

## рН-ЧУТЛИВІ САМООРГАНІЗОВАНІ РЕАКЦІЙНОЗДАТНІ СУБМІКРОННІ ЧАСТИНКИ НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ ТА ОЛІГОПЕРОКСИДУ

Національний університет «Львівська політехніка»

Електростатичною міжмолекулярною взаємодією хітозану та карбоксилівмісного олігопероксиду з фрагментами поліетиленоксиду одержані самовпорядковані рН-чутливі реакційноздатні субмікронні частинки, які мають структуру іонно зшитого гідрогелю, а їх розмір і поверхневий заряд залежить від умов формування (рН і співвідношення функціональних груп). Наявність пероксидних груп у складі олігопероксиду дозволила одержати ковалентно зшиті рН-чутливі частинки.

### Вступ

За останнє десятиріччя науковцями розроблені різноманітні субмікронні транспортні системи цільової доставки лікарських препаратів з метою вдосконалення існуючих способів введення препаратів у орган-мішень: нанокапсули, наногідрогелі, наночастинки типу «ядро-оболонка» тощо [1]. Разом з тим, для одержання самоорганізованих систем типу: мікрочастинок, мікрокапсул, плівок, гідрогелів все частіше використовують методи, що базуються на міжмолекулярній електростатичній взаємодії поліелектролітів [2–6]. Особливо цікавими є роботи, які присвячені електростатично самоорганізованим системам на основі хітозану. Так, наночастинки на основі хітозану та полі-γ-глутамінової кислоти можуть застосовуватись як транспортні системи доставки лікарських препаратів у клітини-мішені [7,8]. Відомі дослідження поліелектролітної взаємодії хітозану з ДНК для реалізації процесів генної трансфекції [9]. Через електростатичну взаємодію хітозану та похідного глюкоманану одержані частинки, які виступають потенційними транспортними системами доставки протеїнів [10].

Метою даної роботи є створення методу одержання рН-чутливих пероксидованих самоорганізованих субмікронних сферичних частинок через міжмолекулярну електростатичну взаємодію хітозану (Хіт) та олігопероксиду (ОП), який містить фрагменти поліетиленоксиду і залишки піромелітової кислоти, та використання пероксидних фрагментів ОП для формування ковалентно зшитих рН-чутливих частинок.

### Експериментальна частина

Хітозан (полі-β-1,4-(2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіраноза)) (молекулярна маса 32300 г/моль, ступінь деацетилювання 75%) (Aldrich) використовували без додаткового очищення. Олігопероксид (тридекаоксиетилен-біс(монотрет-бутилпероксидпіромелітат)) (рис. 1,б) ( $M_n$ : знайдено 970, об-

числено 1206; кислотне число: знайдено 202, обчислено 186 мг КОН/г;  $O_{акт.}$ : знайдено 2 мас.%, обчислено 2,65 мас.%) одержували взаємодією піромелітового діангідриду послідовно з поліетиленгліколем ( $M=600$ ) та трет-бутилгідропероксидом за методикою [11]. Очищали висадженням водою з ацетонового розчину після чого знову розчиняли в ацетоні і висаджували циклогексаном. Льодяну оцтову кислоту (Aldrich) використовували без додаткового очищення.

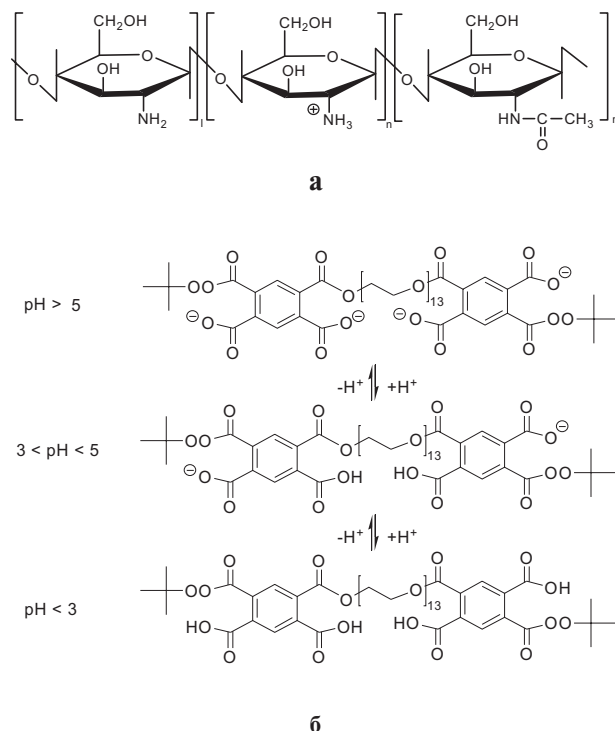


Рис. 1. Структура Хіт (а) та ОП (б) в залежності від рН

Середню молекулярну масу Хіт ( $M_n$ ) розраховували за рівнянням Марка-Хаувінка [12]:

$$[\eta] = K \cdot M_n^\alpha,$$

де  $M\eta$  - середня молекулярна маса  $\text{Хіт}$ ,  $[\eta]$  – характеристична в'язкість розчину  $\text{Хіт}$ , визначена віскозиметричним методом при  $25^\circ\text{C}$  за допомогою віскозиметра Убелде.

Константи  $K$  та  $\alpha$  для  $\text{Хіт}$  розраховані за рівняннями [13]:

$$K = 1,64 \cdot 10^{-30} \cdot \text{СД}^{14,0},$$

$$\alpha = -1,02 \cdot 10^{-2} \cdot \text{СД} + 1,82,$$

де  $\text{СД}$  – ступінь деацетилювання  $\text{Хіт}$ .

Ступінь деацетилювання  $\text{Хіт}$  визначали методом зворотнього pH-метричного титрування первинних аміногруп.

Формування дисперсії самоорганізованих частинок  $\text{Хіт-ОП}$  здійснювали з використанням 0,1% водних розчинів  $\text{Хіт}$  та  $\text{ОП}$ . 0,1 г  $\text{Хіт}$  розчиняли у 10 г 2,5 мас.% оцтової кислоти та додавали дистильовану воду до 100 г, після чого pH розчину  $\text{Хіт}$  доводили оцтовою кислотою до значення 4,1. Окремо готували 0,1 мас.% розчин  $\text{ОП}$  у дистильованій воді і доводили до pH 4,3 за допомогою 0,1 н.  $\text{NaOH}$ . Розчини  $\text{Хіт}$  і  $\text{ОП}$  фільтрували. Для формування частинок  $\text{Хіт-ОП}$  до розчину  $\text{Хіт}$  при перемішуванні прикапували розраховану кількість розчину  $\text{ОП}$  та перемішували протягом 30 хв за температури  $18^\circ\text{C}$ . Формування частинок  $\text{Хіт-ОП}$  проводили при різних співвідношеннях  $\text{ОП}$  та  $\text{Хіт}$ , які розраховували як мольне співвідношення карбоксильних груп  $\text{ОП}$  та первинних аміногруп  $\text{Хіт}$  у межах, наведених у таблиці.

Таким чином, загальна концентрація дисперсії  $\text{Хіт-ОП}$  була постійна для всіх зразків і становила 0,1%. При необхідності pH дисперсій  $\text{Хіт-ОП}$  коректували додаванням 0,1 н.  $\text{NaOH}$  або 0,1 н.  $\text{HCl}$ .

Формування ковалентно зшитих частинок  $\text{Хіт-ОП}$  здійснювали термостатуванням при  $60^\circ\text{C}$  протягом 3 год дисперсії  $\text{Хіт-ОП}$ , одержаної при співвідношенні  $\text{COOH}:\text{NH}_2=0,9$ .

Світлопропускання дисперсій  $\text{Хіт-ОП}$  вимірювали за pH 4,25 за допомогою колориметра ЮНИКО 1201 при довжині хвилі 450 нм у кюветках з товщиною оптичного шару 10 мм.

Світлорозсіювання дисперсій  $\text{Хіт-ОП}$  визначали за pH 3,1; 4,25; 4,9 за допомогою фотометра ЛМФ-72 М. при довжині хвилі 560 нм у кюветках з товщиною оптичного шару 20 мм.

Гідродинамічний діаметр частинок  $\text{Хіт-ОП}$  визначали методом динамічного світлорозсіювання за допомогою приладу NICOMP 380 DLS

Zetasizer при фіксованому куті розсіювання  $90^\circ$  за температури  $25^\circ\text{C}$ . Гідродинамічний діаметр частинок розраховували як середнє значення результатів п'яти вимірювань.

$\xi$ -потенціал частинок  $\text{Хіт-ОП}$  визначали методом електрофорезу за допомогою приладу Malvern Zetasizer Nano-Z при  $25^\circ\text{C}$ . Перед вимірюванням дисперсії  $\text{Хіт-ОП}$  розводили розчином калій хлориду (до 100 мкл дисперсії  $\text{Хіт-ОП}$  додавали 1,5 мл  $10^{-3}$  М розчину  $\text{KCl}$ ) та доводили pH до заданого значення 0,1 н. розчином хлоридної кислоти.

Скануюча електронна мікроскопія (SEM). SEM зображення частинок  $\text{Хіт-ОП}$  одержували за допомогою мікроскопа Leo Zeiss 1530 Gemini при напрузі 5,7 кВ. Зразки готували ліофільним висушуванням частинок  $\text{Хіт-ОП}$  з подальшим закріпленням одержаного порошку на підкладинці.

FTIR спектроскопія. Спектри записували на спектрофотометрі Nicolet 8700 (Thermo Scientific) з використанням призм  $\text{KBr}$  в діапазоні  $4000-400 \text{ см}^{-1}$ .

#### **Результати та їх обговорення**

Полімер  $\text{Хіт}$  є поліелектролітом (рис. 1,а). У кислому середовищі макромолекули  $\text{Хіт}$  протонуються, причому величина сумарного заряду, а також їх конформація значною мірою залежать від pH середовища. Разом з тим,  $\text{ОП}$  проявляє амфифільні властивості, які зумовлені наявністю в його структурі гідрофільних ланцюгів поліетиленоксиду і ліпофільних ароматичних і алкільних фрагментів (рис. 1,б).

Формування міжмолекулярних агрегатів та їх самоорганізація у субмікронні частинки відбувається в результаті взаємодії аміногруп  $\text{Хіт}$  і карбоксильних груп  $\text{ОП}$  (після змішування розчинів  $\text{Хіт}$  і  $\text{ОП}$ ) з утворенням інтерполімерних структур, обмежено розчинних при певних pH.

Ступінь іонізації карбоксильних груп  $\text{ОП}$  також визначається величиною pH. Внаслідок цього, взаємодія  $\text{Хіт-ОП}$  з утворенням інтермолекулярних структур залежить від pH (схема 1). Формування частинок  $\text{Хіт-ОП}$  відбувається у водному середовищі при pH 4,1–4,25, коли можлива тільки часткова дисоціація карбоксильних груп  $\text{ОП}$  і часткова протонізація аміногруп  $\text{Хіт}$ . При цьому утворюється колоїдна система, дисперсною фазою якої є частинки  $\text{Хіт-ОП}$ .

З SEM зображення частинок  $\text{Хіт-ОП}$ , одержаних при  $\text{COOH}:\text{NH}_2=0,9$ , видно, що вони мають сферичну форму і при pH 5,0 їх середній діаметр становить близько 300 нм (рис. 2).

#### **Умови формування самоорганізованих частинок $\text{Хіт-ОП}$**

Мольне співвідношення $\text{COOH}$ та $\text{NH}_2$ груп	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
Маса 0,1%-ного розчину $\text{Хіт}$ , г	11,3	10,1	9,4	8,7	8,0	7,5	7,1	6,5
Маса 0,1%-ного розчину $\text{ОП}$ , г	4,7	5,9	6,6	7,3	8,0	8,5	8,9	9,5

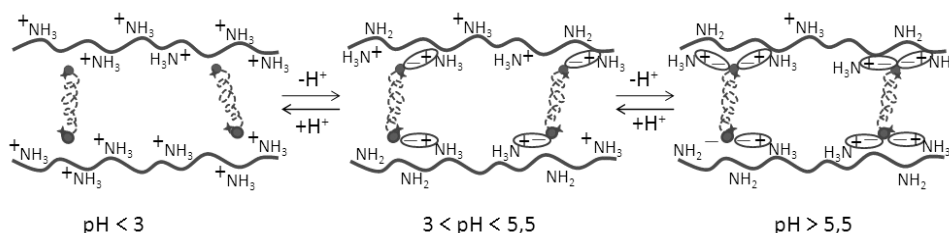


Схема 1. Принципова схема інtermолекулярної взаємодії між Хіт і ОП за різних рН середовища

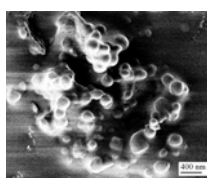


Рис. 2. СЕМ зображення частинок Хіт-ОП дисперсії, одержаної при  $\text{COOH} : \text{NH}_2=0,9$  і доведеної до  $\text{pH} 5,0$

Для визначення природи зв'язку між молекулами Хіт та ОП були записані FTIR спектри зразків хітозану та частинок Хіт-ОП. З рис. 3 видно, що після утворення частинок Хіт-ОП інтенсивність смуги поглинання  $-\text{NH}_2$  групи в Хіт при  $1630 \text{ cm}^{-1}$  зменшується і в подальшому зникає при зростанні вмісту  $\text{COOH}$  у частинках. Одночасно з'являються дві смуги поглинання карбоксилат-аніона  $\text{COO}^-$ : перша – при  $1570 \text{ cm}^{-1}$ , на яку накладається смуга поглинання катіона  $-\text{NH}_3^+$  при  $1600\text{--}1575 \text{ cm}^{-1}$  та друга – при  $1412 \text{ cm}^{-1}$ . Ці результати дають підставу стверджувати, що утворення частинок Хіт-ОП відбувається за рахунок солеутворення між аміногрупами Хіт та карбоксильними групами ОП [14].

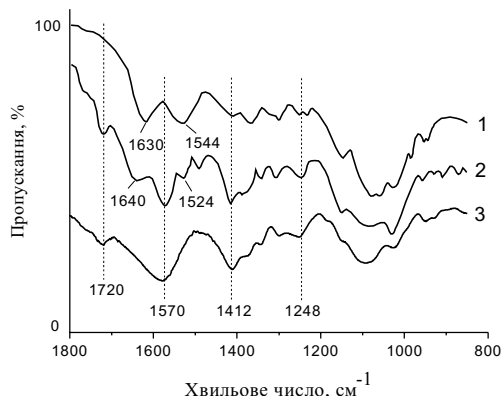


Рис. 3. FTIR спектри зразків Хіт – 1 та частинок Хіт-ОП, одержаних при  $\text{pH} 4,3$  та різних співвідношеннях  $\text{COOH}:\text{NH}_2$ : 2 – Хіт-ОП ( $\text{COOH}:\text{NH}_2=0,4$ ); 3 – Хіт-ОП ( $\text{COOH}:\text{NH}_2=0,9$ )

Встановлено, що на розміри частинок значний вплив спричиняє мольне співвідношення карбоксильних груп ОП та аміногруп Хіт. Так, зростання в системі вмісту  $\text{COOH}$  груп веде до збільшення кількості частинок і зменшення їх розміру, про що свідчать результати вимірюван-

ня світлопропускання та світлорозсіювання дисперсій, що утворюються (рис. 4).

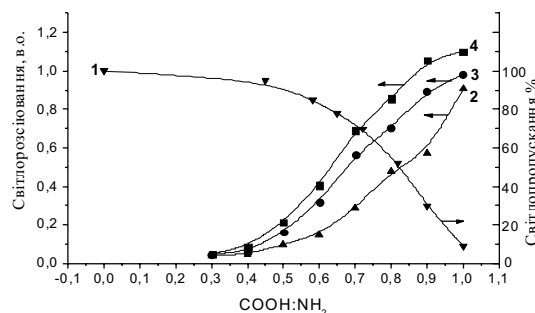


Рис. 4. Залежність світлопропускання (1) та світлорозсіювання (2–4) дисперсій Хіт-ОП від співвідношення  $\text{COOH}$  та  $\text{NH}_2$  груп при формуванні дисперсій, які визначені при різних  $\text{pH}$ : 1, 3 –  $\text{pH} 4,25$ ; 2 –  $\text{pH} 3,1$ ; 4 –  $\text{pH} 4,9$

Це підтверджується також зменшенням гідродинамічного діаметра частинок Хіт-ОП від  $550 \text{ nm}$  до  $334 \text{ nm}$  при збільшенні співвідношення карбоксильних груп ОП і аміногруп Хіт від  $0,7$  до  $1,0$  при  $\text{pH} 4,25$  (рис. 5). Одночасно зі зростанням співвідношення карбоксильних та аміногруп від  $0,3$  до  $1,0$  зменшується  $\xi$ -потенціал частинок від  $35,0 \text{ mV}$  до  $17,4 \text{ mV}$  (рис. 6). Очевидно, що збільшення вмісту карбоксильних груп сприяє утворенню більшої кількості іонних зв'язків між Хіт та ОП і, відповідно, зменшенню концентрації не зв'язаних протонуваних аміногруп в об'ємі частинки. Електростатичні сили відштовхування між позитивно зарядженими ланцюгами Хіт послаблюються, що призводить до ущільнення структури частинок Хіт-ОП і зменшення їх розмірів (рис. 5).

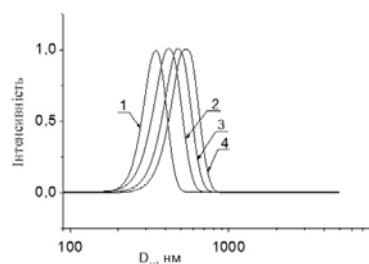


Рис. 5. Залежність гідродинамічного діаметра частинок Хіт-ОП при  $\text{pH} 4,25$  від співвідношення  $\text{COOH}$  та  $\text{NH}_2$  груп: 1 – 1; 2 – 0,9; 3 – 0,8; 4 – 0,7

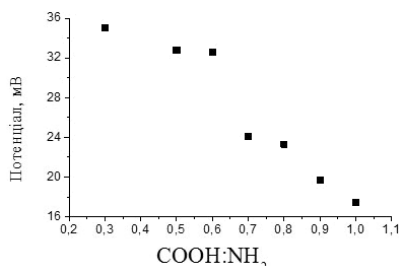


Рис. 6. Залежність  $\zeta$ -потенціалу частинок Хіт-ОП при рН 5,0 від співвідношення COOH та NH<sub>2</sub> груп

Стабільність дисперсії самоорганізованих частинок Хіт-ОП забезпечується наявністю на поверхні частинок протонуваних аміногруп Хіт, які створюють поверхневий позитивний заряд, що перешкоджає їх агрегації. Зразки, що містили надлишок аміногруп за  $3,0 < \text{pH} < 5,0$  були стабільними, а розмір частинок не змінювався протягом 10–14 днів. При еквімолярному співвідношенні карбоксильних та аміногруп при рН 4,25–5,0 дисперсія втрачає стабільність і відбувається агрегація частинок. При такому співвідношенні Хіт та ОП всі протонувани аміногрупи зв'язані з іонізованими карбоксильними групами, що спричиняє зниження заряду поверхні Хіт-ОП (рис. 6) та зменшення електростатичної стабільності дисперсії. Тому, для забезпечення стабільності дисперсій необхідно підтримувати надлишок вільних аміногруп.

На іонний механізм зв'язування макромолекул Хіт з ОП в процесі самоорганізації частинок вказує те, що їх утворення можливе лише в певному діапазоні рН середовища (3,0–5,5). При рН < 3,0 більшість аміногруп Хіт перебувають у протонуваному стані, в той час, як карбоксильні групи ОП практично недисоційовані, отже не здатні утворювати іонні зв'язки. При рН > 5,5 амонійні групи Хіт депротонуються і переходять в незаряджену форму, втрачаючи здатність до солеутворення з іонізованими карбоксильними групами ОП. Тільки в інтервалі рН 3,0–5,5 система містить протилежно заряджені ланцюги Хіт та ОП, які здатні до електростатичної взаємодії і самопорядкування.

На розміри частинок дисперсної фази впливає також рН середовища. Як видно з рис. 7, гідродинамічний діаметр вже сформованих частинок Хіт-ОП зменшується в 2,0–2,5 рази при зростанні рН від 3,0 до 5,0. Така зміна зумовлена зростанням ступеня дисоціації карбоксильних груп ОП, що призводить до підсилення електростатичної взаємодії та ущільнення упаковки між молекулами Хіт та ОП. У свою чергу, при зниженні рН від 5,0 до 3,0 аміногрупи Хіт протонуються, що веде до зростання інтенсивності електростатичного відштовхування між однойменно зарядженими ланками макромолекул Хіт і покращення їх гідратації. Все це призводить до збільшення

розміру частинок Хіт-ОП (рис. 7, криві 1–3) та зростання їх  $\zeta$ -потенціалу (рис. 7, крива 4).

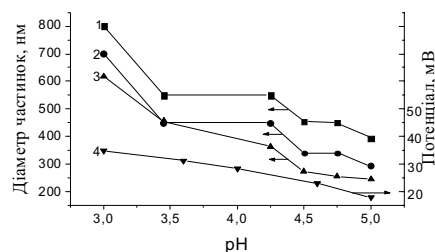


Рис. 7. Залежність від рН гідродинамічного діаметра частинок Хіт-ОП (1–3) та їх  $\zeta$ -потенціалу (4) при різних співвідношеннях COOH та NH<sub>2</sub> груп: 1 – 0,7; 2 – 0,8; 3, 4 – 0,9

При рН < 2,8 карбоксильні групи ОП практично не дисоціюють і втрачають здатність утворювати іонні зв'язки, що унеможливує електростатичну взаємодію між Хіт та ОП і частинки розчиняються. При зростанні рН розчину знову спостерігається утворення дисперсної системи. Таким чином, самоорганізація частинок Хіт-ОП носить зворотний характер, а частинки проявляють властивості іонно зшитого гідрогелю і pH-чутливі властивості.

Особливістю одержаних частинок Хіт-ОП є наявність в їх структурі реакційноздатних функціональних пероксидних груп, які під час термолізу забезпечують генерацію вільних радикалів. Відомо, що в присутності радикальних ініціаторів Хіт здатний вступати в реакції передачі ланцюга та рекомбінації макрорадикалів [15–19]. Перебіг таких радикальних процесів призводить до формування перехресних міжмолекулярних зв'язків, що супроводжується утворенням ковалентно зшитих частинок Хіт-ОП.

Так, після прогрівання при 60°C протягом 3 год частинок Хіт-ОП, сформованих при рН 3,5 і співвідношенні COOH та NH<sub>2</sub> груп 0,9, спостерігається зменшення їх гідродинамічного діаметра з 420 до 240 нм, очевидно, за рахунок ущільнення, що є наслідком утворення ковалентних зв'язків між фрагментами Хіт та ОП. Крім того, в результаті прогріву частинки втрачають здатність розчинятись в сильно кислих середовищах (рН < 2,8), що підтверджує наявність в них ковалентно зшитой тривимірної сітки. На відміну від іонно зшитих частинок, які в кислому середовищі розчиняються, ковалентно зшиті частинки лише набрякають і збільшують свої розміри.

За наявності пероксидних груп на поверхні частинок виникає можливість її модифікації прищепленням за методом «від поверхні» [20].

#### Висновки

Розроблено метод одержання самоорганізованих реакційноздатних субмікронних частинок Хіт-ОП міжмолекулярною електростатичною взаємодією між протилежно зарядженими макролан-



цюгами Хіт та олігомерними молекулами ОП у водному середовищі. Їх розмір залежить від рН середовища та мольного співвідношення карбоксильних груп ОП та аміногруп Хіт під час формування. Одержані частинки проявляють рН-чутливі властивості – здатні змінювати розміри або розчиняються у відповідь на зміну рН середовища. Наявність пероксидних груп у складі частинок дає можливість формувати в них ковалентно зшиті тривимірні сітки. Такі зшиті частинки втрачають здатність розчиняються, але зберігають рН-чутливі властивості. Як іонно зшиті так і ковалентно зшиті частинки можуть бути використані як прекурсори для створення полімерних транспортних систем доставки лікарських препаратів.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Nanotechnology* in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery / R. Sinha, G.J. Kim, S. Nie, D.M. Shin // *Mol. Cancer Ther.* – 2006. – Vol.5. – № 8. – P.1909-1917.
2. Kizilay E., Kayitmazer A.B., Dubin P.L. Complexation and coacervation of polyelectrolytes with oppositely charged colloids // *Advances in Colloid and Interface Science.* – 2011. – Vol.167. – Iss.1-2. – P.24-37.
3. Müller M., Reihls T., Ouyang W. Needlelike and Spherical Polyelectrolyte Complex Nanoparticles of Poly(1-lysine) and Copolymers of Maleic Acid // *Langmuir.* – 2005. – Vol.21. – № 1. – P.465-469.
4. *Smart* polyelectrolyte microcapsules as carriers for water-soluble small molecular drug / Songa W., Hea Q., Mithwald H., Yangc Y., Li J. // *J. of Controlled Release.* – 2009. – Vol.139. – Iss.2. – P.160-166.
5. *Structure* and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications / Berger J., Reist M., J.M. Mayer, Felt O., Peppasc N.A., Gurny R. // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2004. – Vol.57. – Iss.1. – P.19-34.
6. Willerich I., Schindler T., Grohn F. Effect of Polyelectrolyte Architecture and Size on Macroion-Dye Assemblies // *J. Phys. Chem. B.* – 2011. – Vol.115. – № 32. – P.9710-9719.
7. *Nanoparticles* prepared by self-assembly of Chitosan and poly- $\gamma$ -glutamic acid / Hajdu I., Bodnár M., Filipcei G., Hartmann J.F., Darycz L., Zrnni M., Borbily J. // *Colloid & Polymer Science.* – 2008. – Vol.286. – № 3. – P.343-350.
8. *Self-assembling* chitosan/poly- $\gamma$ -glutamic acid

nanoparticles for targeted drug delivery / Keresztessy Z., Bodnár M., Ber E., Hajdu I., Zhang M., Hartmann J.F., Minko T., Borbily J. // *Colloid & Polymer Science.* – 2009. – Vol.287. – № 7. – P.759-765.

9. *An investigation* on the physicochemical properties of chitosan/DNA polyelectrolyte complexes / Liua W., Suna S., Caoa Z., Zhanga X., Yaoa K., Lub W.W., Luk K.D.K. // *Biomaterials.* – 2005. – Vol.26. – Iss.15. – P.2705-2711.

10. *Novel* pH-sensitive polyelectrolyte carboxymethyl Konjac glucomannan-chitosan beads as drug carriers / J. Du, J. Dai, J.L. Liu, T. Dankovich // *Reactive and Functional Polymers.* – 2006. – Vol.66. – Iss.10. – P.1055-1061.

11. *Bratychak M., Donchak Vol.* Functional peroxides and peroxy oligoesters on the basis of pyromellitic dianhydride // *Mat. Res. Innovat.* – 2002. – Vol.5. – № 6. – P.250-256.

12. *Торопцева А.М., Белгородская К.В., Бондаренко В.М.* Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. – Л.: Химия, 1976. – 416 с.

13. *Determination* of the Mark-Houwink equation for chitosan with different degrees of deacetylation / W. Wang, S. Bo, S. Li, W. Qin // *Int. J. Biol. Macromol.* – 1991. – Vol.13. – P.281-285.

14. *Беллами Л.* Инфракрасные спектры сложных молекул / Ред. Ю.А. Пентина. – М.: Изд-во иностр. лит., 1963. – 590 с.

15. *Peroxide-Containing* Chitosan Derivatives for Hydrogel Creation / Solomko N., Budishevska O., Voronov A., Kogyt A., Popadyuk A., Voronov S. // *Macromolecular Symposia.* – 2010. – Vol.298. – P.77-85.

16. *Sangamesh G.K., Kumaresh S.S., Tejjaj M.A.* Synthesis and Characterization of Polyacrylamide-Grafted Chitosan Hydrogel Microspheres for the Controlled Release of Indomethacin // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2003. – Vol.87. – P.1525-1536.

17. *Jenkins D.W., Hudson S.M.* Review of vinyl graft copolymerization featuring recent advances toward controlled radical-based reactions and illustrated with chitin/chitosan trunk polymers // *Chem. Rev.* – 2001. – Vol.101. – P.3245-3273.

18. *Covalent* insertion of antioxidant molecules on chitosan by a free radical grafting procedure / Curcio M., Puoci F., Iemma F., Parisi O.I., Cirillo G., Spizzirri U.G., Picci N. // *J. Agric. Food Chem.* – 2009. – Vol.57. – P.5933-5938.

19. *Alves N.M., Mano J.F.* Chitosan derivatives obtained by chemical modifications for biomedical and environmental applications // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2008. – Vol.43. – № 5. – P.401-414.

20. *Modification* of poly(ethylene terephthalate) surface by attached dextran macromolecules / Stetsyshyn Y., Donchak V., Harhay K., Voronov S., Raczkowska J., Budkowski A. // *Polymer International.* – 2009. – Vol.58. – P.1034-1040.

Надійшла до редакції 7.02.2013