

УДК 541(49+64):547.458

## ТРАНСПОРТНЫЕ СВОЙСТВА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ АРАБИНОГАЛАКТАНА С НЕКОТОРЫМИ АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

© 2021 г. Л. А. Бадькова<sup>а,\*</sup>, Р. Х. Мударисова<sup>а</sup>, С. В. Колесов<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Уфимский институт химии УФИЦ Российской академии наук  
450054 Уфа, пр. Октября, 71, Россия

\*e-mail: badykova@mail.ru

Поступила в редакцию 21.07.2020 г.

После доработки 05.10.2020 г.

Принята к публикации 19.10.2020 г.

Исследованы диффузионно-транспортные свойства комплексов на основе арабиногалактана и его окисленных форм с азотсодержащими соединениями – 5-аминосалициловой кислотой, 4-аминосалициловой кислотой и гидразидом изоникотиновой кислоты в условиях, моделирующих биологические среды. Комплексообразование поли- и олигосахаридов с лекарственными веществами приводит к созданию пролонгированных лекарственных форм. На динамику высвобождения лекарств из комплексов оказывает влияние природа полисахаридной матрицы и молекулярная масса. Наибольшим пролонгирующим действием обладают комплексы на основе исходного арабиногалактана.

DOI: 10.31857/S2308112021020012

Полимеры природного происхождения широко используют в качестве потенциальных носителей лекарственных соединений [1–4]. Модификация природных полисахаридов лекарственными веществами является перспективным и рациональным способом получения полимерных систем с пролонгированным действием, т.е. систем с контролируемой скоростью высвобождения препарата [5–13]. Растительный полисахарид арабиногалактан (АГ) обладает высокой биологической активностью и может выступать как нетоксичный носитель для различных фармацевтических соединений [14–17]. Иммобилизация на макромолекуле арабиногалактана лекарственных препаратов позволяет получить производные этого полисахарида для направленного транспорта биологически активных соединений в различных системах, включая живой организм [18, 19]. Поскольку полимерная матрица во многом определяет скорость и степень высвобождения лекарственного препарата, высокомолекулярная природа АГ создает возможность регулирования фармакокинетики иммобилизованных лекарств [20, 21].

Арабиногалактаны представляют собой высоковетвистые макромолекулы с главной цепью, состоящей из 1 → 3 связанных β-D-галактопиранозных остатков, большинство из которых несет боковые ответвления при С-6. Боковые це-

пи содержат 3,6-ди-О- и 6-О-замещенные остатки β-D-галактопиранозы и 3-О-замещенные остатки β-L-арабинофуранозы, а концевыми невосстанавливаемыми остатками являются β-D-галактопираноза, β-D-арабинофураноза и β-L-арабинопираноза [22, 23].

Для получения модифицированных соединений на основе полисахарида помимо арабиногалактана в настоящей работе были использованы его окисленные формы: высокомолекулярная (АГ<sub>ВМ</sub>) и низкомолекулярная (АГ<sub>НМ</sub>), которые представляют собой продукты окислительной функционализации и деструкции биополимера под действием системы H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + O<sub>2</sub> [24].

В качестве лекарственных соединений были выбраны следующие азотсодержащие соединения: 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), обладающая противовоспалительной и противоязвенной активностью, а также 4-аминосалициловая кислота (4-АСК) и гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК), являющиеся противотуберкулезными препаратами.

Целью работы явилось изучение кинетики транспорта физиологически активных комплексов арабиногалактана и его окисленных форм с азотсодержащими соединениями в условиях, моделирующих биологические среды.

**Таблица 1.** Характеристики образцов арабиногалактана и его окисленных фракций

Полимер	Состав, %					$M \times 10^{-3}$
	С	Н	О	Гексозы	Уроновые кислоты	
АГ	40.18	7.49	52.33	71.8	4.70	38.5
АГ <sub>ВМ</sub>	38.75	7.24	54.01	46.3	12.0	22.1
АГ <sub>НМ</sub>	37.64	6.21	56.15	20.0	76.0	4.1

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Использовали арабиногалактан с молекулярной массой  $38.5 \times 10^3$  (ЗАО “Аметис”, Россия; ТУ 9325-008-70692 152-08). Азотсодержащие соединения 5-АСК и 4-АСК – квалификации ч.д.а., ГИНК – фармакопейной чистоты применяли без дополнительной очистки.

УФ-спектры водных растворов снимали в кварцевых кюветках длиной 1 см на спектрофотометре “UV-VIS Specord M-40” в области 220–350 нм. Для контроля рН растворов использовали рН-метр “АНИОН 4100”. Углерод, водород и азот определяли на анализаторе марки “EUKO EA-3000”.

Спектры ЯМР <sup>13</sup>С снимали на спектрометре “Bruker AM-300” (рабочая частота 75.47 МГц) с широкополосным подавлением по протонам и в режиме JMODXN. Применяли растворы арабиногалактана 3–5% в D<sub>2</sub>O, внутренний стандарт ТМС. Спектры записывали при температуре 25°С с задержкой между импульсами 15 с.

Окислительную функционализацию водно-пероксидных растворов АГ молекулярным кислородом проводили в стеклянном реакторе барботажного типа. Водные растворы АГ с концентрацией 10% обрабатывали перекисью водорода 10%-ной концентрации при 90°С (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – квалификации о.с.ч.). Время реакции 6 ч, объем реакционной смеси составлял 10 мл. В результате окисления АГ выделены две фракции. Окисленную высокомолекулярную фракцию отделяли от низкомолекулярной осаждением ацетоном. Низкомолекулярную фракцию выделяли из надосадочной жидкости путем отгонки ацетона и воды с последующей сушкой продукта в вакууме. Структура выделяемых фракций АГ была подробно изучена в работе [25]. Характеристики образцов представлены в табл. 1.

Анализ спектра ЯМР <sup>13</sup>С высокомолекулярной фракции показывает, что фракция состоит из структурных фрагментов не подверженных окислению моносахаридных звеньев и заметного количества фрагментов, содержащих карбоксильные группы. Синглетные сигналы при  $\delta_C = 177–180$  м.д., соответствующие карбоксильному атому углерода (табл. 2), указывают на наличие уроновых кислот в различных структурных фрагментах

продукта частичного окисления арабиногалактана. Наиболее интенсивными являются сигналы концевых галактопирануриновых остатков.

Значительное понижение интенсивности сигналов концевых галактопиранозных групп, появление интенсивных характеристичных сигналов атомов С(5) 75.2 м.д. и С(6) 178.9 м.д. показывают, что окислению подвергаются атомы С(6) концевых  $\beta$ -Galp-(1 → групп. Уменьшение интенсивностей сигналов тризамещенного → 3.6)- $\beta$ -Galp-(1 → звена [широких дублетных при 106.4 м.д. атома С(1) и 84.2 м.д. атома С(3) и триплетного атома 68.5 – С(6)] появление узких дублетных сигналов при  $\delta_C = 106.0; 83.7$  и 75.1 м.д. и синглетного сигнала 178.6 м.д. указывают на то, что при окислении АГ происходит также деструкция основной цепи полисахарида с отрывом боковых цепей и образованием → 3)- $\beta$ -GalpA-(1 → галактоуроновых звеньев.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С низкомолекулярной фракции по сравнению с высокомолекулярной наблюдали понижение интенсивностей сигналов атомов моносахаридных остатков и рост интенсивностей сигналов уроновых кислот.

Методика получения комплексов: полисахарид или олигосахарид в количестве 5.5 основно-моль растворяли в 20 мл воды. Соответствующую кислоту в количестве 5.5 ммоль перемешивали в 20 мл воды и доводили рН до 7.0. К раствору полисахарида при интенсивном перемешивании и комнатной температуре прикапывали раствор кислоты. Реакцию проводили в течение 3 ч. Далее продукт выделяли осаждением этиловым спиртом, пересаждали из воды в спирт, осадок отделяли и промывали 3 раза спиртом, затем диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом.

Кинетику высвобождения комплексов из капиллярного волокна изучали при температуре 25 и 38°С следующим образом. Капиллярное полиамидное волокно ( $l = 30$  см,  $d = 0.9$  мм), хорошо набухающее в водных средах, через микрошприц наполняли раствором соответствующего комплекса (50 мкл) или индивидуального лекарственного соединения и помещали в пробирку, наполненную 10 мл физиологического раствора (водный раствор NaCl 0.9%), рН 7.3–7.4. Концен-

**Таблица 2.** Спектральные данные окисленных форм арабиногалактана ( $\delta_C$ , м.д.; D<sub>2</sub>O; DSS; T = 30°C)

Образец	Фрагмент	Химические сдвиги $\delta_C$ , м.д.					
		C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)
АГ <sub>ВМ</sub>	$\beta$ -GalpA-(1→	105.9	71.9	73.7	72.2	75.2	178.9
	$\beta$ -Galp-(1→	105.3	72.6	74.1	71.3	71.3	63.7
	→3.6)- $\beta$ -Galp-(1→	106.4	71.6	84.5	69.1	74.9	68.5
	→6)- $\beta$ -Galp-(1→	105.8	72.3	73.4	71.0	74.6	70.5
	→3)- $\beta$ -GalpA-(1→	106.0	72.5	83.7	73.0	75.1	178.6
	-L- $\beta$ -Arap-(1→	99.1	71.3	71.0	71.8	64.7	–
АГ <sub>НМ</sub>	$\beta$ -GalpA-(1→	105.9	71.8	73.8	72.1	75.2	179.5
	$\beta$ -Galp-(1→	105.3	72.7	74.6	71.8	71.1	63.7
	→3.6)- $\beta$ -Galp-(1→	106.5	71.8	84.4	69.0	74.8	68.6
	→6)- $\beta$ -Galp-(1→	105.7	72.6	73.4	71.1	74.6	70.4
	- $\beta$ -Arap-(1→	99.4	71.6	70.8	73.4	64.7	–
	→3)-Ara	95.2	70.1	74.6	70.8	65.9	–

трация растворов составляла 0.1 моль/л в пересчете на лекарственное соединение. Для определения количества комплекса отобранную пробу физиологического раствора анализировали на приборе “Specord M-40” при соответствующей длине волны для каждого комплекса и индивидуального лекарственного соединения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что прием традиционных лекарственных препаратов не пролонгированного действия связан с колебанием уровней концентрации лекарственного вещества в плазме крови, сначала концентрация резко возрастает, а затем медленно падает. Терапевтически активная концентрация сохраняется примерно в течение 2–3 ч, после чего происходит значительное понижение концентрации препарата [26]. Такие перепады приводят к вредным побочным эффектам. Для оптимизации терапии и уменьшения побочных эффектов используют лекарственные формы с пролонгируемым высвобождением. Полагали, что иммобилизация выбранных физиологически активных азотсодержащих соединений в полимерные матрицы (АГ, АГ<sub>ВМ</sub>, АГ<sub>НМ</sub>) позволит обеспечить плавный и равномерный профиль высвобождения действующего вещества, создавая необходимую концентрацию в плазме крови в течение определенного времени, тем самым повышая эффективность терапии.

Как было показано ранее [27], при взаимодействии арабиногалактана и его окисленных фракций с 5-АСК, 4-АСК и ГИНК происходит образование молекулярных комплексов состава 1 : 1, т.е. на одно дисахаридное звено арабиногалактана приходится одна молекула лекарственного веще-

ства. Содержание азотсодержащих соединений в полученных комплексах составило 0.04–0.05 для АГ, 0.1–0.2 для АГ<sub>ВМ</sub> и 0.5–0.6 моль/осново-моль полимера для АГ<sub>НМ</sub>. Реакция протекает по карбоксильным группам поли- и олигосахаридов и аминогруппам лекарственных соединений.

С целью оценки возможности пролонгирования действия азотсодержащих препаратов, иммобилизованных на АГ, методом УФ-спектроскопии была исследована кинетика высвобождения из капиллярного полиамидного волокна комплексов АГ и его окисленных фракций в модельные биологические среды.

Эффективность высвобождения оценена по накоплению комплекса в физиологическом растворе, в который была помещена полиамидная капиллярная трубка, имитирующая кровеносный сосуд. По данным УФ-спектроскопии следует, что во всех отбираемых пробах индивидуальные лекарственные соединения присутствуют исключительно в виде комплекса с полимерными матрицами. Как известно, у 5-АСК, 4-АСК и ГИНК характерный максимум поглощения обнаруживается при  $\lambda = 330, 266$  и  $263$  нм. Комплексообразование приводит к сдвигу полосы поглощения, у соответствующих выделенных комплексов длина волны сдвигается до 315–317, 270 и 250 нм соответственно, что и наблюдается при спектроскопии растворов с высвободившимися продуктами. Следовательно, из волокна происходит диффузия именно комплекса, а не лекарственного вещества. В табл. 3 представлены результаты диффузии синтезированных соединений.

Как видно, индивидуальные азотсодержащие соединения диффундируют из волокна на 70–95% примерно за 2.5–4.5 ч, а комплексы в количестве 60–92% обнаруживаются в модельной сре-

**Таблица 3.** Сравнительные характеристики высвобождения комплексов

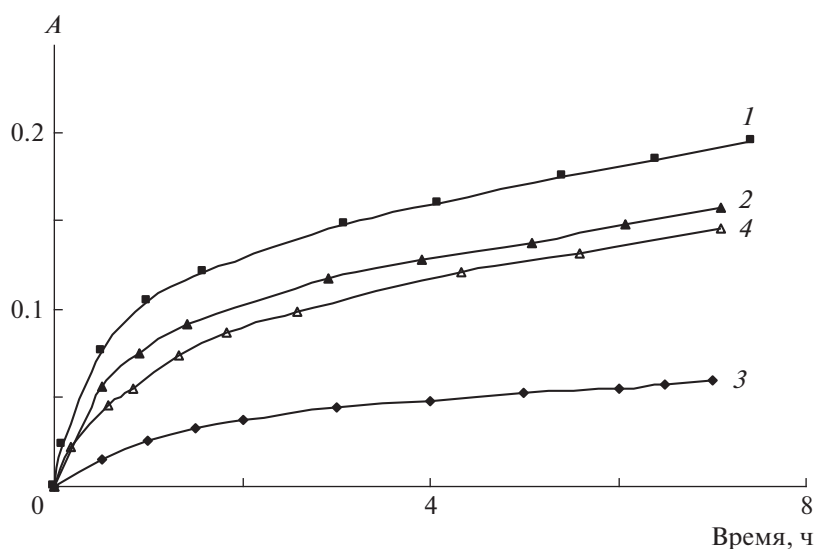
Соединение	Время, ч	Количество выделившегося комплекса, %	$T, ^\circ\text{C}$	$\lambda, \text{нм}$
АГ + 5-АСК	72.0	70	25	317
АГ + 5-АСК	60.0	72	38	316
АГ <sub>ВМ</sub> + 5-АСК	48.0	87	25	315
АГ <sub>ВМ</sub> + 5-АСК	30.0	86	38	315
АГ <sub>НМ</sub> + 5-АСК	24.0	92	25	315
АГ <sub>НМ</sub> + 5-АСК	19.0	88	38	315
5-АСК	4.5	95	25	330
АГ + 4-АСК	24.0	66	25	270
АГ <sub>ВМ</sub> + 4-АСК	24.0	68	25	270
АГ <sub>НМ</sub> + 4-АСК	18.0	87	25	270
4-АСК	2.5	90	25	266
АГ + ГИНК	48.0	60	25	250
АГ <sub>ВМ</sub> + ГИНК	49.0	68	25	250
АГ <sub>НМ</sub> + ГИНК	18.0	86	25	250
ГИНК	2.5	70	25	263

де в течение 18–72 ч. В среднем наибольшим пролонгирующим действием ожидаемо обладают комплексы на основе исходного АГ и АГ<sub>ВМ</sub>.

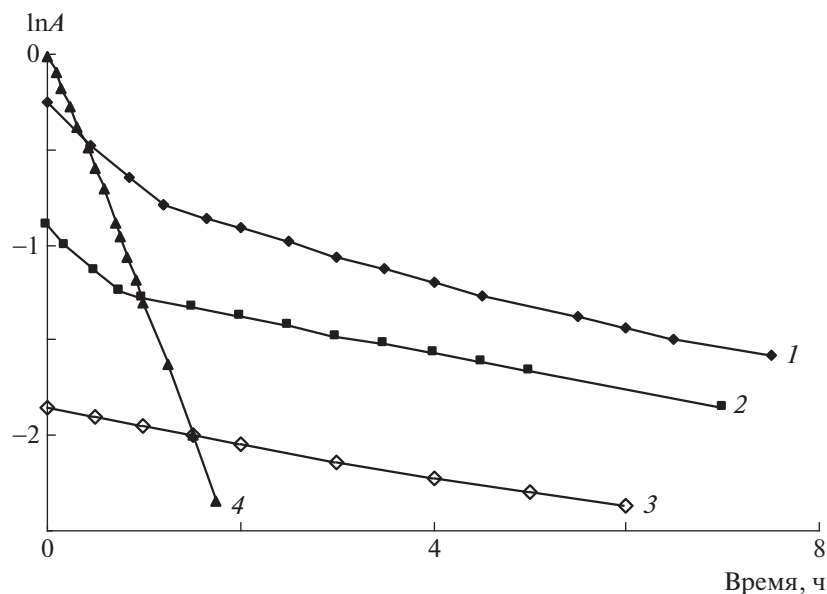
Содержание лекарственного препарата в полимерном комплексе оказывает влияние на его высвобождение (на примере системы АГ+ 5-АСК). Как показано на рис. 1, наиболее оптимальным является мольный состав АГ : 5-АСК = 1 : 1, т.е. стехиометрическое соотношение. При сравнении

кривых выхода комплексов с соотношениями больше и меньше стехиометрических видно, что его высвобождение происходит быстрее.

Было обнаружено, что при 38°C скорость выхода возрастает примерно на 30–40%; она также зависит и от химической природы лекарственного препарата. Так, 5-АСК и комплексы 5-АСК с полисахаридами демонстрируют более выражен-



**Рис. 1.** Динамика выхода комплексов АГ + 5-АСК из волокна при 25°C. Соотношение АГ : 5-АСК = 1.0 : 0.1 (1), 1.0 : 0.5 (2), 1 : 1 (3) и 1 : 3 (4).  $A$  – оптическая плотность раствора.



**Рис. 2.** Логарифмические анаморфозы кинетических кривых выделения 5-АСК и комплексов АГ + 5-АСК из капиллярного волокна при 25°C: 1 – АГ + 5-АСК, 2 – АГ<sub>ВМ</sub> + 5-АСК, 3 – АГ<sub>НМ</sub> + 5-АСК, 4 – 5-АСК. Ось ординат:  $\ln A = \ln[A]_0 - \ln[A]_t$

ный эффект пролонгирования по сравнению с 4-АСК и ГИНК.

Хорошо известно, что высвобождение лекарственных соединений из химически стабильных полимерных систем (каким является полиамидное волокно) происходит по диффузионному механизму [28, 29]. Поэтому эффективную константу скорости диффузии комплексов находили путем графического анализа уравнения:

$$\ln[A]_t = \ln[A]_0 - k_{\text{эф}}t,$$

где  $[A]_t$  – текущая оптическая плотность раствора в момент времени  $t$ ,  $[A]_0$  – максимальная оптическая плотность раствора,  $k_{\text{эф}}$  – эффективная константа скорости выделения комплексов.

Типичные логарифмические анаморфозы кинетических кривых выделения индивидуальных веществ и комплексов представлены на рис. 2. Видно, что индивидуальные лекарственные препараты диффундируют через волокно по закону процесса первого порядка и на логарифмических анаморфозах наблюдается линейная зависимость с высоким коэффициентом корреляции  $R$ .

Из трансформаций кинетических кривых диффузии комплексов на основе АГ и АГ<sub>ВМ</sub> следует, что высвобождение комплексов в модельные среды протекает в два этапа с разной скоростью (рис. 2). Первый этап характеризуется более интенсивным увеличением концентрации комплекса в модельной системе. Далее происходит постепенное высвобождение оставшегося количества комплекса.

На начальной стадии эффективная константа скорости диффузии значительно выше по сравнению с  $k_{\text{эф}}$  на более глубокой стадии. Определенные значения эффективных констант скорости диффузии начального участка для комплексов на основе АГ и АГ<sub>ВМ</sub> лежат в пределах от  $1.52 \times 10^{-3}$  до  $3.45 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ . На втором участке значения изменяются от  $6.57 \times 10^{-4}$  до  $9.27 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ .

У комплексов АГ + 5-АСК с различным содержанием кислоты начальная скорость диффузии для всех соотношений практически одинаковая (составляет  $\sim(3.0-3.2) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ ), на второй стадии высвобождения при соотношении компонентов в комплексе АГ : 5-АСК равном 1 : 0.1 и 1 : 0.5 значение  $k_{\text{эф}}$  уменьшается в  $\sim 5$  раз. При избытке 5-АСК (1 : 3) скорость снижается в 2 раза.

В случае АГ<sub>НМ</sub> анаморфозы кинетических кривых линейны и не содержат излома. Изломы на кинетических кривых можно связать с полидисперсностью арабиногалактана. Исходный АГ имеет, согласно работе [30], молекулярно-массовое распределение 1.6–2.3. Высокомолекулярная фракция окисленного арабиногалактана должна иметь наиболее вероятное ММР вследствие случайного механизма разрыва цепей при окислении. В обоих случаях комплексы на их основе будут содержать низкомолекулярные фракции. Видимо, на начальной стадии процесса происходит диффузия комплексов с наименьшими молекулярными массами, и поэтому наблюдается относительно высокая скорость выделения. На более глубоких стадиях процесса экспериментально

**Таблица 4.** Туберкулостатическая активность арабиногалактана и его окисленных фракций с 4-АСК и ГИНК

Соединение	Доза, мкг/мл	Количество колоний
АГ	5	0–20
АГ <sub>ВМ</sub>	5	20–100
АГ <sub>НМ</sub>	5	20–100
АГ + 4-АСК	5	0
АГ <sub>ВМ</sub> + 4-АСК	5	0–20
АГ <sub>НМ</sub> + 4-АСК	5	0
4-АСК	5	0–20
АГ + ГИНК	1	0–20
АГ <sub>ВМ</sub> + ГИНК	1	0–20
АГ <sub>НМ</sub> + ГИНК	1	0–20
ГИНК	1	0–20
Контроль	–	<100

проявляется диффузия более высокомолекулярных фракций комплексов.

В пользу данного предположения свидетельствуют следующие факты. Во-первых,  $k_{эф}$  для комплекса на основе АГ<sub>НМ</sub> является величиной одного порядка с  $k_{эф}$  на начальной стадии процесса для комплексов на основе АГ и АГ<sub>ВМ</sub>. Во-вторых, различаются значения энергии активации исследуемых процессов. Для комплекса АГ<sub>ВМ</sub> + 5-АСК на начальной стадии диффузии  $E_{акт} = 51.4$  кДж/моль, а на глубокой стадии  $E_{акт} = 72.8$  кДж/моль. В системе АГ<sub>НМ</sub> + 5-АСК  $E_{акт} = 28.6$  кДж/моль. Видимо, чем меньше молекулярная масса и размеры комплексов, тем ниже энергия активации диффузии.

Противотуберкулезная активность арабиногалактана и его окисленных фракций с 4-аминосалициловой кислотой и гидразидом изоникотиновой кислоты была определена в опытах *in vitro* с использованием культур микобактерий *Mycobacterium tuberculosis* человеческого типа методом серийных разведений с использованием плотной яичной среды Левенштейна–Йенсена, к которой (перед свертыванием) были добавлены исследуемые соединения. Суспензия культур была приготовлена по бактериальному стандарту мутности 500 млн микробных тел в миллилитре (5 единиц). Эффект оценивался по количеству выросших колоний в пробирках (табл. 4).

В результате испытаний установлено, что арабиногалактан обладает противотуберкулезной активностью на уровне свободного препарата, окисленные фракции лишь частично угнетают рост микроорганизмов. Комплексы АГ + 4-АСК и АГ<sub>НМ</sub> + 4-АСК полностью подавляют рост куль-

тур микобактерий, даже нечувствительных к свободному 4-АСК. Комплексы на основе АГ и его окисленных фракций с ГИНК обладают активностью на уровне свободного препарата.

Проверка биологической активности исследуемых комплексов с 5-АСК продемонстрировала высокую противоязвенную и противовоспалительную активность полученных образцов [31].

Таким образом, экспериментальные данные показывают, что комплексы АГ и его окисленных форм с 5-АСК, 4-АСК и ГИНК позволяют значительно пролонгировать действие лекарственных препаратов, создавая и поддерживая оптимальную концентрацию терапевтических средств.

Установлено, что динамика диффузии комплексов АГ определяется в основном характеристиками полисахаридной матрицы – ее молекулярной массой.

Авторы выражают благодарность Х.К. Аминеву и Г.С. Хамидуллиной за помощь в исследовании биологической активности полученных соединений.

Анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования “Химия” Уфимского института химии и Регионального центра коллективного пользования уникальным оборудованием “Агидель” Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Работа подготовлена в рамках выполнения программы Фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 гг. (Гос. задание № АААА-А20-120012090024-5).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Arifkhodzhaev A.O.* // Chem. Natural Compounds. 2000. V. 36. № 3. P. 229.
2. *Zashikhina N.N., Yudin D.V., Tarasenko I.I., Osipova O.M., Korzhikova-Vlakh E.G.* // Polymer Science A. 2020. V. 62. № 1. P. 43.
3. *Efimova A.A., Troshcheva K.S., Krasnikov E.A., Krivtsov G.G., Yaroslavov A.A.* // Polymer Science A. 2019. V. 61. № 6. P. 737.
4. *Shilova S.V., Tret'yakova A.Y., Barabanov V.P.* // Polymer Science A. 2019. V. 61. № 1. P. 39.
5. *Ovodov Yu.S.* // Russ. J. Bioorganic Chem. 1998. V. 24. № 7. P. 423.
6. *Shilman M.I.* // Polymer Science A. 2010. V. 52. № 9. P. 884.
7. *Martinho N., Damge Ch., Pinto Reis C.* // J. Biomater. Nanobiotechnol. 2011. V. 2. № 5. P. 510.
8. *Philippova O.E., Korchagina E.V.* // Polymer Science A. 2012. V. 54. № 7. P. 552.
9. *Бочков П.О., Колыванов Г.Б., Лутвин А.А., Жердев В.П., Шевченко Р.В.* // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 1. С. 3.
10. *Le-Deygen I.M., Skuredina A.A., Kudryashova E.V.* // Russ. J. Bioorganic Chem. 2017. V. 43. № 5. P. 487.

11. *Khakamov T.Sh., Feoktistov D.V., Badykova L.A., Kornilaev P.G., Shavaleev R.R., Mudarisova R.Kh.* // Russ. J. Applied Chem. 2013. V. 86. № 9. P. 1417.
12. *Селютин О.Ю., Поляков Н.Э., Метелева Е.С., Душкин А.В.* // Химия в интересах устойчивого развития. 2015. Т. 23. № 5. С. 549.
13. *Coviello T., Matricardi P., Marianecchi C., Alhaique F.* // J. Controll. Release. 2007. V. 119. № 1. P. 5.
14. *Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А.* // Химия раст. сырья. 2003. № 1. С. 27.
15. *Хвостов М.В., Толстикова Т.Г., Борисов С.А., Душкин А.В.* // Биоорган. химия. 2019. Т. 45. № 6. С. 563.
16. *Grischenko L.A., Parshina L.N., Larina L.I., Novikova L.N., Trofimov B.A.* // Carbohydr. Polym. 2015. V. 115. P. 294.
17. *Ganenko T.V., Tantsyrev A.P., Khutsishvili S.S., Vakul'skaya T.I., Sukhov B.G., Trofimov B.A., Sapozhnikov A.N., Fadeeva T.V.* // Russ. J. General Chem. 2015. V. 85. № 2. P. 477.
18. *Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O., Dushkin A.V., Tolstikov G.A.* // Dokl. Biological Sci. 2010. V. 433. №. 1. P. 247.
19. *Mudarisova R.Kh., Badykova L.A., Novoselov I.V.* // Russ. J. General Chem. 2018. V. 88. № 12. P. 2572.
20. *Khvostov M.V., Borisov S.A., Tolstikova T.G., Dushkin A.V., Tsyrenova B.D., Chistyachenko Yu.S., Polyakov N.E., Dultseva G.G., Onischuk A.A., An'kov S.V.* // Eur. J. Drug Metabolism Pharmacokinetics. 2017. V. 42. № 3. P. 431.
21. *Mudarisova R.Kh., Badykova L.A., Azamatova G.A., Aznabaev M.T., Islamova R.M.* // Russ. J. Applied Chem. 2013. V. 86. № 4. P. 606.
22. *Karacsonyi S., Kovacic V., Alfoldi J., Kubackova M.* // Carbohydr. Res. 1984. V. 134. № 2. P. 265.
23. *Антонова Г.Ф., Усов А.И.* // Биоорган. химия. 1984. Т. 10. № 12. С. 1664.
24. *Borisov I.M., Shirokova E.N., Babkin V.A., Tolstikov G.A., Monakov Yu.B.* // Dokl. Chem. 2002. V. 383. № 4–6. P. 117.
25. *Borisov I.M., Zimin Yu.S., Monakov Yu.B., Shirokova E.N., Mudarisova R.Kh., Muslukhov R.R., Medvedeva S.A., Tolstikov G.A.* // Russ. Chem. Bulletin. 2004. № 2. P. 318.
26. *Farmer K.C.* // Clin. Ther. 1999. V. 21. № 6. P. 1074.
27. *Mudarisova R.Kh., Badykova L.A.* // Polymer Science A. 2012. V. 54. № 2. P. 106.
28. *Ainaoui A., Vergnaud J.M.* // Comput. Theor. Polym. Sci. 2000. V. 10. № 5. P. 383.
29. *Martinelli A., D'Ilario L., Francolini I., Piozzi A.* // Int. J. Pharm. 2011. V. 407. № 1–2. P. 197.
30. *Медведева Е.Н., Федорова Т.Е., Ванина А.С., Рохин А.В., Еськова Л.А., Бабкин В.А.* // Химия раст. сырья. 2006. № 1. С. 25.
31. *Mudarisova R.Kh., Shirokova E.N., Badykova L.A., Borisov I.M., Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Dolgikh M.P., Monakov Yu.B.* // Pharm. Chem. J. 2005. V. 39. № 8. P. 418.