

УДК 615.012.6 + 615.012.8 + 615.011.4 + 615.076.9 + 661.728.7

ПОЛУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ IN VIVO МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

© 2018 г. ¹К. С. Болотова, ²О. В. Буюклинская, ²А. С. Чистякова, ³О. В. Травина, ¹Д. Г. Чухчин¹Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова,²Северный государственный медицинский университет, ³Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лаверова Российской академии наук, г. Архангельск

Целью настоящего исследования является получение микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) бактериального происхождения, определение ее микроморфологических и токсикологических характеристик. МКЦ получали из целлюлозы бактериального происхождения при кислотном гидролизе. Оценка размера и формы микрокристаллитов МКЦ и исследование микроморфологической структуры целлюлозы бактериального происхождения выполнена методом электронной микроскопии. Доклиническое токсикологическое исследование препаратов МКЦ включало изучение острой и подострой токсичности. В результате исследования визуализированы микроморфологические особенности фибриллярной структуры бактериальной целлюлозы и микрокристаллитов МКЦ. Установлено, что микрокристаллиты бактериальной МКЦ имеют более вытянутую форму по сравнению с растительной (хлопковой) МКЦ, которая отличается наличием коротких веретенообразных форм. При гидролизе микрофибриллы бактериальной целлюлозы уменьшаются в диаметре без укорочения, то есть аморфные участки расположены преимущественно на поверхности микрофибрилл. Анализ результатов исследования острой и подострой токсичности показал, что внутрижелудочное введение препаратов МКЦ бактериального происхождения методом фиксированной дозы из расчета 4,9–43,4–434,8 мг/кг экспериментальным животным (белые нелинейные крысы) не вызывает их гибели и отклонений от нормального физиологического состояния. По результатам бактериальную МКЦ согласно ГОСТ 121007-76 (Государственный стандарт на вредные вещества) можно отнести к 4 классу опасности: «вещества малоопасные».

Ключевые слова: бактериальная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, микрокристаллит, острая токсичность, подострая токсичность

PRODUCTION AND IN VIVO TOXICITY TESTING OF MICROCRYSTALLINE CELLULOSE DERIVED FROM BACTERIAL CELLULOSE

¹K. S. Bolotova, ²O. V. Buyuklinskaya, ²A. S. Chistyakova, ³O. V. Travina, ¹D. G. Chukhchin¹ Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk; ² Northern State Medical University, Arkhangelsk;³Federal Center for Integrated Arctic Research of Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

The aim of the present research is production of microcrystalline cellulose (MCC) derived from bacterial cellulose and estimation of MCC micromorphological and toxicological characteristics. The microcrystalline cellulose was derived from bacterial cellulose using acid hydrolysis. Shape and size of the MCC microcrystallites were studied using scanning electron microscopy. Preclinical toxicity testing of the MCC preparations included acute and subacute toxicity experiments. The micromorphological characteristics of fibrillar structure of bacterial cellulose and MCC microcrystallites derived from bacterial cellulose were visualized as a study result. It has been stated that microcrystallites of bacterial MCC had a prolate form in comparison with plant (cotton) MCC. Short fusiform shape of microcrystallites is shown for the plant MCC. The diameter of the microcrystallites derived from bacterial cellulose reduced after hydrolysis without shortening in microcrystallites length. Consequently, the amorphous parts are located substantially on the surface of the fusiform body. The analysis of the study results of acute and subacute toxicity has shown that intragastric MCC administration by fixed dose 4,9 - 43,4 - 434,8 mg/kg to the experimental animals (white non-pedigree rats) did not kill them or deviate from normal physical state. It was found that bacterial MCC may be classified in accordance with State standard GOST 121007-76 (State standard on harmful substance) as IV hazard class "low-hazard substance".

Keywords: bacterial cellulose, microcrystalline cellulose, microcrystallite, acute toxicity, subacute toxicity

Библиографическая ссылка:

Болотова К. С., Буюклинская О. В., Чистякова А. С., Травина О. В., Чухчин Д. Г. Получение и оценка токсичности in vivo микрокристаллической целлюлозы бактериального происхождения // Экология человека. 2018. № 2. С. 21–25.

Bolotova K. S., Buyuklinskaya O. V., Chistyakova A. S., Travina O. V., Chukhchin D. G. Production and Toxicity Testing of Microcrystalline Cellulose Derived from Bacterial Cellulose. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 2, pp. 21-25.

Актуальным направлением в современной медицине и фармации является разработка и исследование инертных носителей для приготовления дозированных лекарственных форм, косметических средств, биологически активных добавок к пище, продуктов функционального питания [5, 8]. К таким носителям-наполнителям относится микрокристаллическая

целлюлоза (МКЦ). Традиционно для получения МКЦ применяют растительную целлюлозу и технические древесные целлюлозы. Перспективным является биотехнологический подход к получению целлюлозы с использованием симбиотической непатогенной популяции живых микроорганизмов. Получение МКЦ на основе целлюлозы бактериального происхождения

имеет ряд технологических особенностей. Результаты кислотной депротенизации целлюлозного материала, обусловленной функционированием клеточной массы бактерий, изучение микроморфологической структуры препаратов МКЦ и их токсикологическое исследование имеют первостепенное значение при анализе бактериальной целлюлозы как нового сырьевого источника.

Целью настоящего исследования является получение микрокристаллической целлюлозы бактериального происхождения, определение ее микроморфологических и токсикологических характеристик.

Методы

В качестве продуцента целлюлозы использовали симбиотическую непатогенную популяцию живых микроорганизмов — культуру уксуснокислых бактерий *p. Acetobacter* с дрожжами. Культивировали клетки на синтетических глюкозных субстратах. Нарращивание симбиотической биомассы и культивирование продуцентов целлюлозы проводили с использованием термостата с функцией шейкера Environmental Shaker-Incubator ES-20 BioSan; хладотермостата ХТ-3/40-1 для культивирования симбиоза микроорганизмов; стерильность микробиологических анализов и пересевы культуры обеспечивали за счет ламинарного шкафа с УФ-системой Lamsystems.

МКЦ получали из целлюлозы бактериального происхождения при ее кипячении в 2,5 н HCl в течение 1,5–4 ч. Образцы отмывали от кислоты до нейтральной реакции и высушивали с помощью системы лиофильной сушки FreeZone 2,5 L (Labconco, США). Оценка размера и формы микрокристаллитов МКЦ и исследование микроморфологической структуры целлюлозы бактериального происхождения выполнена методом электронной микроскопии на сканирующем микроскопе высокого разрешения SEM Sigma VP ZEISS (ускоряющее напряжение 20 кВ, детектор InLens) и атомно-силовом микроскопе АСМ Multimod 8 Bruker. Производили МКЦ на кафедре биологии, экологии и биотехнологии Северного (Арктического) федерального университета имени М. В. Ломоносова.

Доклиническое токсикологическое исследование препаратов МКЦ включало изучение острой и подострой токсичности. Эксперименты выполняли на кафедре фармации и фармакологии Северного государственного медицинского университета (СГМУ) после рассмотрения пакета документов на заседании этического комитета СГМУ и получения согласия на исследования (протокол № 1, от 01.02.2017). Экспериментальные исследования проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и Методическими рекомендациями «Деонтология медико-биологического эксперимента» (1987), а также с соблюдением правил гуманного обращения с животными (Report of the AVMA Panel on Euthanasia JAVMA, 2001) и этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС).

В экспериментальных целях использовали 26 половозрелых белых нелинейных крыс обоих полов с начальным весом 125–240 г. Животные были получены из вивария СГМУ, где содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Животные были разделены на четыре группы по шесть особей в каждой. Животным первой (контрольной) группы вводили 1 мл дистиллированной воды. Животные второй, третьей и четвертой опытных групп получали препараты МКЦ при внутрижелудочном введении через полиуретановый зонд методом фиксированной дозы из расчета 4,9–43,4–434,8 мг/кг массы тела в соответствии с рекомендациями по доклиническому исследованию новых фармакологических веществ [7].

Препарат МКЦ готовили перед употреблением, суспендируя в 1 мл дистиллированной воды, и вводили животным однократно. Содержали и кормили животных 1–4 групп одинаково. В день эксперимента их не кормили, содержали с беспрепятственным доступом к воде.

Острую токсичность МКЦ оценивали после однократного или многократного введения с интервалом в 6 ч в течение суток. Общая продолжительность наблюдения за животными составляла не менее двух недель, при этом в первый день животные находились под непрерывным наблюдением. Подострую токсичность определяли по совокупности функциональных нарушений органов и систем животного после повторного введения определенных доз МКЦ. Продолжительность введения составляла две недели с интервалом введения не менее 24 ч, 3, 5, 8, 12 и 14 сут.

На протяжении исследования в течение семи суток животные находились под ежедневным наблюдением. Перед постановкой эксперимента и по его завершении животных взвешивали, наблюдали за степенью их активности, состоянием волосяного и кожного покрова, окраской слизистых оболочек. Эвтаназию проводили с помощью ингаляционного наркоза эфиром для наркоза без предварительного введения других анестетиков. По результатам эксперимента определяли класс опасности исследуемых препаратов.

Обрабатывали полученные результаты с помощью программ SPSS Statistic 24. Для выявления статистической значимости различий использовали критерии Уилкоксона, Шапиро — Уилка. Различия сравниваемых величин считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Микроскопирование биопленки, образованной уксуснокислыми бактериями в симбиотическом комплексе с дрожжами, показало наличие однородных микрофибрилл целлюлозы с содержанием в объеме биопленки клеток микроорганизмов. Бактерии *p. Acetobacter* являются главными продуцентами целлюлозы. На микрофотографии (рис. 1А) пока-

заны вытянутые палочки, в ряде случаев связанные в цепочки. Размеры клеток составляют 2–3 мкм × 0,5 мкм.

Биосинтез целлюлозных микрофибрилл обеспечивается терминальными ферментными комплексами, расположенными в цитоплазматической мембране по всей поверхности бактериальной клетки. Целлюлоза бактериального происхождения имеет уникальный механизм синтеза и сборки целлюлозных цепей: терминальные комплексы целлюлозосинтазы в липопротеиновом слое мембраны бактерий предположительно являются сайтами выделения целлюлозных полимеров примерно по 10–15 цепей, которые при ассоциации друг с другом формируют фибриллы толщиной 1,5 нм [10].

Четко визуализирована сетчатая структура целлюлозной матрицы и крупные фибриллы бактериальной целлюлозы, формируемые в результате самосборки отдельных микрофибрилл и имеющие точку инициации на поверхности клетки (см. рис. 1А). Проведенное нами ранее исследование частоты встречаемости микрофибрилл бактериальной целлюлозы показало, что среднее значение их размера составляет 34 нм [2]. На микрофотографии (рис. 1Б) показана поверхность слоя целлюлозы бактериального происхождения, полученная высушиванием на воздухе. Силы поверхностного натяжения, создаваемые водой при высыхании, стягивают микрофибриллы и бактерии в

плотную массу, чего не происходит при лиофильном высушивании (см. рис. 1А). Полученную целлюлозу использовали для производства препаратов МКЦ.

Кислотный гидролиз образцов бактериальной и растительной целлюлозы, проводимый в жестких условиях, позволил деструктурировать микрофибриллы с получением микрокристаллитов. Обнаружены топохимические отличия микрокристаллитов бактериальной и хлопковой целлюлозы после их гидролиза (рис. 2). МКЦ, полученная гидролизом целлюлозы бактериального происхождения, имеет более вытянутую форму микрокристаллитов (рис. 2Б), тогда как растительная (хлопковая) МКЦ отличается наличием коротких веретенообразных форм (рис. 2А).

С использованием полуавтоматического метода измерения, предоставляемого программой SmartTiff («Zeiss»), на микрофотографиях были определены поперечные размеры около тысячи микрофибрилл хлопковой и бактериальной целлюлозы. Поперечный размер микрокристаллитов хлопковой целлюлозы составил около 21,2 нм, а их длина укладывалась в диапазон 200–300 нм. Исследование частоты встречаемости микрокристаллитов бактериальной целлюлозы показало, что среднее значение их размера составляет 16,6 нм. При гидролизе микрофибриллы бактериальной целлюлозы уменьшаются в диаметре без укорочения, то есть аморфные участки расположены преимущественно на поверхности микрофибрилл.

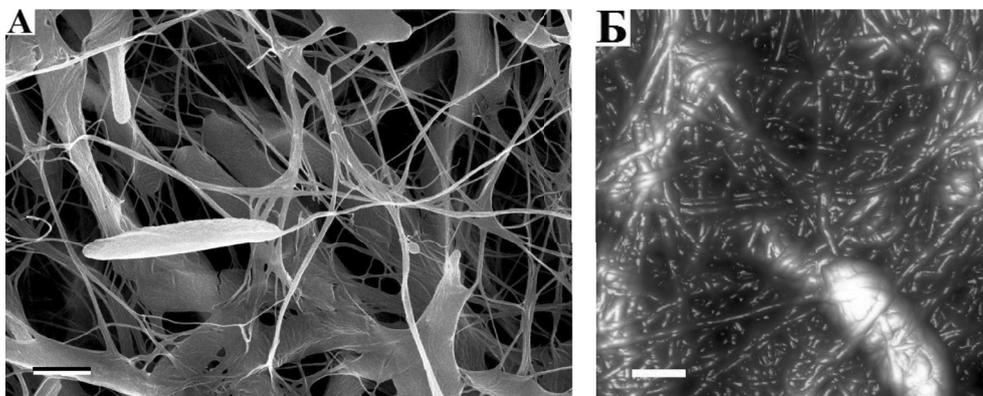


Рис. 1. Структура микрофибрилл бактериальной целлюлозы, визуализированная на электронном микроскопе SEM SigmaVP ZEISS (А) и атомно-силовом микроскопе Multimod 8 Bruker (Б). Масштабная линейка 1 мкм

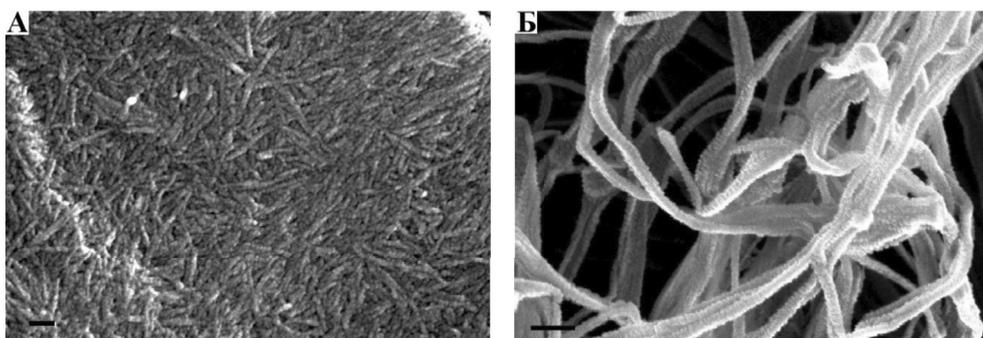


Рис. 2. Образцы микрокристаллической целлюлозы, визуализированные на электронном микроскопе SEM SigmaVP ZEISS: А – МКЦ из хлопковой целлюлозы, Б – МКЦ из бактериальной целлюлозы. Масштабная линейка 100 нм

В ходе оценки острой и подострой токсичности было показано, что применение МКЦ не приводило к изменению физиологического состояния экспериментальных животных: не было выявлено их гибели. Крысы были подвижны, активно передвигались по клетке, при незначительных болевых и тактильных раздражителях наблюдалась реакция голосовая и активно-оборонительная, кусательные движения. Потребление пищи животными — без изменений, не отличалось от данного показателя в контрольной группе. При исследовании не выявлено отклонений в состоянии волосяного и кожного покрова животных. Слизистые оболочки влажные, бледно-розового цвета. Шерсть животных блестящая, не загрязнена, кожные покровы и окраска в норме.

При оценке подострой токсичности показано, что динамика прироста массы тела животных (таблица) на 7-й день эксперимента зависела от дозы МКЦ. В группе животных, получавших МКЦ в дозе 4,9 мг/кг, масса тела значимо не отличалась от параметра в контрольной (интактной) группе. Интрагастральное введение крысам МКЦ в дозе 43,4 и 434,8 мг/кг приводило к увеличению массы тела крыс в 2,2–2,3 раза соответственно. При этом потребление пищи, активность, окраска слизистых, состояние волосяного и кожного покрова не изменялось.

Среднесуточный и относительный прирост экспериментальных животных

Показатель	1 группа, самцы	2 группа, самки	3 группа, самцы	4 группа, самки
Прирост массы тела за 7 суток, %	15,0 ± 0,47	12,2 ± 1,38	34,1 ± 0,16	33,1 ± 0,23
Относительная среднесуточная масса тела, %	2,1	1,7	4,9	4,7
Наличие/отсутствие гибели животного	Гибель животных в группах отсутствует			

Примечание. Значимость различий с группой интактных животных $p \leq 0,05$

Представленные результаты показывают, что бактериальная МКЦ в дозе 4,9 мг/кг не обладает токсичностью и может быть отнесена к 4 классу опасности: «вещества малоопасные». Экспериментальные данные служат основанием для дальнейшего исследования МКЦ бактериального происхождения.

Обсуждение результатов

Бактериальные клетки синтезируют целлюлозу в среду в виде микрофибрилл, в этом случае параллельной укладки микрофибрилл не происходит. Отсутствие пространственных ограничений для передвижения бактерий в среде приводит к формированию сетчатой целлюлозной матрицы, в которой практически не происходит структурирования и строгой ориентации элементов надмолекулярной структуры. Учитывая сетчатую структуру получаемого материала, его доступность для химической модификации, применение целлюлозы бактериального происхождения в

разработке новых модификаций целлюлозных наноконструкций для фармацевтической промышленности является весьма перспективным.

Биотехнологически получаемая целлюлоза применима для производства на ее основе препаратов МКЦ. Выделенная МКЦ является частично деполимеризованным препаратом бактериальной целлюлозы. Сравнение микроморфологических особенностей микрокристаллитов МКЦ растительного и бактериального происхождения, связанных с особенностями биосинтетических процессов, показало, что микрокристаллиты бактериальной МКЦ имеют более вытянутую форму по сравнению с растительной (хлопковой) МКЦ и характеризуются уменьшением поперечных размеров микрофибрилл примерно в 2 раза в результате кислотного гидролиза. Преимущественно поверхностная локализация аморфных участков в микрофибриллах бактериального происхождения обуславливает формирование микрокристаллитов большой длины, практически идентичной исходной длине микрофибрилл.

Степень кристалличности препаратов МКЦ является важной структурной характеристикой целлюлозного наноматериала, обуславливающей процессы его деструкции, набухания и химической активности. Особенностью МКЦ, определяющей потребительские свойства и практическую ценность, является наличие в ее составе отдельных высококристаллических агрегатов. По результатам проведенных нами ранее исследований [3, 6], степень кристалличности полученных препаратов МКЦ бактериального происхождения имеет максимальное значение (после гидролиза в течение 4 ч). Значение этого показателя примерно в 2 раза выше, чем у исходной бактериальной целлюлозы. Степень кристалличности МКЦ из хлопка, широко применяемой в настоящее время, составляет 72,7 % относительно МКЦ бактериального происхождения. Высокая степень кристалличности МКЦ, полученной из бактериальной целлюлозы, обуславливает возможность ее применения в области производства препаратов лекарственного и пищевого назначения.

Несомненно, одним из важных свойств новых биоматериалов для фармацевтики является биосовместимость, способность функционировать в организме, не вызывая существенных негативных процессов. Аспекты биосовместимости МКЦ бактериального происхождения и ее применения в медицине активно изучаются и публикуются в работах зарубежных и отечественных научных коллективов. В частности, изучается применение МКЦ (в т. ч. и бактериального происхождения) и ее производных в качестве трансдермальных терапевтических систем, компонентов лекарственных форм, новых поверхностно-активных материалов для доставки и инкапсулирования лекарств, в технологии тканей и пр. [1, 4, 9, 11–13].

Анализ результатов исследования острой и подострой токсичности показал, что внутрижелудочное введение препаратов МКЦ бактериального происхождения методом фиксированной дозы из расчета 4,9–43,4–434,8 мг/кг массы тела в организм экс-

периментальных животных через полиуретановый зонд не вызывает их гибели и отклонений от нормального физиологического состояния. Препарат МКЦ бактериального происхождения при интрагастральном введении белым нелинейным крысам в дозе 4,9 мг/кг согласно ГОСТ 121007-76 можно отнести к 4 классу опасности: «вещества малоопасные». МКЦ представляет интерес для дальнейшего анализа и выявления дополнительных биологических эффектов, имеющих значение в разработке продуктов функционального питания, биологически активных добавок к пище, лекарственных препаратов, косметических средств.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП НО «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета имени М. В. Ломоносова (уникальный идентификатор RFMEFI59417X0013) в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки РФ № 15.8815.2017/8.9 «Молекулярно-биологические методы в биотехнологии термостабильных ферментов»

Список литературы

1. Аутлов С. А., Базарнова Н. Г., Кушнир Е. Ю. Микрокристаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения (обзор) // Химия растительного сырья. 2013. № 3. С. 33–41
2. Болотова К. С., Чухчин Д. Г., Майер Л. В., Гурьянова А. А. Морфологические особенности фибриллярной структуры растительной и бактериальной целлюлозы // Лесной журнал. 2016. № 6. С. 153–165
3. Малков А. В., Чухчин Д. Г., Болотова К. С., Тышкуннова И. В., Новожилев Е. В. Новый подход к дифрактометрическому определению степени кристалличности целлюлозы // Материалы VI международной конференции «Физикохимия растительных полимеров», г. Архангельск, 2–3 июня 2015. С. 201–205.
4. Митрофанов Р. Ю., Будаева В. В., Сакович Г. В. Получение и свойства гель-пленки бактериальной целлюлозы // Химия в интересах устойчивого развития. 2010. Т. 18, № 5. С. 587–592.
5. Сидоров П. И., Гудков А. Б., Унгурияну Т. Н. Системный мониторинг общественного здоровья // Экология человека. 2006. № 6. С. 3–8.
6. Чухчин Д. Г., Малков А. В., Тышкуннова И. В., Майер Л. В., Новожилев Е. В. Способ дифрактометрического определения степени кристалличности веществ // Кристаллография. 2016. Т. 61, № 3. С. 375–379.
7. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. М.: Медицина, 2005. 832 с.
8. Щербо А. П., Хачатурян М. Р. Роль коррекции состояния желудочно-кишечного тракта в повышении эффективности лечения и профилактики патологии кожи // Экология человека. 2016. № 8. С. 45–52.
9. Jing W., Chunxi Y., Yizao W., Honglin L., Fang H., Kerong D., Yuan H. Laser patterning of bacterial cellulose hydrogel and its modification with gelatin and hydroxyapatite for bone tissue engineering // Soft Materials. 2013. Vol. 11, iss. 2. P. 173–180.
10. Pokalwar S. U., Mishra M. K., Manwar A. V. Production of cellulose by *Gluconacetobacter* sp. // Recent Research in Science and Technology. 2010. N 2 (7). P. 14–19.
11. Qiu K., Netravali A. N. A review of fabrication and applications of bacterial cellulose based nanocomposites // Polymer Reviews. 2014. Vol. 54, iss. 4. P. 598–626.
12. Reiniati I., Hrymak A. N., Margaritis A. Recent developments in the production and applications of bacterial cellulose fibers and nanocrystals // Critical Reviews in Biotechnology. 2017. Vol. 37, iss. 4. P. 510–524
13. Sunasee R., Hemraz U. D., Ckless K. Cellulose nanocrystals: a versatile nanoplatform for emerging biomedical applications // Expert Opinion on Drug Delivery. 2016. Vol. 13, iss. 9. P. 1243–1256.

References

1. Autlov S. A., Bazarnova N. G., Kushnir E. Yu. Microcrystalline cellulose: structure, properties and applications (review). *Khimiia Rastitel'nogo Syr'ia* [Chemistry of plant raw-material]. 2013, 3, pp. 33-41 [in Russian]
2. Bolotova K. S., Chukhchin D. G., Mayer L. V., Gur'yanova A. A. Morphological features of the fibrillar structure of plant and bacterial cellulose. *Lesnoy zhurnal* [Forestry journal]. 2016, 6, pp. 153-165 [in Russian]
3. Malkov A. V., Chukhchin D. G., Bolotova K. S., Tyshkunova I. V., Novozhilov E. V. In: *Materialy VI mezhdunarodnoi konferentsii «Fizikokhimiya rastitel'nykh polimerov», g. Arkhangel'sk, 2-3 iyunya 2015* [Proceedings of international conference «Physical chemistry of plant polymers», Arkhangel'sk, 2-3 July 2015]. Arkhangel'sk, 2015, pp. 201-205.
4. Mitrofonov R. Yu., Budaeva V. V., Sakovich G. V. Preparation and properties of bacterial cellulose gel films. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya* [Chemistry for Sustainable Development]. 2010, 18 (5), pp. 587-592. [in Russian]
5. Sidorov P. I., Gudkov A. B., Unguryanu T. N. System monitoring of public health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2006, 6, pp. 3-8. [in Russian]
6. Chukhchin D. G., Malkov A. V., Tyshkunova I. V., Maier L. V., Novozhilov E. V. Diffractometric method for determining the degree of crystallinity of materials. *Crystallography Reports*. 2016, 61 (3), pp. 375-379. [in Russian]
7. Khabriev R. U. Guideline for experimental (preclinical) examination of new pharmaceutical substances. Moscow, 2005, 832 p. [in Russia]
8. Shcherbo A. P., Khachaturyan M. R. The role of gastrointestinal tract correction in increasing effectiveness of treatment and prevention of skin pathology. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 8, pp. 45-52. [in Russian]
9. Jing W., Chunxi Y., Yizao W., Honglin L., Fang H., Kerong D., Yuan H. *Soft Materials*. 2013, 11 (2), pp. 173-180.
10. Pokalwar S. U., Mishra M. K., Manwar A. V. *Recent Research in Science and Technology*. 2010, 2 (7), pp. 14-19.
11. Qiu K., Netravali A. N. *Polymer Reviews*. 2014, 54 (4), pp. 598-626.
12. Reiniati I., Hrymak A. N., Margaritis A. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2017, 37 (4), pp. 510-524.
13. Sunasee R., Hemraz U. D., Ckless K. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016, 13 (9), pp. 1243-1256.

Контактная информация:

Болотова Ксения Сергеевна — кандидат технических наук, доцент кафедры биологии, экологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова» Министерства образования и науки Российской Федерации
Адрес: 163002, г. Архангельск, Наб. Сев. Двины, д. 17
E-mail: k.bolotova@narfu.ru