и альдозу и/или кетозу берут в весовом соотношении от 10:1 до 1:2. Используют хитозан с ММ 10-5000 кДа и СД 5-95%. Получаемые биополимеры отличаются улучшенной растворимостью в нейтральных и основных средах и используются в лечебно-косметических средствах для ухода за кожей и волосами в качестве гель- и пленкообразующих агентов, регуляторов вязкости водных растворов, регуляторов влажности и антимикробных препаратов [67].

Патентуется способ биологической защиты косметических и фармацевтических препаратов, заключающийся в их обработке эффективным количеством производного хитозана формулы $(C_6H_9O_4NHR)_n$, где

R=H, COMe, $CH_2CHOHCH_2N^+(Me)_2R_1X^-$; R_1= (не)замещенный алкил или арил; X=анион; n≥5. Эти соединения обладают эффективной биоцидной активностью в концентрации 10-20 мкг/мл. Приведены результаты испытаний биоцидной активности [68]. Производные хитозана с СД ≥ 4%, имеющие восстановительные концевые группы, содержащие аминогруппы в 2-положении и ОН-группы в 3- и(или) 6-положении, и фотоактивные группы типа карбонилдиаз, сульфондиазидных или ароматических азидных групп, используют в качестве антисептиков [69].

Определены условия введения тиоловых заместителей в структуру аминоглюкана путем формирования амидных мостиков между макромолекулами хитозана и тиогликолевой кислотой. Конъюгаты содержат 200 мкм тиоловых групп на 1 г полимера. Вязкость геля на основе хитозана возрастает при увеличении концентрации присоединенной кислоты за счет формирования межцепных дисульфидных связей. Препараты предназначены для повышения эффективности офтальмологических лекарств. Производные хитозана получены путем образования на его основе солей с гликолевой кислотой и олигоэфирсульфокислотой. Производные аминоглюкана способны образовывать вязкие растворы для формирования высокоэластичных пленок. Установлена антимикробная активность конъюгатов хитозана с тиогликолевой кислотой для структурного варианта с ее ковалентным присоединением к полимеру. Препараты такого типа эффективны как антикандидозные средства [70, 71, 72].

Исследование сульфатов аминоглюкана с различной степенью полимеризации связано с поиском новых антитромботических средств. Низкомолекулярный сульфат хитозана (ММ 20-123 кДа, степень сульфирования 0.62 – 1.86) получают путем активации полимера диметилформамидом (ДМФ) и последующей обработкой смесью олеума и ДМФ (70 °С, 3 часа). Сульфат аминоглюкана осаждают ацетоном и обессоливают на сефадексе G – 10. Полимер проявляет антитромбозную активность, соответствующую 7 – 55 ед/мг. С уменьшением ММ сульфохитозанов наблюдается снижение этого показателя. Сульфаты хитозана с ММ<2 кДа практически не проявляют антикоагулянтной активности [73, 74, 75].

Предложено средство для ухода за кожей, содержащее 0.1-1.0% хитозана в виде растворенной соли (гликолята), с ММ 500-5000 кДа и СД ≥ 80% и 10-500 г/млн Zn в виде растворимой соли (глюконата Zn), в водном носителе, где находятся также ПАВ, эмульгирующий масляный компонент. В состав вводят также 0.1-1% пантенола или соли пантотеновой кислоты. Средство применяют для снятия раздражения кожи [76].

Выбор хитозана в качестве матрицы для создания эффективной антимутагенной (при γ-излучении) системы основан на том, что макромолекула природного поликатиона могла бы нести функции не только полимера-носителя, но и способствовать повышению общей неспецифической резистентности организма к неблагоприятным факторам окружающей среды, обусловленному иммуностимулирующей активностью исходного полимера. Наличие кватернизированных аминогрупп в макромолекуле, положительный заряд макроиона, а также антирадикальная активность полимера имеют существенное значение для реализации антимутагенного эффекта. Осуществлена направленная модификация хитозана, что привело к значительному повышению (от 45 до 93%) антимутагенной эффективности полимера и появлению выраженной антиокислительной активности системы. На основе производных хитозана предложена интерполиэлектролитная система с контролируемым выделением антиоксиданта в среду [77].

Процесс карбоксиметилирования хитозана включает ряд последовательных стадий: диспергирование хитозана в среде изопропилового спирта, добавление к полученной суспензии концентрированного раствора NaOH и монохлоруксусной кислоты (2-12 часов; 40-70 °С). Полученные образцы содержат растворимую в воде фракцию (50.7-91.7%); степень карбоксиметилирования хитозана достигает 67.0%. Препарат обладает выраженным антимикробным действием по отношению к различным группам микроорганизмов [78]. Карбоксиметилированием (2 ч, 65°) раствора хитозана с различной ММ (5-370 кДа) в 50%-ном NaOH и i-PrOH с $ClCH_2COOH$ приготовлены образцы N-, О-карбоксиметилхитозана (КМХ) со степенью О-замещения 0.6-1.13 и N-замещения 0.15-0.46; определено влияние ММ на противомикробную способность N-, О-КМХ. Образцы с ММ ниже 5 кДа имели более сильное противомикробное действие [79]. Предложен способ рассасывания спаек, возникающих у больных, перенесших хирургические операции, который основан на обработке хирургических швов гелем ковалентно сшитого N,O-КМХ, с последующим промыванием их раствором N,O-КМХ в соответствующем растворителе [80]. Предложены препараты пролонгированного высвобождения белков (более 12 часов) на основе структурированных гидрогелей N-,O-КМХ; в числе белков – фибрин, коллаген, кератин. Препараты применяют в парентеральных формах, как ранозаживляющее средство, заполняющее костные дефекты, а также при лечении гемофилии, инфекционных и опухолевых заболеваниях. Исследованы антибактериаль-

ные свойства N-,О-КМХ (E. Coli) в зависимости от ММ, СД, концентрации и pH растворов [81, 82]. Проведено изучение процесса карбоксиэтилирования хитина и хитозана с использованием различных реагентов: $HalCH_2CH_2COOH$, $NaHCO_3$; CH_2=CHCOOH; CH_2=CHCOOH, NaOH. Алкилирование идет только по аминогруппе без изменения степени ацетилирования. При алкилировании хитина имеет место замещение ацетамидных групп. Алкилирование галопропионовыми кислотами более эффективно (степень замещения 1.6), чем акриловой. Алкилирование хитина в гетерофазной системе интенсифицируется ультразвуком с высокой частотой. Антимутагенная активность водорастворимых аналогов аминоглюкана, связана с их антиокислительными свойствами. Синтезированы N-моно и N-дизамещенные хитозана, содержащие $NHCH(Me)CH_2COOH$- или $N[CH(Me)CH_2CH_2COOH]_2$ – группы. Установлена степень замещения и соотношение заместителей в составе полученных аналогов [83, 84].

Алкилированием аминоглюкана с ММ 740 кДа (1% раствор в CH_3COOH) альдегидами и восстановлением $NaBH_4$ (pH 4.5) синтезирован N-метил, N-этил, N-пропил и N-бутил аналоги со степенью замещения 0.16-0.82. Исследовано образование лиотропных жидких кристаллов и структура аналогов. Определена биоцидная активность N-производных хитозана формулы: $(C_6H_9O_4NHR)_n$, где R – H, COMe, $CH_2CHOHCH_2$, $N^+(Me)_2R^1X^-$, где R^1-алкил, арил; X^--анион, при концентрации 10-20 мг/мл. Это использовано для защиты косметических и фармацевтических препаратов. Описано получение и возможность применения диметиламиноэтилированного оксипропилхитозана. Аминоэтилирование проводилось диметиламиноэтилхлоридом в среде тетрагидрофурана [85, 86, 87]. Сиаллил-олигопроизводные хитозана, получаемые химическим или энзиматическим методом, способны к селективному связыванию вирусов и нейтрализации бактериальных токсинов [88].

Проведена разработка с целью получения из вязкотекучих растворов хитозана мазей резорбтивного действия, содержащих гликопротеин – стимулятор репаративных процессов в организме. Такой препарат применен для ускорения заживления травмированных тканей. Хитозан использовали в виде водорастворимого салицилата. Препарат эффективен при лечении ожоговых ран с нарушением трофических процессов, геморроя, пролежней и предупреждение их образования [89].

СОПОЛИМЕРЫ, КОМПЛЕКСЫ

Модификация физико-химических свойств хитозанов может быть достигнута путем синтеза на их основе привитых сополимеров. В зависимости от их структуры образуются производные с увеличенной гидрофильностью, проявлением свойств пленкообразователей, изменением сорбционной способности. Используются процессы сополимеризации с винильными мономерами в условиях редокс – инициирования и вариантами различных инициаторов традиционного способа. Применяются также методы взаимодействия аминоглюкана с полимерными компонентами, несущими в структуре концевых звеньев реакционноспособные функционалы. Разработаны синтезы привитых сополимеров хитозана с акрилонитрилом, акриламидом и диметиламиноэтилметакрилат-метилсульфатом. Наиболее эффективные инициаторы – соединения Co^{3+} (до 99% конверсии). Полученные материалы могут быть использованы как образователи пленок, волокон и в качестве флокулянтов.

Синтезированы катионоактивные флокулянты на основе хитозана без разрушения его основной цепи. Вещества использованы для извлечения ионов тяжелых металлов из водных систем. Предложен высокоэффективный адсорбент ионов Pb^{2+} и Cd^{2+}, образующийся в результате привитой сополимеризации акриламида до 90% с хитозаном в присутствии персульфата аммония [90, 91]. Na-соль акриловой кислоты и Na-соль метакриловой кислоты привиты в КМХ с помощью СПЛ. Реакция прививки выполнена при 70°С в течение 2 часов с использованием персульфата аммония в качестве инициатора. Структурные изменения в хитозане и его производных контролировали использованием ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием. Изучена антибактериальная активность растворимых в воде хитозановых производных (Staphyloccus aureus и Escherichia coli) с помощью метода подсчета ячеек [92].

Разработан синтез О-полиэтиленгликолированного хитозана. В процессе использованы моноэтиловый эфир полиэтиленгликоля (ПЭГ), иодид метилового эфира ПЭГ. Применяли хитозан с ММ 400 кДа и СД 72%. Аминогруппы были блокированны обработкой гликана ангидридом фталевой кислоты. Сополимеры очищались высаливанием – раствор $(NH_4)_2SO_4$, и диализом против воды. Для полученных сополимеров характерно наличие боковых цепей ПЭГ по два от каждого звена, что придает им растворимость в воде до pH=8. Сохраняется биосовместимость хитозана и его низкая токсичность. Свободные аминогруппы перспективны для дальнейшей модификации [93]. Полиэтиленгликолевый эфир хитозана получают обработкой раствора аминоглюкана в уксусной кислоте окисью этилена (1-3 атмосферы, 60-100 °С, pH ≥ 9). Образующийся раствор привитого сополимера подвергают очистке, вакуу-

мированию [94]. Описан способ оксиэтилирования хитина и хитозана в присутствии основных катализаторов. Образующиеся производные подвергают N-, O-аналоговым превращениям путем взаимодействия с бензилхлоридом, диаминсульфатами, галогенкарбоновыми кислотами, ангидридами карбоновых кислот, α- и β-ненасыщенными карбонильными соединениями. Полученные полимеры используются в лечебно-косметических средствах [95]. Структуры, образующие гидрогели, используемые для доставки лекарственных средств в организм, в изготовлении герметизирующих материалов для хирургии получают взаимодействием мультифункциональных полиэтиленоксидов (МАО) и хитозана. МАО имеют ММ 0,2-100 кДа [96].

Комплекс хитозана (ММ 150 кДа, СД 80%), карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и антибиотика цефтриаксона (ЦТА) получен растворением ЦТА в 0.4%-ном растворе КМЦ при pH 5.8 и перемешиванием с 0.4%-ным раствором хитозана. В результате выделен нерастворимый комплекс с весовым соотношением хитозан:КМЦ:ЦТА 1:1.5:1.45. Комплекс с содержанием 17.3% ЦТА в таблетках исследован на высвобождение ЦТА при pH 1.95-11.73 в течение 55 часов. Показано, что скорость отщепления сильно зависит от pH среды: максимальное количество антибиотика выделяется при pH 1.95 и 11.73, а минимальное при pH 6.5 [97]. Исследованы гели на основе хитозана и триполифосфатов или полифосфорных кислот. Определена скорость выделения противоракового лекарства (6-меркаптопурин) из таких гелей в зависимости от pH. При pH=6.8 выделение лекарства идет по диффузионному механизму, при pH=1.2 диффузия в таких системах не подчиняется закону Фика. Скорость выделения лекарства зависит от степени гидролиза хитозана [98].

Предложены таблетки, капсулы и другие пероральные лекарственные формы для защиты, лечения и замещения поврежденной соединительной ткани, используемые в косметологии, дерматологии и ревматологии при лечении артрозов. Препараты содержат в качестве активных ингредиентов композицию 5-25 мг/кг хондроитина или его солей и 5-50 мг/кг хитозана (СД > 80%) или его производных (N-алкилхитозан, N-карбоксиалкилхитозан, N-карбоксиацетилхитозан), а также ингибиторы свободных радикалов (витамины С и Е). Препараты обладают пленкообразующими, бактерицидными, фунгицидными, ранозаживляющими свойствами [99]. Регулирование высвобождения лекарственного вещества (преднизолон) осуществляется применением комплекса хитозана с хондроитином. Высвобождение преднизолона определено в 0.1 М фосфатном буфере pH 7.2. Высвобождение 50% субстанции из порошка преднизолона длится 5 минут, из хитозановых гелевых шариков – 200 минут, из шариков комплекса с хондроитинсульфатом – 330 минут. Показано влияние СД хитозана на деградируемость гелевых шариков. Гелевая матрица обеспечивает более эффективное контролируемое высвобождение [100].

Рассмотрено влияние образования полиионов на выделение теофиллина в среде, моделирующей желудочный сок, из таблеток, где в качестве носителя используют сочетание полианионов карагинина или альгината Na с поликатионами метилгликольхитозана. Отмечено повышение концентрации лекарства при набухании носителя [101]. Таблетки – полисахаридные матрицы, обеспечивают пролонгированное высвобождение пуэрарина. Прямое прессование снижает скорость высвобождения. Определяющими факторами являются также содержание в композиции хитозана, его СД, содержание альгината Na и его вязкость [102]. Полученные методом сушки распылением носители белковых лекарственных веществ (бычий сывороточный альбумин) представляют собой микрочастицы хитозана/альгината натрия диаметром менее 10 мкм. Способность частиц к иммобилизации белков зависит от pH среды реакции сшивки альбумина и хитозана. При определенных соотношениях величины pH и изоэлектрической точки белка образование его комплекса с альгинатом происходит более или менее эффективно [103].

Рассмотрено применение β-циклодекстрина для улучшения капсулирования инсулина смесью хитозан/альгинат Ca с целью получения лекарственных средств с регулируемым высвобождением активного компонента. Образуются комплексы инсулин/β-циклодекстрин при различных pH среды. При снижении pH с 6 до 4 капсулирование сильно ухудшается. Новое лекарственное средство предварительно апробировано на кроликах [104].

В условиях микрокапсулирования комплексы хитозана и альгинатов образуют гелевые структуры, способные нести в своем составе лекарственные субстанции (ретинолпальмитат, ибупрофен), бактерии, ткани животных и косметические препараты. Полиэлектролитные комплексы (ПЭК) применяются также в качестве сорбентов для извлечения токсических ионов Pb^{2+} [105, 106]. Изучена возможность защечной доставки противовирусного ацикловира из пленок на основе хлоргидратхитозана и натриевой соли полиакриловой кислоты (НПК). Пленки, содержащие 1 мг/см^2 ацикловира, на основе хитозана и НПК в различных соотношениях получали по технологии отливания. Стандарты сравнения – крем и водная суспензия ацикловира. Наличие в пленке хитозана и

НПК снижает ее гидратацию. Проникновение ацикловира в эпителий происходит более интенсивно из пленок, чем из других форм. Оптимальные пленки получаются при соотношении хитозан:НПК 1:3 [107]. Исследованы особенности процессов образования ПЭК с хитозаном. Это связано с возможностью их применения в качестве биоспецифических сорбентов, пленок, мембран, носителей лекарственных веществ. Исследовано образование ПЭК хитозана с ММ 400 кДа, СД 76% с рядом сополимеров малеиновой кислоты методом турбидиметрического титрования. Отмечено участие в ионном взаимодействии только одной группы малеината; выход нерастворимых ПЭК до 80% [108]. Разработаны способы синтеза ПЭК с различным составом и соотношениями функций анионного и катионного характера. Использовался яблочный и лимонный пектин (степень этерификации 63%, ММ хитозана 20 кДа, СД 60%), растворитель – 2% уксусная кислота. Прочность образующегося геля максимальна при соотношении компонентов 1:1. Сшитый ПЭК пектин:хитозан с большой влагоудерживающей способностью использован для микрокапсулирования, создания носителей при транспортировке лекарств и др. [109]. Исследованы ассоциаты, образующиеся во время смешивания 0.5% раствора пектина и 0.5% раствора хитозана с СД 83.2% в уксусной кислоте. Полиионная структура комплексов подтверждена ИК-спектральным анализом. Перспективным является использование таких ПЭК в качестве носителей живых клеток с пролонгированным и целенаправленным действием на органы и ткани [110]. Комплексы хитозана с гидрогелем полиакриловой кислоты (раствор в уксусной кислоте) использованы для капсулирования антибиотиков ряда левомицетина в условиях повышения управляемости выделения лекарств из матрицы [111].

Сульфаты хитозана с ММ 120 и 250 кДа применяются для получения комплексов с комбинированным биологическим действием. В составе комплексов участвует фермент протеаза С, эффективная при лечении гнойных ран. Комплекс обладает противовоспалительной и противовирусной активностью. Активность фермента зависит от белковой конформации и количества связей с полимерным носителем. Полученные полимерные пленки, содержащие 0.5% сульфата хитозана и 0,25% протеазы С, отличаются высокой активностью иммобилизованного фермента и предназначены для включения в состав перевязочных материалов [112]. На основе коллаген-хитозанового комплекса, содержащего также сульфатированные гликаны созданы новые перевязочные средства – губчатые раневые покрытия. При синтезе применяли 1% раствор коллагена в уксусной кислоте и 1% коллоидный раствор аминоглюкана с ММ 10 кДа, СД 94% (9:1 и 1:1) [113].

Для создания препаратов с контролируемым высвобождением лекарственных средств разработан способ синтеза полувзаимопроникающих полимерных сеток на основе хитозана и полиэтиленгликоля. Структура этих материалов изучалась по данным ИК-спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии [114].

Получены композиции хитозана с поливинилпирролидоном (ПВП) и ПВС. Отмечено образование межмолекулярных водородных связей. Пленки аминоглюкана, содержащие до 20 мольных % ПВС прозрачны и пластичны по сравнению с хитозаном и имеют мелкозернистую структуру. Пленки из раствора смеси гликана и ПВП формируются по типу взаимопроникающих сеток при возрастании разрывной прочности аминоглюкана в 3 раза. Пленки могут быть использованы как материалы медицинского назначения [115]. Созданы перевязочные бинты и губки, применяющиеся при лечении ожогов и в косметических масках, совместимые с кожей на основе гидрофильного геля – композиции хитозана с 5-40% раствором ПВП (1:1 – 1:12). Гель, который распределяют на коллагеновой или полимерной пленке, ткани, может содержать лекарственные субстанции (салицилаты, тетрациклин, и др.). Определена высокая антибактериальная активность композиции аминоглюкана с ПВП, содержащая 0.1% мелкокристаллического хитозана с ММ 70 кДа, в отношении E. Coli [116, 117]. Синтезированы электрочувствительные гели с взаимопроникающей структурой ПВС/хитозан, сшиваемые УФ-излучением, использующиеся в биомедицинской технологии. Набухаемость гелей определяли в растворах NaCl в электрическом поле с варьированием концентрации раствора, напряженности электрического поля [118].

Полимерные композиции в качестве средств для заживления ран, полученные на основе хитозана и окисленного полисахарида (арабиногалактан, декстран, желатин, амилоза) применяют в виде сшитых гелей, микросфер, губкок, пленок. Окисленный полисахарид со степенью окисления 5-50% сахаридных групп может быть сшит полиамином (гидролизованным протеином, поливиниламином) [119]. Разработан гидрогель на основе пальмитоилгликольхитозана для буккальной доставки лекарственных средств. В целях повышения проникновения через эпителий в гель включают α-токоферолполиэтиленгликольсукцинат и полигликозилированный глицерид. Получены таким образом медленно эродирующие, набухающие гидрогели; уровень набухания определяется присутствием аддитивов [120].

Осуществлено конъюгирование ламинин – родственного пептида с хитозаном. 6-О-триметил-хитозан, растворимый в органических растворителях конденсируют с пептидным фрагментом Ac-Tyr-iLe-Gly-Ser-Arg-I-Als-OH, который содержит спейсерную аминокислоту на С-конце. Продукт обрабатывают $Cl_2CHCOOH$ с образованием целевого конъюгата Ac-Tyr-iLe-Gly-Ser-Arg-I-Ala-хитозан. Пептидный фрагмент был введен в каждые 6.3 глюкозаминных остатка. Исследовано антиметастатическое действие пептидхитозанового конъюгата. Комплекс имеет более высокую цитостатическую активность в отношении экспериментального легочного метастаза клеток меланомы B16BL6 в мышах по сравнению с исходным пептидом [121, 122].

Гидрогели на основе желатина и хитозана исследованы в качестве компонентов покрытия для кровеносных сосудистых протезов. Изучено влияние условий получения и состава покрытий на его прочностные и транспортные характеристики. Определено оптимальное соотношение между максимальной сорбционной емкостью по ЛП и высокими деформационно–прочностными характеристиками [123].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ю.М. Гафуров, В.А. Мамонтова, В.А. Рассказов*/ / Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С. 247-248.

2. *Панов В.В., Парамонов Б.А., Никонов Б.А. и др.*/ / Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.185-186.

3. Пат 2197971 Россия. МПК[7] А 61 К 31/722, 33/38. Опубл. 08.05.2002. РЖХ 03.22-19О.246П.

4. Пат. 4766 Белоруссия, МПК[7] А 61 К 38/02, А 61 К 31/05. Опубл. 30.12.2002. РЖХ 04.08-19О.245П.

5. *Червинец В.М., Смоленская Л.П., Чекесов М.И. и др.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.255-258.

6. *Орешкин И.В., Зыкова Л.Д.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.183-184.

7. *Тюпенко Г.И., Скорикова Е.Е., Зезин А.Б.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.241-247.

8. *Червинец И.Б., Бондаренко В.М., Албулов А.И. и др.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.252-254.

9. *Герасименко Д.В., Банникова Г.Е., Авдиенко И.Д. и др.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.233-238.

10. *Davis S.S., Ilium I.* Chitosan Sor oral delivery ot drugs//Ed. by Riccardo A.A. Muzzarelli. 2000. С.137-169.

11. *Jang Dong-Zhi, Lin Xiao-Fei, Li Zhi a.o.*//Chin J. Appl. Chem. 2000. V17. №6. P.598-602. РЖХ 02.02-19О.299.

12. *Чирков С.И.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.120.

13. *Жоголев К.Д., Никитин В.Ю., Цыган В.И. и др.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.163-167.

14. *Tokura Seiichi, Ueno Keisuke, Miyazaki Satoshi, a.o.*// 2nd Jap.-Germ.-Semin. Polysaccharides, Sapporo, 4-8 March, 1996. Vacromol. Symp. 1997. №120. P.1-9. РЖХ 00.10-19С.196.

15. *Раевский В.М., Ельчинова С.А., ЮроваВ.А. и др.*// 15ая конф. ,,Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии", Уфа, 7-10 окт., 2002. Т.1. Уфа: Реактив 2002, С. 104-105. РЖХ 03.08-19О.205.

16. *Гафуров Ю.М., Мирошников Е.Г., Рассказов В.А.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.153-155.

17.Заявка 19742318 Германия, МПК[6] С 08 L 5/08, С 08 L 21/02. Опубл 01.04.1999. РЖХ 00.09-19Ф.48П.

18. *Андрианова И.Е.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.126-127.

19. *Прохоренков В.И., Большаков И.Н., Борголкова М.Г.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.223-225.

20. *Бычков А.В., Быкова В.М., Кривошеина Л.И.*/ / Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.156-157

21 *Быкова В.М., Кривошеина Л.И., Глазунов О.И. и др.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.147-148.

22. *Я.Нелер, Я.Плута, П.Уланьски.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.258-260.

23. *Аникеева С.П., Борисова М.Н, Бредихина Н.А.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.128-131.

24. Пат. 64228806 США,МПК[7]А 61 К 47/06. Опубл. 06.08.2002. РЖХ 02.15-19О.137П

25. Пат. 5900408 США, МПК[6] А 61 К 31/73, А 61 К 9/22. Опубл. 04.05.1999. РЖХ 00.14-19Р2.89П.

26. *Sabnis Shobhan, Rege Pankaj, Block Lawrence H* // Pharm. Dev. and Technol. 1997. V.2. №3. P.243-255. РЖХ 00.04-19О.329.

27. Заявка 1306390 ЕПВ, МПК[7] С 08 В 37/08. Опубл.02.05.2003. РЖХ 04.01-19О.291П.

28. *Okonogi S., Sirithunyalung J., Sirithunyalig B a.o.*// Sci. Pharm. 2002. V.70. №3. P.309-316. РЖХ 03.06-19О.290.

29. *Bodek Kazimiera H.*//Polimery.2000. V.45. №11-12. P.818-825, 854. РЖХ 02.15-19С.31.

30. Пат. 2204407 Россия, МПК[7] А 61 К 35/78. Опубл. 20.05.2003. РЖХ 04.04-19О.227П.

31. Пат. 6190694 США, МПК[7] А 61 К 9/48. Опубл. 20.02.2001. РЖХ 02.15-19О.137П.

32. *Nunthanid Turairat, Wanshana Suchada, Sriamornsar Pornsak a.o.*//Drug Dev. and pharm. 2002. V.28. №8. P.919-930.РЖХ 03.07-19О.298.

33. *Martinac Anita Jalsensiok van, Filipovie-Grcic Telena.*//Sci. Pharm. 2001. V.69. №3. P.177-178. РЖХ 02.10-19О.184.

34. Заявка 1203590 ЕПВ, МПК[7] А 61 К 47/36. Опубл.08.05.2002. РЖХ 02.21-19О.218П.

35. *Chin J., Joo D.I., Jang J.*//J. Appl. Polym. Sci. 2001. V.80. №13. P.2495-2501. РЖХ 02.22-19Ф.104.

36. *Лапина Г.Ф.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.254-255.

37. Пат 2136265 Россия, МПК[6] А 61 К 7/00. Опубл. 10.09.1999. Бюл. №25. РЖХ 00.09-19Р2.63П.

38. Заявка 10142932 Германия, МПК[7] А 61 К 7/00, А 61 К 7/48. Опубл. 27.03.03. РЖХ 03.24-19Р2.85П.

39. Заявка 10010199 Германия, МПК[7] А 61 К 7/48,С 08 В 37/08. Опубл. 06.09.2001. РЖХ 02.18-19Р2.71П.

40. Заявка 2747036 Франция, МПК[6] А 61 К 7/11. Опубл. 10.10.97. РЖХ 99.14-Р2.64П

41. *Быкова В.М., Кривошеина Л.И., Глазунов О.И. и др.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.231-232.

42. Заявка 1190702 ЕПВ, МПК[7] А61 К 7/48. Опубл. 27.03.2002. РЖХ 02.19-19Р2.80П.

43. *Hamman J.H., Schultz C.M., Kotze A.F.*// Drug Dev. and Ind. Pharm. 2003. V.29. №2. P.161-172. РЖХ 04.11-19О.33.

44. *Thanou M., Verhoef J.C., Junginger H.E.*//STP pharma sci. 2000. V.10. №4. P.315-319. РЖХ 01.10-19О.340.

45. *Jansma C.A., Thanou M., Junginger H.E., a.o.*// STP pharma sci. 2003. V.13. №1. P.63-67. РЖХ 03.24-19О.46.

46. *Kum Young Ho, Choi Hyung-Min, Yoon Jung Hee*//Text. Res. J. 1998. V.68. №6. P.428-434.

47. *Onishi Hiraku, Takahashi Hiroaki, Yoshiyasu Miwa a.o.* // Drug. Dev. and Ind. Pharm. 2001. V.27. №7. P.659-667. РЖХ02.16-19О.203.

48. *Большаков И.Н., Еремеев А.В., Рожкова Е.В. и др.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.140-142.

49. *Александрова Е.А., Суворов А.В., Антипенко Е.А. и др.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.131-134.

50. *Большаков И.Н., Приходько С.М., Насибов С.М. и др.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.144-148.

51. *Винник Ю.С., Большаков И.Н., Карапетян Г.Э. и др.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.157-161.

52. *Балабушевич Н.Г., Сухоруков Г.Б., Ларионова Н.И.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.220-223.

53. *Гамзазаде А.И., Корнилова Г.В., Крамов Э.В. и др.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.165-166.

54. *Яценко Г.Л., Базарнова Н.Г., Шахтшнейдер Т.П., Болдырев В.В.*//Физ.-хим. процессы в неорганических метериалах: Тез. Докл. VIII Междун конф., Кемерово, 9-12 окт.. 2001. Т.3. Кемерово: Кузбассвузиздат, 2001. С.170.

55. *Яценко Г.Л., Базарнова Н.Г., Шахтшнейдер Т.П., Болдырев В.В.*//Матер. Учебно-методич. Конф., Новосибирск, 6-12 авг. 2001, Новосибирск: Изд-во НГУ, 2002. С.234-235.

56. *Li Fang, Liu Wen Guana, Yao Kang De*// Biomaterials. 2002. V.23. №2. P.343-247. РЖХ 0.3.13-19О.32.

57. *Krysteva M., Todorova N., Maneva K. a.o.*//Докл. Болг. АН. 1997. V.50. №11-12. P.67-70. РЖХ 00.08-19Е.103.

58. *Rao B. Sreenivasa, Murthy K.V. Ramana*//Drug Dev. and Ind. Pharm. 2000. V.26. №10. P.1085-1090. РЖХ 01.09-19О.363.

59. *Feng He, Renxi Zhuo, Lijian Liu a.o.*//Acta polym. sin. 2000. №5. P.637-640. РЖХ 02.02-19Ф.58.

60. *Yu Yi-hua, He Bing-lin*//Beact. and Funct. Polym. 1999. V.41. №1-3. P.191-195. РЖХ 02.15-19С.133.

61. *Dai Zhao, Sun Duo-xian, Guo Yao*//Tradit. and Herbal Drugs. 2003. V.34. №2, P.120-122. РЖХ 04.06-19О.37

62. Заявка 19940794 Германия, МПК[7] А 61 К 9/10. Опубл. 01.03.2001. РЖХ 04.02-19О.253.

63. *Remunan-Lopez C., Portero A., Lemos M. a.o.*// STP pharma sci. 2000. V.10. №1. P.69-76. РЖХ 01.01-19О.332.

64. *Mi Fwu-Long, Sung Hsing-Wen, Shyu Shin-Shing*//J. Appl. Polym. Sci. 2001. V.81. №7. P.1700-1711. РЖХ 03.20-19Ф.59.

65. *Zhou Yong-Guo, Yang Yue-Dong, Guo Xue Min a.o.*//J. Appl. Chem. 2002. V.19. №12. P.1178-1182. РЖХ 03.17-19О.33.

66. *Li Xuebing, Tushima Yohsuke, Morimoto Minoru a.o.*//Polym. Adv. Tecynol. 2000. V.11. №4. P.176-179. РЖХ 01.17-19Ф.29.

67. Заявка 19857546 Германия, МПК[7] А 61 К 7/40, С 08 В 37/08. Опубл. 15.06.2000. РЖХ 01.08-19Р2.38П.

68. Пат 6306835 США, МПК[7] А01 N 43/04. Опубл. 23.10.2001. РЖХ 02.19-19О.132П.

69. Заявка 99954422.4 ЕПВ, МПК[7] С 08 В 37/08. Опубл. 07.11.2001. РЖХ 02.04-19Ф.48П.

70. *Hornof M., Kast C.E., Bernkop-Schnurch A*//Sci. Pharm. 2001. V.69. №3. P.108-109. РЖХ 02.13-19О.297.

71. *Габриелян Г.А., Чернухина А.И., Енгибарян Л.Г.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.18.

72. *Kast C.E., Senel S., Ozalp H.*//Sci. Pharm. 2001. V.69. №3. P.5196-5197. РЖХ 02.07-19О.268.

73. *Дрозд Н.И., Макаров В.А., Варламов В.П.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.161-163.

74. *Столбушкина П.П., Вихорева Г.А., Банникова Г.Е.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.50-52.

75. *Дрозд Н.И., Макаров В.А., Варламов В.П.*// Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.169-171.

76. Заявка 19719856 Германия, МПК[6] А 61 К 7/48. Опубл. 19.11.98. РЖХ 00.03-19Р2.37П.

77. *Александрова В.А., Обухова Г.В., Топчиев Д.А.*// /Украино-Российский симпозиум по высокомолекулярным соединениям. Донецк, 28-30 окт., 2001. Тезисы докладов. Донецк: Типогр. „Норд Компьютер". 2001. С.85. РЖХ 02.06-19Ф.32.

78. *Базарнова Н.Г., Гартман О.Р., Иванов А.В., Цветков В.Г.*//Фармация в XXI веке: инновации и традиции. Тез. Докл. Междун. Научной крнф., С.-Петерб., 7-8 апр., 1999. СПб 1999, С.9. РЖХ 01.07-19О.176К.

79. *Chen Ling-yun, Du Yu-min, Liu Yi*//J. Wuhan Univ. Natur. Sci. Ed. 2000. V.46. №2. P.191-194. РЖХ 01.18-19Е.35.

80. Пат. 5679658 США, МПК[6] А 61 К 31/73, С 08 В 37/08. Опубл. 21.10.1997. РЖХ 99.14-14О.265П

81. Пат. 6124273 США, МПК[7] А 61 К 31/73. Опубл. 26.09.2000. РЖХ 02.07-18О.259П.

82. *Lio Xiao Fei, Guan Yun Lin, Yang Dong Zhi a.o.*// /J. Appl. Polym. Sci. 2001. V.79. №7. P.1324-1335. РЖХ 02.05-19Ф.46.

83. *Скорик Ю.А., Коган Г., Крижнова Л.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.46-50.

84. *Pham Le Dung, Pham Thi Thuy Binh, Nguyen Thi Dong a.o.*//J. Chem. 2000. V.38. №2. P.25-26. РЖХ 02.09-19Е.39.

85. *Wu Yu-Song, Li Jun, Huang Jian-Ying*//Acta Phys.-Chim. Sin. 2001. V.17. №11. P.1040-1052. РЖХ 02.14-19Е.31

86. Пат. 6306835 США, МПК[7] А 01 N 43/04. Опубл. 23.00.2001. РЖХ 02.19-19О.132П.

87. *Zhu Hong, Mizugaki Tomoo, Ebitani Kohki*//J. Appl. Polym. Sci. 2001. V.80. №3. P.447-453. РЖХ 02.05-19Ф.47.

88. *Kulpinski Piotr, Mshitura Shin-Ichiro* // 38th Makromolekular IUPAK Symposium: Book Abstr. Warsaw. 2000. V.2. P.745. РЖХ 02.19-19С.184.

89. *Тихонов В.Е., Краюхина М.А., Гнатюк Н.Г. и др.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.235-236.

90. *Смирнова Л.А., Сергеева М.В., Пастухова Н.В. и др.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.57-58.

91. *Zhang Guanghua, Xie Shuhui, Duo Ian*//J. Xian Jiaotong Univ. 2002. V.36. №5. P.541-544. РЖХ 02.22-19Т.310

92. *Xie Wenming, Xu Peixin, Wang Wei, Liu Qing*//J. Appl. Polym. Sci. 2002. V.85. №7. P.1357-1361. РЖХ 04.12-19С.73.

93. *Гороховцев Р., Макушина Р.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.301-303.

94. Пат. 2194716 Россия, МПК[7] С 08 В 37/08, А 61 К 31/722. Опубл. 20.12.2002. РЖХ 03.15-19Ф.47П.

95. Заявка 10019140 Германия, МПК[7] С 08 В 37/08. Опубл. 01.03.2001. РЖХ 02.01-19Ф.43П

96. Пат. 6602952 США, МПК[7] С 08 G 63/48, А 01 N 43/04. Опубл. 05.08.2003. РЖХ 04.04-19Т.253П.

97. *Aelenei N., Chirita M., Popa I.M. a.o.*//Stud. Univ. Babes-Bolyai. Chem. 2001. V.46. №1-2. P.155-160. РЖХ 04.05-19Ф.58.

98. *Mi Fwu-Long, Shin-Shing, Kuan Chih-Yang a.o.*//J. Appl. Polym. Sci. 1999. V.74. №7. P.1868-1879. РЖХ 00.08-19С.128.

99. Заявка 2791262 Франция, МПК[7] А 61 К 31/726, А 61 Р 17/00, 19/00. Опубл. 29.09.2000. РЖХ 01.09-19О266П.

100. *Kofuji Kyoko, Ito Tomohiro, Murata Yoshifumi a.o.*//Chem. and Pharm. Bull. 2000. V.48. №4. P.579-581. РЖХ 01.10-19О.341.

101. *Kanbayashi Shintarou*//J. Polym. Sci. and Technol. 2001. V.58. №11. P.617-623. РЖХ 02.13-19Ф.48.

102. *Jing Qiu-fang, Ren Fu-zheng, Shen Yong-jia a.o.*//J. E. China Univ. Sci. and Technol. 2003. V.29. №2. P.173-176. РЖХ 04.10-19О.21.

103. *Coppi Gilberto, Iannuccelli Valentina, Leo Eliana a.o.*//Drug. Dev. and Ind. Pharm. 2001. V.27. №5. P.393-400. РЖХ 01.23-18О.279.

104. *Rowsen Moses L., Dileep K.J., Sharma Chandra P.*//J. Appl. Polym. Sci. 2000. V.75. №9. P.1089-1096. РЖХ 01.13-19Ф.42.

105. *Фрончек Э.В., Островский В.Г., Киринов А.А.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.273-275.

106. *Chen Li-Qing, Sun Duo-Xian*//Asta Phis.-Chim. Sin. 2002. V.18. №7. P.609-612. РЖХ 03.01-19Ф.35.

107. *Rossi Silvia, Sandri Giuseppina, Ferrari Franca a.o.*//Pharm. Dev. and Technol. 2003. V.8. №2. P.199-208. РЖХ 04.06-19О.35.

108. *Самойлова Н.А., Краюхина М.А., Гнатюк Н.Г.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.320-323.

109. *Рашидова С.Ш., Милушева Р.Ю., Семенова Л.Н.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.347-350.

110. *Офицеров Е.Н., Михеева Л.А.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.104-106.

111. *Bo Yin Jing, Khutoryan Vitaliy V., Kan Viktor A.*//Eurasian Chem.-Technol. J. 2001. V.3. №3. P.191-194. РЖХ 02.20-19Ф.45.

112. *Юданова Т.Н., Скокова И.Ф., Горбачева И.Н. и др.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VI междун. Конф., Москва-Щелково, 22-24 окт. 2001г., М.: ВНИРО, 2001.-С.363-364.

113. *Большаков И.Н., Горбунов Н.С., Насибов С.М. и др.* // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Матер. VII междун. Конф., С.-Петерб.-Репино, 15-18 сент. 2003г., М.: ВНИРО, 2003.-С.136-139.

114. *Gupta K.E., Kumar Majeti N.V.*//J. Appl. Polym. Sci. 2001. V.80. №4. P.639-649. РЖХ 02.24-19С.186.

115. *Пастухова Н.В., Макарова Н.А., Смирнова Л.А. и др.* //Украино-Российский симпозиум по высокомолекулярным соединениям. Донецк, 28-30 окт., 2001. Тезисы докладов. Донецк: Типогр. „Норд Компьютер". 2002. С.122. РЖХ 02.06.-19Ф.34.

116. Пат. 6379702 США, МПК[7] А 61 К 9/14. Опубл. 30.04.2002. РЖХ03.13-19О.249П.

117. *Wisniewska-Wrona Maria, Niekraszewicz Antoni, Struczyk Henryk, Guzinska Krystyna*//Fibres and Text. East. Eur. 2002. V.10. №3. P.82-85. РЖХ 03.13-19Ф.52.

118. *Kim Seon Jeong, Park Sang Jun, Kim In Young a.o.*//J. Appl. Polym. Sci. 2002. V.86. №9. P.2285-2289. РЖХ 04.07-19Ф.46.

119. Пат. 6514522 США, МПК7 А 61 Л 9/70. Опубл. 04.03.2003. РЖХ 04.10-19Ф.59П.

120. *Martin L., Wilson C.G., Koosha F., Uchegbu I.F.*//J. Pharm. and Pharmacol. 1998. V.50. Suppl. P.171. РЖХ 00.02-19О.404.

121. *Nishiyama Yasuhiro, Yoshikawa Tomoko, Kurita Keisuke a.o.*//Chem. and Pharm. Bull. 1999. V.47. №3. P.451-453. РЖХ 00.08-19Е.144.

122. *Nishiyama Yasuhiro, Yoshikawa Tomoko, Ohara Nobumichi a.o.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2000. V.1. №7. P. 1161-1165.РЖХ 01.22-19Е.146.

123. *Лосева С.В., Новикова С.П., Штильман М.И..*//16 междун. Конф. Молодых ученых по химии и химической технологии (МКХТ-2002), Москва, 2002. Успехи в области химии и хим. технол.. 2002. Т.16. №3. С.59. РЖХ 04.07-19О.32.