

На правах рукописи

ЖУКОВА ЕКАТЕРИНА ЕВГЕНЬЕВНА

**Антимикробное полимерное покрытие
для сосудистых катетеров**

05.17.06

Технология и переработка полимеров и композитов

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

МОСКВА 2013

Работа выполнена в Учебно-научном центре «Биоматериалы» Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева.

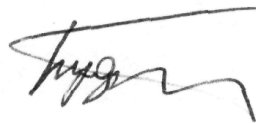
| | |
|------------------------------|---|
| Научный руководитель | Доктор химических наук, профессор Штильман Михаил Исаакович, руководитель УНЦ «Биоматериалы» Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева. |
| Официальные оппоненты | Доктор технических наук, профессор Лотменцев Юрий Михайлович, профессор кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева. Доктор технических наук, профессор Крашенинникова Ирина Геннадьевна, профессор кафедры технологий продуктов питания и экспертизы товаров Московского государственного университета технологий и управления имени К. Г. Разумовского. |
| Ведущая организация | Московский государственный университет тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова. |

Защита состоится «___» _____ 2013 г. в ___ час. ___ мин. на заседании Диссертационного совета Д 212.204.01, созданного на базе Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева, по адресу: 125047 Москва, Миусская пл., д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева»

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 212.204.01



Будницкий Ю. М.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время большое внимание привлекают новые высокоэффективные материалы, предназначенные для использования в медицинской практике. К их числу относятся материалы для медицинских изделий, обладающих антимикробной активностью, среди которых значительную часть занимают катетеры, используемые для доступа к крупным кровеносным сосудам. Это обосновано существенно возрастающим риском инфицирования пациента при катетеризации кровеносного русла вследствие прямого доступа бактерий в сосуд по катетеру из вне.

С ежегодным ростом катетеризаций крупных кровеносных сосудов растет и число тяжелых осложнений, значительную долю которых составляют катетер-ассоциированные инфекции кровотока. Эта патология ведет не только к увеличению сроков пребывания больных в стационаре и, следовательно, повышению затрат на лечение, но и к возрастанию смертности, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии.

Создание катетеров, полимерный материал которых способен препятствовать миграции микроорганизмов, является современным подходом в профилактике катетер-ассоциированных инфекций кровотока. Однако, несмотря на то, что за последние годы предложен целый ряд приемов получения таких материалов, практическое применение результатов проведенных исследований ограничено. В частности, это связано с технологическими параметрами процесса изготовления катетеров и специфическими свойствами антимикробных агентов, которые ограничивают спектр способов модификации полимерного материала и делают предпочтительным нанесение на катетеры покрытия, обладающего антимикробной активностью.

Цель работы: разработка покрытия, содержащего антимикробный препарат (хлоргексидин), для получения катетеров с улучшенными медико-техническими свойствами. Реализация результатов исследования в производственных условиях.

Задачи исследования:

- определение динамики выделения хлоргексидина из блоксополиуретана (далее полиуретана);
- установление влияния различных факторов на структуру и молекулярную подвижность полиуретана, содержащего хлоргексидин;
- оценка биоцидного действия хлоргексидина, введенного в полиуретан;
- выбор оптимальной композиции «полиуретан – хлоргексидин» для использования ее в качестве покрытия;
- разработка метода нанесения покрытия на поверхность катетера;
- оценка биосовместимости материала покрытия;
- разработка технологической схемы процесса изготовления катетера с антимикробными свойствами.

Научная новизна:

- исследованы свойства нового антимикробного покрытия для катетеров на основе полиуретана, содержащего хлоргексидин; изучена стойкость покрытия к механическим воздействиям, действию озона, прогреву во влажной среде;
- показано, что связывание хлоргексидина с матрицей на основе сегментированного полиуретана реализуется на двух уровнях – с большим и меньшим сорбционным взаимодействием;
- установлены зависимости выделившегося хлоргексидина от его исходного количества в покрытии и толщины покрытия, рассчитаны коэффициенты диффузии;
- исследовано биоцидное действие композиции «полиуретан – хлоргексидин» на золотистый и эпидермальный стафилококки;

Практическая значимость. Разработана технология производства полиуретановых катетеров с антимикробным покрытием. Разработанное покрытие позволило улучшить медико-технические свойства катетера и снизить риски возникновения катетер-ассоциированных инфекций кровотока. Предложенная технология получения катетеров с новым антимикробным

покрытием внедрена в производство ЗАО «МедСил», что подтверждается актом о внедрении.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в изучении динамики выделения хлоргексидина из полиуретана, свойств покрытия и внедрении процесса получения катетеров с антимикробным покрытием в производство.

Апробация работы. Результаты работы были доложены на Второй всероссийской научно-технической конференции «Каучук и резина - 2010» (2010), на Российско-греческом симпозиуме с международным участием «Биоматериалы и нанобиоматериалы» (2011).

Публикации. Полученные результаты опубликованы в 3 статьях и 2 тезисах докладов. По результатам работы получен патент РФ.

Объем и структура диссертации.

Представленная диссертация изложена на 105 страницах и включает введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературных источников и содержит 40 рисунков и 12 таблиц, 143 библиографические ссылки.

2. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2.1. Выбор метода получения целевого изделия

Для получения целевого изделия – катетера, обладающего антимикробной активностью, использован подход, заключающийся в нанесении на поверхность катетера покрытия, содержащего включенный биоцид.

Как было показано в обзоре литературы, этот метод обладает значительными преимуществами по сравнению с импрегнированием, введением биоцида в массу катетера перед формованием, химической прививкой.

Среди таких преимуществ можно отметить сохранение формы катетера при нанесении на него покрытия, отсутствие вероятности термического разрушения биоцида при экструзии трубчатой части катетера и сложности синтеза пролонгированных форм биоцида. Кроме того, использованный в

работе метод позволил достаточно легко реализовать его при промышленном производстве катетеров, обладающих антимикробной активностью.

В данном случае использовавшийся подход реализован путем нанесения на полиуретановый (ПУ) катетер покрытия на основе ПУ, содержащего антисептик хлоргексидин (ХГ).

В качестве материала покрытия в работе использован промышленный образец блоксополиуретана (сегментированного ПУ) марки Elastollan 1154 D, выпускаемого фирмой BASF (Германия). В качестве антисептика использован хлоргексидин – 1,6-ди-(пара-хлорфенилгуанидо)-гексан (ХГ), обладающий широким спектром антимикробной активности и допущенный для применения в медицине.

Данный метод позволил обеспечить введение требуемого количества биоцида и, что немаловажно, сохранить внешние качества изделия, в частности гладкость поверхности.

2.2. Исследование сорбционных и диффузионных характеристик ХГ, введенного в ПУ пленки

Известно, что на антимикробную активность изделий, содержащих биоцид, существенное влияние оказывает количество введенного антимикробного препарата и динамика его выделения в окружающую среду.

Свойства ПУ с введенным в него ХГ исследованы на модельных пленках толщиной 35, 70 и 115 мкм с содержанием антисептика 0,25; 0,63; 1,25; 2,5 и 5 %. Пленки были получены поливом из раствора ПУ в ТГФ, содержащего ХГ.

Выделение ХГ из ПУ пленок изучали с помощью УФ спектроскопии. Фрагменты пленок выдерживали в дистиллированной воде при 37 °С. Концентрацию ХГ вычисляли по оптической плотности раствора при длине волны 232 нм. Измерения проводили на спектрофотометре SPECORD UV-VIS.

Установлено, что количество выделившегося ХГ для всех исследуемых толщин зависит от исходной вводимой концентрации в пленке и заметно ниже ее (рис. 1 - 2).

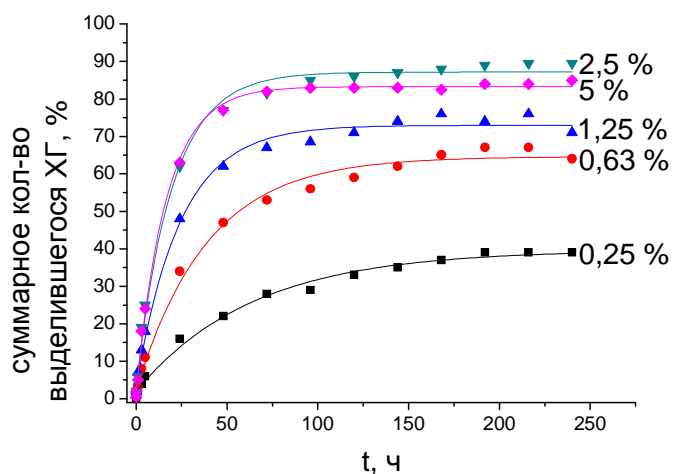


Рис. 1. Динамика выделения ХГ из ПУ пленок с разным содержанием ХГ толщиной 115 мкм. Цифрами обозначены введенные концентрации биоцида (масс %)

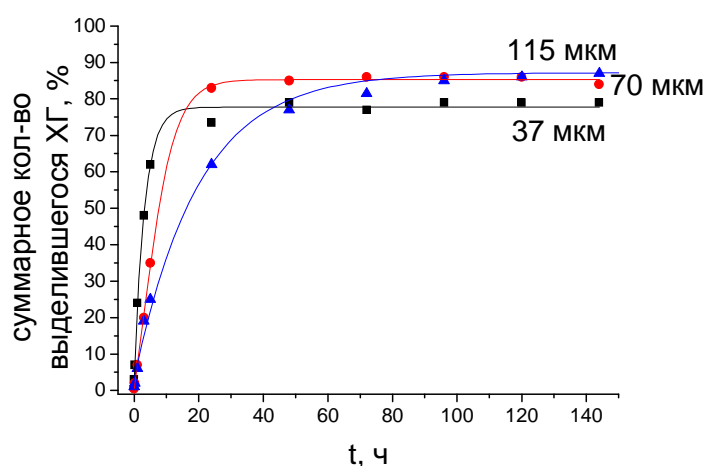


Рис. 2. Динамика выделения ХГ из пленок ПУ различной толщины, содержащих 2,5 % ХГ

Таким образом, только определенная часть ХГ способна в данном случае выходить в окружающую среду, т.е. представляет подвижную фракцию молекул ХГ. Другая, оставшаяся в полимере фракция ХГ, по-видимому, иммобилизована достаточно прочно и не участвует в процессе десорбции.

Возможно, наблюдаемое явление связано с гетерофазной структурой сегментированного ПУ, как известно, имеющего в структуре макромолекул два типа блоков – «гибкого», хаотично упаковывающегося блока полиэтиленоксида, и «жесткого» блока, обогащенного ароматическими остатками диизоцианата и межмолекулярными водородными связями. Можно предположить, что молекулы ХГ, удерживаются в областях пленки, образованных более упорядоченными «жесткими» блоками.

Кроме того, возможно, определенное влияние оказывают диффузионные особенности формирования пленки на подложке. На это указывает различие в

количестве выделившегося ХГ из пленок разной толщины, когда количество иммобилизованного биоцида увеличивается с её уменьшением (рис. 2).

Этот вывод подтверждает расчет констант сорбции Генри для пленок различной толщины (табл. 1).

Таблица 1

Константы сорбции (k_H) ХГ в ПУ пленках

| Толщина образца, l , мкм | Константа Генри, k_H |
|-------------------------------|---------------------------|
| 37 | 0,1853 |
| 70 | 0,1373 |
| 115 | 0,0959 |

Вероятно, это связано с известным явлением большей упорядоченности слоя пленки, прилегающего к поверхности подложки, который у более тонких пленок составляет большую долю.

Таким образом, обнаружены две формы ХГ, одна из которых в исследуемых условиях принимает участие в диффузии и, тем самым, ответственна за антимикробный эффект, и вторая, не участвующая в диффузионном переносе и не вносящая вклада в антимикробное действие.

Для свободно диффундирующей части молекул ХГ были рассчитаны коэффициенты диффузии (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты диффузии ХГ из ПУ пленок

| Содержание ХГ, % | Коэффициенты диффузии ХГ из ПУ пленок, $\text{см}^2/\text{с}$ | | |
|---------------------|--|-----------|-----------|
| | 37 мкм | 70 мкм | 115 мкм |
| 0,25 | 4,998E-11 | 2,413E-11 | 4,823E-11 |
| 0,63 | 5,785E-11 | 5,898E-11 | 8,339E-11 |
| 1,25 | 9,351E-11 | 9,620E-11 | 1,365E-10 |
| 2,50 | 9,921E-11 | 1,166E-10 | 1,647E-10 |
| 5,00 | 1,498E-10 | 1,583E-10 | 1,943E-10 |

Полученные данные по сорбции и диффузии ХГ в ПУ пленках позволили полагать, что начиная с определенной концентрации ХГ в пленке (а именно 2 – 2,5 %) дальнейшее ее увеличение не эффективно, т.к. антимикробное действие преимущественно оказывает его свободная форма.

2.3. Исследование влияния различных факторов на структуру и молекулярную подвижность ПУ с введенным ХГ

2.3.1. Влияния концентрации введенного ХГ на структуру и молекулярную подвижность ПУ

Введение в полимер добавок вызывает изменение свойств материала, что обусловлено влиянием наполнителя на структуру полимера. В свою очередь, это может изменять эксплуатационные свойства изделия.

Исследование структуры ПУ пленок осуществляли методом спинового зонда, введенного в систему на стадии формования пленок (толщиной 37 мкм). В качестве парамагнитного зонда использовали радикал 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил. Регистрацию спектров ЭПР осуществляли на спектрометре ЭПР-В.

Выявлено, что увеличение содержания ХГ в ПУ сопровождается ростом времени корреляции (рис. 3), т.е. снижением сегментальной подвижности (τ) ПУ и соответственно уплотнением структуры.

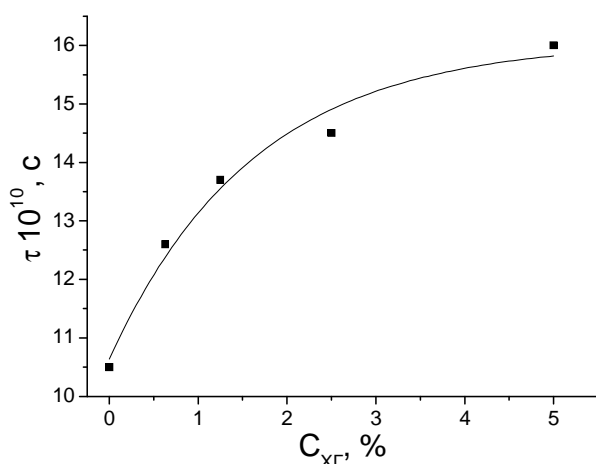


Рис. 3. Влияние концентрации ХГ ($C_{ХГ}$) на сегментальную подвижность ПУ

Этот эффект можно объяснить взаимодействием ХГ (его NH-групп) с карбонильными группами «жесткой фазы» ПУ с образованием дополнительных водородных связей при межцепном взаимодействии, а также с кислородом простых эфирных групп «мягкой» фазы ПУ.

2.3.2. Исследование влияние механических воздействий на молекулярную динамику ПУ

Медицинские изделия на основе ПУ в процессе их использования часто подвергаются механическим воздействиям - растяжению, сжатию, изгибу, вследствие чего может происходить изменение молекулярной подвижности полимерных цепей, которая влияет на диффузионные параметры ХГ в ПУ. В связи с этим, представлял интерес анализ влияния механических воздействий на структуру ПУ, содержащего введенный ХГ.

Для изучения механических воздействий на структуру ПУ образцы пленок толщиной 37 мкм ориентировали до определенной степени вытяжки (λ), после чего осуществлялось ЭПР исследование образцов.

Установлено, что растягивающие напряжения приводят к увеличению молекулярной подвижности при небольших деформациях (до 40 %) в изотропных (неориентированных) образцах, при больших деформациях (выше 40 %) наблюдается снижение молекулярной подвижности. Деформация образцов, вытянутых в 2 и 4, раза сопровождается ростом времени корреляции во всем диапазоне деформаций. Причем с ростом величины степени предварительной вытяжки молекулярная подвижность уменьшается (рис. 4).

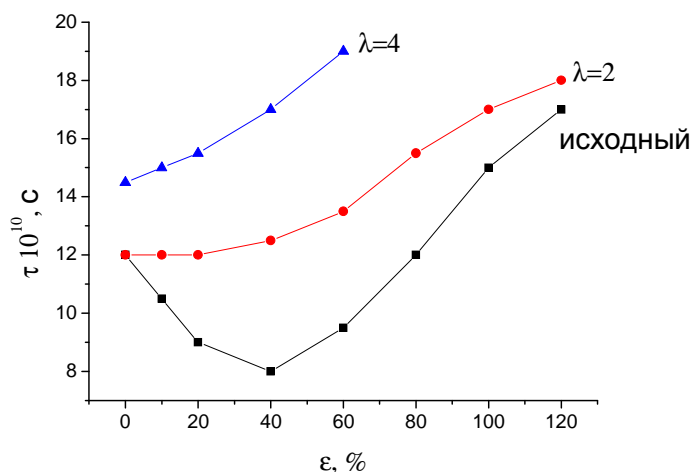


Рис. 4. Зависимости времени корреляции вращения зонда (τ) от степени деформации (ϵ) для ПУ с 0,63 % ХГ, подвергнутых предварительной вытяжке (λ)

Определено, что зависимость коэффициента диффузии от степени деформации имеет сложную зависимость и соответствует результатам определения времени корреляции. А именно, наблюдался максимум, соответствующий 40 %-ой деформации, и это также косвенно подтверждает вывод об изменении плотности упаковки при растяжении полимера.

Выявлено, что механические нагрузки уменьшают количество выделяющегося ХГ и время его выделения.

2.3.3. Исследование влияния озона

При эксплуатации катетера неизбежен его контакт с озоном, который образуется при работе мощных электрических приборов, обеспечивающих жизнедеятельность пациентов в стационаре, кроме того, используется в некоторых случаях при стерилизации изделий.

Для изучения влияния озона на структуру пленок фрагменты пленок были предварительно вытянуты (степень вытяжки составила 2,5) и подвергнуты окислению. Процесс окисления осуществляли для образцов в свободном и нагруженном состоянии (т.е. при растяжении) озонно-кислородной смесью с концентрацией озона $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Затем осуществлялось ЭПР исследование.

Установлено, что при озонном воздействии до 2 часов вне зависимости от состояния образца (свободное или нагруженное) сегментальная подвижность макромолекул ПУ снижается за счет накопления в полимере кислородсодержащих групп, усиливающих межмолекулярное взаимодействие.

При дальнейшем окислении для деформированного образца наблюдалось увеличение сегментальной подвижности, т.е. снижение межцепного взаимодействия, возможно связанного с деструкцией полимера.

Кроме того показано, что после озонирования в течение 2 ч (когда время корреляции значительно возрастало) механические характеристики пленок (модуль упругости и модуль высокоэластической деформации) несколько увеличиваются. При этом концентрация ХГ как в исходных, так и в озонированных образцах практически не влияет на них, т.е. его взаимодействие с полимерными группами существенно слабее, чем влияние окислительного агента – озона.

Также выявлено, что при озонировании образцов коэффициент диффузии ХГ в ПУ снижается. Это также подтверждает, что молекулы ПУ приобретают дополнительную жесткость, поскольку данный диффузионный параметр ХГ определяется преимущественно сегментальной подвижностью полимера.

Установлено, что воздействие озона на ПУ с ХГ снижает количество выделяющегося ХГ в окружающую среду.

2.3.4. Исследование влияния прогрева в водной среде на структуру ПУ с ХГ

Часто медицинские изделия подвергаются предстерилизационной обработке, где на них одновременно действуют несколько внешних факторов, в том числе вода и температура.

Для изучения влияния выдержки в горячей воде на структуру модифицированного ПУ фрагменты пленок были выдержаны в воде при температуре 44 и 60 °С в течение 3,5 ч, после чего осуществлялось ЭПР исследование образцов.

Установлено, что температурное воздействие в воде приводит к снижению сегментальной подвижности, по-видимому, вызванной доориентацией цепей полимера.

2.3. Исследование биоцидной активности

2.3.1. Исследование влияния концентрации ХГ в ПУ на биоцидную активность

Задачей данного исследования явилось выявление биоцидной активности образцов в отношении основных возбудителей катетер-ассоциированных инфекций кровотока.

Для оценки влияния ПУ с ХГ на бактерии использовали модифицированный метод Kirby-Bauer и тест-штаммы *St. aureus* (золотистого стафилококка) и смешанной культуры, состоящей из *St. epidermidis* (эпидермального стафилококка) и *Bac. cereus* (грамположительной споровой палочки). Посевная доза бактерий составляла 10^6 КОЕ/мл. Исследование проводили в чашках Петри на плотной питательной среде Agar Mueller-Hinton.

Для выявления продолжительности антибактериальной активности образцы, вокруг которых имелись зоны задержки роста, ежедневно переносились в свежезасеянные чашки до полного отсутствия зон подавления роста микроорганизмов.

Определено, что все исследуемые образцы обладают биоцидной активностью. С ростом концентрации ХГ ($C_{ХГ}$) в ПУ увеличивается активность образцов (проявляющаяся в размере зон подавления (Z)) (рис. 5) и длительность антимикробного эффекта (проявляющейся во времени, в течение которого поверхность полимера сохраняет чистоту относительно микробной колонизации) (рис. 6).

При этом стоит отметить, что на фоне общей тенденции увеличения периода антимикробного эффекта с ростом концентрации ХГ в ПУ, существуют области концентраций, изменения в пределах которых не влияют на длительность действия образцов (рис. 6). Так, в случае золотистого стафилококка наиболее длительный период антимикробного действия достигается при максимальной (из исследуемых) концентрации ХГ в образце – при 5 % и составляет 15 суток, в то время как для смешанной культуры – при

2,5 % и составляет 9 суток, и дальнейшее увеличение концентрации с 2,5 до 5 % не дает вклада в длительность антимикробного действия.

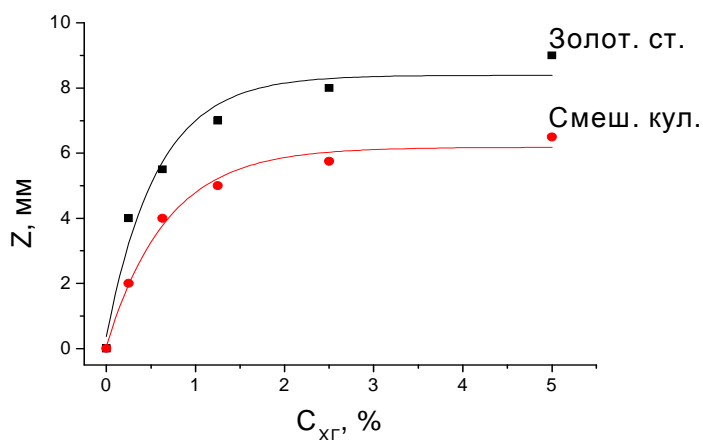


Рис. 5. Зависимость размера зоны подавления (Z) от концентрации ХГ (C_{ХГ}) в исходном образце ПУ пленки (учет через 24 ч)

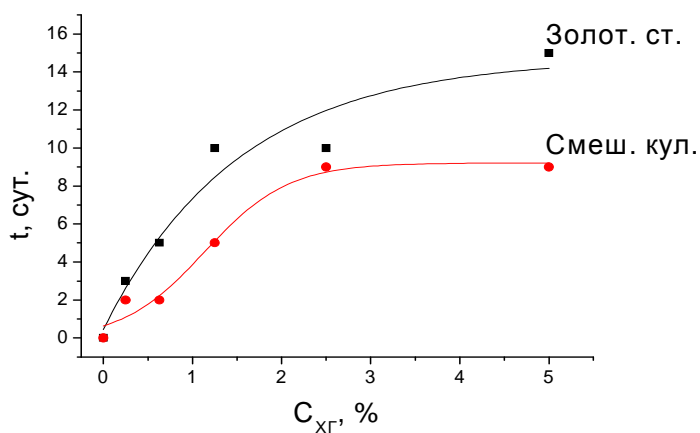


Рис. 6. Зависимость продолжительности АМ эффекта от концентрации ХГ (C_{ХГ}) в исходном образце ПУ пленки

Поэтому с точки зрения эффективного расходования препарата в дальнейшем для получения покрытия были использованы составы, в которых содержится 2,5% ХГ от массы ПУ.

2.3.2. Микробиологические исследования катетеров с антимикробным покрытием

В ходе работы над композицией для покрытия и технологией его нанесения получены образцы катетеров с покрытием толщиной от 20 до 50 мкм.

Как и ожидалось, наиболее длительный антимикробный эффект был получен у катетеров с наибольшей толщиной покрытия – 50 мкм (см. п. 2.2). Они были устойчивы к микробному загрязнению в течение 10 суток (рис. 7).

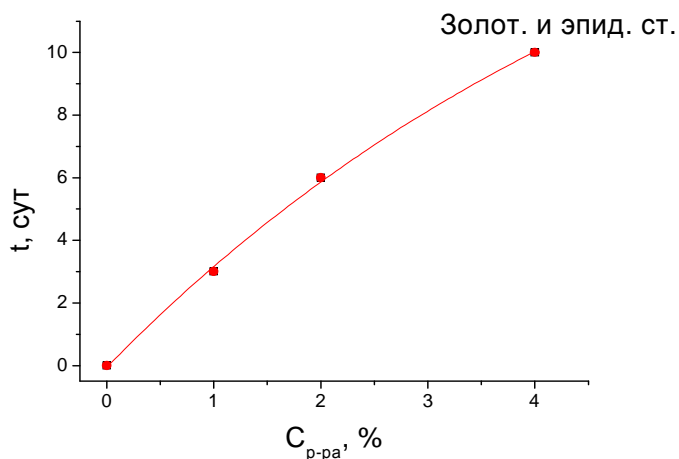


Рис. 7. Зависимость продолжительности антимикробного эффекта покрытия от концентрации раствора ($C_{p-ра}$), использованного для обработки катетера

2.4. Разработка композиции покрытия и технологии его нанесения

Результаты предыдущих испытаний показали, что оптимальная концентрация ХГ в покрытии составляет 2,5 % и более длительный эффект проявляют образцы большей толщины. Задачей данного этапа явился подбор концентрации ПУ в ТГФ, подходящей для получения качественного покрытия катетера при однократном нанесении.

Определено, что среди рассматриваемых одно-, двух-, четырех- и пятипроцентного растворов ПУ в ТГФ, оптимальным является 4-хпроцентный. Эта концентрация раствора позволяет наносить его один раз, создавая гладкое равномерное покрытие толщиной 45 – 50 мкм. Растворы с меньшими концентрациями создают также гладкие и равномерные покрытия, но меньшей толщины. Нанесение растворов с концентрацией выше 4-х процентов приводит к короблению изделия.

Разработана технология нанесения покрытия, которая включает в себя следующие стадии:

1. Приготовление 4^х % раствора ПУ, содержащего 2,5 % ХГ от массы ПУ.

В связи с плохой растворимостью ХГ в ТГФ, 4^х % раствор ПУ с ХГ получают из 2^х % раствора путем испарения растворителя. Для этого ПУ марки Ellastolan 1154 D растворяют в ТГФ. Параллельно осуществляется растворение ХГ в ТГФ.

Количества всех компонентов берутся в следующем массовом соотношении: 10 частей ПУ и 225 частей ТГФ; 0,255 частей ХГ и 225 частей ТГФ.

Растворы смешивают. Из полученного 2^х % раствора удаляют 50 % растворителя (определение визуальное).

2. Фильтрация раствора.

Для удаления возможных примесей перед нанесением раствора на катетер его фильтруют. В качестве фильтра используется капроновая ткань.

3. Нанесение раствора на катетер.

Раствор наносят на катетер путем погружения катетера в раствор.

4. Сушка катетера.

После погружения катетера в раствор, катетер сушат при комнатной температуре под вытяжным устройством в течение 3 – 8 мин для удаления основного количества ТГФ. Затем катетеры сушатся в течение 4 – 6 дней при комнатной температуре до полного удаления растворителя.

2.5. Исследование биосовместимости материала покрытия

На катетере с антимикробным покрытием проведены санитарно-химические и токсикологические испытания.

Изучение токсичности изделия проводили в подостром токсикологическом эксперименте на беспородных белых крысах-самцах.

Гемолитическую активность водного экстракта катетера с антимикробным покрытием изучали «in vitro» на изолированных эритроцитах кролика.

На протяжении всего периода наблюдения не было отмечено гибели подопытных животных, изменения их внешнего вида, поведения, аппетита, двигательной активности по сравнению с контрольной группой животных.

Результаты токсикологического исследования катетеров с покрытием,
содержащим ХГ

| Критерий | Результат |
|--|---|
| интоксикация | нет |
| гемолитическое действие | нет |
| местнораздражающее действие на кожу и слизистые оболочки | нет |
| индекс токсичности | 88,4 % (при допустимом значении критерия 70 – 120 %) |

3. ВЫВОДЫ

1. Разработана композиция с оптимальными характеристиками на основе сегментированного полиуретана и хлоргексидина для нанесения на поверхность катетеров, предназначенных для катетеризации крупных сосудов.

2. Исследованием динамики выделения биоцида из модельных пленок сегментированного полиуретана показано, что хлоргексидин, введенный в покрытие, содержится там в двух формах – выделяющейся в соответствии с законом диффузии и более прочно иммобилизованной, не оказывающей заметного биоцидного действия.

3. Изучением влияния внешних воздействий на структуру полимера методом спинового зонда показано, что значительное увеличение растяжения пленок, воздействие на пленки озона, температурное воздействие приводят к снижению подвижности макромолекулярных цепей, что может влиять на скорость выхода биоцида.

4. Исследованием антимикробной активности модельных пленок и сегментов катетеров с антимикробным покрытием в отношении золотистого и эпидермального стафилококков выявлены оптимальные значения количества введенного в материал биоцида и толщины нанесенного покрытия.

5. Определены стадии и выявлены оптимальные параметры технологического процесса нанесения на катетеры покрытия, содержащего биоцид. Выпущена опытная партия катетеров с биоцидным покрытием.

Труды, опубликованные по теме диссертации

1. Жукова Е.Е., Штильман М.И., Иорданский А.Л. Полиуретановые пленки с антимикробными свойствами, предназначенные для создания покрытий, предупреждающих катетер-ассоциированные инфекции кровотока. // Пластические массы. 2011. № 10. С. 57-60.
2. Карпова С.Г., Попов А.А., Жукова Е.Е., Штильман М.И., Иорданский А.Л. Влияние озона и механических воздействий на молекулярную подвижность и диффузию в сегментированном полиэфируретане // Пластические массы. 2011. № 12. С. 23-27.
3. Жукова Е.Е., Иорданский А.Л., Бибер Б.Л., Горшков А.В., Штильман М.И. Антимикробная активность полиуретановых пленок, содержащих антисептик. // Все материалы. Энциклопедический справочник, 2011. № 11. с. 31-35.
4. Iordanskii A.L., Bonartsev A.P., Rogovina S.Z., Karpova A.G., Shtilman M.I., Zhukova E.E. Transport in biodegradable composites based on polyhydroxyalkanoates: From barrier materials to microparticles for drug delivery. // "Biomaterials and Bionanomaterials: Recent Advances and Safety – Toxicological Issue" (2nd Russian-Hellenic Symposium with International Participation and Young Scientist's School).– Crete - Greece, Heraklion, 2011.– P 28.
5. Жукова Е.Е., Бибер Б.Л., Горшков А.В., Иорданский А.Л., Штильман М.И. Исследования в области создания биологически активных полимерных изделий на основе термоэластопластов. // Тезисы докладов. Вторая всероссийская научно-техническая конференция «Каучук и резина - 2010».– 2010.– с. 400-402.
6. Жукова Е.Е., Бибер Б.Л., Горшков А.В., Штильман М.И. Полиуретановый катетер с антимикробным покрытием, способ получения антимикробного покрытия на полиуретановых изделиях и способ изготовления полиуретановых катетеров с антимикробным покрытием. Пат. РФ 2457001, 27.07.2012; Б.И. 2012, № 21.

Автор выражает искреннюю благодарность доктору химических наук, профессору Иорданскому Алексею Леонидовичу за помощь в обработке и обсуждении экспериментальных результатов по выделению ХГ из ПУ.