

В. Ю. Цепелев, И. А. Лазарева, Д. Р. Яковлева

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ДОСТАВКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

**ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Курск, Российская Федерация**

Микроорганизмы являются неотъемлемой частью жизни человека, однако большинство из них вследствие чрезмерной колонизации или распространения способны вызывать патологические изменения в органах. С целью ингибирования роста и размножения бактерий были разработаны антибактериальные препараты. В современном мире антибиотики получили широкое распространение и применяются при большинстве инфекционных заболеваний. Стоит отметить, что у антибактериальных препаратов, как и у других лекарственных средств, возможен риск развития нежелательных реакций, что ограничивает применение препаратов данной группы у беременных, пожилых людей и детей. В случае длительного и необоснованного применения антибактериальных средств происходит адаптация микроорганизмов к определенному антибиотику и впоследствии формируется устойчивость, или явление антибиотикорезистентности. Если разобрать этапы фармакокинетики антибактериальных средств, можно прийти к выводу, что большая доля антибактериального препарата разрушается во время прохождения через ЖКТ. Данный фактор является одним из условий развития резистентности, так как доза антибиотика будет ниже оптимальной. Поэтому с целью снижения случаев антибиотикорезистентности разработан ряд методов, обеспечивающих доставку антибактериального препарата в исходном варианте с изначально подобранной дозировкой. В настоящее время системы доставки антибактериальных препаратов находятся на этапе разработки, однако несмотря на это уже сейчас представлено достаточное количество вариантов доставки.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, инкапсулирование, системы доставки антибиотиков.

ВВЕДЕНИЕ

Микроорганизмы делятся на патогенные и непатогенные, их можно считать неотъемлемой частью жизни человека. Однако даже непатогенные микроорганизмы могут индуцировать патологический процесс, в случае массивной колонизации или при покидании места обитания. В XVIII веке гибель в результате операций, родов и других вмешательств являлась следствием не столько недостаточного опыта хирурга или акушера, сколько сепсиса и других осложнений, купирование которых было практически невозможным. Разработка антибиотиков является важнейшим открытием не только с научной стороны, но и с практической. Существует множество различных групп антибиотиков, обладающих как бактериостатическим, так и бактерицидным действиями. Многообразие антибактериальных препаратов объясняется также механизмом действия на бактериальную клет-

ку. В организме существует баланс между силой патогенности микроорганизмов и иммунной системой. В случае нарушения равновесия, а точнее снижения иммунорезистентных свойств организма или повышения патогенности микроорганизмов, происходит активация и дальнейшее развитие бактериопосредованных процессов. В последнее время участились случаи бесконтрольного употребления антибактериальных препаратов, что привело к повышению устойчивости микроорганизмов к данной группе лекарственных средств и снижению их эффективности. В настоящее время антибиотики, доступные на фармацевтических рынках, за счет низких физико-химических свойств не способны оказывать достаточный антибактериальный эффект [1, 2].

Цель настоящего исследования – проанализировать особенности новых методов доставки антибиотиков с учетом показателей фармакокинетики и фармакодинамики и перспективы их использования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен литературный обзор научных трудов за последние 10 лет, использованы статьи платформы PubMed и eLibrary, содержащие данные, отвечающие современным вопросам систем доставки антибиотиков. При написании научной статьи использованы методы аналитический, сравнения, обобщения, деконструкции, апперцепирования, дескриптивный.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью повышения антибактериального эффекта соответствующих препаратов необходимо разработать новые методы доставки, обеспечивающие повышение проницаемости, удержания и усиления стабильности внутри клетки. Одним из предлагаемых методов является инкапсулирование препаратов в микро- или наночастицы, которое приведет к транспорту большего количества активного вещества в клетку и увеличит показатели биодоступности. Инкапсулирование обеспечивает активный переход антибактериального препарата через биологические барьеры, регулирует кинетику высвобождения и помогает поддерживать определенную концентрацию лекарственного вещества длительное время, таким образом снижая кратность введения. Особенность наночастиц заключается в уникальном переходе в пораженные клетки с помощью эндо- или фагоцитарных путей через плазматическую мембрану возбудителя, которая для антибактериальных препаратов в стандартной форме доставки остается непроницаемой. Наиболее часто лекарственное вещество помещается в наноструктуры, в состав которых входят катионы цинка и магния. К тому же препараты, инкапсулированные в микроносители с ионами металлов, обладают тропизмом к естественным барьерам организма, и, таким образом, могут использоваться при лечении заболеваний нервной системы инфекционного генеза. Несмотря на весьма успешные полученные эффекты, препараты инкапсулированных антибиотиков требуют в некоторых моментах дополнительных исследований и применяться пациентами не могут. Для минимизирования нежелательных реакций предлагается использование биоинспирированных материалов, способ-

ных реагировать на динамику стимулов в организме или клеточные рецепторы [3–6].

Одним из веществ, используемых для инкапсулирования лекарственных средств, являются производные хитозана. Хитозан представляет продукт деацетилирования хитина и включает в себя гидроксильные, ацетилированные amino- и гликозидные группы. Из-за своей химической структуры он нерастворим, однако создан ряд методов, позволяющих переводить хитозан в растворимое состояние и использовать его в биотехнологической промышленности. Производные данного вещества можно использовать для профилактики респираторных заболеваний. За счет плотной структуры хитозан хорошо адгезируется к слизистой оболочке верхних дыхательных путей, при этом оказывая дополнительный адсорбирующий эффект. Также было выявлено, что хитозан и его производные чувствительны к изменениям pH. Данное свойство объясняется наличием в структуре хитозана ацильной группы [7, 8].

Антибактериальным эффектом обладают также дефензины, относящиеся к семейству катионных антимикробных пептидов, обнаруженных в растениях и у млекопитающих. Производные дефензинов обладают выраженной антимикробной активностью, однако не обладают достаточной устойчивостью и в короткий промежуток времени подвергаются инактивации. За счет своей структуры дефензины подвергаются действию протеаз и других ферментов, что приводит к снижению биодоступности препаратов. Также отмечено, что изучаемые белки обладают хемоаттрактантным эффектом и способны изменять механизмы реактивности и резистентности иммунной системы. Однако все недостатки использования дефензинов можно скорректировать, если произвести инкапсулирование дефензинов с биосовместимыми компонентами, такими как биосурфактанты, липиды, металлические биоматериалы [9, 10].

Наиболее перспективной стратегией доставки антибиотиков является их инкапсулирование в сферические структуры липидной природы – липосомы. В состав липосом входят фосфолипиды и холестеринные молекулы, а также гидрофильные полимеры, располагающиеся на их поверхности. Такое строение обеспечивает снижение взаимодействий на поверхно-

сти липосом с фагоцитами и ингибирует проникновение белков внутрь, снижая риск дестабилизации структуры. Способ доставки с помощью липосом имеет ряд преимуществ, прежде всего возможности транспорта как гидро-, так и липофильных лекарственных средств. Липосомы, используемые в инкапсулировании, производятся из липидов, входящих в структуры организма, что делает их биологически совместимыми и снижает риск активации иммунной системы. Для оценки степени эффективности инкапсулированных антибиотиков проводилось исследование с разработанным нанолипосомальным составом гентамицина, направленным против штаммов *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. Для инкапсуляции гентамицина применялись различные липидные композиции, например, 1,2-димиристоил-глицеро-3-фосфохолин. Было отмечено, что средний размер частиц инкапсулированного гентамицина составлял от 408 ± 28 до 418 ± 21 нм, индекс полидисперсности находился в пределах от $0,59 \pm 0,009$ до $0,74 \pm 0,007$, а эффективность инкапсуляции составляла 4–5%. Все липосомальные составы высвобождали 40% инкапсулированного препарата за 48 ч в нормальной плазме крови человека при температуре 37 °С без существенной разницы в кинетике высвобождения гентамицина по сравнению с различными липосомальными составами. Антибактериальный эффект полученных составов был изучен на немуккоидных и мукоидных штаммах *P. aeruginosa*, выделенных из мокроты пациентов с муковисцидозом. В результате обнаружилось, что приготовленные нанолипосомальные препараты были способны значительно повысить чувствительность клинических штаммов *P. aeruginosa*, которые считались устойчивыми к гентамицину (МИС (минимальные ингибирующие концентрации) > 16 мг/л). Нанолипосомальные препараты повышали чувствительность используемых штаммов к гентамицину от высокоустойчивых до промежуточных (МИС < 8 мг/л) или чувствительных (МИС < 4 мг/л) [11, 12].

Большинство методов терапии хронического остеомиелита не являются оптимальными, поэтому была разработана система доставки препаратов с возможностью проникновения в костную ткань. Стандартный курс лечения остеомиелита

включает клиндамицин, рифампицин, триметоприм-сульфаметоксазол, линезолид и фторхинолоны на протяжении 2–6 недель внутривенно. После 6 месяцев такого варианта терапии назначается пероральный прием лекарственных средств. Недостатками такого вида терапии является длительность курса лечения, риск развития нежелательных реакций, снижение биодоступности из-за наличия секвестров и развитие антибиотикорезистентности. Наиболее логичным способом терапии остеомиелита является использование небиodeградируемого костного цемента с добавлением антибиотика. Такой вариант доставки обладает рядом преимуществ: повышает скорость подавления воспалительного процесса, снижает риск рецидива, создает благоприятные условия для оптимального восстановления структуры костной ткани. Изначально в качестве небиodeградируемых материалов использовались гранулы из полиметилметакрилата, так как они не вызывают реакций гиперчувствительности и обладают способностью к поддержанию высоких концентраций лекарственного вещества в определенном участке. Недостатком использования данных гранул является неспособность к биологическому разложению, поэтому для их извлечения требуется повторное хирургическое вмешательство. Также при изготовлении гранул необходимо проведение экзотермической реакции, выделение тепла при которой влияет на стабильность антибактериального лекарственного средства. В связи с этим были предприняты попытки разработки биоразлагаемых материалов, таких как гидроксипатит, сульфат кальция, коллаген и др. Использование костных материалов, способных к разложению, позволяет, помимо повышения скорости высвобождения встроенного лекарственного средства, обеспечить контроль за высвобождением инкапсулированного антибиотика за счет скорости разрушения каркаса. В настоящее время находятся в процессе разработки способы доставки антибактериальных средств с помощью таких биоразлагаемых материалов, как керамика, биоактивные стекла, костный аллотрансплантат и полимерные соединения [13, 14].

Одной из новейших разработок доставки антибиотиков является доставка с помощью электроспряденных полимерных нановолокон, которая обеспечивает

оптимальный контроль высвобождения лекарственного средства. Такой вариант доставки препаратов можно использовать как замену таблетированным формам, драже, капсулам и другим лекарственным формам, вводимым per os. Механизм использования лекарственных средств, заключенных в нановолокна, состоит во введении необходимого препарата в область жевательной мышцы. Явление «электро-спрядения» представляет собой процесс сухого прядения под действием электростатической силы, в результате которого из полимера формируются волокна размером от 10–100 мкм до 10–100 нм. Основой для изготовления нановолокна является полимерный раствор, включающий полимер и специальный растворитель, в который в дальнейшем добавляется определенная концентрация лекарственного средства. Полученная смесь подвергается электро-спрядению, исходом которой является испарение растворителя и формирование комплекса полимера с лекарственным средством. При контакте полимерной композиции с жидкостью происходит медленное растворение полимера и высвобождение лекарственного средства [15].

Для исследования качества доставки антибиотиков, противотуберкулезных препаратов было проведено исследование с рифампицином, интегрированным в пористую поверхность цеолитного имидазолата framework 8 (ZIF8). Металлоорганические каркасы отличаются наличием металлических участков. Особенность такой структуры обеспечивает большую плотность поверхности и возможность управления функциональными свойствами внедренного препарата. Преимущество в использовании ZIF8 объясняется его термической устойчивостью и чувствительностью к pH по сравнению с остальными каркасами.

Бактериальную культуру оценивали с помощью мультирезистентного золотистого стафилококка (MRSA), причем культуру обрабатывали раствором ZIF8 в 4 концентрациях: 0,25 мг мл⁻¹ образца, 0,50 мг мл⁻¹ образца, 0,75 мг мл⁻¹ образца и 1,00 мг мл⁻¹ образца ZIF8-RF) и RF (поддерживая оптическую плотность при 480 нм) в течение 3 ч, после чего каждый образец распределяли на чашку с агаром и подвергали инкубации при температуре 37 °С в течение 12 часов. Особенностью MRSA является способность образовывать

био пленки, поэтому для исследования эффективности терапии с помощью ZIF8 и была применена методика кристаллофлюоресцентного анализа. В результате проведенного исследования выяснено, что в случае применения металлоорганических каркасов, в частности, ZIF8 с рифампицином, антибактериальный эффект заключался примерно в 96% снижении концентрации колоний, а минимальная ингибирующая концентрация составляла 1 мг мл⁻¹ [12, 16, 17].

Так как разработка новых методов доставки антибактериальных средств требует материальных вложений, необходимо создавать новые системы доставки лекарственных средств из уже имеющихся активных фармацевтических ингредиентов. К группе таких соединений можно отнести производные циклодекстринов, которые по структуре являются производными олигосахаридов и состоят из соединенных α -1,4 молекул глюкозы. Особенность строения молекулы циклодекстринов заключается в наличии гидрофильной поверхности и гидрофобной внутренней полости. Такой вариант строения обеспечивает формирование комплексных соединений с другими веществами, в частности, с антибиотиками. Использование циклодекстриновых компакт-дисков обеспечивает повышение биодоступности лекарственного средства за счет усиления его растворимости и прохождения через эндоцитарный путь. Важно отметить, что повышение растворимости обусловлено формированием комплекса компакт-диска с лекарственным средством. Компакт-диски чаще всего используются при доставке бета-лактамов антибиотиков. За счет гидрофильности и полярности бета-лактамовые антибиотики не способны оптимально проходить через биологические барьеры, из-за чего происходит снижение антибактериального эффекта и впоследствии может развиваться устойчивость к данной группе лекарственных средств. Также эффект антибиотиков, относящихся к группе бета-лактамов, зависит от постоянно поддерживающейся концентрации лекарственного средства, из-за чего возникает необходимость в частом введении антибиотика на протяжении суток. Комплекс компакт-диска с бета-лактамом антибиотиком обеспечивает высокую биодоступность и поддержание оптимальной концентрации антибиотика

на протяжении суток, тем самым снижая количество введений препарата [18–20].

Микрокапсулирование различных фармацевтических субстанций представляет собой перспективное направление в доставке лекарственных препаратов, в том числе и антибактериальных, что существенно повышает эффективность их применения за счет высвобождения в заданном месте. Большую роль в разработке данных препаратов играет химическая структура полимеров, входящих в состав микрокапсул, что может значительно изменять их эффективность и фармакокинетические характеристики [21, 22].

Кроме того, большой интерес представляют создаваемые в настоящее время импрегнированные антибактериальными средствами шовные материалы, имеющие перспективное использование в хирургической практике. Основными достоинствами их использования являются пролонгированный антибактериальный эффект и подавление роста бактериальной флоры в период эпителизации, что значительно снижает риск развития инфекционно-воспалительного процесса [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования фармакологических особенностей доставки антибиотиков можно сделать вывод, что проблема разработки и использования систем доставки антибактериальных лекарственных средств в настоящее время остается актуальной. Применение методики инкапсулирования антибиотиков обеспечивает высокую биодоступность за счет повышения способности прохождения через естественные барьеры организма. Использование хитозана более эффективно при антибиотикотерапии у пациентов, страдающих респираторными заболеваниями. Дефензины обладают выраженной антибактериальной активностью, однако разрушаются под действием протеаз, поэтому для сохранения их активности необходимо использовать метод инкапсулирования. Для доставки гидро- или липофильных лекарственных средств наиболее благоприятным вариантом является использование липосомальных структур. При остеомиелите добавление антибиотика в костнозамещающий материал обеспечит оптимальный уровень восстановления

костной ткани. Для оценки контроля высвобождения лекарственных средств наиболее оптимальным вариантом является использование метода электроспрядения.

SUMMARY

V. Yu. Tsepelev, I. A. Lazareva,
D. R. Yakovleva
MODERN METHODS
OF ANTIBACTERIAL AGENTS
DELIVERY

Microorganisms are an integral part of the human life but most of them, due to excessive colonization or spread, can cause pathological changes in organs. In order to inhibit the growth and multiplication of bacteria, antibacterial drugs have been developed. In modern world, antibiotics have become widespread and are used most against infectious diseases. It is worth noting that antibacterial drugs, as well as other drugs, may have a risk of side effects development, which limits the use of drugs in the given group in pregnant women, the elderly and children. In case of prolonged and unreasonable use of antibacterial agents there is microorganism adaptation to a certain antibiotic and, subsequently, resistance or a phenomenon of antibiotic resistance is formed. If we analyze the stages of antibacterial agents pharmacokinetics, we can conclude that a larger proportion of an antibacterial drug is destroyed during its passage through the gastrointestinal tract. This factor is one of the conditions for the resistance development since the dose of an antibiotic will be lower than the optimal one. Therefore, in order to reduce the cases of antibiotic resistance a number of methods have been developed to ensure the delivery of an antibacterial drug in its original version with an initially selected dosage. Currently, delivery systems for antibacterial drugs are under development, however, despite this, a sufficient number of delivery options have already been presented.

Keywords: antibiotics, antibiotic resistance, encapsulation, antibiotic delivery systems.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bioinspired drug delivery strategies for repurposing conventional antibiotics against intracellular infections / S. Subramaniam [et al.] // Advanced drug delivery reviews. – 2021. – Vol. 177. – P. 1–23.

2. Drug delivery strategies for antibiofilm therapy / V. Choi [et al.] // *Nature reviews. Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, N 9. – P. 555–572.
3. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery / W. Gao [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. – 2018. – Vol. 127. – P. 46–57.
4. Birk, S. E. Polymeric nano – and microparticulate drug delivery systems for treatment of biofilms / S. E. Birk, A. Boisen, L. H. Nielsen // *Advanced drug delivery reviews*. – 2021. – Vol. 174. – P. 30–52.
5. Nanomaterials for delivering antibiotics in the therapy of pneumonia / J. Tang [et al.] // *Intern. j. of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23, N 24. – P. 1–24.
6. Nanofibers based antibacterial drug design, delivery and applications / K. Ulubayram [et al.] // *Current pharmaceutical design*. – 2015. – Vol. 21, N 15. – P. 1930–1943.
7. Chitosan derivatives and their application in biomedicine / W. Wang [et al.] // *Intern. j. of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, N 2. – P. 1–26.
8. Chitosan - based drug delivery systems: From synthesis strategy to osteomyelitis treatment – A review / F. Tao [et al.] // *Carbohydrate polymers*. – 2021. – Vol. 251. – P. 1–15.
9. Defensins: The natural peptide antibiotic / X. Gao [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. – 2021. – Vol. 179. – P. 1–15.
10. Emerging antibacterial strategies with application of targeting drug delivery system and combined treatment / W. Zhang [et al.] // *Intern. j. of nanomedicine*. – 2021. – Vol. 16. – P. 6141–6156.
11. Pande, S. Liposomes for drug delivery: review of vesicular composition, factors affecting drug release and drug loading in liposomes / S. Pande // *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. – 2023. – Vol. 51, N 1. – P. 428–440.
12. Targeted Drug Delivery Systems for Eliminating Intracellular Bacteria / W. Feng [et al.] // *Macromolecular bioscience*. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 1–19.
13. Smith, M. Implantable drug delivery systems for the treatment of osteomyelitis / M. Smith, M. Roberts, R. Al-Kassas // *Drug development and industr. pharmacy*. – 2022. – Vol. 48, N 10. – P. 511–527.
14. Uskokovic, V. Nanostructured platforms for the sustained and local delivery of antibiotics in the treatment of osteomyelitis / V. Uskokovic // *Crit. reviews in therapeutic drug carrier systems*. – 2015. – Vol. 32, N 1. – P. 1–59.
15. Vojoudi, E. Application of electrospun nanofiber as drug delivery systems: a review / E. Vojoudi, H. Babaloo // *Pharmaceutical nanotechnology*. – 2023. – Vol. 11, N 1. – P. 10–24.
16. Hollow nanomaterials in advanced drug delivery systems: from single- to multiple shells / Z. Li [et al.] // *Advanced materials*. – 2023. – Vol. 35, N 12. – P. 1–26.
17. Antimicrobial peptides towards clinical application: delivery and formulation / C. Wang [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. – 2021. – Vol. 175. – P. 1–17.
18. Boczar, D. Cyclodextrin inclusion complexes with antibiotics and antibacterial agents as drug-delivery systems. A pharmaceutical perspective / D. Boczar, K. Michalska // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, N 7. – P. 1–17.
19. Advanced delivery systems for peptide antibiotics / A. Cesaro [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. – 2023. – Vol. 196. – P. 1–18.
20. Drug delivery approaches for enhanced antibiofilm therapy / T. Wang [et al.] // *J. of controlled release*. – 2023. – Vol. 353. – P. 350–365.
21. Оценка реакции тканей лабораторных животных на внутримышечное введение оболочек микрокапсул на основе полимеров альгината натрия, гуаровой камеди, поливинилпирролидона как носителя лекарственных веществ для лечения и профилактики хирургических заболеваний / В. А. Липатов [и др.] // *Верхневолжский мед. журн.* – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 22–26.
22. Выбор полимеров для микрокапсулирования по результатам оценки реакции тканей лабораторных животных на их внутримышечное введение / В. А. Липатов [и др.] // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 145–147.
23. Денисов, А. А. Обзор современных методов производства импрегнированных шовных материалов / А. А. Денисов, Д. Е. Гуртовой // *Innova*. – 2020. – № 4. – С. 8–11.

REFERENCES

1. Subramaniam S, Loyce P, Thomas N, Prestidge CA. Bioinspired drug delivery strategies for repurposing conventional antibiotics against intracellular infections. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;177:1–23. doi: 10.1016/j.addr.2021.113948
2. Choi V, Rohn JL, Stoodley P, Carugo D, Stride E. Drug delivery strategies for antibiofilm therapy. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(9):555–72. doi: 10.1038/s41579-023-00905-2
3. Gao W, Chen Y, Zhang Y, Zhang Q, Zhang L. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;127:46–57. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.015
4. Birk SE, Boisen A, Nielsen LH. Polymeric nano - and microparticulate drug delivery systems for treatment of biofilms. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;174:30–52. doi: 10.1016/j.addr.2021.04.005
5. Tang J, Ouyang Q, Li Y, Zhang P, Jin W, Qu S et al. Nanomaterials for delivering antibiotics in the therapy of pneumonia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):1–24. doi: 10.3390/ijms232415738
6. Ulubayram K, Calamak S, Shahbazi R, Eroglu I. Nanofibers based antibacterial drug de-

- sign, delivery and applications. *Curr Pharm Des.* 2015;21(15):1930–43. doi: 10.2174/1381612821666150302151804
7. Wang W, Meng Q, Li Q, Liu J, Zhou M, Jin Z et al. Chitosan derivatives and their application in biomedicine. *Intern J Mol Sci.* 2020;21(2):1–26. doi: 10.3390/ijms21020487
8. Tao F, Ma S, Tao H, Lin L, Luo Y, Zheng J et al. Chitosan – based drug delivery systems: From synthesis strategy to osteomyelitis treatment – A review. *Carbohydr Polym.* 2021;251:1–15. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117063
9. Gao X, Ding J, Liao C, Xu J, Liu X, Lu W. Defensins: The natural peptide antibiotic. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;179:1–15. doi: 10.1016/j.addr.2021.114008
10. Zhang W, Wang Y, Miao S, Liu Y, Hu Y 3rd et al. Emerging antibacterial strategies with application of targeting drug delivery system and combined treatment. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:6141–56. doi: 10.2147/IJN.S311248
11. Pande S. Liposomes for drug delivery: review of vesicular composition, factors affecting drug release and drug loading in liposomes. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2023;51(1):428–40. doi: 10.1080/21691401.2023.2247036
12. Feng W, Chitto M, Moriarty TF, Li G, Wang X. Targeted Drug Delivery Systems for Eliminating Intracellular Bacteria. *Macromol Biosci.* 2023;23(1):1–19. doi: 10.1002/mabi.202200311
13. Smith M, Roberts M, Al-Kassas R. Implantable drug delivery systems for the treatment of osteomyelitis. *Drug Dev Ind Pharm.* 2022;48(10):511–27. doi: 10.1080/03639045.2022.2135729
14. Uskokovic V. Nanostructured platforms for the sustained and local delivery of antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2015;32(1):1–59. doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2014010920
15. Vojoudi E, Babaloo H. Application of electrospun nanofiber as drug delivery systems: a review. *Pharm Nanotechnol.* 2023;11(1):10–24. doi: 10.2174/2211738510666220928161957
16. Li Z, Xu K, Qin L, Zhao D, Yang N, Wang D et al. Hollow nanomaterials in advanced drug delivery systems: from single- to multiple shells. *Adv Mater.* 2023;35(12):1–26. doi: 10.1002/adma.202203890
17. Wang C, Hong T, Cui P, Wang J, Xia J. Antimicrobial peptides towards clinical application: delivery and formulation. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;175:1–17. doi: 10.1016/j.addr.2021.05.028
18. Boczar D, Michalska K. Cyclodextrin inclusion complexes with antibiotics and antibacterial agents as drug-delivery systems. A pharmaceutical perspective. *Pharmaceutics.* 2022;14(7):1–17. doi: 10.3390/pharmaceutics14071389
19. Cesaro A, Lin S, Pardi N, Fuente-Nunez C. Advanced delivery systems for peptide antibiotics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023;196:1–18. doi: 10.1016/j.addr.2023.114733
20. Wang T, Cornel EJ, Li C, Du J. Drug delivery approaches for enhanced antibiofilm therapy. *J. Control Release.* 2023;353:350–65. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.12.002
21. Lipatov VA, Grekhneva EV, Mezentseva IV, Erokhina IuI, Voronkova EI, Serikov AIu i dr. Evaluation of the tissue response of laboratory animals to intramuscular injection of microcapsule shells based on polymers of sodium alginate, guar gum, and polyvinylpyrrolidone as a carrier of medicinal substances for the treatment and prevention of surgical diseases. *Verkhnevolzhskii med zhurn.* 2015;13(1):22–6. (In Russ.)
22. Lipatov VA, Grekhneva EV, Voronkova EI, Mezentseva IV, Erokhina IuI, Serikov AIu i dr. Selection of polymers for microencapsulation based on the results of assessing the reaction of tissues of laboratory animals to their intramuscular administration. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2016;18(1):145–7. (In Russ.)
23. Denisov AA, Gurtovoi DE. Review of modern methods for the production of impregnated suture materials. *Innova.* 2020;(4):8–11. doi: 10.21626/innova/2020.4/02. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции»

Российская Федерация, 305041,
Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3,
Курский государственный
медицинский университет,
кафедра фармакологии,
тел. +7 (4712) 58-77-66,
e-mail: sepelevvuy@kursksmu.net,
Цепелев В. Ю.

Поступила 25.09.2023 г.