

УДК 541.64:547.96:546.15

МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЙОДА С НИЗКОМЕТОКСИЛИРОВАННЫМ ЯБЛОЧНЫМ ПЕКТИНОМ, МОДИФИЦИРОВАННЫМ ФАРМАКОФОРАМИ

© 2023 г. Р. Х. Мударисова^{a,*}, А. Ф. Сагитова^b, О. С. Куковинец^b, С. В. Колесов^a

^aУфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054 Уфа, проспект Октября, 71, Россия

^bБашкирский государственный университет
450054 Уфа, ул. Мингажева, 100, Россия

*e-mail: mudarisova@anrb.ru

Поступила в редакцию 24.10.2022 г.

После доработки 25.11.2022 г.

Принята к публикации 28.12.2022 г.

Спектральными методами изучено взаимодействие в водных растворах йода с модифицированным фармакофорами (салициловой, 5 аминосалициловой, антраниловой кислотами) низкометоксилированным яблочным пектином (степень этерификации 10%). Определен состав, константы устойчивости йодсодержащих комплексов и рассчитаны стандартные термодинамические характеристики комплексообразования. Формирование молекулярных комплексов состава 1 : 1 для всех изученных систем контролируется энтальпийной составляющей ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ < 0$). Обнаружено, что главными активными центрами, участвующими во взаимодействии с йодом, могут быть как гидроксильные, так и amino-группы модифицированной полисахаридной матрицы. Показано влияние степени метоксилирования полисахаридной матрицы и структуры модифицирующего полисахарид фармакофора на содержание йода, время высвобождения йода из образца, антимикробную активность.

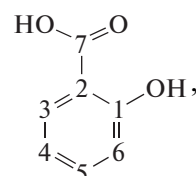
DOI: 10.31857/S2308113923700365, EDN: PIONMS

ВВЕДЕНИЕ

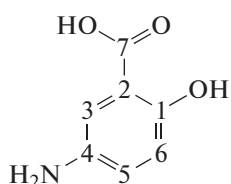
В качестве носителей лекарственных соединений все больше внимания привлекают природные полимеры, например водорастворимый полисахарид пектин, обладающий разнообразной биологической активностью [1–6]. Благодаря своей собственной биологической активности и физиологической безопасности пектин может выступать в роли полимерного носителя для транспорта лекарственных препаратов и биологически активных соединений [7–13]. Исследования последних лет показали перспективность применения низкометоксилированных пектинов как основных компонентов лекарственных средств, которые могут обладать более высокой физиологической активностью, чем исходный полимер [14–17]. Получение межмолекулярных комплексов на основе как высоко-, так и низкометоксилированных пектинов с лекарственными соединениями, в частности с йодом, вызывает несомненный интерес. Йод обладает уникальным спектром бактерицидной активности, однако он оказывает

раздражающее действие на ткани и в больших количествах токсичен, что ограничивает его использование [18, 19]. Уменьшению токсичности и равномерному высвобождению йода способствует его иммобилизация на полимерной матрице, дополнительная модификация которой органическими соединениями может приводить к получению йодсодержащих препаратов, устойчивых при длительном хранении и обладающих синергетическим терапевтическим эффектом [20–25].

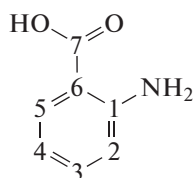
Цель настоящей работы – изучение комплексообразования йода с модифицированным фармакофорами низкометоксилированным пектином. В качестве фармакофоров были выбраны фармакологически значимые соединения [26]: салициловая кислота (СЦК)



5-аминосалициловая кислота (АСК)

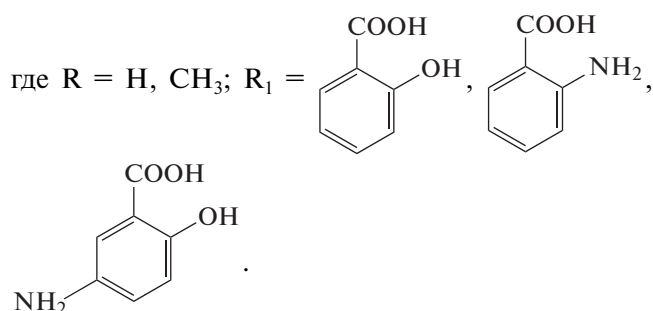
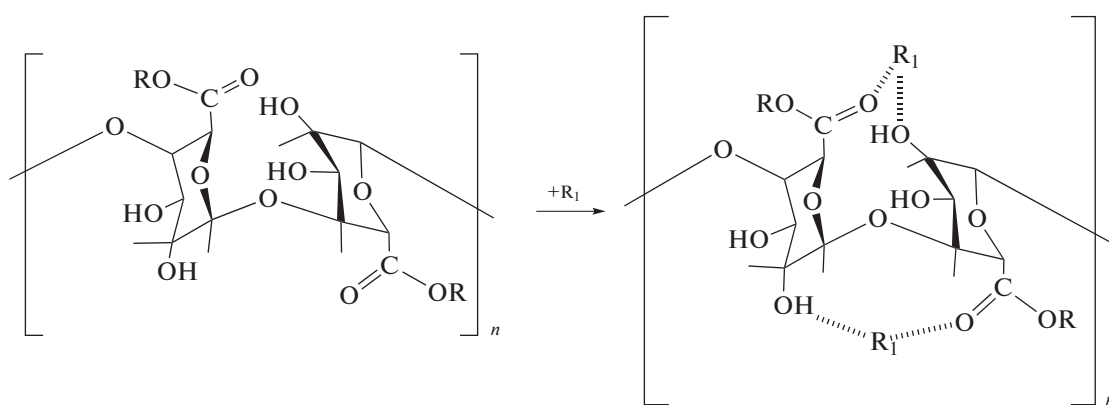


и антраниловая кислота (АНК)



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В эксперименте использовали яблочный пектин товарной марки Unipectine XPP240 с молекулярной массой 26×10^3 и степенью этерификации 66%. Низкометоксилированный яблочный пектин (НП) со степенью этерификации 10% получали согласно работе [27]. Степень этерификации образцов определяли по методике [28]. Лекарственные соединения СЦК, АСК, АНК квалификации ч.д.а. применяли без дополнительной очистки. В эксперименте использовали йод металлический (ч.), дважды возогнанный. Фармакофорсодержащие НП получали согласно работе [29] модификацией НП указанными выше фармакофорами в водных растворах при pH ~ 7.0 по следующей схеме:



Некоторые характеристики фармакофорсодержащих НП представлены в табл. 1. Допирование НП и фармакофорсодержащих НП йодом проводили в герметично закрытом эксикаторе, выдерживая навеску воздушно-сухого образца полимера в парах йода при $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Степень насыщения йодом оценивали по достижению постоянного веса образцов при выдержке в течение трех суток.

УФ-спектры растворов снимали в кварцевых кюветах на спектрофотометре “Shimadzu UV-VIS-NIR 3100” при толщине поглощающего слоя 1 см в области 220–900 нм. ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре “Shimadzu IR-Prestige-21” ($700\text{--}3600\text{ см}^{-1}$, вазелиновое масло). Спектры

ЯМР ^{13}C записывали на спектрометре “Bruker Avance III 500 MHz” (растворитель D_2O , $c = 10\text{ ммоль/л}$). Характеристическую вязкость водных растворов образцов измеряли при $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ в капиллярном вискозиметре Уббелюде с висязим уровнем. Величину удельного вращения водных растворов соединений ($c = 0.1\text{ г/100 мл}$) измеряли на поляриметре “Perkin-Elmer” (модель 141). Содержание свободных карбоксильных групп и влажность образцов определяли согласно методике [30].

Состав и константу устойчивости образующихся соединений при взаимодействии фармакофорсодержащих НП с йодом определяли спектрофотометрическими методами изомолярных серий и различных мольных соотношений [31]. Для систем НП– I_2 и/или фармакофорсодержащих НП– I_2 суммарная концентрация НП и/или фармакофорсодержащих НП и йода в изомолярной серии была постоянной $1 \times 10^{-4}\text{ моль/л}$. Молярные соотношения $[\text{НП}] : [\text{I}_2]$ и/или $[\text{фармакофорсодержащие НП}] : [\text{I}_2]$ варьировали от 50 : 1 до 1 : 20. В сериях растворов с постоянной концентрацией йода, равной $1 \times 10^{-4}\text{ моль/л}$, концентрацию НП и/или фармакофорсодержащих НП изменяли от

Таблица 1. Некоторые характеристики соединений

Соединение	$C_{\text{эксп}}/C_{\text{теор}}, \%$	$H_{\text{эксп}}/H_{\text{теор}}, \%$	$N_{\text{эксп}}/N_{\text{теор}}, \%$	Влажность, %	Свободные группы COOH, %	$[\eta]$ в 0.3 М NaCl, дл/г	α_D^{20} , (град см ³)/(дм г)
Исходный НП	35.20/40.59	4.85/4.55	—	2.8	15.0	2.0 ± 0.1	$+31 \pm 1$
Фармакофорсодержащие НП на основе СЦК	44.88/49.68	3.11/4.42	—	4.1	13.6	0.7 ± 0.1	$+63 \pm 1$
Фармакофорсодержащие НП на основе АНК	45.75/49.44	4.02/4.47	3.95/3.45	4.3	26.5	0.9 ± 0.1	$+72 \pm 1$
Фармакофорсодержащие НП на основе АСК	43.76/47.42	3.39/4.26	3.33/4.26	3.9	20.1	0.7 ± 0.1	$+75 \pm 1$

0.25×10^{-4} до 1×10^{-2} моль/л. Ионную силу поддерживали постоянной, равной 0.1 моль/л (NaCl, х.ч.). Тепловые эффекты реакции образования комплексов вычисляли по уравнению Вант-Гоффа в интегральной форме [29].

Изменение энтропии и энергии Гиббса оценивали по формулам

$$\Delta S^\circ = (\Delta H^\circ - \Delta G^\circ)/T$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln \beta_k,$$

где ΔH° — тепловой эффект реакции, ΔS° — изменение энтропии, ΔG° — изменение свободной энергии, T — средняя температура, β_k — константа устойчивости.

Степень десорбции йода определяли гравиметрически при выдержке образцов на воздухе до установления постоянного веса и его контроля в течение 7 суток. В йодсодержащих образцах йод существует по крайней мере в двух видах: полийодид (I_3^-) и йод (I_2) в свободной форме, либо связанный в слабый комплекс, который при растворении разрушается. В связи с этим общее содержание разных форм йода [$I_{\text{общ}}$] (мас. %) находили гравиметрически, а содержание молекулярного йода [I_2] (мас. %) в растворах образцов после десорбции — йодометрическим титрованием [32].

Противомикробную активность образцов оценивали диско-диффузионным методом. Для определения чувствительности использовали питательную среду, приготовленную из мясо-пептонного бульона с добавлением агар-агара. В стерильные чашки Петри разливали мясо-пептонный агар толщиной в 4 мм и засевали чистые культуры возбудителей гнойной инфекции (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Escherichia coli*) методом “сплошного газона”. Не позднее чем через 5 мин после инокуляции на поверхность питательной среды наносили изучаемые соединения.

Далее чашки Петри помещали в термостат и инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч. После окончания инкубации оценивали размер зон задержки роста культур микроорганизмов на месте аппликации исследуемых систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В электронном спектре водного раствора I_2 (10^{-4} моль/л) наблюдаются полосы поглощения при 290, 360 нм соответствующие ионам I_3^- и 460 нм — I_2 [33, 34]. В УФ-спектре НП– I_2 по сравнению со спектром НП, появляется одна широкая интенсивная полоса поглощения в области 260–400 нм (рис. 1), где выраженный максимум приходится на длину волны 280 нм, соответствующий полосе поглощения ионов I_3^- , в то же время в видимой области спектра при 460 нм полоса поглощения свободного йода не наблюдается.

В спектре НП–СЦК присутствуют две полосы поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов замещенного бензола при 235 и 295 нм (рис. 2). В спектре комплекса НП–СЦК– I_2 полоса при 235 нм сглаживается и гипсохромно сдвигается на 2 нм, полоса поглощения при 295 нм уширяется и сдвигается bathochromно до 303 нм. В видимой области спектра полоса поглощения свободного йода не наблюдается.

В УФ-спектре НП–АНК присутствуют две полосы поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов замещенного бензола при 230 нм и 315 нм (рис. 3). В УФ-спектре системы пектин–АНК– I_2 происходит увеличение интенсивности полосы при $\lambda = 230$ нм и ее гипсохромный сдвиг до 220 нм; полоса при 315 нм уширяется и сдвигается bathochromно до 330 нм.

Спектральные изменения свидетельствуют о влиянии НП, НП–СЦК, НП–АНК на электрон-

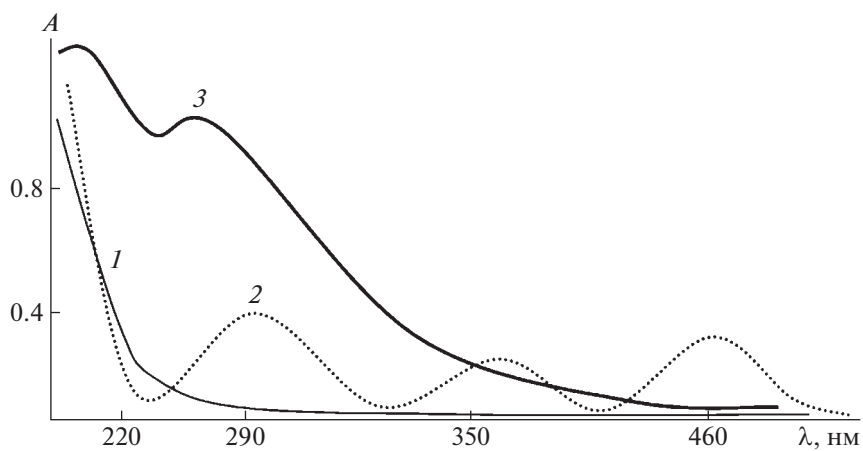


Рис. 1. УФ-спектры НП (1), I_2 (2), НП- I_2 (3). Здесь и на рис. 2–4 растворитель вода, 25°C, концентрация исходных компонентов 1.0×10^{-4} моль/л, толщина слоя 1 см.

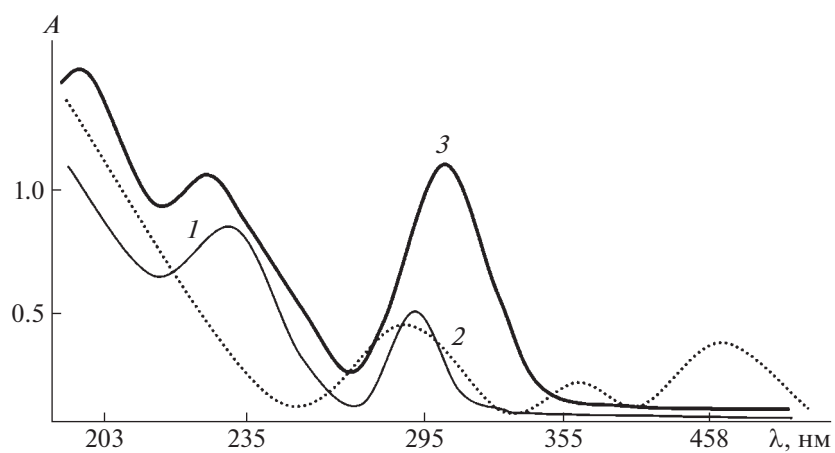


Рис. 2. УФ-спектры НП-СЦК (1), I_2 (2), НП-СЦК- I_2 (3).

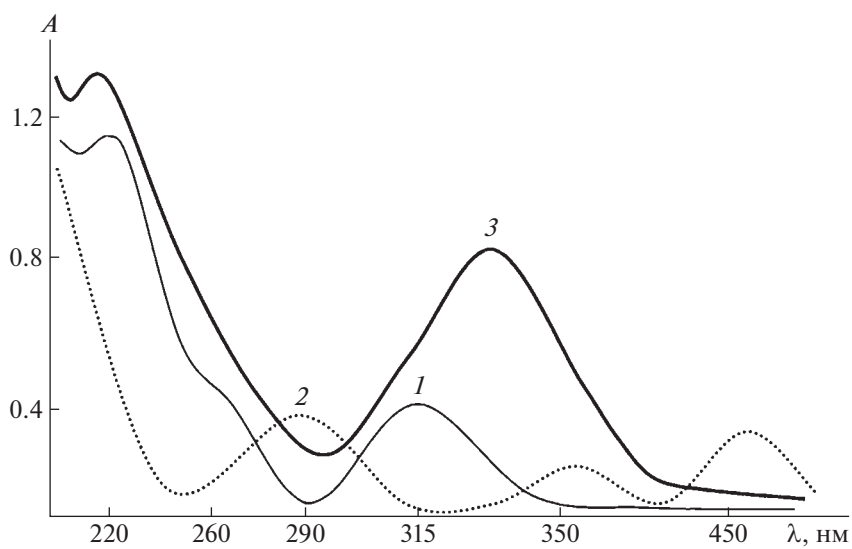


Рис. 3. УФ-спектры НП-АЦК (1), I_2 (2), НП-АЦК- I_2 (3).

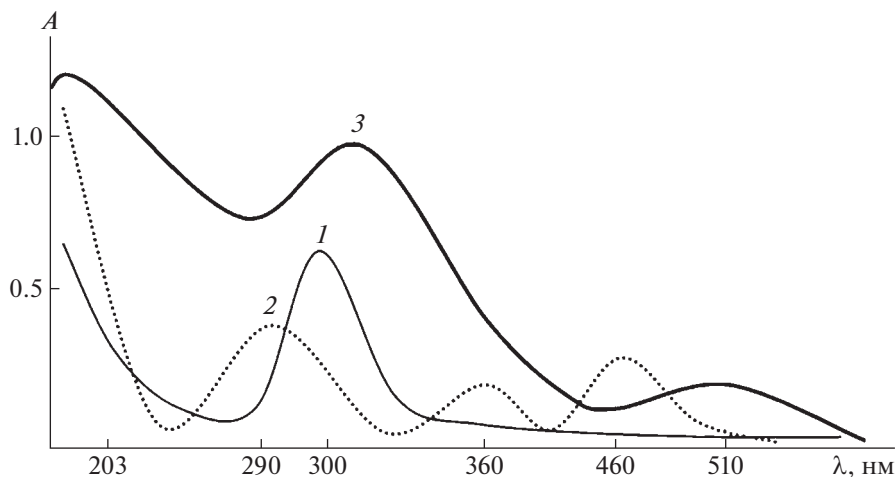


Рис. 4. УФ-спектры НП-АСК (1), I_2 (2), НП-АСК- I_2 (3).

ную систему йода и образовании молекулярных комплексов.

В спектре НП-АСК присутствует две полосы $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода замещенного бензола при 228 нм и 301 нм (рис. 4). В случае соединения НП-АСК- I_2 происходит увеличение интенсивности и сильное уширение этих обеих полос поглощения. Кроме того, в видимой области спектра появляется широкая полоса в области 410–600 нм с максимумом при 510 нм, и раствор окрашивается в интенсивный красный цвет, что вероятнее всего, свидетельствуют об образовании полийодидов. Так, в работах, посвященных взаимодействию йода с полисахаридами [35–37], появление полос в области 470–600 нм также приписывают образованию полийодидов I_5^- – I_7^- .

Образование комплексов подтверждено методами спектроскопии ИК и ЯМР ^{13}C . Основные частоты ИК-спектров представлены в табл. 2. В ИК-спектрах комплексов по сравнению со спектрами исходных соединений наблюдается изменение контура полосы $\nu(OH)$ в области 3600–3100 cm^{-1} и ее высокочастотный сдвиг на 20–100 cm^{-1} в зависимости от природы полисахаридной матрицы.

Вероятно, это связано с разрушением внутри- и межмолекулярных водородных связей гидроксильных групп полимерной матрицы при образовании комплекса с йодом. Кроме того, происходит уменьшение интенсивности и сдвиг максимумов поглощения $\nu(C=O)$ на 11–6 cm^{-1} в области 1750–1700 cm^{-1} . В интервале 1010–1100 cm^{-1} контур изменяется и смещается в низкочастотную область максимумов $\nu(C-C, C-O)$ на 5–15 cm^{-1} .

В спектрах ЯМР ^{13}C систем фармакофорсодержащие НП- I_2 химические сдвиги всех ядер углерода фармакофорсодержащих НП смещаются в сторону как слабого, так и сильного поля (табл. 3). Для всех образцов значительные изменения химических сдвигов ядер ^{13}C зафиксированы для углеродного атома, входящего в карбоксильную группу, что однозначно свидетельствует о ее координации с йодом. Наблюдаются также максимальные изменения в положении сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C для углеродных атомов, связанных с гидроксильной и/или амино-функцией ароматического кольца (НП-СЦК- I_2 , НП-АНК- I_2 , НП-АСК- I_2).

Таблица 2. Спектральные характеристики комплексов ФНП с йодом

Соединение	ИК-спектр, ν , cm^{-1}	УФ-спектр, λ , нм
НП- I_2	3343 $\nu(OH)$; 1101–1019 $\nu(C-C, C-O)$; 1745 $\nu(C=O)$	220, 280
НП-АСК- I_2	3397 $\nu(OH)$; 1136–1015 $\nu(C-C, C-O)$; 1735 $\nu(C=O)$; 1649 $\nu(C=O \text{ в } COO^-)$; 1618, 1583 $\nu(C=C_{Ar})$; 1096–1015 $\nu(C-C, C-O)$	203, 307, 510
НП-АНК- I_2	3501 $\nu(OH)$; 3389 $\nu(NH)$; 1736 $\nu(C=O)$; 1668 $\nu(C=O \text{ в } COO^-)$; 1614 $\delta(NH)$; 1581, 1546 $\nu(C=C_{Ar})$; 1100–1015 $\nu(C-C, C-O)$	220, 330
НП-СЦК- I_2	3371 $\nu(OH)$; 1740 $\nu(C=O)$; 1678 $\nu(C=O \text{ в } COO^-)$, 1594 $\nu(C=C_{Ar})$, 1099–1017 $\nu(C-C, C-O)$	203, 233, 303

Таблица 3. Значения химических сдвигов ^{13}C групп CH_n в соединениях АНК, АСК и СЦК

С	НП-АНК	НП-АНК- I_2	$\Delta\delta$, м.д.	НП-АСК	НП-АСК- I_2	$\Delta\delta$, м.д.	НП-СЦК	НП-СЦК- I_2	$\Delta\delta$, м.д.
C ¹	147.52	142.5	-5.02	153.39	157.94	4.55	159.60	159.63	0.03
C ²	117.71	120.16	2.45	116.84	117.58	0.74	117.73	117.55	-0.18
C ³	130.98	131.39	0.41	123.21	126.41	3.2	134.04	134.17	0.13
C ⁴	120.83	122.03	1.2	136.97	137.50	0.53	119.36	119.41	0.05
C ⁵	132.02	133.25	1.23	120.15	122.57	2.42	130.47	130.51	0.04
C ⁶	118.01	120.45	2.44	117.87	118.79	0.92	116.28	116.34	0.06
C ⁷	175.45	172.96	-2.49	175.29	174.34	-0.95	175.36	174.25	0.11

Таблица 4. Константы устойчивости (β_K) и термодинамические характеристики комплексов

Комплекс	T, К	$\beta_K \times 10^{-3}$, л/моль	ΔH° , кДж/моль	ΔS° , Дж/моль град К	ΔG° , кДж/моль
НП- I_2	273	2.2 ± 0.1	-28.1 ± 0.1	-35.1 ± 0.1	-17.7 ± 0.1
	298	1.4 ± 0.1			
	313	0.6 ± 0.1			
НП-АСК- I_2	273	6.2 ± 0.1	-42.2 ± 0.1	-75.4 ± 0.1	-20.0 ± 0.1
	298	6.0 ± 0.1			
	313	1.2 ± 0.1			
НП-АНК- I_2	273	7.4 ± 0.1	-36.4 ± 0.1	-54.7 ± 0.1	-20.2 ± 0.1
	298	7.2 ± 0.1			
	313	1.8 ± 0.1			
НП-СЦК- I_2	273	5.2 ± 0.1	-27.2 ± 0.2	-24.8 ± 0.9	-19.9 ± 0.2
	298	4.5 ± 0.1			
	313	1.7 ± 0.1			

Таким образом, совокупность спектральных данных показывает, что при комплексообразовании фармакофорсодержащих НП с йодом в координации участвуют как кислород карбонильной и гидроксигрупп, так и азот, присутствующий в фармакофорсодержащих НП.

Методом изомольных серий и мольных отношений [31] установлено, что соотношение стехиометрических коэффициентов для комплексов НП- I_2 и фармакофорсодержащих НП- I_2 составляет 1 : 1. Зависимости констант устойчивости комплексов от природы фармакофора и температуры представлены в табл. 4. По устойчивости йодсодержащие комплексы располагаются в ряд НП- I_2 < НП-СЦК- I_2 < НП-АСК- I_2 < НП-АНК- I_2 . Введение фармакофора в полимерную матрицу существенно повышает устойчивость комплексов фармакофорсодержащих НП- I_2 по сравнению с НП- I_2 , по-видимому, за счет дополнительного образования водородных связей между функциональными группами фармакофора и гидроксильными группами полисахарида вследствие изменения конформации после координации с йодом.

Йодсодержащие комплексы при понижении температуры оказываются более устойчивыми, так как при повышении температуры происходит разрушение статистически упорядоченной структуры и разрыхление структуры комплекса. Обнаружено, что комплексообразование полисахаридных матриц с йодом контролируется энтальпийной составляющей ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ < 0$) и протекает самопроизвольно ($\Delta G^\circ < 0$) (табл. 4).

Синтез йодсодержащих порошков на основе НП и фармакофорсодержащих НП проводили с целью изучения их влияния на мягкую пролонгированную антисептическую активность. На рис. 5а представлены кинетические кривые допирования фармакофорсодержащих НП парами йода.

Сорбция паров йода НП характеризуется большими значениями сорбционной емкости порядка 3.3%, при этом сорбционное равновесие устанавливается в течение 24 ч. Модификация НП фармакофорами приводит к увеличению сорбционной емкости образцов в 1.8–14 раз в зависимости от природы модифицирующей кисло-

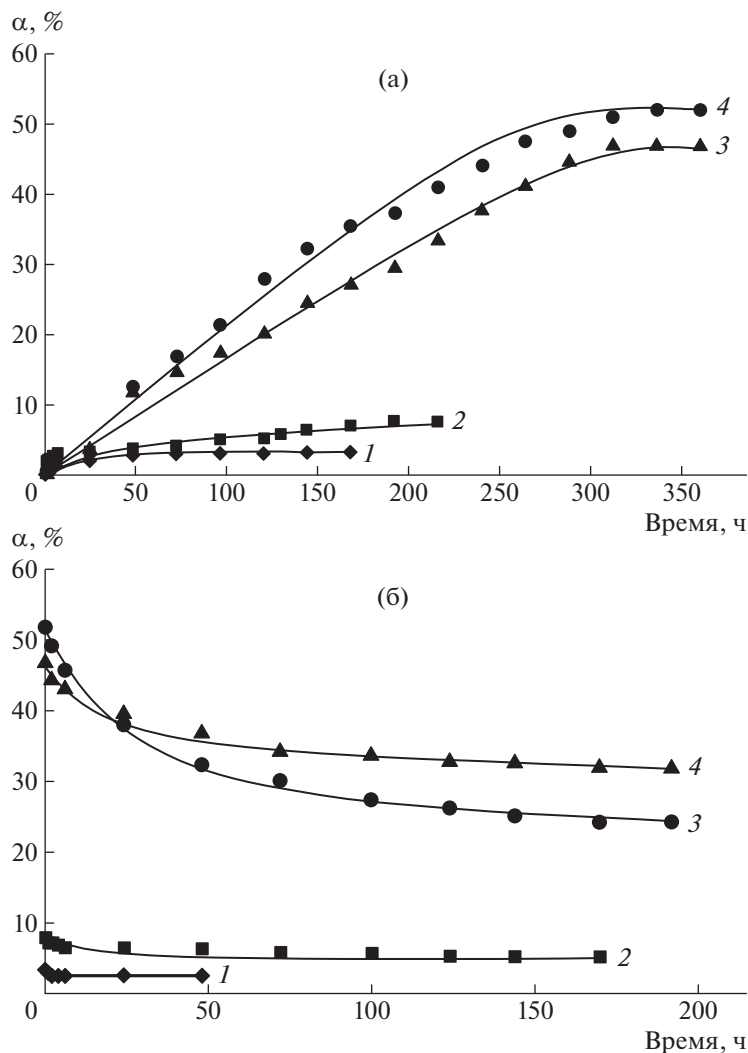


Рис. 5. Кинетические кривые сорбции йода НП (а) и его десорбции (б). 1 – НП, 2 – НП-СЦК, 3 – НП-АСК, 4 – НП-АНК; $T = 25^\circ\text{C}$.

ты, а время достижения равновесия увеличивается до 336 ч (табл. 5).

Определение массовой доли йода в образцах непосредственно после десорбции показывает, что фармакофорсодержащие НП удерживают различное количество йода, из которого 5–32% (табл. 5, рис. 5б) остается в составе порошкового материала. Содержание йода в образцах после 24 месяцев выдержки на воздухе не уменьшается, что свидетельствует о получении устойчивых йодсодержащих пектиновых материалов. В образце НП-1₂ йод не определяется уже через 7 дней.

По величине сорбционной емкости полисахаридные матрицы располагаются в следующий ряд: НП-АНК > НП-АСК > НП-СЦК > НП, который коррелирует с константами устойчивости фармакофорсодержащих НП. Как и следовало

ожидать, пектин, модифицированный азотсодержащими фармафорами, проявляет большее сродство к йоду по сравнению с салициловой кислотой. Это вполне согласуется со склонностью гетероатома к перераспределению и подаче электронной плотности акцептору ($N > O$). Кроме того, в фармакофорсодержащие НП удастся ввести большее количество йода по сравнению с исходным биополимером, что может быть связано с изменением макромолекулярной структуры фармакофорсодержащих НП [38]. Следует отметить, что сорбционная емкость фармакофорсодержащих высокоэтерифицированных пектинов гораздо выше, чем фармакофорсодержащие НП (табл. 5). Это может быть обусловлено совокупностью факторов: более высокой электронной плотностью на атоме кислорода карбалкоксильной группы по сравнению с карбоксильной, а также большей упорядоченностью поверхности

Таблица 5. Максимальное содержание йода в образцах после допирования и после десорбции

Образец	Время допирования*, ч	Время десорбции, ч	Содержание йода в образце, %		
			после допирования [I _{общ}], мас. %	после десорбции	
				[I _{общ}], мас. %	[I ₂], мас. %
ПК–I ₂	24	144	12.1	5.3	0.6
НК–I ₂	144	168	3.3	1.8	0.4
Пектин-АНК–I ₂	430	150	64.1	39.5	18.6
НП-АНК–I ₂	312	192	47.2	32.1	10.7
Пектин-АСК–I ₂	454	150	69.5	39.8	21.2
НП-АСК–I ₂	336	192	52.0	24.2	15.4
Пектин-СЦК–I ₂	358	240	36.3	26.3	6.8
НП-СЦК–I ₂	192	168	7.8	5.1	0.3

*Время предельного насыщения образцов йодом.

Таблица 6. Зона задержки роста микроорганизмов комплексами йода с обычным пектином и НП

Соединение	Зона задержки роста микроорганизмов, мм ²		
	Staphylococcus aureus	Staphylococcus epidermidis	Escherichia coli
I ₂ *	12	13	12
Пектин	15	—	9
НП	13	—	6
Пектин-СЦК	20	7	11
НП-СЦК	10	2	3
Пектин-АСК	20	—	10
НП-АСК	24	—	14
Пектин-АНК	17	—	—
НП-АНК	20	—	—

* Приведен для сравнения.

при образовании водородных связей карбоксильной группой с компонентами модификаторами, что затрудняет взаимодействие с йодом.

По результатам проведенных микробиологических испытаний установлено, что системы на основе модифицированных пектинов по антибактериальной активности превосходят системы пектин–I₂ и НП–I₂ в среднем в 1.3–1.5 раза (в зависимости от степени этерификации и структуры модифицирующего полисахарида фармакофора) (табл. 6). Наибольшая зона задержки роста отмечена у образца НП-АСК–I₂.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, получены устойчивые йодсодержащие комплексы на основе фармакофорсодержащих низкометоксилированных пектинов. Модификация пектина, фармакофорными орга-

ническими кислотами существенным образом придает пектину высокую сорбционную способность по отношению к йоду. Установлено, что включение в полимерную систему органического фармакофора способствует увеличению содержания йода в образцах в 2–14 раз и позволяет получать соединения не только с высоким содержанием йода, но и его пролонгированным выделением. Выявлена высокая стабильность и биологическая активность системы фармакофорсодержащие–I₂. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования данных материалов в медицинской практике, что наряду с пролонгированностью действия и отсутствием агрессивности, присущей йоду, делает перспективным их применение в качестве антисептических материалов мягкого действия.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государ-

ственных академий на 2022–2024 гг. (госзадание “Развитие фундаментальных основ управления структурой полимеров и кинетикой процесса в каталитической полимеризации, направленной модификации синтетических и биогенных полимеров и получение полимерных систем для биомедицинских приложений” № 1021062311391-0-1.4.4) с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Химия” Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования “Агидель” Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li D., Li J., Dong H., Li X., Zhang J., Ramaswamy S. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 185. P. 49.
2. Sriamornsak P. // *Silpakorn Univ. Int. J.* 2003. V. 3. P. 206.
3. Zaitseva O., Khudyakov A., Sergushkina M., Solomina O., Polezhaeva T. // *Fitoterapia.* 2020. V. 146. P. 104676.
4. Ciriminna R., Fidalgo A., Scurria A., Ilharco L.M., Pagliaro M. // *Food Hydrocolloids.* 2022. V. 127. P. 107423.
5. Raji Z., Khodaiyan F., Rezaei K., Kiani H., Saeid Hosseini S. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. V. 98. P. 709.
6. Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш. Фармакохимические основы применения пектинов и альгинатов. Пятигорск: РИА-КМВ, 2016.
7. Eliaz I., Raz A. // *Nutrients.* 2019. V. 11. P. 2619.
8. Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., Tsepaeva O.V., Mironova L.G., Mindubaev A.Z., Nizameev I.R., Kholin K.V., Milyukov V.A. // *Carbohydr. Polym.* 2015. V. 134. P. 524.
9. Lara-Espinoza C., Carvajal-Millán E., Balandrán-Quintana R., López-Franco Y., Rascón-Chu A. // *Molecules.* 2018. V. 23. P. 942.
10. Noreena A., Nazlic Z., Akrama J., Rasulb I., Manshaa A., Yaqoobc N., Iqbal R., Tabasuma S., Zubera M., Ziaa K. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. V. 101. P. 254.
11. Liu L., Fishman M.L., Hicks K.B. // *Cellulose.* 2007. V. 14. P. 15.
12. Sriamornsak P. // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011. V. 8. P. 1009.
13. Munarin F., Tanzi M.C., Petrini P. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2012. V. 51. P. 681.
14. Хотимченко Ю.С., Одинцова М.В., Ковалев В.В. Полисорбвит. Томск: Изд-во НТЛ, 2001.
15. Jantrawut P., Bunrueangtha J., Suerthong J., Kantrong N. // *Materials.* 2019. V. 12. P. 1628.
16. Kocaaga B., Kurkcuglu O., Tatlier M., Batirel S., Guner F.S. // *Appl. Polym. Sci.* 2019. V. 136. P. 47640.
17. Khotimchenko Y.S., Kolenchenko E.A., Khotimchenko M.Y., Kovalev V.V. // *Orient. Pharm. Exp. Med.* 2004. V. 4. P. 28.
18. Zhukova G.F., Savchik S.A., Khotimchenko S.A. // *Microelements Medicine.* 2004. T. 5 № 1. P. 7.
19. Sherer T., Thrall K., Bull R. // *J. Toxicol. Environment. Health.* 1991. V. 32. P. 89.
20. Kukovinets O.S., Plekhanova D.F., Tarasova A.V., Abdullin M.I., Mudarisova R.K. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2014. V. 87. № 10. P. 1524.
21. Gillam T.A., Goh C.K., Ninan N., Bilimoria K., Shiraazi H.S., Saboohi S., Al-Bataineh S., Whittle J.A. // *Appl. Surf. Sci.* 2021. V. 537. P. 147866.
22. Abueva C., Seok Ryu H., Won Min J., Sang Chung P., Sook You H., Suk Yang M., Hoon Woo S. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 182. P. 1713.
23. Gull N., Maqsood S., Khalid S., Zia S., Islam A., Sabir A., Sultan M., Hussain F., Ullah Khan R., Taqi M., Butt Z. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 164. P. 4370.
24. Kida D., Gladysz O., Szulc M., Zborowski J., Junka A., Janeczek M., Lipińska A., Skalec A., Karolewicz B. // *Polymers.* 2020. V. 12. P. 1271.
25. Lepelletier D., Maillard J.Y., Pozzetto B., Simon A. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. V. 64. P. 9.
26. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984. Т. 2.
27. Хотимченко М.Ю. // *Биология моря.* 2009. Т. 35. № 4. С. 302.
28. Афанасьев С.П., Чирва В.Ю., Кацева Г.Н. // *Химия природ. соед.* 1984. № 4. С. 428.
29. Mudarisova R., Kukovinets O., Sagitova A., Novoselov I. // *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2020. V. 10. № 4. P. 5724.
30. Донченко Л.В. Технология пектинов и пектинопродуктов. М.: ДеЛи, 2000.
31. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986.
32. Carlo G. *Methods of Analytical Chemistry.* М.: Chemistry, 1965.
33. Thoma J.A., French D. // *J. Am. Chem. Soc.* 1960. V. 82. № 16. P. 4144.
34. Klyubin V.V., Makovetskaya K.N., Klyubina K.A. // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2017. V. 91. № 4. P. 645.
35. Xiaochun Y., Houtman C., Rajai H.A. // *Carbohydr. Res.* 1996. V. 292. P. 129.
36. Moulay S. // *J. Polym. Eng.* 2013. V. 33. № 5. P. 389.
37. Gegel N.O., Babicheva T.S., Belyakova O.A., Lugovitskaya T.N., Shipovskaya A.B. // *Eur. J. Natural History.* 2018. V. 3. P. 24.
38. Kukovinets O.S., Mudarisova R.K., Volodina V.P., Tarasova A.V., Mokina A.Z., Abdullin M.I. // *Chem. Nat. Compounds.* 2014. V. 50. № 1. P. 50.