

*Савостьянова Татьяна Алексеевна, студент 4 курс, Факультет
естественных наук*

Новосибирский государственный университет, Россия, г. Новосибирск

КОНТРОЛИРУЕМЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ 3D-СКАФФОЛДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОСПИННИНГА

Аннотация: В статье рассматривается получение биосовместимых полимерных 3D-скаффолдов с помощью технологии электроспиннинга и их применение в качестве систем для контролируемой доставки различных биоактивных агентов. Приводится подробная характеристика технологии электроспиннинга. Обсуждается влияние параметров процесса электроспиннинга на свойства получаемых материалов. Подробно описываются методы модификации полимерных 3D-скаффолдов биологически активными молекулами. Рассматриваются возможные биомедицинские приложения биосовместимых полимерных платформ и их перспективность в качестве материалов для области контролируемой доставки биоактивных агентов и регенеративной медицины.

Ключевые слова: электроспиннинг, полимерные 3D-скаффолды, системы для контролируемой доставки, программируемое высвобождение препаратов.

Abstract: The article discusses the production of biocompatible polymer 3D scaffolds using electrospinning technology and their application as systems for the controlled delivery of various bioactive agents. A detailed description of the electrospinning technology is given. The influence of the parameters of the electrospinning process on the properties of the materials obtained is discussed. Methods for modifying polymer 3D scaffolds with biologically active molecules are

described in detail. Possible biomedical applications of biocompatible polymer platforms and their potential as materials for controlled delivery of bioactive agents and regenerative medicine are considered.

Keywords: electrospinning, polymer 3D-scaffolds, controlled delivery systems, programmed drug release.

В современной терапии делается упор на повышение реализации терапевтического потенциала различных биоактивных агентов от низкомолекулярных препаратов до факторов роста, энзимов и нуклеиновых кислот. Существенным потенциалом в достижении этого обладают разработки в области нанотехнологий, целью которых является создание контролируемых систем доставки для улучшения фармакодинамических свойств препаратов, предотвращения их побочных эффектов, усиления терапевтической эффективности.

За последнее десятилетие успешной методикой наноструктурирования стал синтез полимерных волоконных матриц методом электроспиннинга (ЭС). Важными характеристиками электроспиннинга являются универсальность и масштабируемость процесса, возможность контроля параметров и инкапсуляции в получаемые материалы различных типов активных веществ [1]. Изготовленные материалы обладают рядом преимуществ для биомедицинского применения, включая сходство с внеклеточным матриксом, высокое отношение площади поверхности к объему, механическую гибкость [2]. Другим направлением наноструктурирования является включение терапевтических агентов в коллоидные наночастицы, получившие широкое признание благодаря возможности обеспечивать контроль фармакокинетического профиля загруженного препарата, а также оптимизации таргетности доставки и улучшения клеточного поглощения.

Физические аспекты электроспиннинга

Электроспиннинг представляет собой технологию получения трехмерных материалов с волокнистой внутренней структурой из ультратонких нитей

полимера, образующихся при действии на раствор полимера электрического поля. Первое устройство для распыления жидкостей под действием электрического поля было запатентовано в 1902-3 гг. Исследования 1940-60-х гг. были направлены в основном на получение частиц/волокон однородного размера, понимание и оптимизацию параметров оборудования. Начиная с 1990 гг. метод электроспиннинга стал широко использоваться научными коллективами; с тех пор было проведено множество исследований по применению частиц и волокон, получаемых с помощью данной технологии [3].

Установка для электроспиннинга (рис.1) состоит из источника высокого напряжения (для заряда раствора полимера), заземленного коллектора и шприцевого насоса (для подачи раствора полимера) с тонкой затупленной иглой-капилляром. Когда под действием внешнего напряжения на конце капилляра на границе раздела фаз воздух-раствор полимера накапливается достаточный отталкивающий заряд и сила отталкивания становится равна поверхностному натяжению, поверхность раствора начинает формировать конус Тейлора. При дальнейшем увеличении напряжения поверхность капли становится выпуклой - достигается V_c (критическое напряжение).

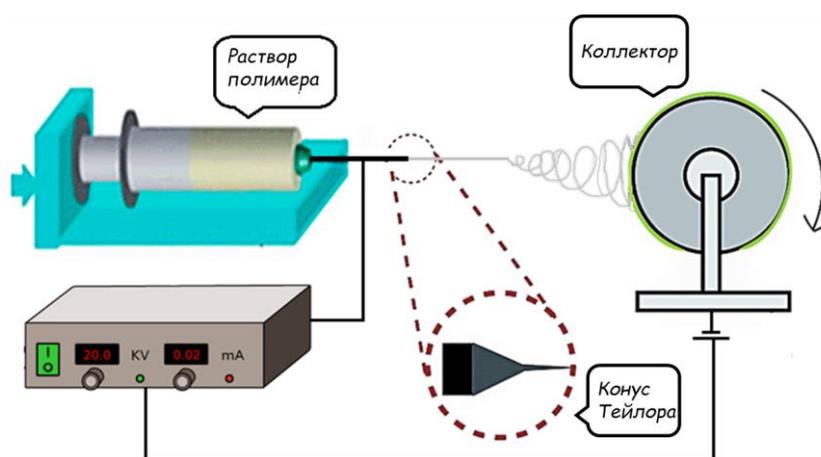


Рис.1. Установка для электроспиннинга

При дальнейшем увеличении прикладываемого напряжения сила отталкивания преодолевает поверхностное натяжение. Это приводит к образованию струи жидкости из конуса Тейлора. Если раствор не обладает

достаточным когезионным притяжением, струи разрушаются, а образующиеся капли распыляются на коллектор (электрораспыление). При прохождении через воздух от конца капилляра к корпусу коллектора струи с высокой вязкостью, растворитель испаряется и на коллектор осаждается твердое волокно полимера.

Технология электроспиннинга отличается высокой воспроизводимостью и легко масштабируема. В ходе многочисленных исследований было изучено влияние параметров растворов и условий их обработки на характеристики волокон, включая диаметр, пористость и однородность [4 – 11]. Несмотря на то, что наблюдения, полученные определенной группой исследователей, не являются в полной мере универсальными, и модификация параметра для одного полимера может привести к противоположному результату для другого, были обнаружены общие тенденции во влиянии на свойства получаемых волокон конкретных параметров и их паттернов.

Основным фактором, определяющим морфологию волокон, является величина приложенного **напряжения**. В слабом электрическом поле на конце капилляра образуется подвесная капля, а затем на ее поверхности образуется конус Тейлора. При постепенном увеличении прикладываемого напряжения, размер капли уменьшается до тех пор, пока на конце капилляра не образуется только конус. При дальнейшем увеличении напряжения формирование волокна начинается внутри капилляра без образования видимого конуса Тейлора. Волокно, формируемое в последнем случае получается деформированным из-за наличия на его протяжении сгустков («бусин на нитке») [4]. Таким образом, напряженность поля влияет на размер волокна (диаметр), а также его форму.

Скорость подачи полимера также непосредственно влияет на размер и форму волокон, а кроме того, пористость получаемых материалов. Megelski и соавт. продемонстрировали увеличение диаметра волокон и размера пор в зависимости от скорости подачи раствора. При очень высокой скорости из-за недостаточного испарения растворителя наблюдаются дефекты в форме «бусин» либо «лентообразных» структур [5].

Из характеристик раствора полимера наиболее существенное влияние оказывает его **концентрация**. Fong и соавт. проанализировали влияние концентрации на морфологические дефекты нановолокон, полученных из растворов полиэтиленоксида. С уменьшением концентрации раствора наблюдалось увеличение диаметров «бусин». При постепенном увеличении концентрации форма «бусин» изменялась от сферической к веретеновидной, что приводило к образованию волокон с уменьшенными морфологическими дефектами [7]. Растворы с низкой концентрацией полимера и высоким поверхностным натяжением образуют капли, поскольку вязкоупругие силы не могут преодолеть отталкивающие силы заряда, что приводит к разбиванию струи раствора полимера на капли (электрораспыление). При более высоких концентрациях вязкоупругие силы достаточны для предотвращения фрагментации, что приводит к образованию гладких волокон [8].

При выборе концентрации раствора для электроспиннинга необходимо принимать во внимание **вязкость** и **поверхностное натяжение**. Гладкие непрерывные волокна могут быть получены при оптимальной вязкости. Растворы с низкой вязкостью не способны формировать струи (вместо непрерывных струй образуются капли), в то время как растворы с высокой вязкостью требуют более высокого напряжения, что затрудняет работу. Поверхностное натяжение представляет собой меру сил сцепления между молекулами и зависит от выбранных полимера и растворителя(ей). Yang и соавт. пришли к выводу, что при более низком поверхностном натяжении при одновременной высокой вязкости формируются наиболее гладкие волокна. Они предложили использовать систему с несколькими растворителями для получения оптимальных параметров поверхностного натяжения и вязкости для улучшения свойств получаемых материалов [9].

Молекулярная масса полимера влияет на вязкость раствора, а следовательно, также определяет морфологию волокна. Так, при снижении молекулярной массы поливинилового спирта (ПВС) при сохранении других параметров ЭС образуются гранулоподобные структуры. В то же время

использование ПВС с более высокой ММ приводит к образованию гладких волокон; при дальнейшем увеличении молекулярной массы формируются лентоподобные структуры [10]. Исследование растворов полипропилена с различной молекулярной массой продемонстрировало прямую корреляцию значений ММ и диаметра волокон. Растворы полимеров с высокой ММ обладают большей вязкостью и создают трудности для получения тонкого волокна [11].

Проводимость и плотность поверхностного заряда раствора сказываются на морфологии волокон по следующим причинам. Высокопроводящий раствор подвергается более сильному растягивающему усилию в электрическом поле по сравнению с менее проводящим, что делает первый раствор предпочтительным для ЭС. Увеличение проводимости раствора вызывает существенное уменьшение диаметра волокон. Исследование раствора ПВС показало, что добавление небольшого количества NaCl сильно повышает проводимость раствора и уменьшает диаметр волокна [12].

Пористость волокон зависит от скорости испарения растворителя, которая, в свою очередь, определяется его **летучестью**. Недостаточно высушенные волокна могут склеиваться в воздухе и после прикрепления к коллектору либо образовывать лентообразные структуры.

Технологии электроспиннинга

Различные типы (они же модификации) процесса электроспиннинга выделяются на основе конфигурации капилляра, через который осуществляется подача раствора полимера. Наиболее простой является конфигурация **с одним соплом**, при которой заряженный раствор протекает через один капилляр. Такая модель используется для изготовления полимерных волокон как по отдельности [7; 8], так и в комбинации растворителей [9]. Элетроспиннинг полимерных смесей в одном и том же растворителе является первой и наиболее распространенной модификацией процесса.

Если полимер(ы) не смешиваются с выбранным растворителем или не удастся получить гомогенный раствор из нескольких полимеров, то применяют конфигурацию сопла типа **«side by side»**. При данном типе конфигурации два

раствора проходят через расположенные рядом отдельные капилляры, соприкасаясь, таким образом, только при достижении конца капилляра. Образуется общий конус Тейлора, который формирует струю с неоднородной смесью обоих растворов полимеров. Технология «side by side» позволяет получать волокна, содержащие два разных материала в зависимости от стороны. Конечная морфология волокон обладает свойствами двух разных полимеров и допускает несколько модификаций после формирования [13].

Еще одна технология ЭС, представленная относительно недавно, – **коаксиальный** электроспиннинг. Два различных раствора подаются через два отдельных капилляра, причем меньший по диаметру капилляр находится внутри большего. При применении такой конфигурации можно заключать волокно одного полимера в волокно из другого с формированием конечной морфологии «ядро-оболочка». Данная методика получила широкое распространение в тканевой инженерии благодаря достижению устойчивой, локальной и эффективной доставки различных типов биологически активных молекул к клеткам [14 – 16]. Были получены коаксиальные волокна, ядро которых нагружено различными нестероидными противовоспалительными препаратами (флурбипрофена аксетил [17]) и антибиотиками (ципрофлоксацин, левофлоксацин, гидрохлорид тетрациклина [18]). В другом исследовании была осуществлена попытка инкапсуляции живых клеток в полидиметилсилоксановое волокно. Это был первый эксперимент подобного рода, и авторы отметили необходимость дальнейшего совершенствования технологии «клеточного» электроспиннинга [19].

Многоструйный электроспиннинг на основе нескольких капилляров является еще одной модификацией сопла, которая может увеличить пропускную способность и облегчить масштабирование. Такая модификация увеличивает толщину и площадь получаемого скаффолда и может интегрировать волокна нескольких разных материалов. Основным недостатком такого метода является изменение электрического поля из-за присутствия в окрестности других

заряженных струй. Этого можно избежать, используя вспомогательный электрод любой полярности [20].

В обзорной статье Persano и соавт. обсуждают различные многоструйные конфигурации (одноосной либо круговой геометрии) и дополнительные подходы к многоструйному электроспиннингу, исключая использование капилляров как таковых [21]. Традиционная технология «капиллярного типа», в принципе, подвержена засорению полимером, что становится более частым при высоких концентрациях раствора или при создании композитных смесей, содержащих наночастицы. «Needle-less»-электроспиннинг основан на формировании струи со свободной поверхности жидкости без использования капилляров. Так, технология «Nanospider» чешской компании Elmarco базируется на том, что конус Тейлора может формироваться не только на конце капилляра, но и из тонкой пленки раствора полимера. В процессе производства в раствор для ЭС частично погружается вращающийся цилиндр. При приложении высокого напряжения на поверхности цилиндра образуется большое количество струй полимера, ориентированных вертикально [22].

Включение биоактивных молекул в полимерные 3D-матрицы

Технология электроспиннинга предоставляет широкий выбор материалов для создания и модификации полимерных матриц, обеспечивающих высокую эффективность инкапсуляции биоактивных молекул и пригодных для биомедицинских приложений. На настоящий момент предложены разнообразные способы загрузки, отличающиеся по сложности реализации и эффективности в зависимости от природы используемых полимеров и вводимых агентов. Комбинируя различные подходы, можно создавать платформы, в той или иной степени обеспечивающие желаемые фармакокинетический и фармакодинамический профили препаратов, а также наделять такие системы доставки дополнительными функциями.

Прямое диспергирование лекарственного средства (ЛС) в растворе полимера с последующим использованием такой смеси для ЭС является простым методом загрузки и приводит к равномерному распределению в волокнах.

Однако, при данном подходе необходимо учитывать физико-химические свойства полимера и включаемых молекул, поскольку они определяют эффективность инкапсуляции (нагрузочную способность) и кинетику высвобождения. Если нужная степень дисперсии по каким-то причинам не была достигнута, то паттерн высвобождения будет характеризоваться резким начальным выходом инкапсулированного препарата.

Модификация поверхности – подход, при котором биоактивные агенты (факторы роста, пептиды и др.) связываются с поверхностью уже готовых волокон либо посредством физической адсорбции, либо химическим конъюгированием, что делает волокна структурно похожими на ткань. Данный метод позволяет избежать начального «взрывного» высвобождения препарата, обеспечив его замедленный выход, и используется для пролонгированной доставки крупных биологических молекул. Включение ДНК, факторов роста и ферментов методом конъюгации сохраняет их биологическую активность и функциональность [23; 24]. Так, Kim и соавт. функционализировали поверхность волокон siРНК и получили улучшенные результаты в ингибировании экспрессии [25]. Nie и соавт. применили этот метод для загрузки рекомбинантного человеческого морфогенетического белка-2 (rhBMP-2) в PLGA-волокна. Такие матрицы высвобождают в первые два дня не более 50% rhBMP-2, пролонгируя выход оставшегося фактора в течении 2 недель [26].

Метод **коаксильного** электроспиннинга является наиболее подходящим для загрузки белковых молекул (факторов роста, хемокинов и т.д). Сердцевина волокна в таком случае состоит из белоксвязывающего гидрофильного полимера, а оболочка - из гидрофобного полимера, обеспечивающего необходимую защиту от деградации и позволяющего контролировать паттерн высвобождения инкапсулированного белка. Данным методом в волокна были успешно инкорпорированы ЧСА, лизоцим, лактатдегидрогеназа и различные типы факторов роста [27 – 29]. При коаксиальном электроспиннинге прямой контакт белков с органическими растворителями можно свести к минимуму, снизив вероятность нарушения конформации молекул, и как следствие, их

активности. Так, Ji и соавт. исследовали инкапсуляцию щелочной фосфатазы, сравнивая эффективность подходов прямого и коаксиального ЭС. Их результаты показали улучшенное сохранение активности белка в последнем случае, достигнув 75% начальной активности по сравнению с прямой инкапсуляцией белка, при которой его активность составила менее 50% [30].

Еще одним подходом является использование **эмульсионной** смеси для электроспиннинга, при котором препарат или раствор белка эмульгируется в растворе полимера. Соотношение водного раствора и раствора полимера определяет распределение молекул в волокне и, таким образом, влияет на профиль высвобождения, структурную стабильность и биологическую активность инкапсулированных агентов. В отличие от коаксиального электроспиннинга, эмульсионный может повредить такие макромолекулы как ДНК, из-за силы сдвига и межфазного натяжения. Процесс гомогенизации для приготовления эмульсии может также оказать негативное влияние на белковые молекулы.

Одновременное включение нескольких ЛС - недавний подход, при котором несколько препаратов комбинируются с подходящим полимером(ами). Wang и соавт. использовали нагруженные полимерные частицы для ядра и нагруженный полимер для оболочки с целью получения композита с программируемым высвобождением [31]. Возникают трудности с достижением независимого высвобождения в системе с несколькими препаратами, поскольку последние удерживаются носителем, обеспечивающим одинаковые пути диффузии и скорость деградации матриц.

Коллоидные частицы в качестве биоразлагаемых носителей часто используются для доставки химиотерапевтических препаратов с целью увеличения их времени циркуляции в кровотоке. При этом, быстрый выход и трудности обеспечения таргетности и контроля доставки к опухолевым клеткам заставляет искать пути усовершенствования применения противораковых агентов. Включение в полимерные волокна методом ЭС нагруженных химиотерапевтическим препаратом частиц предоставляет новые возможности

для их доставки. Используемые в качестве носителей липосомы, мицеллы, дендримеры, а также полимерные частицы из PLGA и PEG были инкорпорированы в 3D-скаффолды и исследованы для биомедицинских применений, включая доставку лекарств для терапии рака [32 – 37]. Qiu и соавт. показали, что композитные материалы из PLLA-матрикс, в которые инкапсулированы нагруженные доксорубицином частицы мезопористого диоксида кремния, могут оказаться перспективными в качестве локально имплантируемого каркаса, обеспечивающего противоопухолевую активность и одновременно способствующего регенерации дефекта ткани после резекции опухоли [38].

Другим перспективным направлением является использование siRNA длиной 20-25 нуклеотидов в качестве терапевтических молекул с противоопухолевой активностью, эффективно подавляющей гены-мишени. Но из-за короткого периода полураспада в кровотоке требуются высокие уровни siRNA, что приводит к токсичности терапии и ограничивает ее клиническое применение. Al-Attar с соавт. предложили систему таргетной доставки siRNA на основе PCL/GT-матрикс и PEG-липосом [39]. Для обеспечения таргетности доставки к раковым клеткам и снижения накопления в здоровых тканях PEG-липосомы, нагруженные siRNA BCR-ABL, были конъюгированы с лигандами трансферрина и включены в состав PCL/GT-волокон [34]. Выращивание сокультуры клеточных линий HUVEC и раковых клеток K562 продемонстрировало нежизнеспособность 92% K562 по сравнению с 46% при прямой обработке липосомами, а также избирательное нацеливание siRNA на раковые клетки.

Особый интерес вызывают многочисленные работы, подтверждающие, что композиты на основе полимерных 3D-матрикс и коллоидных частиц могут использоваться не только в качестве «резервуаров» ЛС, но и непосредственно служить основой для регенерации поврежденной ткани, усиливая клеточную миграцию, пролиферацию и дифференцировку благодаря моделированию градиента биохимических и физических сигналов для имитации микросреды

тканей с собственной анизотропной архитектурой, которую трудно воспроизвести, используя традиционные подходы.

Так, Wang и соавт. для стимуляции регенерации костной ткани предложили PCL/GT-матрицы, в которые инкорпорированы мезопористые кремниевые частицы, нагруженные алендронатом. Полученный материал при имплантации в зону повреждения кости стимулирует адгезию остеобластов, а комбинированная доставка алендроната и силиката оказывает синергичный эффект на remodelирование кости - алендронат ингибирует процесс резорбции, в то время как силикат способствует формированию центров кальцификации. Данные восстановления кости на модели черепного дефекта критического размера у крыс показали, что такой подход ускоряет время заживления с 12 до 4 недель [40].

Основной проблемой при создании тканеинженерных конструкций и восстановлении ишемизированных и поврежденных тканей остается неоваскуляризация. VEGF служит ключевым индуктором ангиогенеза, а последующая активность PDGF-BB необходима для продолжения формирования сосудов. Tsao и соавт. предложили прототип сердечного пластыря в виде композитного матрикса из PLGA-волокон, в которые включили мезопористые кремниевые частицы, нагруженные VEGF и PDGF-BB и модифицированные желатином. Такие частицы обладают сниженной цитотоксичностью и обеспечивают локализованную и пролонгированную доставку факторов роста [41]. Введение в волокна наночастиц $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ с инкапсулированными плазмидными векторами VEGF и bFGF обуславливает их локализованное и пролонгированное высвобождение. Такая эффективная трансфекция способствует пролиферации клеток и секреции ВКМ и приводит к более высокой плотности зрелых кровеносных сосудов при подкожной имплантации по сравнению с каркасами, включающими свободные векторы [42].

Системы контролируемой доставки на основе 3D-скаффолдов, полученных методом электроспиннинга

Полимерные нано- и микроволокна, полученные методом электроспиннинга, способны контролировать высвобождение нагруженных препаратов, регулируя скорость их диффузии. Следует отметить высокую эффективность инкапсуляции, стабильность, биосовместимость и биodeградируемость обсуждаемых материалов. Перспективы и проблемы применения нагруженных биоактивными агентами волокон подробно исследуются. На настоящее время определен ряд факторов, влияющих на морфологию волокон и их использование в системах контролируемой доставки. Полимеры, параметры и тип электроспиннинга определяют кинетику выхода инкапсулированных агентов. В зависимости от профиля высвобождения, который необходимо обеспечить в тех или иных случаях, на основе полимерных волокон были разработаны различные системы контролируемой доставки (СКД), включая трансдермальные, быстрорастворимые, «интеллектуальные» и имплантируемые.

В настоящее время в медицине растет актуальность применения таргетных и контролируемых систем доставки биологически активных молекул. Основной целью применения контролируемых систем доставки является улучшение фармакокинетических свойств препаратов, предотвращение их побочных эффектов и усиление терапевтической эффективности, достигаемое нацеливанием препарата на орган-мишень. Полученные с помощью электроспиннинга скаффолды обладают рядом преимуществ для биомедицинского применения, в том числе сходством с внеклеточным матриксом, высоким отношением площади поверхности к объему, механической гибкостью. Метод электроспиннинга позволяет успешно включать в получаемые материалы различные типы активных веществ от небольших молекул до ДНК и белков. Системы доставки на основе полимерных волокон демонстрируют высокую способность к загрузке лекарственных средств и их контролируемое высвобождение.

Библиографический список:

1. Contreras-Cáceres R. et al. Electrospun nanofibers: Recent applications in drug delivery and cancer therapy // *Nanomaterials*. 2019. Vol. 9, № 4. P. 1–24.
2. Bhattarai R.S. et al. Biomedical applications of electrospun nanofibers: Drug and nanoparticle delivery // *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, № 1.
3. Tucker N. et al. The history of the science and technology of electrospinning from 1600 to 1995 // *J. Eng. Fiber. Fabr.* 2012. Vol. 7, № 3. P. 63–73.
4. Deitzel J.M. et al. The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles // *Polymer (Guildf)*. Elsevier Ltd, 2001. Vol. 42, № 1. P. 261–272.
5. Megelski S. et al. Micro- and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers // *Macromolecules*. 2002. Vol. 35, № 22. P. 8456–8466.
6. Zargham S. et al. The effect of flow rate on morphology and deposition area of electrospun nylon 6 nanofiber // *J. Eng. Fiber. Fabr.* 2012. Vol. 7, № 4. P. 42–49.
7. Fong H., Chun I., Reneker D.H. Beaded nanofibers formed during electrospinning // *Polymer (Guildf)*. 1999. Vol. 40, № 16. P. 4585–4592.
8. Hong J.K., Madhally S. V. Next generation of electrospun fibers for tissue regeneration // *Tissue Eng. - Part B Rev.* 2011. Vol. 17, № 2. P. 125–142.
9. Yang Q. et al. Influence of solvents on the formation of ultrathin uniform poly(vinyl pyrrolidone) nanofibers with electrospinning // *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* 2004. Vol. 42, № 20. P. 3721–3726.
10. Li Z., Wang C. Effects of Working Parameters on Electrospinning. 2013. P. 15–28.
11. Lyons J., Li C., Ko F. Melt-electrospinning part I: Processing parameters and geometric properties // *Polymer (Guildf)*. 2004. Vol. 45, № 22. P. 7597–7603.
12. Zhang C. et al. Study on morphology of electrospun poly(vinyl alcohol) mats // *Eur. Polym. J.* 2005. Vol. 41, № 3. P. 423–432.
13. Gupta P., Wilkes G.L. Some investigations on the fiber formation by utilizing a side-by-side bicomponent electrospinning approach // *Polymer (Guildf)*. 2003. Vol. 44, № 20. P. 6353–6359.

14. Liao I.C. et al. Sustained viral gene delivery through core-shell fibers // *J. Control. Release. Elsevier B.V.*, 2009. Vol. 139, № 1. P. 48–55.
15. Saraf A. et al. Regulated non-viral gene delivery from coaxial electrospun fiber mesh scaffolds // *J. Control. Release. Elsevier B.V.*, 2010. Vol. 143, № 1. P. 95–103.
16. Liao I.C., Leong K.W. Efficacy of engineered FVIII-producing skeletal muscle enhanced by growth factor-releasing co-axial electrospun fibers // *Biomaterials. Elsevier Ltd*, 2011. Vol. 32, № 6. P. 1669–1677.
17. Zhu T. et al. Flurbiprofen axetil loaded coaxial electrospun poly(vinyl pyrrolidone)-nanopoly(lactic-co-glycolic acid) core-shell composite nanofibers: Preparation, characterization, and anti-adhesion activity // *J. Appl. Polym. Sci.* 2015. Vol. 132, № 22. P. 1–10.
18. Ignatova M., Rashkov I., Manolova N. Drug-loaded electrospun materials in wound-dressing applications and in local cancer treatment // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013. Vol. 10, № 4. P. 469–483.
19. Townsend-Nicholson A., Jayasinghe S.N. Cell electrospinning: A unique biotechnique for encapsulating living organisms for generating active biological microthreads/scaffolds // *Biomacromolecules.* 2006. Vol. 7, № 12. P. 3364–3369.
20. Kim G.H., Cho Y.S., Kim W.D. Stability analysis for multi-jets electrospinning process modified with a cylindrical electrode // *Eur. Polym. J.* 2006. Vol. 42, № 9. P. 2031–2038.
21. Persano L. et al. Industrial upscaling of electrospinning and applications of polymer nanofibers: A review // *Macromol. Mater. Eng.* 2013. Vol. 298, № 5. P. 504–520.
22. El-Newehy M.H. et al. Nanospider technology for the production of nylon-6 nanofibers for biomedical applications // *J. Nanomater.* 2011. Vol. 2011.
23. Zomer Volpato F. et al. Preservation of FGF-2 bioactivity using heparin-based nanoparticles, and their delivery from electrospun chitosan fibers // *Acta Biomater. Acta Materialia Inc.*, 2012. Vol. 8, № 4. P. 1551–1559.
24. Kim H.S., Yoo H.S. MMPs-responsive release of DNA from electrospun

nanofibrous matrix for local gene therapy: In vitro and in vivo evaluation // *J. Control. Release*. Elsevier B.V., 2010. Vol. 145, № 3. P. 264–271.

25. Kim H.S., Yoo H.S. Matrix metalloproteinase-inspired suicidal treatments of diabetic ulcers with siRNA-decorated nanofibrous meshes // *Gene Ther.* Nature Publishing Group, 2013. Vol. 20, № 4. P. 378–385.

26. Nie H. et al. Three-dimensional fibrous PLGA/HAp composite scaffold for BMP-2 delivery // *Biotechnol. Bioeng.* 2008. Vol. 99, № 1. P. 223–234.

27. Zhang Y.Z. et al. Coaxial electrospinning of (fluorescein isothiocyanate-conjugated bovine serum albumin)-encapsulated poly(ϵ -caprolactone) nanofibers for sustained release // *Biomacromolecules*. 2006. Vol. 7, № 4. P. 1049–1057.

28. Sahoo S. et al. Growth factor delivery through electrospun nanofibers in scaffolds for tissue engineering applications // *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*. 2010. Vol. 93, № 4. P. 1539–1550.

29. Wen P. et al. Preparation and Characterization of Protein-Loaded Electrospun Fiber Mat and Its Release Kinetics // *J. Agric. Food Chem.* 2017. Vol. 65, № 23. P. 4786–4796.

30. Ji W. et al. Fibrous scaffolds loaded with protein prepared by blend or coaxial electrospinning // *Acta Biomater.* Acta Materialia Inc., 2010. Vol. 6, № 11. P. 4199–4207.

31. Wang Y. et al. A novel controlled release drug delivery system for multiple drugs based on electrospun nanofibers containing nanoparticles // *J. Pharm. Sci.* John Wiley and Sons Inc., 2010. Vol. 99, № 12. P. 4805–4811.

32. Al-Attar T., Madhally S. V. Targeted cancer treatment using a combination of siRNA-liposomes and resveratrol-electrospun fibers in co-cultures // *Int. J. Pharm.* Elsevier, 2019. Vol. 569, № July. P. 118599.

33. Mickova A. et al. Core/shell nanofibers with embedded liposomes as a drug delivery system // *Biomacromolecules*. 2012. Vol. 13, № 4. P. 952–962.

34. Li X.M. et al. Targeted delivery of doxorubicin using stealth liposomes modified with transferrin // *Int. J. Pharm.* 2009. Vol. 373, № 1–2. P. 116–123.

35. Kataoka K., Harada A., Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug

delivery: Design, characterization and biological significance // *Adv. Drug Deliv. Rev.* Elsevier B.V., 2012. Vol. 64, № SUPPL. P. 37–48.

36. Zheng Y. et al. Hyperbranched polymers: advances from synthesis to applications // *Chem. Soc. Rev. Royal Society of Chemistry*, 2015. Vol. 44, № 12. P. 4091–4130.

37. Danhier F. et al. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications // *J. Control. Release. Elsevier B.V.*, 2012. Vol. 161, № 2. P. 505–522.

38. Qiu K. et al. Doxorubicin-loaded electrospun poly(l-lactic acid)/mesoporous silica nanoparticles composite nanofibers for potential postsurgical cancer treatment // *J. Mater. Chem. B*. 2013. Vol. 1, № 36. P. 4601–4611.

39. Al-Attar T., Madihally S. V. Targeted cancer treatment using a combination of siRNA-liposomes and resveratrol-electrospun fibers in co-cultures // *Int. J. Pharm. Elsevier*, 2019. Vol. 569, № March. P. 118599.

40. Wang Y. et al. Bone remodeling-inspired dual delivery electrospun nanofibers for promoting bone regeneration // *Nanoscale. Royal Society of Chemistry*, 2019. Vol. 11, № 1. P. 60–71.

41. Tsao C.J. et al. Electrospun Patch Functionalized with Nanoparticles Allows for Spatiotemporal Release of VEGF and PDGF-BB Promoting in Vivo Neovascularization // *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2018. Vol. 10, № 51. 44344–44353 p.

42. He S. et al. Multiple release of polyplexes of plasmids VEGF and bFGF from electrospun fibrous scaffolds towards regeneration of mature blood vessels // *Acta Biomater. Acta Materialia Inc.*, 2012. Vol. 8, № 7. P. 2659–2669.