

Ретроспективный анализ производства и промышленного применения блок-сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида (обзор)

Е. О. Бахрушина✉, В. С. Пыжов, П. С. Сахарова, Н. Б. Демина, И. И. Краснюк

Институт фармации им. А. П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). 119571, Россия, г. Москва, просп. Вернадского, д. 96, корп. 1

✉ Контактное лицо: Бахрушина Елена Олеговна. E-mail: bachrauschenh@mail.ru

ORCID: Е. О. Бахрушина – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>; В. С. Пыжов – <https://orcid.org/0000-0003-2174-7157>;
П. С. Сахарова – <https://orcid.org/0000-0003-4870-6232>; Н. Б. Демина – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>;
И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Статья поступила: 27.12.2022

Статья принята в печать: 19.01.2024

Статья опубликована: 19.01.2024

Резюме

Введение. На сегодняшний день блок-сополимеры ПЭО и ППО (полоксамеры, плюроники, проксанолы) являются одними из наиболее востребованных фармацевтической и биотехнологической промышленностью полимеров. Они находят свое применение в качестве эффективных неионогенных поверхностно-активных веществ, стабилизаторов биологических мембран, элементов систем направленной доставки, солюбилизаторов, а также в качестве вспомогательных веществ в технологии традиционных лекарственных форм – гелеобразователей, лубрикантов и т. д. На протяжении последних пятидесяти лет крупнейшим мировым производителем полоксамеров являлся немецкий химический концерн BASF. Однако на сегодняшний день в Российской Федерации существует риск дефектуры, что обозначает актуальность импортозамещения данного эксципиента.

Текст. Целью настоящего обзора являлось освещение опыта производства и внедрения блок-сополимеров ПЭО и ППО в новые разработки советскими и российскими учеными, сравнение их с опытом иностранных исследовательских групп, необходимое для оценки потенциала к импортозамещению. Блок-сополимеры ПЭО и ППО были известны в Советском Союзе с конца 1960-х годов – они упоминаются в учебных пособиях 1964 и 1973 годов. Отечественные блок-сополимеры ПЭО и ППО находили применение в нефтеперерабатывающей промышленности, в некоторых отраслях легкой промышленности, а также при дезактивации радиоактивных отходов. Собственный синтез блок-сополимеров ПЭО и ППО был налажен в 1978 году на базе завода «Оргсинтез». Советские полоксамеры выпускались под маркой «проксанол» в широком ассортименте соотношений звеньев ЭО и ПО и молекулярных масс. Необходимо отметить, что на сегодняшний день в Российской Федерации по-прежнему выпускают промышленные партии солюбилизатора эмуксол-268, являющегося близким по своим свойствам к известному полоксамеру 188, а также проводится синтез под заказ блок-сополимеров с другими соотношениями звеньев ЭО и ПО.

Заключение. Как показал ретроспективный анализ, у современной российской промышленности достаточно опыта и ресурсов для налаживания синтеза блок-сополимеров ПЭО и ППО, необходимых для производства лекарственных препаратов и разработки инновационных систем доставки лекарств. По материалам проведенного систематического обзора был впервые составлен наиболее полный реестр известных марок блок-сополимеров ПЭО и ППО, синтезированных за последние 50 лет в нашей стране и за рубежом, с подробной характеристикой их физико-химических свойств.

Ключевые слова: блок-сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида, полоксамеры, плюроники, проксанолы, эмуксол

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. О. Бахрушина придумала и разработала дизайн обзора. Е. О. Бахрушина, В. С. Пыжов и П. С. Сахарова проводили научный и патентный поиск. Е. О. Бахрушина и П. С. Сахарова участвовали в обработке данных. Е. О. Бахрушина и В. С. Пыжов участвовали в написании текста статьи. Н. Б. Демина и И. И. Краснюк участвовали в рецензировании и одобрении статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Бахрушина Е. О., Пыжов В. С., Сахарова П. С., Демина Н. Б., Краснюк И. И. Ретроспективный анализ производства и промышленного применения блок-сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):52–68. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1400>

Retrospective Analysis of Polyethylene Oxide and Polypropylene Oxide Block Copolymers Production and Industrial Applications (Review)

Elena O. Bakhrushina✉, Victor S. Pyzhov, Polina S. Sakharova,
Natalia B. Demina, Ivan I. Krasnyuk

A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy. I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 96/1, Vernadsky av., Moscow, 119571, Russia

✉ Corresponding author: Elena O. Bakhrushina. E-mail: bachrauschenh@mail.ru

© Бахрушина Е. О., Пыжов В. С., Сахарова П. С., Демина Н. Б., Краснюк И. И., 2024
© Bakhrushina E. O., Pyzhov V. S., Sakharova P. S., Demina N. B., Krasnyuk I. I., 2024

ORCID: Elena O. Bakhrushina – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>; Victor S. Pyzhov – <https://orcid.org/0000-0003-2174-7157>;
Polina S. Sakharova – <https://orcid.org/0000-0003-4870-6232>; Natalia B. Demina – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>;
Ivan I. Krasnyuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Received: 27.12.2022 Revised: 19.01.2024 Published: 19.01.2024

Abstract

Introduction. Nowadays block copolymers of PEO and PPO (poloxamers, pluronics, proxanols) are among the most popular polymers in the pharmaceutical and biotechnological industries. They can be applied as effective nonionic surfactants, biological membrane stabilizers, elements of targeted delivery systems, solubilizers, as well as excipients in the technology of traditional dosage forms – gelling agents, lubricants, etc. For the past fifty years, the world's largest manufacturer of poloxamers has been the German chemical concern BASF. However, today in the Russian Federation there is a risk of defects, which defines the relevance of import substitution of this excipient.

Text. The purpose of this review is to highlight the experience of production and implementation of PEO and PPO block copolymers into novel Russian scientists' developments, comparing them with the experience of foreign research groups, which is necessary to assess the potential for import substitution. PEO and PPO block copolymers have been known in the Soviet Union since the late 60s as far as they are mentioned in textbooks of 1964 and 1973. Domestic block copolymers of PEO and PPO have been used in the oil refining industry, as well as in some branches of light industry and in the decontamination of radioactive waste. The unique domestic synthesis of PEO and PPO block copolymers was established in 1978 on the basis of the "Orgsintez" factory. Soviet poloxamers were produced under the brand name "proxanol" in a wide range of ratios of EO and PO units and molecular weights. It should be noted that today in the Russian Federation, industrial batches of the solubilizer Emuxol 268, which is close in its properties to the well-known poloxamer 188, are still produced, and block copolymers with other ratios of EO and PO units are synthesized to order.

Conclusion. According to the retrospective analysis, the modern Russian industry has enough experience and resources to establish the synthesis of PEO and PPO block copolymers necessary to produce drugs and to develop innovative delivery systems and drugs. Based on the materials of the systematic review, the most complete register of known brands of PEO and PPO block copolymers synthesized over the past 50 years in our country and in the world was compiled for the first time, with a detailed description of their physicochemical properties.

Keywords: poly(ethylene oxide) and poly(propylene oxide) block copolymers, poloxamers, pluronics, proxanols, emuxols

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena O. Bakhrushina conceived and developed the design of the review. Elena O. Bakhrushina, Victor S. Pyzhov and Polina S. Sakharova conducted scientific and patent searches. Elena O. Bakhrushina and Polina S. Sakharova participated in data processing. Elena O. Bakhrushina and Victor S. Pyzhov participated in writing of the article. Natalia B. Demina and Ivan I. Krasnyuk participated in the review and approval of the article. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Bakhrushina E. O., Pyzhov V. S., Sakharova P. S., Demina N. B., Krasnyuk I. I. Retrospective analysis of polyethylene oxide and polypropylene oxide block copolymers production and industrial applications. *Drug development & registration*. 2024;13(1):52–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1400>

ВВЕДЕНИЕ

Блок-сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида (блок-сополимеры ПЭО и ППО), также известные как полоксамеры и плуроники, уже более пятидесяти лет являются востребованными вспомогательными веществами для фармацевтической технологии, биотехнологии, разработки таргетных систем и применения в других отраслях легкой и тяжелой промышленности.

Опубликованный в 2020 году систематический обзор показал наличие в мировых базах медицинских научных публикаций более сорока пяти тысяч статей, посвященных синтезу, разработке систем направленной доставки и традиционных лекарственных форм на основе блок-сополимеров ПЭО и ППО [1]. При этом по оценке публикационной активности на базе PubMed с 2005 по 2019 год наблюдалось более чем двукратное увеличение уровня исследовательского интереса к заявленной теме, а с 2018 года уровень активности стабильно держится на отметке около 400 научных исследований в год (рисунок 1).

М. Lazzari et al. отмечают, что большая часть публикаций по теме приходится на научные коллективы из США, в последние годы активное участие в разработке тематики принимают и ученые из Китая [1].

На использовании блок-сополимеров ПЭО и ППО основаны исследования по стабилизации биологических мембран, результаты которых внедряются в биотехнологические процессы; по созданию систем направленной доставки – нано- и микрокапсул, *in-situ*-систем, 3D-принтинга и многие другие, в том числе проводимые и в Российской Федерации [2–10].

По данным ГРЛС, на 2023 год на российском фармацевтическом рынке имеется 62 зарегистрированных лекарственных препарата в твердых, мягких и жидких лекарственных формах, 34 из которых производятся непосредственно на территории Российской Федерации. Таким образом, можно утверждать, что блок-сополимеры ПЭО и ППО являются значимыми эксципиентами для развития фармацевтической науки и производства лекарственных препаратов в России.

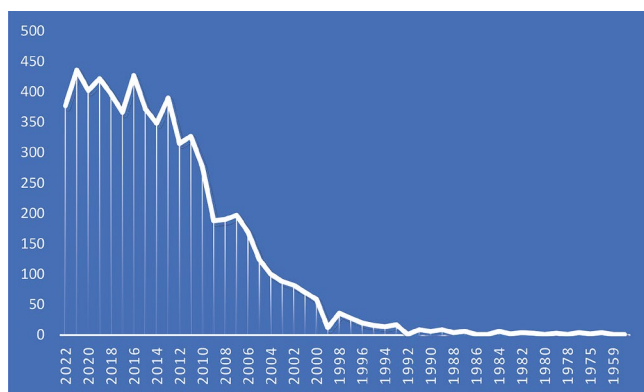


Рисунок 1. Изменение исследовательского интереса к теме блок-сополимеров ПЭО и ППО в период с 1957 по 2022 год по данным The National Center for Biotechnology Information (PubMed.gov) при проведении поиска по ключевым словам: «block-copolymers PEO PPO»; «poloxamer»; «pluronic»

Figure 1. Change in research interest in the topic of PEO and PPO block copolymers from 1957 to 2022 according to The National Center for Biotechnology Information (PubMed.gov) when searching for the keywords: "block-copolymers PEO PPO"; "poloxamer"; "pluronic"

Ввиду ухода с российского рынка немецкого химического концерна BASF – основного производителя блок-сополимеров ПЭО и ППО – для фармацевтики возникает высокий риск дефектуры вышеобозначенных полимеров. В настоящее время для группы полуксамеров остро стоит вопрос импортозамещения, связанный не только с возможностью продолжения промышленного выпуска лекарственных препаратов, содержащих в своем составе блок-сополимеры ПЭО и ППО, но и с разработкой оригинальных отечественных современных препаратов и систем направленной доставки, имеющих конкурентные преимущества перед иностранными аналогами.

Целью ретроспективного анализа настоящего обзора являлось освещение опыта производства и внедрения блок-сополимеров ПЭО и ППО в новые разработки советскими и российскими учеными, сравнение их с опытом иностранных исследовательских групп, необходимое для оценки потенциала к импортозамещению полуксамеров.

Ретроспектива мировых исследований блок-сополимеров ПЭО и ППО. Считается, что идея синтеза блок-сополимеров ПЭО и ППО для использования их в различных отраслях промышленности принадлежит Irwing R. Schmolka и компании BASF (Германия). Действительно, первый в мире патент на подобные полимеры, способ их синтеза был зарегистрирован в США в 1973 году (заявка на патент подана BASF в 1966) [11]. Первая общеизвестная работа по вопросам, связанным с блок-сополимерами ПЭО и ППО, была опубликована Irwing R. Schmolka et al. в 1965 году в журнале Journal of the American Oil Chemists Society [12]. В ней обсуждаются противоречивые литературные данные о свойстве мицеллообразования блок-сополимеров ПЭО и ППО. С по-

мощью измерений дифференциальной абсорбции комплекса «краситель – поверхностно-активное вещество (ПАВ)» авторами проводилось исследование по определению критических концентраций мицеллообразования (ККМ) для этих полиолов. Было установлено, что значения ККМ для ПАВ с молекулярной массой от 1100 до более 15 000 варьировались от 3,0 до 11,1 мкмоль/л, что намного ниже, чем для других неионогенных ПАВ. Также было отмечено, что повышение температуры ниже точки помутнения или добавление хлорида натрия приводило к увеличению ККМ, что нехарактерно для многих неионогенных соединений и, по-видимому, являлось особенностью рассматриваемых блок-сополимеров.

В 1967 году была опубликована работа, демонстрирующая зависимость физико-химических параметров водных растворов блок-сополимеров ПЭО и ППО от их молекулярной массы и соотношения этиленоксидных и пропиленоксидных звеньев [13]. С помощью вискозиметра Брукфильда Irwing R. Schmolka и соавторы определили концентрацию гелеобразования, вязкости дисперсий и гелей, а также влияние температуры на эти параметры. Было установлено, что блок-сополимеры ПЭО и ППО с молекулярными массами гидрофобных блоков от 940 до 1100, в которых пропиленоксидные звенья составляли от 15 до 80 % от общей массы, не образуют гелей в водном растворе. Некоторые ПАВ с молекулярной массой гидрофобного блока от 1750 до 2750, к которым добавлялись различные количества полиоксиэтилена, образовывали водные гели в диапазоне концентраций блок-сополимера от 40 до 80 %. При молекулярной массе гидрофобного блока 3250 гели образовывались при концентрации ПАВ от 30 до 90 %, в то время как при использовании блок-сополимера с молекулярной массой гидрофобного блока 4000 гель образовывался при концентрации полиола 20 %.

Вместе с тем отдельные работы, связанные с использованием продукта под торговым наименованием Pluronic® F-68 (BASF, Германия), были известны еще с конца 1950-х годов [14–16]. Жидкий блок-сополимер ПЭО и ППО использовался для создания эмульсий для парентерального питания и продемонстрировал наилучшие эмульгирующие способности в сравнении с известными на тот момент аналогами и отсутствие токсического эффекта при внутривенном введении в выбранной концентрации [17].

Низкая токсичность плюроники была многократно подтверждена и в последующих исследованиях. В работе, опубликованной в 1968 году в Journal of the American Oil Chemists, Irwing R. Schmolka ссылался на исследования, доказывающие отсутствие местно-раздражающего действия на слизистые и неповрежденные участки кожи, что, по словам автора, открывало «дальнейшие перспективы использования блок-сополимеров ПЭО и ППО в косметических средствах» [18]. В 1973 году в журнале The Journal of surgi-

cal research опубликовано исследование, описывающее перспективы применения плуроников и на открытых раневых поверхностях, также не выявившее острой или хронической токсичности [19].

Таким образом, уже к середине 1970-х годов в мире было собрано достаточно экспериментальных данных, свидетельствующих о возможности включения блок-сополимеров ПЭО и ППО в состав лекарственных препаратов, в том числе и для парентерального введения. Этот факт позволил включить плуроники в качестве перспективных эмульгаторов, разрешенных для парентерального применения, в программу создания искусственной крови, которая реализовывалась по всему миру. Программа была начата после публикаций L. Clark, R. P. Geyer, R. Naito и других еще в начале 70-х годов XX века [20]. Многочисленные исследования привели к идее использования перфторуглеродов (ПФУ) в качестве основного компонента кровозаменителя благодаря увеличению растворимости в них газов по мере уменьшения полярности ПФУ [21].

В работе I. R. Schmolka 1975 года [22] рассматривались преимущества использования Pluronic® F-68 (называемый автором поллоксамером 188 после регистрации патентного удостоверения на полимер в 1973 году) в качестве эмульгатора для создания искусственной крови. Отмечалось, что поллоксамер удовлетворяет как обязательным, так и желательным критериям эмульгаторов, а также позволяет упростить технологию получения препарата.

Одно из первых исследований, посвященных применению блок-сополимера ПЭО и ППО с соотношением блоков и молекулярной массой, отличной от уже широко известного Pluronic® F-68, было опубликовано в 1972 году в журнале *Journal of biomedical materials research* [23]. ПАВ с молекулярной массой 12 500, названное Pluronic® F-127 (в настоящее время более известный как поллоксамер 407), как и изучаемый ранее Pluronic® F-68, не обладало токсическими свойствами. Кроме того, Irwing R. Schmolka была отмечена не наблюдаемая ранее для других блок-сополимеров ПЭО и ППО способность Pluronic® F-127 к термозависимому гелеобразованию. В статье описано приготовление холодных водных растворов Pluronic® F-127, в которые затем вводили различные АФИ. При повышении температуры наблюдался фазовый переход с образованием гелей с высоким пределом текучести и высокой вязкостью, подходящих, по мнению автора, для нанесения на ожоговую рану или поврежденный участок кожи.

Конец 70-х и начало 80-х годов XX века в ретроспективе мировых исследований по вопросам применения блок-сополимеров ПЭО и ППО были связаны с первыми попытками создания комплексов плуроников (чаще Pluronic® F-68) с различными АФИ, потенциально призванных увеличить их биодоступность и повысить эффективность [24–26]. В работе R. L. Anderson et al. (1984) сообщалось об

использовании комбинации поллоксамера и йода (*poloxamer-iodine*) для поддержания микробиологической чистоты в системе трубопроводов на производстве. В ходе исследования не было показано достоверных отличий в эффективности от известного ранее йод-повидона, к тому моменту на протяжении уже десятилетия успешно использовавшегося в медицине и промышленности [27].

Однако несмотря на неудачную попытку разработки антисептика на основе поллоксамер-йода, изучение влияния блок-сополимеров ПЭО и ППО на микробиомы активно продолжалось до начала 2000-х годов.

В работе J. L. Krahenbuhl et al. (1993) исследовалось влияние блок-сополимеров ПЭО и ППО с различными соотношениями звеньев ЭО и ПО на *Toxoplasma gondii*, вызывавшую латентную инфекцию, проявляющуюся токсоплазматическим энцефалитом у пациентов со СПИДом [28]. Эффект заметно менялся в зависимости от длины составляющих цепей сополимеров. В целом была отмечена перспективность использования поллоксамеров в составе терапии. Исследование потенциала применения блок-сополимеров ПЭО и ППО в лечении токсоплазмоза было продолжено группой ученых под руководством F. G. Araújo в 1995 году [29]. Показано, что монотерапия блок-сополимерами ПЭО и ППО не приводила к выживанию зараженных мышей, а только отсрочивала их гибель. Однако значительная выживаемость была достигнута, когда мышам лечили любым из блок-сополимеров в сочетании с дозами сульфадиазина, пириметамина, клиндамицина или атоваквона, которые не предотвращали смертность при использовании отдельно. Так, лечение поллоксамером CRL 8131 в сочетании с сульфадиазином или пириметином привело к выживанию 50 или 40 % соответственно, сочетание поллоксамера с клиндамицином, который защищал лишь 40 % мышей при традиционном использовании, приводило к 100 % выживанию. Лечение токсоплазматического энцефалита с помощью поллоксамера CRL 8131 в сочетании с неэффективной дозой атоваквона уменьшало воспаление и количество кист *Toxoplasma gondii* в головном мозге. Авторами статьи было выдвинуто предположение о том, что введение только поллоксамера CRL 8131, по-видимому, вызывало снижение продукции гамма-интерферона и повышение продукции интерлейкина-2.

Некоторое количество исследований в середине 90-х годов XX века было посвящено и оценке влияния блок-сополимеров ЭО и ПО на *Mycobacterium tuberculosis* [30, 31]. В работе R. L. Hunter et al. предлагалось использовать поллоксамеры для увеличения проницаемости гликолипидного слоя бактериальных клеток для антибактериальных агентов. Блок-сополимеры ЭО и ПО с высокой или низкой молекулярной массой, а также большей долей гидрофильных блоков не оказывали значительного влияния на клеточную стенку бактерий. Однако некоторые гид-

рофобные полоксамеры, особенно P331, замедляли рост большинства изолятов и оказывали синергетическое действие с рифампином. Минимальная концентрация рифампина, необходимая для ингибирования роста *Mycobacterium tuberculosis*, была снижена в среднем с 14,6 мкг/мл до 1,4 мкг/мл на 1,0 мг полоксамера P331 на мл. Повышение чувствительности к антибиотикам наблюдалось даже при таких низких концентрациях полоксамера, как 10 мкг/мл [30]. Исследование С. Jagannath 1999 года продолжало предыдущие эксперименты по оценке влияния полоксамеров на *Mycobacterium tuberculosis* [31]. Было показано, что полоксамер 315 (CRL-1072) на модели острой инфекции (мыши) значительно усиливал бактерицидную активность кларитромицина и рифампина при его введении в дозе 1,0 мг/кг внутривенно (в/в) три раза в неделю. Полоксамер CRL-1072, введенный внутривенно или перорально, также усиливал бактерицидную активность клиндамицина в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. На сегодняшний день, несмотря на успешные эксперименты на адекватных моделях, механизмы действия полоксамера CRL-1072 все еще недостаточно изучены. Было выдвинуто предположение, что полоксамер индуцирует выработку оксида азота в культивируемых макрофагах человека, ведущих к улучшению клиренса [32]. Кроме того, CRL-1072 индуцирует продукцию IL-8 в макрофагах, хемотаксического фактора, привлекающего нейтрофилы и Т-клетки к очагу инфекции [33]. Важным обстоятельством является и то, что в качестве ПАВ полоксамер CRL-1072 необходимо доставлять местно, в легкие посредством ингаляции [34].

Синергетический эффект в сочетании с антибиотиками был показан и для блок-сополимера ПЭО и ППО с молекулярной массой 8000 и соотношением звеньев ЭО:ПО (80:27) – полоксамера 188 (Pluronic® F-68). Солюбилизованный плюронином амфотерицин В на резистентной к нему линии *Leishmania donovani* демонстрировал стократное уменьшение полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) [35].

В 2000 году в журнале Antimicrob Agents Chemother была опубликована работа, в которой изучали антиадгезивное действие полоксамера 407 по отношению к остаточным прикрепленным стафилококкам на полиметилметакрилате. Бактериальная адгезия заметно подавлялась (от 77 до 99,9 %) независимо от того, подвергался полиметилметакрилат воздействию блок-сополимера ПЭО и ППО до или во время анализа адгезии. Кроме того, остаточные прикрепленные стафилококки оказались более чувствительными к действию антибиотиков, что позволило предположить, что комбинация полоксамера 407 с антибиотиками может быть многообещающим подходом к предотвращению инфицирования подобного материала [36].

Новые аспекты применения блок-сополимеров ПЭО и ППО стали активно изучаться в конце 90-х годов XX века. В 1996 году в работе V. Sharma et al. исследовано влияние полоксамера 188 на электропорацию искусственных липидных мембран из азолектина [37]. Посредством измерения импульса заряда и фиксации напряжения было определено, что обработанные полоксамером 188 мембраны демонстрируют статистически более высокое пороговое напряжение и более длительное время ожидания по сравнению с контролем. Кроме того, было обнаружено, что мембраны, обработанные полоксамером 188, имеют относительно более низкую проводимость, большее время, необходимое порированной мембране для достижения определенного значения проводимости, и большую постоянную времени после электропорации. Было отмечено также, что добавление полоксамера 188 снижает емкость мембраны примерно на 4–8 % за 5 мин. По мнению авторов статьи, эти данные свидетельствуют о том, что полоксамер 188 адсорбируется в бислоях липидов, тем самым снижая их восприимчивость к электропорации.

Исследование R. Evers et al. посвящено влиянию различных агентов, включая Pluronic® L61, на Р-гликопротеин MDR1, переносчик многих АФИ, и белки множественной лекарственной устойчивости MRP1 и MRP2 [38]. Блок-сополимер ЭО и ПО предлагалось использовать для преодоления резистентности опухолевых клеток в ответ на химиотерапию. Эксперименты с даунорубицином на клеточных линиях показали, что Pluronic® L61 эффективно ингибирует MDR1 Pgp и, кроме того, стимулирует выделение органического аниона кальцеина клетками MDCKII-MRP1 и MDCKII-MRP2.

Ретроспектива отечественных исследований, посвященных блок-сополимерам ПЭО и ППО. В СССР блок-сополимеры ПЭО и ППО были известны еще в 60-х годах XX века [39]. В первом издании (1964) монографии Ф.В. Неволлина «Химия и технология синтетических моющих средств» указано, что неионогенные ПАВ, представляющие собой блок-сополимеры ПЭО и ППО, известны под общим названием «плюроники», а в СССР носят название «проксанолы» [40].

Действительно, независимо от исследований, проводимых компанией BASF и Irwing R. Schmolka, в СССР синтезировали блок-сополимеры ПЭО и ППО, которые находили применение прежде всего в нефтеперерабатывающей, текстильной промышленности, а также в качестве высокоэффективных моющих средств.

Проксанолы были разработаны в Научно-исследовательском институте полупродуктов и красителей (НИОПик) – одном из старейших научных учреждений России, созданном в 1931 году на базе лаборатории акционерного общества «Русско-краска», основанного еще в 1915 году [41].

В «Руководстве по технологии получения и переработки растительных масел и жиров» (1973) отмечается, что «...относительная молекулярная масса блок-сополимеров составляет 1000–2500, а количество присоединенных звеньев этиленоксида изменяется в диапазоне от 10 до 80 %. В зависимости от молекулярной массы и содержания этиленоксида, полиолы могут обладать различными свойствами и консистенцией – жидкой, пастообразной и твердой...» [41].

Еще в конце 60-х – начале 70-х годов XX века в журнале «Гигиена и санитария» был опубликован ряд статей, посвященных вопросам дезактивации и очистки от радиоактивных изотопов и продуктов распада, а также количественного определения и идентификации ПАВ в сточных водах [42–45]. В исследовании А. М. Воробьева и соавт. (1967) использовали проксанол-228 в составе моющей композиции на основе карбоксиметилцеллюлозы, глины, пемзы и гексаметафосфата натрия для дезактивации кожи от соединений плутония и продуктов его распада. Используемый блок-сополимер ПЭО и ППО по своей дезактивирующей способности значительно превосходил алкилсульфаты, ОП-7 (продукт обработки смеси моно- и диалкилфенолов окисью этилена), динамическую соль моноэфира сульфоянтарной кислоты, незначительно уступая лишь алкиларилсульфонату и нафтеносу [46].

В работе Т. Н. Черкашиной и соавт. (1970) проксанол-224 использовался для наиболее проблемной дезактивации радиоактивных изотопов свинца-212, тория-228 и радия-224 на пористых поверхностях – линолеуме и метлахской плитке. Используемый для очистки 0,5%-й раствор проксанола-224 уменьшал остаточную активность изотопов за 15 минут после обработки с 411 имп/мин до 115 имп/мин, а за 24 часа – до 86 имп/мин, в то время как другие высокоэффективные ПАВ не подходили для дезактивации подобных поверхностей [43].

В то же время блок-сополимеры ПЭО и ППО находили применение в нефтеперерабатывающем комплексе Советского Союза в качестве деэмульгаторов – ПАВ, разрушающих нефтяные эмульсии, образованные из нефтефазы и воды, посредством эмульгирования природными соединениями, находящимися в естественном состоянии в нефтяных фракциях [46].

С 1974 года разработанные во Всероссийском научно-исследовательском институте по переработке нефти (ВНИИ НП) и готовые к внедрению отечественные реагенты-деэмульгаторы проксанол-186, проксанол-305 активно применяются в нефтепереработке. Однако эти блок-сополимеры представляли собой пастообразные вещества с температурой плавления от 31 до 37 °С, что создавало трудности при использовании их на нефтепереработке в зимнее время [47].

Проксанолы применялись и в других отраслях промышленности СССР. Так, к примеру, предлагалось использовать проксанолы для обработки бумаги в ка-

честве «активаторов» ее прочности, для большего сопротивления излому [48]. Имелся опыт применения блок-сополимеров ПЭО и ППО (проксанол-181, проксанол-305, проксанол-186) и в качестве антистатического агента для обработки нитей из химических волокон [49].

Таким образом, исходя из потребности советской промышленности, в 1978 году на базе производственного объединения «Оргсинтез» (Казань) налажено производство проксанолов. Блок-сополимеры ПЭО и ППО отечественного производства представляли собой раствор активной основы в водно-метанольной смеси (например, проксамин-385-65, проксамин-385-50, проксанол-305-65) [50].

Помимо имевшихся на тот момент блок-сополимеров ПЭО и ППО, было начато производство проксанола-268, являвшегося близким полимером к широко известному на западе Pluronic® F-68 (полоксамер 188). В дальнейшем во многом именно наличие отечественного блок-сополимера ПЭО и ППО проксанол-268 позволило советским ученым включиться в программу создания искусственной крови и достигнуть значительных успехов [51]. В многочисленных исследованиях различных научных коллективов было показано, что при определенной молекулярной массе и соотношении этиленоксида к пропилепоксида 80:20 проксанолы обладают хорошей растворимостью в воде, низкой токсичностью, а также предотвращают агрегацию тромбоцитов, улучшают реологические свойства крови и могут оказывать гемодинамическое действие благодаря своим коллоидно-осмотическим свойствам. Проксанол-268 также может улучшать микроциркуляцию крови, влиять на электромеханическое сопряжение миокарда, а также взаимодействовать с гидрофобными участками мембранных белков [51].

Необходимо отметить, что, несмотря на общую схожесть Pluronic® F-68 и проксанола-268 (некоторые авторы выделяют их как взаимозаменяемые аналоги), полиолы имеют важные различия по некоторым параметрам. В 2009 году под руководством академика С. И. Воробьева проводилось обширное исследование влияния физико-химических свойств блок-сополимеров ПЭО и ППО на биологические функции перфторуглеродных сред [52]. Изучались как отечественные полиолы проксанол-168 № 24, проксанол-168 № 38, проксанол-268 № 35, проксанол-268 № 1, характеризующиеся различной гидрофильностью и молекулярной массой, так и плюроник F68.

Наименее токсичным был признан блок-сополимер ПЭО и ППО с наименьшей абсолютной величиной гидрофобного блока (19 %) проксанол-168 № 38, а для проксанола-268 было установлено наиболее выраженное из исследуемого пула антигемолитическое действие на эритроциты крови. По мнению автора, это позволяет использовать его при экстракорпоральном кровообращении во время операций на открытом сердце в качестве АФИ.

Таким образом, различия между отечественным полимером проксанол-268 и иностранным полуксамером 188 (Pluronic® F-68) были показаны еще в исследовании 2009 года. При этом с точки зрения применения в составе перфторуглеродных кровезаменителей парентерально отечественный проксанол имеет преимущества. Однако необходимо помнить, что проксанол-268 и полуксамер 188 не являются полностью взаимозаменяемыми. Этому вопросу посвящено одно из последних отечественных исследований Е. В. Аршинцевой и соавт. (2022) [53]. Блок-сополимеры ПЭО и ППО эмуксол-268 (проксанол-268; НИОПиК) и Kolliphor® P 188 (полуксамер 188; BASF) анализировались по физико-химическим параметрам, а также при сравнении острой токсичности. Отличающиеся физико-химические свойства полимеров приведены в таблице 1.

При сравнительном изучении доклинической острой токсичности авторами не было установлено значимых различий между полимерами.

В связи с активным применением в составе лекарственных средств перед российскими учеными остро встал вопрос очистки проксанолов. С начала 90-х годов XX века появляются научные публикации, посвященные разработке различных эффективных методик очистки блок-сополимеров ПЭО и ППО. В 2000 году Е. И. Маевским и соавт. запатентован способ очистки проксанолов, заключающийся в насыщении раствора проксанола углекислым газом перед фильтрацией для снижения pH раствора. Фильтрацию предлагается осуществлять через мембранный фильтр в атмосфере углекислого газа, затем раствор блок-сополимера ПЭО и ППО автоклавируют в укупоренных флаконах и выдерживают при температуре 65–75 °С в течение 12–16 ч после предварительного охлаждения. Данный способ позволяет сократить наличие перекисных соединений

в растворе ПАВ до физиологически приемлемого уровня и обеспечить его апиrogenность [54].

В работе [54] также было проведено изучение влияния способа и степени очистки блок-сополимеров на биологические функции в составе перфторуглеродных сред. Показано, что интенсивная очистка проксанолов и плуроники с помощью активированного угля снижает токсичность блок-сополимеров с высоким содержанием гидрофобного блока.

В 90-х годах XX века сначала в СССР, а затем и в Российской Федерации тема проксанолов все больше связана с медициной, следуя в направлении мировых тенденций и новых открытий многообещающих свойств полимеров.

В 1990 году в журнале «Высокомолекулярные соединения. Серия Б» впервые публикуется исследование, подтверждающее наличие термочувствительных (термореверсивных) свойств у отечественного блок-сополимера ПЭО и ППО – проксанола-Б127 [55]. Ранее в статье 1972 года Irwing R. Schmolka отмечал способность к чувствительному к температуре гелеобразованию для полуксамера 407 (Pluronic® F-127) [23]. Однако, как следует из опубликованных данных, эти полиолы не имеют схожих характеристик – крайне различные молекулярные массы (F127 – 12700; Б127 – 2900) и процентное содержание пропиленоксидного блока (F127 – 27; Б127 – 35) делают эти открытия отдельно значимыми.

В работе И. Н. Топчиевой отмечается, что повышение температуры раствора проксанола Б 127 до 30 °С приводит к смещению равновесия в сторону распада водородных связей и частичному разрушению крупных агрегатов. Дальнейшее увеличение температуры ведет, по мнению авторов, к дегидратации цепи, и в первую очередь пропиленоксидного блока. В результате этого реализуются гидрофобные свойства блок-сополимера, что приводит к обра-

Таблица 1. Различные показатели коммерчески доступных блок-сополимеров ЭО и ПО [53]

Table 1. Various characteristics of commercially available EO and PO block copolymers [53]

Отличающийся показатель Varying factor	Эмуксол-268 Emuxol 268	Kolliphor® P 188
ММ ППО блока расчетное, Да MM of PPO block calculated, Da	2600	1800
ММ расчетное, Да MM calculated, Da	13 000	9000
Средняя ММ по паспорту, Да Average molar mass by regulatory documentation, Da	10 000 ± 3000	8595 ± 915
Внешний вид Appearance	Воскообразное или чешуйчатое вещество, от белого до кремового цвета White to creamy waxy or scaly substance	Крупнозернистый порошок, от белого до слегка желтоватого цвета, восковой консистенции Coarse-grained powder from white to slightly yellowish color of a waxy consistency
Цветность водного раствора по платино-кобальтовой шкале, не более Color of aqueous solution according to platinum-cobalt scale, not more than	125	100
pH	Не более 8,5 (5%-й раствор) Not more than (5 % solution)	6,0–7,5 (10%-й водный раствор) 6,0–7,5 10 % aqueous solution

зованию мицелл. Этот процесс сопровождается конформационными изменениями в пропиленоксидной цепи и выталкиванием воды из гидрофобного блока. Характер этого процесса напоминает фазовый переход и приводит к образованию структур с плотным гидрофобным ядром и гидрофильной «опушкой» из этиленоксидных блоков. В температурном диапазоне 35–50 °C наблюдается рост мицелл, сопровождаемый сильным увеличением плотности частиц. Авторами был предсказан также и обратный гель-золь-переход при температуре около 50 °C, когда плотность гидрофобного ядра мицеллы достигнет плотности чистого аморфного пропиленоксида [55].

Дальнейшие изыскания российских ученых в этой области на протяжении более чем десяти лет были посвящены разработке и исследованию потенциала применения комплексов проксанолов с циклодекстринами для создания систем направленной доставки [56–65].

Начало этому направлению исследований было положено в 1993 году, когда была опубликована первая работа ученых из МГУ «Комплексообразование β-циклодекстринов с блок-сополимерами окиси этилена и пропилена». При взаимодействии β-циклодекстринов и различных по физико-химическим параметрам проксанолов были получены новые кристаллические комплексы с температурами плавления от 126 до 136 °C. Было отмечено, что по мере увеличения содержания пропиленоксидного блока в проксанолах, использующихся для создания комплексов, температура плавления композита уменьшалась [57]. Дальнейшее изучение полученных комплексов методом ПМР [58] показало, что в комплексообразовании с проксанолами задействованы гидроксильные группы циклодекстрина. В последующих совместных работах со специалистами РХТУ им. Д.И. Менделеева и Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН [59–60] на основании данных рентгеноструктурного анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии, импульсного ¹H-ЯМР- и ИК-спектроскопии была предложена модель кристаллических комплексов, в соответствии с которой молекулы β-циклодекстрина нанизаны на полипропиленоксидный блок проксанола в соотношении 1:2.

В дальнейших работах в соавторстве с И.Г. Пановой были изучены комплексы проксанолов и с другими циклодекстринами. Показано, что в зависимости от условий эксперимента при взаимодействии α-, β-циклодекстринов с проксанолами образуются либо симметричные сополимеры с молекулярными «ожерельями» в качестве концевых блоков, либо несимметричные сополимеры, содержащие три различных блока. Использование γ-циклодекстрина позволяет получить новые двухцепочечные инклюзионные комплексы. Дополнительные исследования соединений α-циклодекстрина с полиэтиленоксидом выявили формирование гелей в данной системе [61].

Дальнейшие работы в этой области проводились с применением полиэтиленоксида и полипропиленоксида в качестве лигандов, изучение потенциала применения которых проводилось до конца 2010-х годов.

В 2003 году в журнале «ВМС. Серия А» была опубликована работа, продолжающая исследования комплексов циклодекстринов [60]. Был описан двухстадийный метод синтеза молекулярных трубок на основе β-циклодекстрина и проксанола-305. Изучение комплексообразующих свойств нанотрубок в присутствии двух лигандов позволило выяснить специфику полученных структур. В отличие от исходных циклодекстринов комплексообразование с участием нанотрубок происходило необратимо благодаря более прочным связям с лигандами.

Вторым вектором развития медицинского применения блок-сополимеров ПЭО и ППО в России на рубеже XX–XXI вв. стало создание комплексов блок-сополимеров с различными АФИ. Необходимо отметить, что эти исследования проводились параллельно с общемировыми работами в этой области на аналогичных полимерах, чаще иностранного производства. С появлением доступных коммерческих образцов эксципиентов американских и европейских химических концернов частота применения отечественных проксанолов стала постепенно снижаться: несмотря на некоторые их преимущества перед иностранными аналогами, переход на плуроники (полосамеры) был вынужденной мерой для гармонизации научных знаний.

В 1996 году исследовательским коллективом МГУ совместно с Университетом Небраски (США) было опубликовано сразу несколько работ, посвященных вопросам применения плуроников в химиотерапии. Так, в статье В.Ю. Алахова и соавт. описано хемосенсибилизирующее действие плуроника на раковые клетки с множественной лекарственной устойчивостью [66, 67]. В исследовании Е.В. Батраковой и соавт. [67] представлены исследования по оценке эффективности Pluronic® L61, P85 и F108 *in vivo* при лечении рака. В качестве модельных действующих веществ были выбраны эпирубицин и доксорубицин, которые были сольбилизованы в мицеллах плуроников. Исследование показало, что продолжительность жизни животных и ингибирование роста опухоли были значительно увеличены у мышей, получавших композиции на основе плуроников, по сравнению с животными, получавшими монопрепараты. Авторы отмечали, что противоопухолевая активность композиций АФИ с плуроником зависит от концентрации плуроника и его гидрофобности, определяемой соотношением длин гидрофильных сегментов этиленоксида и гидрофобных сегментов пропиленоксида. Более высокая активность присуща более гидрофобным сополимерам. Эффективные дозы этих композиций вызывали ингибирование роста опухоли, а также полное исчезновение опухоли у 33–50 % животных.

Работа в этом направлении была продолжена, и в 1999 году опубликована статья, посвященная синтезу конъюгатов плуроника P85 с доксирубицином [68]. Авторами рассматривались две методики получения комплексов: посредством ацилирования аминогруппы антибиотика N-гидроксисукцинимидным эфиром гемисукцината плуроника P85; а также алкилированием аминогруппы доксирубина бромацетильной группой, присоединенной к плуронику P85. Цитотоксичность полученных конъюгатов исследовали на культурах клеток человеческой карциномы яичника. Оказалось, что конъюгат, полученный путем ацилирования, значительно менее эффективен для обоих типов клеток, чем свободный доксирубицин. В то же время второй конъюгат, полученный алкилированием, обладал значительно большей цитотоксичностью для устойчивых клеток, чем свободный антибиотик, а его активность по отношению к чувствительным клеткам не отличалась от активности доксирубина.

В работе Крыловой и соавт. (2003) исследовали взаимодействие Pluronic® L61 с однослойными везикулами яичного желтка (диаметром 80–100 нм) для определения адсорбции на клеточной мембране. Было установлено, что, несмотря на довольно слабую адсорбцию (около 20 молекул полимера на везикулу), скорость проникновения доксирубина, солюбилизованного плуроником, увеличивается в три раза, а скорость транслокации фосфолипидов в мембране увеличивается в шесть раз в 20 мкМ плуроника, при этом увеличение имеет линейную корреляцию с количеством адсорбированного полимера. Авторами отмечается, что очевидная способность плуроников увеличивать подвижность мембранных компонентов может иметь важные биомедицинские последствия [69].

В последующих работах российских ученых были окончательно сформулированы и обоснованы механизмы биологического действия поллоксамеров [70–74]. Отмечалась способность блок-сополимеров ПЭО и ППО встраиваться в мембраны с последующей транслокацией в клетки и влиять на различные клеточные функции, такие как митохондриальное дыхание, синтез АТФ, активность переносчиков лекарственных средств, трансдукция апоптотического сигнала и экспрессия генов. В результате плуроники вызывают резкую сенсibilизацию опухолей с множественной лекарственной резистентностью к различным противоопухолевым агентам, усиливают транспорт лекарств через гематоэнцефалический и кишечный барьеры и вызывают транскрипционную активацию экспрессии генов как *in vitro*, так и *in vivo*.

Однако, несмотря на впечатляющий потенциал применения Pluronic® L61, необходимо принимать во внимание его возможный токсический эффект, это относится и к другим плуроникам. При высоких концентрациях блок-сополимеры ПЭО и ППО могут становиться токсичными для печени, почек или дру-

гих органов организма [72]. Было показано, что токсичность блок-сополимеров ПЭО и ППО повышается в соответствии с параметрами гидрофобности блок-сополимеров при повышении эффективности потенцирования биологических агентов. При этом уровень повышения эффективности при изменении параметров гидрофобности значительно превосходит уровень повышения токсичности сополимера. Например, значение ЛД₅₀ для Pluronic® L61 у мышей в 10 раз ниже, чем значение ЛД₅₀ для Pluronic® F108. Однако различие в терапевтической дозе в 100 раз более благоприятно у Pluronic® L61, чем у Pluronic® F108 [73].

В 2013 году в журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» опубликовано исследование, в котором отмечалось, что плуроники L61 и P85 могут эффективно применяться для ингибирования ассоциации липопротеидов низкой плотности, что демонстрирует перспективы создания на их основе новых лекарственных препаратов [74]. А. А. Мельниченко и соавт. утверждают, что поллоксамеры с выраженными и умеренными гидрофобными свойствами в концентрации, близкой к ККМ, способны значительно ингибировать ассоциацию липопротеидов низкой плотности за счет образования мицелл.

Физико-химические свойства и некоторые аспекты синтеза блок-сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида. Плуроники (поллоксамеры) по природе своей являются симметричными блок-сополимерами – линейными сополимерами, макромолекулы которых состоят из регулярно или статистически чередующихся гомополимерных блоков окиси этилена и окиси пропилена (рисунок 2). Благодаря сополимеризации гидрофильного полиэтиленоксида и гидрофобного полипропиленоксида получается амфифильный полимер [75].

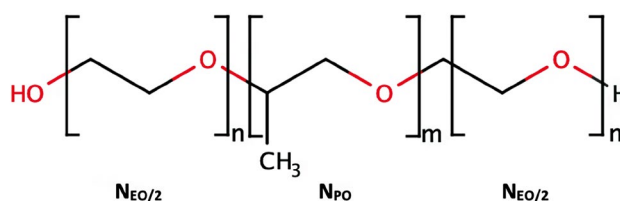


Рисунок 2. Структурная формула блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена (блок-сополимеры ПЭО и ППО)

Figure 2. Structural formula of block copolymers of polyoxyethylene and polyoxypropylene (block copolymers of PEO and PPO)

В зависимости от количества оксиэтиленовых и оксипропиленовых групп меняются физико-химические свойства конечных полимеров. Так, было установлено, что с ростом гидрофильности плуроников, иначе говоря, с ростом массовой доли полиоксиэтиленовых групп в полимере, повышается его вязкость

и температура помутнения его водного раствора. При изменении количества окиси этилена, сконденсированной с полипропиленоксидом, можно получать различные продукты: подвижные жидкости (массовая доля полиэтиленоксида <40 %), вязкие жидкости и пасты (массовая доля полиэтиленоксида ≥40 %), твердые или воскообразные вещества (массовая доля полиэтиленоксида ≥60–70 %). Соотношение полипропиленоксида и полиэтиленоксида в молекуле также влияет на скорость растворения плюронигов в воде и значение поверхностного натяжения в их водных растворах. Так, быстрее в воде растворяются полимеры с более высоким содержанием окиси этилена по сравнению с окисью пропилена. Например, полимеры с молекулярной массой гидрофобного компонента 1500–1800 Да (плюроник L64) и с молекулярной массой гидрофобного компонента 1100 Да (плюроник L44) содержат одинаковые по размеру оксиэтиленовые компоненты, но L44 характеризуется большей скоростью растворения [39].

Вклад окиси этилена и окиси пропилена в физико-химические свойства блок-сополимеров ПЭО и ППО наиболее наглядно отображает величина гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), так как рассматриваемые полимеры являются неионогенными ПАВ. В работе Kabanov et al. рассматривалась зависимость физико-химических характеристик блок-сополимеров ПЭО и ППО от их строения на примере тридцати коммерчески доступных плюронигов [75]. Как видно из данных, приведенных в таблице 2, на величину ГЛБ и агрегатное состояние плюронигов влияет не столько количество оксиэтиленовых и оксипропиленовых компонентов, сколько их процентное содержание в полимере. С ростом массовой доли этиленоксида в блок-сополимере повышается его гидрофильность (возрастает величина ГЛБ). Вместе с этим повышается вязкость полимеров и температура помутнения их 1%-х водных растворов.

Одним из важнейших свойств блок-сополимеров ПЭО и ППО является способность отдельных молекул блок-сополимера собираться в мицеллы при достижении критической концентрации мицеллообразования (ККМ) в водном растворе. Количество молекул блок-сополимера, образующих одну мицеллу, называют числом агрегации, которое может колебаться от нескольких единиц до значения, превышающего сотню. Мицеллы имеют гидрофобное оксипропиленовое ядро и гидрофильную оксиэтильную оболочку, а их форма может быть сферической, палочковидной или пластинчатой в зависимости от длины блоков пропиленоксида и этиленоксида. Ядро пропиленоксида внутри мицелл может включать в себя различные липофильные соединения благодаря своей гидрофобности. Процесс переноса нерастворимых в воде соединений в ядро пропиленоксида в мицеллярном растворе называют солиubilизацией [76]. Это свойство сополимера можно использовать для создания различных лекарственных форм, в которых мицеллы плюроника будут выступать как система доставки действующего вещества.

По мере увеличения концентрации блок-сополимера мицеллы составляют более плотно упакованные структуры и с достижением определенной пороговой концентрации образуют гели. Такие гели имеют микрогетерогенную структуру, способны набухать и биосовместимы [77–80]. Цепи пропиленоксида имеют низкую критическую температуру растворения, благодаря чему и мицеллы плюронигов, и их гели обладают свойством термореверсивности. В то время как цепи пропиленоксида гидратированы и растворимы в воде при низких температурах, при повышении температуры они дегидратируются и становятся нерастворимыми, что приводит к образованию ядер мицелл. Температура, при которой образуются мицеллы, называется критической температурой мицеллообразования (КТМ). Точно так же образование гелей наблюдается только при до-

Таблица 2. Физико-химические свойства блок-сополимеров (ПЭО)_{N/2}-(ППО)m-(ПЭО)_{N/2} [75]

Table 2. Physicochemical characteristics of (PEO)_{N/2}-(PPO)m-(PEO)_{N/2} [75]

Сополимер Copolymer	Молярная масса (Da) Average molecular weights (Da)	Среднее количество групп ЭО в блоке (N _{EO}) Average no. of EO units, N _{EO}	Среднее количество групп ПО в блоке (N _{PO}) Average no. of PO units, N _{PO}	Содержание этиленоксида в блок-сополимере (М%) Mass content of ethylene oxide in copolymer, M%	ГЛБ HLB	Температура помутнения в 1%-м растворе полимера (°C) Cloud point in 1 % aqueous solution, °C	ККМ (моль/л) CMC or critical micelle concentration, mol/l
L121	4400	10.00	68.28	≈10 %	1	14	1.0 · 10 ⁻⁶
L35	1900	21.59	16.38	≈50 %	19	73	5.3 · 10 ⁻³
P123	5750	39.20	69.40	≈30 %	8	90	4.4 · 10 ⁻⁶
P84	4200	38.18	43.45	≈40 %	14	74	7.1 · 10 ⁻⁵
F87	7700	122.50	39.83	≈70 %	24	>100	9.1 · 10 ⁻⁵
F68	8400	152.73	28.97	≈80 %	29	>100	4.8 · 10 ⁻⁴

стижении температуры гелеобразования. Это свойство часто используют для захвата макромолекул, таких как ДНК, в гели: компоненты смешивают при низкой температуре, а затем повышают температуру, что вызывает золь-гель-переход. Это свойство плуроников также следует учитывать при стерилизующей фильтрации их растворов [81, 82].

Структура блок-сополимеров оказывает сильное влияние на процессы мицеллообразования и гелеобразования. По мере увеличения длины гидрофобного блока пропиленоксида условия для образования мицелл и гелей становятся более благоприятными, что приводит к более низким значениям ККМ, КТМ, концентраций и температур гелеобразования. И наоборот, увеличение длины гидрофильного блока этиленоксида снижает стабильность мицелл [83]. Таким образом, на гелеобразование в водных растворах плуроников влияют три основные переменные: массовая концентрация блок-полимера в растворе; молекулярная масса гидрофобного основания полипропиленоксида; количество молей этиленоксида, конденсированного с гидрофобным основанием пропиленоксида [84].

Синтез. Блок-сополимеры ПЭО и ППО получают путем анионной полимеризации с раскрытием цикла (anionic ring-opening polymerization – AROP). В качестве инициатора реакции используется водорастворимый пропиленгликоль в присутствии безводного гидроксида калия / гидроксида натрия, выступающего в роли щелочного агента [75]. Реже используют иной инициатор – безводный однозамещенный этиленгликолят калия/натрия [85]. На первой стадии синтеза к щелочному агенту в реактор при постоянном перемешивании и при поддержании инертной атмосферы посредством вымещения воздуха азотом последовательно добавляется пропиленоксид (схема 1).

Затем в реакционную смесь последовательно добавляется необходимое количество этиленоксида. После протекания синтеза инициатор удаляется из реакционной смеси (схема 2) [85, 86].

Соотношение пропиленоксид/этиленоксид можно варьировать в необходимых диапазонах для получения блок-сополимера с желаемыми свойствами. Температурный режим в зависимости от выбранной методики синтеза может колебаться в пределах от 353 до 413 К. Во время протекания реакций необходимо соблюдать несколько условий: должна сохраняться инертная атмосфера во избежание окисления реагентов кислородом воздуха; все компоненты

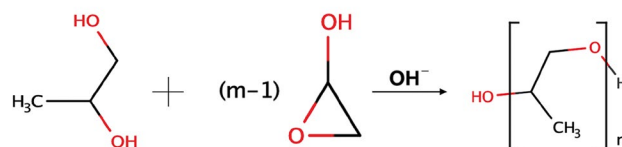


Схема 1

реакционной смеси должны быть безводными во избежание гидролиза полимера.

Качественный и количественный анализ конечного полимера целесообразно проводить посредством количественного ^1H -ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР) или ИК-спектроскопии с фурье-преобразованием (FTIR) [84, 87].

Названия различных блок-сополимеров обычно представляют собой цифробуквенный, реже цифровой код, который является носителем информации о составе того или иного соединения (таблица 3).

Так, в кодах, используемых для идентификации блоксополимеров, первые две цифры – это молярная масса гидрофобного блока пропиленоксида в Да, деленная на 100, а последняя – процентное содержание этиленоксида по массе, деленное на 10.

Название плуроников традиционно состоит из буквы [F, L или P в зависимости от того, являются ли они твердыми (Firm), жидкими (Liquid) или пастообразными (Paste)] и цифрового кода. Цифры указывают длину гидрофобного блока полимера (количество звеньев пропиленоксида), деленную на 5 (первые две цифры), и процентное по весу содержание ПЭО в молекуле, деленное на 10 (последняя цифра) [88].

Существует также альтернативная формула расчета состава плуроников с использованием их цифробуквенного кода, где последняя цифра, умноженная на 10, обозначает содержание ПЭО в процентах, а первые одна или две цифры, умноженные на 300, соответствуют Мм ППО в Да [89].

Проксанолы обычно обозначают тремя цифрами, первые две из которых являются характеристикой величины молекулярной массы гидрофобной части молекулы (ПО блока) в Да, деленной на 100, а третья – массовой доли содержания ЭО от общей молекулярной массы, деленной на 10 [90].

Как видно из таблицы 3, в настоящее время синтезируемые и коммерчески доступные отечественные и иностранные блок-сополимеры ПЭО и ППО слабо гармонизированы по параметрам молекулярной массы, а также соотношения гидрофильных и гидрофобных блоков. Однако очевидно, что у оте-

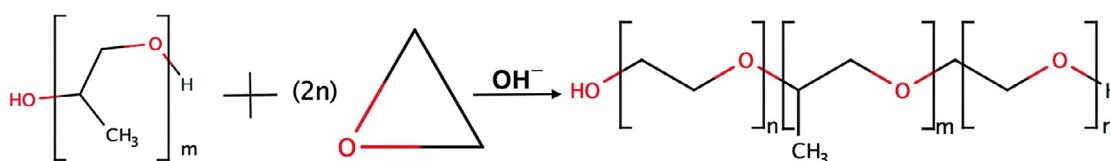


Схема 2

Таблица 3. Характеристики некоторых, широко используемых блок-сополимеров ПЭО и ППО [41, 52, 55, 88, 90–92]

Table 3. Characteristics of some commonly used PEO and PPO block copolymers [41, 52, 55, 88, 90–92]

Плюроники, полосамеры (Европа, США) Pluronics, poloxamers (Europe, USA)						Проксанолы, эмуколы (СССР/РФ) Proxanols, emuxols (USSR/RF)				
Код Pluronic® (Poloxamer) Code Pluronic® (Poloxamer)	Код CRL Code CRL	Мм, Да Molar mass, Da	ЭО EO	ПО PO	% ПЭО % PEO	Код Code	Мм, Да Molar mass, Da	ЭО EO	ПО PO	% ПЭО % PEO
F68 (188)	CRL85178	8400	156	29	82	186	4500	62	30	60
F127 (407)	–	12700	208	62	73	305	6000	68	52	54
L101 (331)	CRL8131	3500	10	56	10	168 № 38	5700	104	19	80
(315)	CRL1072	3100	8	60	50	168 № 24	8000	146	28	80
L61 (181)	CRL85171	1945	4	30	10	Б127	2900	42	20	65
F108(338)	CRL9038	15000	288	44	83	268	13000	260	42	80
L44(124)	–	2500	18	21	44	268 № 35	7200	132	24	80,5
F87(237)	–	7500	124	38	72	268 № 1	8000	147	26	81
P105 (335)	CRL8135	6500	74	56	50	228	11000	110	40	80
						224	3700	34	38	40

чественных исследователей существует обширный опыт и все необходимые ресурсы для производства собственных блок-сополимеров ПЭО и ППО как для импортозамещения высоко востребованных марок плюроники, так и для разработки новых собственных полимеров с перспективой их внедрения в инновационные разработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес к синтезу блок-сополимеров ПЭО и ППО для нужд фармации, медицины устойчиво сохраняется на протяжении последних пятидесяти лет. Полосамеры обладают уникальным комплексом технологических, биологических и фармакологических свойств, благодаря которым они продолжают находить применение в инновационных научных разработках. Использование полосамеров не только как вспомогательных веществ в составе традиционных лекарственных форм, но и как незаменимых составляющих компонентов систем направленной доставки обеспечивает потребность отечественной фармацевтической промышленности в устойчивых источниках закупок полимеров или базах синтеза полосамеров. Необходимо отметить, что у Российской Федерации есть собственный положительный опыт синтеза блок-сополимеров ПЭО и ППО, и на сегодняшний день, в условиях возникновения частичной дефектуры различных эксципиентов, этот опыт может быть очень полезен не только для реализации программ импортозамещения, но и для создания полностью отечественных инновационных препаратов, согласно Плану мероприятий по импортозамещению в медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2024 года.

ЛИТЕРАТУРА

- Lazzari M., Torneiro M. A Global View on Block Copolymers. *Polymers (Basel)*. 2020;12(4):869. DOI: 10.3390/polym12040869.
- Kida D., Zakrzewska A., Zborowski J., Szulc M., Karolewicz B. Polymer-Based Carriers in Dental Local Healing-Review and Future Challenges. *Materials (Basel)*. 2021;14(14):3948. DOI: 10.3390/ma14143948.
- Sodupe-Ortega E., Sanz-Garcia A., Pernia-Espinoza A., Escobedo-Lucea C. Accurate Calibration in Multi-Material 3D Bioprinting for Tissue Engineering. *Materials*. 2018;11(8):1402. DOI: 10.3390/ma11081402.
- Gori M., Giannitelli S.M., Torre M., Mozetic P., Abbruzzese F., Trombetta M., Traversa E., Moroni L., Rainer A. Biofabrication of Hepatic Constructs by 3D Bioprinting of a Cell-Laden Thermogel: An Effective Tool to Assess Drug-Induced Hepatotoxic Response. *Advanced Healthcare Materials*. 2020;9(21):e2001163. DOI: 10.1002/adhm.202001163.
- Fu Z., Angeline V., Sun W. Evaluation of Printing Parameters on 3D Extrusion Printing of Pluronic Hydrogels and Machine Learning Guided Parameter Recommendation. *International Journal of Bioprinting*. 2021;7(4):434. DOI: 10.18063/ijb.v7i4.434.
- Tracy E.P., Gettler B.C., Zakhari J.S., Schwartz R.J., Williams S.K., Birla R.K. 3D Bioprinting the Cardiac Purkinje System Using Human Adipogenic Mesenchymal Stem Cell Derived Purkinje Cells. *Cardiovasc Eng Technol*. 2020;11(5):587–604. DOI: 10.1007/s13239-020-00478-8.
- Пальвинский А.Г., Бахрушина Е.О., Козлова Ж.М., Синицына А.А., Краснюк И.И. Разработка термореверсивного стоматологического геля с берберинном. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):88–92. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-88-92.
- Терентьева О.А., Вайнштейн В.А., Тихонова В.В., Уэйли А.К., Трофимов М.А., Приходько В.А., Шигарова Л.В. Разработка лекарственной формы мафедина в виде лиофилизата для парентерального введения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):88–94. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-88-94.
- Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., Шумкова М.М., Родюк П.С., Шуликина Д.С., Краснюк И.И. Интраназальные системы доставки *in situ*: перспективы применения и основные фарма-

- цветические аспекты разработки (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):54–63. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63.
10. Бахрушина Е. О., Анурова М. Н., Демина Н. Б., Лапик И. В., Тираева А. Р., Краснюк И. И. Системы доставки офтальмологических препаратов (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):57–66. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66.
11. Schmolka I. R., Application filed by BASF Wyandotte Corp. Polyoxyethylene-polyoxypropylene aqueous gels. United States Patent US3740421A 19.09.1966. 19.06.1973. Publication of US3740421A. Available at: <https://patents.google.com/patent/US3740421A/en>. Accessed: 19.01.2023.
12. Schmolka I. R., Raymond A. J. Micelle formation of polyoxyethylene-polyoxypropylene surfactants. *Journal of the American Oil Chemists Society*. 1965;42:1088–1091.
13. Schmolka I. R., Bacon L. R. Viscosity characteristics of aqueous solutions of block copolymers of propylene and ethylene oxides. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1967;44:559–562.
14. Artz C. P. Newer concepts of nutrition by the intravenous route. *Annals of Surgery*. 1959;149(6):841–849. DOI: 10.1097/0000658-195906000-00007.
15. Stowe B. B. Growth Promotion in Pea Stem Sections. I. Stimulation of Auxin and Gibberellin Action by Alkyl Lipids. *Plant Physiology*. 1960;35(2):262–269. DOI: 10.1104/pp.35.2.262.
16. Stuart A. E., Biozzi G., Stiffel C., Halpern B. N., Mouton D. The Stimulation and Depression of Reticulo-endothelial Phagocytic Function by Simple Lipids. *British journal of experimental pathology*. 1960;41(6):599–604.
17. Mizrahi A. Pluronic polyols in human lymphocyte cell line cultures. *Journal of Clinical Microbiology*. 1975;2(1):11–13. DOI: 10.1128/jcm.2.1.11-13.1975.
18. Schmolka I. R., Seizinger R. K. New tertiary amine-based surface active polymers. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1968;45:715–719.
19. Edlich R. F. The molecular basis for toxicity of surfactants in surgical wounds. 1. EO:PO block polymers. *The Journal of surgical research*. 1973;14 (4):277–284.
20. Clark L., Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*. 1966;152:1755–1756.
21. Иваницкий Г. Р., Воробьев С. И. Кровезаменитель «Перфторан». *Вестник Российской Академии Наук*. 1997;11(67):998–1013.
22. Schmolka I. R. Artificial blood emulsifiers. *Federation proceedings*. 1975;34(6):1449–1453.
23. Schmolka I. R. Artificial skin. Preparation and properties of pluronic F-127 gels for treatment of burns. *Journal of biomedical materials research*. 1972;6(6):571–582.
24. Brock-Utne J. Preventing fat embolism. *British Medical Journal*. 1978;2(6129):54–55. DOI: 10.1136/bmj.2.6129.54-e.
25. Drinkwater C., Twycross R. G. Analgesia in terminal malignant disease. *British Medical Journal*. 1979;1(6172):1201–1202. DOI: 10.1136/bmj.1.6172.1201.
26. Anderson R. L., Berkelman R. L., Mackel D. C., Davis B. J., Holland B. W., Martone W. J. Investigations into the survival of *Pseudomonas aeruginosa* in poloxamer-iodine. *Applied and Environmental Microbiology*. 1984;47(4):757–762. DOI: 10.1128/aem.47.4.757-762.1984.
27. Anderson R. L., Vess R. W., Panlilio A. L., Favero M. S. Prolonged survival of *Pseudomonas cepacia* in commercially manufactured povidone-iodine. *Applied and Environmental Microbiology*. 1990;56(11):3598–600. DOI: 10.1128/aem.56.11.3598-3600.1990.
28. Krahenbuhl J. L., Fukutomi Y., Gu L. Treatment of acute experimental toxoplasmosis with investigational poloxamers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993;37(11):2265–2269. DOI: 10.1128/AAC.37.11.2265.
29. Araujo F. G., Slifer T. Nonionic block copolymers potentiate activities of drugs for treatment of infections with *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39(12):2696–2701. DOI: 10.1128/AAC.39.12.2696.
30. Jagannath C., Allaudeen H. S., Hunter R. L. Activities of poloxamer CRL8131 against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro and in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39(6):1349–1354. DOI: 10.1128/AAC.39.6.1349.
31. Hunter R. L., Jagannath C., Tinkley A., Behling C. A., Nolte F. Enhancement of antibiotic susceptibility and suppression of *Mycobacterium avium* complex growth by poloxamer 331. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39(2):435–439. DOI: 10.1128/AAC.39.2.435.
32. Jagannath C., Sepulveda E., Actor J. K., Luxem F., Emanuele M. R., Hunter R. L. Effect of poloxamer CRL-1072 on drug uptake and nitric-oxide-mediated killing of *Mycobacterium avium* by macrophages. *Immunopharmacology*. 2000;48:185–197. DOI: 10.1016/S0162-3109(00)00203-4.
33. Jagannath C., Pai S., Actor J. K., Hunter R. L. CRL-1072 enhances antimycobacterial activity of human macrophages through interleukin-8. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 1999;19:67–76. DOI: 10.1089/107999099314432.
34. Crilly N. P., Ayeh S. K., Karakousis P. C. The New Frontier of Host-Directed Therapies for *Mycobacterium avium* Complex. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:623119. DOI: 10.3389/fimmu.2020.623119.
35. Espuelas S., Legrand P., Loiseau P. M., Bories C., Barratt G., Irache J. M. In vitro reversion of amphotericin B resistance in *Leishmania donovani* by poloxamer 188. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44(8):2190–2192. DOI: 10.1128/AAC.44.8.2190-2192.2000.
36. Veyries M.-L., Faurisson F., Joly-Guillou M.-L., Rouveix B. Control of staphylococcal adhesion to polymethylmethacrylate and enhancement of susceptibility to antibiotics by poloxamer 407. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44(4):1093–1096. DOI: 10.1128/AAC.44.4.1093-1096.2000.
37. Sharma V., Stebe K., Murphy J. C., Tung L. Poloxamer 188 decreases susceptibility of artificial lipid membranes to electroporation. *Biophysical Journal*. 1996;71(6):3229–3241. DOI: 10.1016/S0006-3495(96)79516-4.
38. Evers R., Kool M., Smith A. J., van Deemter L., de Haas M., Borst P. Inhibitory effect of the reversal agents V-104, GF120918 and Pluronic L61 on MDR1 Pgp-, MRP1- and MRP2-mediated transport. *British Journal of Cancer*. 2000;83(3):366–374. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1260.
39. Левченко Д. Н., Бергштейн Н. В., Худякова А. Д., Николаева Н. М. Эмульсии нефти с водой и методы их разрушения. М.: Изд-во «Химия»; 1967. 200 с.
40. Неволин Ф. В. Химия и технология синтетических моющих средств. М.: Пищевая промышленность; 1964. 364 с.
41. Сергеева А. Г., ред. Руководство по технологии получения и переработки растительных масел и жиров. Л.: ВНИИЖ; 1973. 352 с.
42. Воробьев А. М. Выбор рецептур моющих средств для очистки кожи от радиоактивных загрязнений. *Гигиена и санитария*. 1967;7:47–51.
43. Черкашина Т. Н., Павловская Н. А., Моисейцев П. И. Дезактивация поверхностей, загрязненных изотопами тория и продуктами его распада. *Гигиена и санитария*. 1970;10:35–39.
44. Дмитриев М. Т., Китроский Н. А., Ерофеева З. А. Ионизационно-хроматографическое раздельное определение детергентов в воде с предварительным пиролизом. *Гигиена и санитария*. 1971;8:77–82.
45. Новиков Ю. В., Дмитриев М. Т., Хрусталева В. А. Физические методы исследования в современной гигиене. *Гигиена и санитария*. 1973;6:70–74.
46. Ахмадова Х. Х., Такаева М. А., Мусаева М. А., Сыркин А. М. История разработки и применения деэмульгаторов при добыче и подготовке нефти к переработке. *История и педагогика естествознания*. 2015;1:27–34.
47. Ситдикова С. Р. Применение химических реагентов для совершенствования процессов подготовки нефти. Дисс. ... на соиск. уч. ст. кандидата технических наук. Уфа; 2003. Доступно по: http://ogbus.ru/files/ogbus/authors/Sitdikova/Sitdikova_1.pdf. Ссылка активна на 19.01.2023.

48. Фляте Д. М., ред. Проблемы сохранности документальных материалов. Л.: Наука. Ленингр. отделение; 1977. 111 с.
49. Москвин Ю. Г. Разработка процесса антистатической обработки хлопколавсановых смесей в пневмопрядении. Дисс. ... на соиск. уч. ст. канд. техн. наук. Москва; 1984. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-protsesta-antistaticheskoi-obrabotki-khlopkolavsanovykh-smesei-v-pnevmoptyadenii>. Ссылка активна на 19.01.2023.
50. Мастобаев Б. М., Шаммазов А. М., Мовсумзаде Э. М. Химические средства и технологии в трубопроводном транспорте нефти. М.: Химия; 2002. 296 с.
51. Иваницкий Г. Р. Из истории создания кровезаменителей. *Вестник РАМН*. 1997;11(67):1008.
52. Воробьев С. И. Биологические и физико-химические свойства неионогенных поверхностно-активных веществ. *Российский биотерапевтический журнал*. 2009;3(8):3–8.
53. Аршинцева Е. В., Пушкин С. Ю. Сравнительное изучение острой токсичности полоксамеров при внутривенном введении на аутбредных крысах. *Интернаука: электронный научный журнал*. 2022;13(236).
54. Маевский Е. И., Кулакова Г. М., Гудкова О. В., Исламов Б. И. Способ очистки проксанолов. Патент RU 2 157 241 C2. 10.10.2000. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2157241C2_20001010. Ссылка активна на 19.01.2023.
55. Топчиева И. Н., Осипова С. В., Касаикин В. А. Влияние температуры на структурообразование блок-сополимеров окиси этилена и окиси пропилена в водных растворах. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б*. 1990;35(5):396–398.
56. Панова И. Г., Герасимов В. И., Ташлицкий В. Н., Топчиева И. Н., Кабанов В. А. Кристаллические комплексы включения на основе циклодекстринов и трехблочных сополимеров окисей этилена и пропилена. *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 1997;4(39):663–670.
57. Топчиева И. Н., Блюменфельд А. Л., Клишкин А. А., Поляков В. А., Кабанов В. А. Супрамолекулярные структуры на основе блок-сополимеров окиси этилена и окиси пропилен-а и циклодекстринов. *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 1994;2(36):271–278.
58. Поляков В. А., Коломникова Е. Л., Топчиева И. Н., Кабанов В. А. Изучение методом ПМР комплексообразования между β-циклодекстрином и блок-сополимерами окиси этилена и окиси пропилен-а. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б*. 1993;5(35):285–288.
59. Давиденко Т. И. Супрамолекулярные структуры β-циклодекстрина с поверхностно-активными веществами. *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 2000;42(5):775–778.
60. Топчиева И. Н., Калашников Ф. А., Спиридонов В. В., Захарова Ю. А. Полимерные нанотрубки на основе циклодекстринов. *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 2003;45(11):1797–1806.
61. Панова И. Г., Герасимов В. И., Топчиева И. Н. Структурообразование в системе α-циклодекстрин-полиэтиленоксид-вода. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б*. 1998;40(10):1681–1686.
62. Топчиева И. Н., Панова И. Г., Спиридонов В. В., Матухина Е. В., Курганов Б. И. Оценка молекулярных масс нековалентных коллоидных полимеров на основе β-циклодекстрина путем измерения скорости агрегации их полимерных комплексов включения с полипропиленгликолем. *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. 2010;51(5):386–392.
63. Попова Е. И., Топчиева И. Н., Жаворонкова Е. В., Панова И. Г., Матухина Е. В., Герасимов В. И. Два типа инклюзионных комплексов на основе полипропиленоксида и β-циклодекстрина. *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 2002;44(1):85–90.
64. Панова И. Г., Матухина Е. В., Попова Е. И., Герасимов В. И., Топчиева И. Н. Структурная организация комплексов включения β-циклодекстрина и полипропиленоксидом. *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 2001;43(7):1228–1236.
65. Спиридонов В. В., Топчиева И. Н., Захаров А. Н., Афанасов М. И. Способ получения термочувствительных наночастиц на основе 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина. Патент на изобретение RU 2578421 C1, 27.03.2016. Заявка № 2014134416/15 от 25.08.2014. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2578421C1_20160327. Ссылка активна на 19.01.2023.
66. Alakhov V. Y., Moskaleva E. Y., Batrakova E. V., Kabanov A. V. Hypersensitization of multidrug resistant human ovarian carcinoma cells by pluronic P85 block copolymer. *Bioconjugate Chemistry*. 1996;2(7):209–216.
67. Batrakova E. V., Dorodnyh T. Y., Klinskii E. Y., Kliushnenkova E. N., Shemchukova O. B., Goncharova O. N., Arjakov S. A., Alakhov V. Y., Kabanov A. V. Anthracycline antibiotics non-covalently incorporated into the block copolymer micelles: in vivo evaluation of anti-cancer activity. *British Journal of Cancer*. 1996;74(10):1545–1552. DOI: 10.1038/bjc.1996.587.
68. Мелик-Нубаров Н. С., Дородных Т. Ю., Батракова Е. В., Козлов М. Ю., Суздальцева Ю. Г., Кабанов А. В., Алахов В. Ю., Аржаков С. А. Синтез и биологическая активность функциональных блок-сополимеров на основе конъюгатов плуроника P85 с доксорубицином. *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 1999;5(41):768–775.
69. Krylova O. O., Melik-Nubarov N. S., Badun G. A., Ksenofontov A. L., Menger F. M., Yaroslavov A. A. Pluronic L61 accelerates flip-flop and transbilayer doxorubicin permeation. *Chemistry*. 2003;9(16):3930–3936. DOI: 10.1002/chem.200204621.
70. Venne A., Li S., Mandeville R., Kabanov A., Alakhov V. Hypersensitizing effect of pluronic L61 on cytotoxic activity, transport, and subcellular distribution of doxorubicin in multiple drug-resistant cells. *Cancer Research*. 1996;56(16):3626–3629.
71. Иканова А. Г., Фаттахова А. Н., Габитова Л. Р., Малофеева Е. В., Щербина Л. Л., Салафутдинов И. И., Стрельник А. Д., Абдуллин Т. И., Штырлин Ю. Г. Новая система доставки биологически активных веществ в клетки на основе олигоэфирполиола. *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*. 2010;152(3):134–142.
72. Batrakova E. V., Kabanov A. V. Pluronic block copolymers: evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers. *Journal of Controlled Release*. 2008;130(2):98–106. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.04.013.
73. Кабанов В., Алахов В. Ю., Свешников П. Г., Северин Е. С. Композиции, включающие биологический агент. Патент РФ RU98100213A. 20.05.2001. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU98100213A/ru>. Ссылка активна на 19.01.2023.
74. Мельниченко А. А., Аксенов Д. В., Панасенко О. М., Ярославов А. А., Собенин И. А., Орехов А. Н. Плиуроники подавляют ассоциацию липопротеидов низкой плотности, инициирующую атерогенез. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;11(156):574–577.
75. Kabanov A., Zhu J., Alakhov V. Pluronic Block Copolymers for Gene Delivery. *Advances in Genetics*. 2005;53(05):231–261. DOI: 10.1016/S0065-2660(05)53009-8.
76. Nagarajan R. Solubilization of hydrocarbons and resulting aggregate shape transitions in aqueous solutions of Pluronic® (PEO–PPO–PEO) block copolymers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1999;16(1–4):55–72. DOI: 10.1016/S0927-7765(99)00061-2.
77. Cellesi F., Tirelli N., Hubbell J. A. Materials for cell encapsulation via a new tandem approach combining reverse thermal gelation and covalent crosslinking. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2002;203(10–11):1466–1472. DOI: 10.1002/1521-3935(200207)203:10/11<1466::AID-MACP1466>3.0.CO;2-P.
78. Epperson J. D., Dodge J., Rill R. L., Greenbaum N. L. Analysis of oligonucleotides and unincorporated nucleotides from in vitro transcription by capillary electrophoresis in Pluronic F127 gels. *Electrophoresis*. 2001;22(4):771–778. DOI: 10.1002/1522-2683(200102)22:4<771::AID-ELPS771>3.0.CO;2-#.
79. Schmolka I. R. Polyoxoethylene-polyoxopropylene aqueous gels. In *ACM SIGGRAPH Computer Graphics*. 1973;28(2):131–134. DOI: 10.1145/178951.178972.

80. Van Belle E., Maillard L., Rivard A., Fabre J. E., Couffignal T., Kearney M., Branellec D., Feldman L. J., Walsh K., Isner J. M. Effects of poloxamer 407 on transfection time and percutaneous adenovirus-mediated gene transfer in native and stented vessels. *Human Gene Therapy*. 1998;9(7):1013–1024. DOI: 10.1089/hum.1998.9.7-1013.
81. Linse P., Malmsten M. Temperature-dependent micellization in aqueous block copolymer solutions. *Macromolecules*. 1992;25(20):5434–5439. DOI: 10.1021/ma00046a048.
82. Schillén K., Glatzer O., Brown W. Characterization of a PEO-PPO-PEO block copolymer system. In: Laggner P., Glatzer O., editors. *Trends in Colloid and Interface Science VII*. Berlin: Springer-Verlag. 1993. V. 93. P. 66–71. DOI: 10.1007/BFb0118476.
83. Alexandridis P., Holzwarth J. F., Hatton T. A. Micellization of Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide)-Poly(ethylene oxide) Triblock Copolymers in Aqueous Solutions: Thermodynamics of Copolymer Association. *Macromolecules*. 1994;27(9):2414–2425. DOI: 10.1021/ma00087a009.
84. Schmolka I. R. A review of block polymer surfactants. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1977;54(3):110–116. DOI: 10.1007/BF02894385.
85. Cendejas G., Arreguin F., Castro L. V., Flores E. A., Vazquez F. Demulsifying super-heavy crude oil with bifunctionalized block copolymers. *Fuel*. 2013;103:356–363. DOI: 10.1016/j.fuel.2012.08.029.
86. Bonacucina G., Cespi M., Mencarelli G., Giorgioni G., Palmieri G. F. Thermosensitive self-assembling block copolymers as drug delivery systems. *Polymers*. 2011;3(2):779–811. DOI: 10.3390/polym3020779.
87. Lundsted L. G., Wyandotte Chemicals Corp. Polyoxyalkylene compounds. Patent CA540357A. 1957-04-30. Available at: <https://patents.google.com/patent/CA540357A/en>. Accessed: 19.01.2023 (In French).
88. Zhang Z., Xu G. Y., Wang F., Dong S. L., Li Y. M. Characterization and demulsification of poly(ethylene oxide)-block-poly(propylene oxide)-block-poly(ethylene oxide) copolymers. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2004;277(2):464–470. DOI: 10.1016/j.jcis.2004.04.035.
89. Будкина О. А. Структурно-функциональные закономерности воздействия амфифильных блок-сополимеров на раковые клетки. Дисс. ... на соиск. уч. ст. канд. хим. наук. Москва. 2015. 25 с.
90. Emanuele M., Balasubramaniam B. Differential Effects of Commercial-Grade and Purified Poloxamer 188 on Renal Function. *Drugs in R&D*. 2014;14(2):73–83. DOI: 10.1007/s40268-014-0041-0.
91. Clair J. St. Rotating electrostatic propulsion system. Patent US20030209637A1. 13.11.2003. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20030209637A1/en>. Accessed: 19.01.2023.
92. Kim M., Haman K. J., Houang E. M., Zhang W., Yannopoulos D., Metzger J. M., Bates F. S., Hackel B. J. PEO-PPO Diblock Copolymers Protect Myoblasts from Hypo-Osmotic Stress In Vitro Dependent on Copolymer Size, Composition, and Architecture. *Biomacromolecules*. 2017;18(7):2090–2101. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b00419.
- Response. *Advanced Healthcare Materials*. 2020;9(21):e2001163. DOI: 10.1002/adhm.202001163.
5. Fu Z., Angeline V., Sun W. Evaluation of Printing Parameters on 3D Extrusion Printing of Pluronic Hydrogels and Machine Learning Guided Parameter Recommendation. *International Journal of Bioprinting*. 2021;7(4):434. DOI: 10.18063/ijb.v7i4.434.
6. Tracy E. P., Gettler B. C., Zakhari J. S., Schwartz R. J., Williams S. K., Birla R. K. 3D Bioprinting the Cardiac Purkinje System Using Human Adipogenic Mesenchymal Stem Cell Derived Purkinje Cells. *Cardiovasc Eng Technol*. 2020;11(5):587–604. DOI: 10.1007/s13239-020-00478-8.
7. Palvinskiy A. G., Bakhrushina E. O., Kozlova Zh. M., Sinitsyna A. A., Krasnyuk I. I. Development of a thermoreversible dental gel with berberine. *Drug development & registration*. 2020;9(4):88–92. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-88-92.
8. Terenteva O. A., Vainshtein V. A., Tikhonova V. V., Wailey A. K., Trofimov M. A., Prikhodko V. A., Shigarova L. V. Development of a mafedine lyophilizate for parenteral use. *Drug development & registration*. 2021;10(4):88–94. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-88-94.
9. Bakhrushina E. O., Demina N. B., Shumkova M. M., Rodyuk P. S., Shulikina D. S., Krasnyuk I. I. *In situ* Intranasal Delivery Systems: Application Prospects and Main Pharmaceutical Aspects of Development (Review). *Drug development & registration*. 2021;10(4):54–63. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63.
10. Bakhrushina E. O., Anurova M. N., Demina N. B., Lapik I. V., Turayeva A. R., Krasnyuk I. I. Ophthalmic Drug Delivery Systems (Review). *Drug development & registration*. 2021;10(1):57–66. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66.
11. Schmolka I. R., Application filed by BASF Wyandotte Corp. Polyoxyethylene-polyoxypropylene aqueous gels. United States Patent US3740421A 19.09.1966. 19.06.1973. Publication of US3740421A. Available at: <https://patents.google.com/patent/US3740421A/en>. Accessed: 19.01.2023.
12. Schmolka I. R., Raymond A. J. Micelle formation of polyoxyethylene-polyoxypropylene surfactants. *Journal of the American Oil Chemists Society*. 1965;42:1088–1091.
13. Schmolka I. R., Bacon L. R. Viscosity characteristics of aqueous solutions of block copolymers of propylene and ethylene oxides. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1967;44:559–562.
14. Artz C. P. Newer concepts of nutrition by the intravenous route. *Annals of Surgery*. 1959;149(6):841–849. DOI: 10.1097/0000658-195906000-00007.
15. Stowe B. B. Growth Promotion in Pea Stem Sections. I. Stimulation of Auxin and Gibberellin Action by Alkyl Lipids. *Plant Physiology*. 1960;35(2):262–269. DOI: 10.1104/pp.35.2.262.
16. Stuart A. E., Biozzi G., Stiffel C., Halpern B. N., Mouton D. The Stimulation and Depression of Reticulo-endothelial Phagocytic Function by Simple Lipids. *British journal of experimental pathology*. 1960;41(6):599–604.
17. Mizrahi A. Pluronic polyols in human lymphocyte cell line cultures. *Journal of Clinical Microbiology*. 1975;2(1):11–13. DOI: 10.1128/jcm.2.1.11-13.1975.
18. Schmolka I. R., Seizinger R. K. New tertiary amine-based surface active polymers. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1968;45:715–719.
19. Edlich R. F. The molecular basis for toxicity of surfactants in surgical wounds. 1. EO:PO block polymers. *The Journal of surgical research*. 1973;14(4):277–284.
20. Clark L., Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*. 1966;152:1755–1756.
21. Ivanitsky G. R., Vorobyov S. I. Blood substitute "Perfortan". *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 1997;11(67):998–1013. (In Russ.)
22. Schmolka I. R. Artificial blood emulsifiers. *Federation proceedings*. 1975;34(6):1449–1453.
23. Schmolka I. R. Artificial skin. Preparation and properties of pluronic F-127 gels for treatment of burns. *Journal of biomedical materials research*. 1972;6(6):571–582.

REFERENCES

1. Lazzari M., Torneiro M. A Global View on Block Copolymers. *Polymers (Basel)*. 2020;12(4):869. DOI: 10.3390/polym12040869.
2. Kida D., Zakrzewska A., Zborowski J., Szulc M., Karolewicz B. Polymer-Based Carriers in Dental Local Healing-Review and Future Challenges. *Materials (Basel)*. 2021;14(14):3948. DOI: 10.3390/ma14143948.
3. Sodupe-Ortega E., Sanz-Garcia A., Pernia-Espinoza A., Escobedo-Lucea C. Accurate Calibration in Multi-Material 3D Bioprinting for Tissue Engineering. *Materials*. 2018;11(8):1402. DOI: 10.3390/ma11081402.
4. Gori M., Giannitelli S. M., Torre M., Mozetic P., Abbuzzese F., Trombetta M., Traversa E., Moroni L., Rainer A. Biofabrication of Hepatic Constructs by 3D Bioprinting of a Cell-Laden Thermogel: An Effective Tool to Assess Drug-Induced Hepatotoxic

24. Brock-Utne J. Preventing fat embolism. *British Medical Journal*. 1978;2(6129):54–55. DOI: 10.1136/bmj.2.6129.54-e.
25. Drinkwater C., Twycross R.G. Analgesia in terminal malignant disease. *British Medical Journal*. 1979;1(6172):1201–1202. DOI: 10.1136/bmj.1.6172.1201.
26. Anderson R.L., Berkelman R.L., Mackel D.C., Davis B.J., Holland B.W., Martone W.J. Investigations into the survival of *Pseudomonas aeruginosa* in poloxamer-iodine. *Applied and Environmental Microbiology*. 1984;47(4):757–762. DOI: 10.1128/aem.47.4.757-762.1984.
27. Anderson R.L., Vess R.W., Panlilio A.L., Favero M.S. Prolonged survival of *Pseudomonas cepacia* in commercially manufactured povidone-iodine. *Applied and Environmental Microbiology*. 1990;56(11):3598–600. DOI: 10.1128/aem.56.11.3598-3600.1990.
28. Krahenbuhl J.L., Fukutomi Y., Gu L. Treatment of acute experimental toxoplasmosis with investigational poloxamers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993;37(11):2265–2269. DOI: 10.1128/AAC.37.11.2265.
29. Araujo F.G., Slifer T. Nonionic block copolymers potentiate activities of drugs for treatment of infections with *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39(12):2696–2701. DOI: 10.1128/AAC.39.12.2696.
30. Jagannath C., Allaudeen H.S., Hunter R.L. Activities of poloxamer CRL8131 against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro and in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39(6):1349–1354. DOI: 10.1128/AAC.39.6.1349.
31. Hunter R.L., Jagannath C., Tinkley A., Behling C.A., Nolte F. Enhancement of antibiotic susceptibility and suppression of *Mycobacterium avium* complex growth by poloxamer 331. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39(2):435–439. DOI: 10.1128/AAC.39.2.435.
32. Jagannath C., Sepulveda E., Actor J.K., Luxem F., Emanuele M.R., Hunter R.L. Effect of poloxamer CRL-1072 on drug uptake and nitric-oxide-mediated killing of *Mycobacterium avium* by macrophages. *Immunopharmacology*. 2000;48:185–197. DOI: 10.1016/s0162-3109(00)00203-4.
33. Jagannath C., Pai S., Actor J.K., Hunter R.L. CRL-1072 enhances antimycobacterial activity of human macrophages through interleukin-8. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 1999;19:67–76. DOI: 10.1089/107999099314432.
34. Crilly N.P., Ayeh S.K., Karakousis P.C. The New Frontier of Host-Directed Therapies for *Mycobacterium avium* Complex. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:623119. DOI: 10.3389/fimmu.2020.623119.
35. Espuelas S., Legrand P., Loiseau P.M., Bories C., Barratt G., Irache J.M. In vitro reversion of amphotericin B resistance in *Leishmania donovani* by poloxamer 188. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44(8):2190–2192. DOI: 10.1128/AAC.44.8.2190-2192.2000.
36. Veyries M.-L., Faurisson F., Joly-Guillou M.-L., Rouveix B. Control of staphylococcal adhesion to polymethylmethacrylate and enhancement of susceptibility to antibiotics by poloxamer 407. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44(4):1093–1096. DOI: 10.1128/AAC.44.4.1093-1096.2000.
37. Sharma V., Stebe K., Murphy J.C., Tung L. Poloxamer 188 decreases susceptibility of artificial lipid membranes to electroporation. *Biophysical Journal*. 1996;71(6):3229–3241. DOI: 10.1016/S0006-3495(96)79516-4.
38. Evers R., Kool M., Smith A.J., van Deemter L., de Haas M., Borst P. Inhibitory effect of the reversal agents V-104, GF120918 and Pluronic L61 on MDR1 Pgp-, MRP1- and MRP2-mediated transport. *British Journal of Cancer*. 2000;83(3):366–374. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1260.
39. Levchenko D.N., Bergshtejn N.V., Hudyakova A.D., Nikolaeva N.M. Emulsions of oil with water and methods for their destruction. Moscow: Publishing house "Chemistry"; 1967. 200 p. (In Russ.)
40. Nevolin F.V. Chemistry and technology of synthetic detergents. Moscow: Food industry; 1964. 364 p. (In Russ.)
41. Sergeeva A.G., editor. Guidelines for the technology of obtaining and processing vegetable oils and fats. Leningrad: VNIIZH; 1973. 352 p. (In Russ.)
42. Vorob'ev A.M. Choice of formulations of detergents for skin cleansing from radioactive contamination. *Gigiena i sanitariya*. 1967;7:47–51. (In Russ.)
43. Cherkashina T.N., Pavlovskaya N.A., Moisejcev P.I. Decontamination of surfaces contaminated with thorium isotopes and its decay products. *Gigiena i sanitariya*. 1970;10:35–39. (In Russ.)
44. Dmitriev M.T., Kitrosskij N.A., Erofeeva Z.A. Ionization-chromatographic separate determination of detergents in water with preliminary pyrolysis. *Gigiena i sanitariya*. 1971;8:77–82. (In Russ.)
45. Novikov Yu.V., Dmitriev M.T., Hrustaleva V.A. Physical research methods in modern hygiene. *Gigiena i sanitariya*. 1973;6:70–74. (In Russ.)
46. Ahmadvova H.H., Takaeva M.A., Musaeva M.A., Syrkin A.M. History of the development and use of demulsifiers in the production and preparation of oil for processing. *Istoriya i pedagogika estestvoznaniya*. 2015;1:27–34. (In Russ.)
47. Sitdikova S.R. Application of chemical reagents to improve oil treatment processes. [Dissertation.] Ufa; 2003. Available at: http://ogbus.ru/files/ogbus/authors/Sitdikova/Sitdikova_1.pdf. Accessed: 19.01.2023. (In Russ.)
48. Flyate D.M., editor. Problems of preservation of documentary materials. Leningrad: Science. Leningrad branch; 1977. 111 p. (In Russ.)
49. Moskvina Yu.G. Development of the process of antistatic treatment of cotton-lavsan mixtures in pneumatic spinning. [Dissertation.] Moscow; 1984. Available at: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-protsesta-antistaticheskoi-obrabotki-khlopkolavsanovykh-smesey-v-pnevmoptyadnenii>. Accessed: 19.01.2023. (In Russ.)
50. Mastobaev B.M., SHammazov A.M., Movsumzade E.M. Chemical means and technologies in oil pipeline transport. Moscow: Himiya; 2002. 296 p. (In Russ.)
51. Ivanickij G.R. From the history of the creation of blood substitutes. *Vestnik RAMN*. 1997;11(67):1008. (In Russ.)
52. Vorobyov S.I. Biological and physico-chemical properties of non-ionic surface-active substances. *Rossiyskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2009;3(8):3–8. (In Russ.)
53. Arshinceva E.V., Pushkin S.Yu. Comparative study of acute toxicity of intravenous poloxamers in outbred rats. *Internauka: elektronnyj nauchnyj zhurnal*. 2022;13(236). (In Russ.)
54. Maevskij E.I., Kulakova G.M., Gudkova O.V., Islamov B.I. Proxanols purification method. Patent RU 2 157 241 C2. 10.10.2000. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2157241C2_20001010. Accessed: 19.01.2023. (In Russ.)
55. Topchieva I.N., Osipova S.V., Kasaikin V.A. Effect of temperature on the structure formation of block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide in aqueous solutions. *VMS. Seriya B*. 1990;35(5):396–398. (In Russ.)
56. Panova I.G., Gerasimov V.I., Tashlickij V.N., Topchieva I.N., Kabanov V.A. Crystalline inclusion complexes based on cyclodextrins and triblock copolymers of ethylene and propylene oxides. *Vysokomolekulyarnye soedineniya. Seriya A*. 1997;4(39):663–670. (In Russ.)
57. Topchieva I.N., Blyumenfel'd A.L., Klimkin A.A., Polyakov V.A., Kabanov V.A. Supramolecular structures based on block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide and cyclodextrins. *Vysokomolekulyarnye soedineniya. Seriya A*. 1994;2(36):271–278. (In Russ.)
58. Polyakov V.A., Kolomnikova E.L., Topchieva I.N., Kabanov V.A. NMR study of complex formation between β -cyclodextrin and block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide. *Vysokomolekulyarnye soedineniya. Seriya B*. 1993;5(35):285–288. (In Russ.)
59. Davidenko T.I. Supramolecular structures of β -cyclodextrin with surface-active substances. *VMS. Seriya A*. 2000;42(5):775–778. (In Russ.)
60. Topchieva I.N., Kalashnikov F.A., Spiridonov V.V., Zaharova Yu.A. Polymer nanotubes based on cyclodextrins. *VMS. Seriya A*. 2003;45(11):1797–1806. (In Russ.)

61. Panova I.G., Gerasimov V.I., Topchieva I.N. Structure formation in the α -cyclodextrin-polyethylene system oxide water. *VMS. Seriya B.* 1998;40(10):1681–1686. (In Russ.)
62. Topchieva I.N., Panova I.G., Spiridonov V.V., Matuhina E.V., Kurganov B.I. Estimation of the molecular weights of non-covalent columnar polymers based on β -cyclodextrin by measuring the aggregation rate of their polymeric inclusion complexes with polypropylene glycol. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Himiya.* 2010;51(5):386–392. (In Russ.)
63. Popova E.I., Topchieva I.N., Zhavoronkova E.V., Panova I.G., Matukhina E.V., Gerasimov V.I. Two kinds of inclusion complexes based on poly(propylene oxide) and β -cyclodextrin. *VMS. Seriya A.* 2002;44(1):85–90. (In Russ.)
64. Panova I.G., Matukhina E.V., Popova E.I., Gerasimov V.I., Topchieva I.N. Structural arrangement of inclusion complexes of β -cyclodextrin with poly(propylene oxide). *VMS. Seriya A.* 2001;43(7):1228–1236. (In Russ.)
65. Spiridonov V.V., Topchieva I.N., Zaharov A.N., Afanasov M.I. Method for producing heat-sensitive nanoparticles based on 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Invention Patent RU 2578421 C1, 27.03.2016. Application № 2014134416/15 dated 25.08.2014. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2578421C1_20160327. Accessed: 19.01.2023. (In Russ.)
66. Alakhov V.Y., Moskaleva E.Y., Batrakova E.V., Kabanov A.V. Hypersensitization of multidrug resistant human ovarian carcinoma cells by pluronic P85 block copolymer. *Bioconjugate Chemistry.* 1996;2(7):209–216.
67. Batrakova E.V., Dorodnyh T.Y., Klinskii E.Y., Kliushnenkova E.N., Shemchukova O.B., Goncharova O.N., Arjakov S.A., Alakhov V.Y., Kabanov A.V. Anthracycline antibiotics non-covalently incorporated into the block copolymer micelles: in vivo evaluation of anti-cancer activity. *British Journal of Cancer.* 1996;74(10):1545–1552. DOI: 10.1038/bjc.1996.587.
68. Melik-Nubarov N.S., Dorodnyh T.Yu., Batrakova E.V., Kozlov M.Yu., Suzdal'ceva Yu.G., Kabanov A.V., Alahov V.Yu., Arzhakov S.A. Synthesis and biological activity of functional block copolymers based on conjugates of Pluronic P85 with doxorubicin. *Vysokomolekulyarnye soedineniya. Seriya A.* 1999;5(41):768–775. (In Russ.)
69. Krylova O.O., Melik-Nubarov N.S., Badun G.A., Ksenofontov A.L., Menger F.M., Yaroslavov A.A. Pluronic L61 accelerates flip-flop and transbilayer doxorubicin permeation. *Chemistry.* 2003;9(16):3930–3936. DOI: 10.1002/chem.200204621.
70. Venne A., Li S., Mandeville R., Kabanov A., Alakhov V. Hypersensitizing effect of pluronic L61 on cytotoxic activity, transport, and subcellular distribution of doxorubicin in multiple drug-resistant cells. *Cancer Research.* 1996;56(16):3626–3629.
71. Iksanova A.G., Fattahova A.N., Gabitova L.R., Malofeeva E.V., Shcherbina L.L., Salafutdinov I.I., Strel'nik A.D., Abdullin T.I., Shtyrlin Yu. G. A new system for the delivery of biologically active substances to cells based on oligoether polyol. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennye nauki.* 2010;152(3):134–142. (In Russ.)
72. Batrakova E.V., Kabanov A.V. Pluronic block copolymers: evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers. *Journal of Controlled Release.* 2008;130(2):98–106. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.04.013.
73. Kabanov V., Alahov V.Yu., Sveshnikov P.G., Severin E.S. Compositions including a biological agent. Patent RU 98100213A. 20.05.2001. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU98100213A/ru>. Accessed: 19.01.2023 (In Russ.)
74. Mel'nichenko A.A., Aksenov D.V., Panasenkov O.M., Yaroslavov A.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Pluronics inhibit the association of low-density lipoproteins initiating atherogenesis. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2013;11(156):574–577. (In Russ.)
75. Kabanov A., Zhu J., Alakhov V. Pluronic Block Copolymers for Gene Delivery. *Advances in Genetics.* 2005;53(05):231–261. DOI: 10.1016/S0065-2660(05)53009-8.
76. Nagarajan R. Solubilization of hydrocarbons and resulting aggregate shape transitions in aqueous solutions of Pluronic® (PEO–PPO–PEO) block copolymers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 1999;16(1–4):55–72. DOI: 10.1016/S0927-7765(99)00061-2.
77. Cellesi F., Tirelli N., Hubbell J.A. Materials for cell encapsulation via a new tandem approach combining reverse thermal gelation and covalent crosslinking. *Macromolecular Chemistry and Physics.* 2002;203(10–11):1466–1472. DOI: 10.1002/1522-3935(200207)203:10/11<1466::AID-MACP1466>3.0.CO;2-P.
78. Epperson J.D., Dodge J., Rill R.L., Greenbaum N.L. Analysis of oligonucleotides and unincorporated nucleotides from in vitro transcription by capillary electrophoresis in Pluronic F127 gels. *Electrophoresis.* 2001;22(4):771–778. DOI: 10.1002/1522-2683(200102)22:4<771::AID-ELPS771>3.0.CO;2-#.
79. Schmolka I.R. Polyoxyethylene-polyoxypropylene aqueous gels. In *ACM SIGGRAPH Computer Graphics.* 1973;28(2):131–134. DOI: 10.1145/178951.178972.
80. Van Belle E., Maillard L., Rivard A., Fabre J.E., Couffignal T., Kearney M., Branellec D., Feldman L.J., Walsh K., Isner J.M. Effects of poloxamer 407 on transfection time and percutaneous adenovirus-mediated gene transfer in native and stented vessels. *Human Gene Therapy.* 1998;9(7):1013–1024. DOI: 10.1089/hum.1998.9.7-1013.
81. Linse P., Malmsten M. Temperature-dependent micellization in aqueous block copolymer solutions. *Macromolecules.* 1992;25(20):5434–5439. DOI: 10.1021/ma00046a048.
82. Schillén K., Glatter O., Brown W. Characterization of a PEO-PPO-PEO block copolymer system. In: Laggner P., Glatter O., editors. *Trends in Colloid and Interface Science VII.* Berlin: Springer-Verlag. 1993. V. 93. P. 66–71. DOI: 10.1007/BFb0118476.
83. Alexandridis P., Holzwarth J.F., Hatton T.A. Micellization of Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide)-Poly(ethylene oxide) Triblock Copolymers in Aqueous Solutions: Thermodynamics of Copolymer Association. *Macromolecules.* 1994;27(9):2414–2425. DOI: 10.1021/ma00087a009.
84. Schmolka I.R. A review of block polymer surfactants. *Journal of the American Oil Chemists' Society.* 1977;54(3):110–116. DOI: 10.1007/BF02894385.
85. Cendejas G., Arreguín F., Castro L.V., Flores E.A., Vazquez F. Demulsifying super-heavy crude oil with bifunctionalized block copolymers. *Fuel.* 2013;103:356–363. DOI: 10.1016/j.fuel.2012.08.029.
86. Bonacucina G., Cespi M., Mencarelli G., Giorgioni G., Palmieri G.F. Thermosensitive self-assembling block copolymers as drug delivery systems. *Polymers.* 2011;3(2):779–811. DOI: 10.3390/polym3020779.
87. Lundsted L.G., Wyandotte Chemicals Corp. Polyoxalkylene compounds. Patent CA540357A. 1957-04-30. Available at: <https://patents.google.com/patent/CA540357A/en>. Accessed: 19.01.2023 (In French).
88. Zhang Z., Xu G.Y., Wang F., Dong S.L., Li Y.M. Characterization and demulsification of poly(ethylene oxide)-block-poly(propylene oxide)-block-poly(ethylene oxide) copolymers. *Journal of Colloid and Interface Science.* 2004;277(2):464–470. DOI: 10.1016/j.jcis.2004.04.035.
89. Budkina O.A. Structural and functional patterns of the impact of amphiphilic block copolymers on cancer cells. [Dissertation.] Moscow. 2015. 25 p. (In Russ.)
90. Emanuele M., Balasubramaniam B. Differential Effects of Commercial-Grade and Purified Poloxamer 188 on Renal Function. *Drugs in R&D.* 2014;14(2):73–83. DOI: 10.1007/s40268-014-0041-0.
91. Clair J.St. Rotating electrostatic propulsion system. Patent US20030209637A1. 13.11.2003. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20030209637A1/en>. Accessed: 19.01.2023.
92. Kim M., Haman K.J., Houang E.M., Zhang W., Yannopoulos D., Metzger J.M., Bates F.S., Hackel B.J. PEO-PPO Diblock Copolymers Protect Myoblasts from Hypo-Osmotic Stress In Vitro Dependent on Copolymer Size, Composition, and Architecture. *Biomacromolecules.* 2017;18(7):2090–2101. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b00419.