

УДК 541.64:539.199:547.96

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЭЛЕКТРОЛИТНОЙ ПРИРОДЫ НА КОНФОРМАЦИОННО-НАДМОЛЕКУЛЯРНОЕ СОСТОЯНИЕ МАКРОМОЛЕКУЛ ПЕКТИНА В РАСТВОРЕ

© 2023 г. М. А. Афанасьева^а, А. С. Шуршина^{а,*}, Е. И. Кулиш^а

^аБашкирский государственный университет
450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32, Россия

*e-mail: anzhela_murzagil@mail.ru

Поступила в редакцию 24.10.2022 г.

После доработки 29.11.2022 г.

Принята к публикации 15.12.2022 г.

Исследовано влияние ряда низкомолекулярных лекарственных веществ на вязкостное и реологическое поведение растворов пектина в режимах разбавленного и полуразбавленного растворов. Установлено, что введение в разбавленный раствор пектина лекарственного вещества, являющегося низкомолекулярным электролитом, приводит к изменениям характеристической вязкости полимера и степени агрегированности его макромолекул. При введении такого лекарственного вещества в полуразбавленный раствор пектина изменяется реологическое поведение раствора. Присутствие в растворе пектина лекарственного вещества неэлектролитной природы практически не сказывается на конформационно-надмолекулярном состоянии пектина и соответственно на вязкостных характеристиках раствора. Показано, что лекарственные вещества электролитной природы, и особенно многовалентные катионы, влияют на некоторые практически важные свойства жидких и мягких лекарственных форм, формируемых из растворов пектина, в частности на предел текучести и скорость высвобождения лекарственного вещества. Полученные результаты объяснены полиэлектролитной природой пектина.

DOI: 10.31857/S2308113923700286, EDN: PNNHYF

ВВЕДЕНИЕ

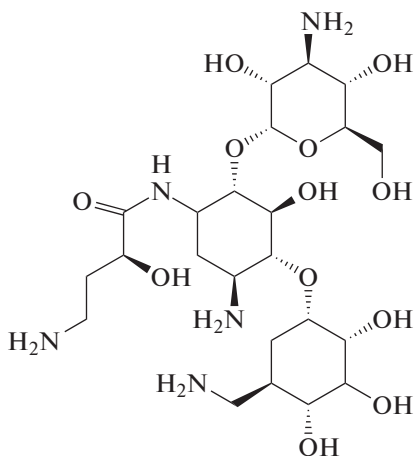
В настоящее время существует большая потребность в разработке материалов для биомедицины [1–5]. Среди них различные типы лекарственных форм, имплантаты, матрицы для доставки биологически активных веществ и скаффолды для тканевой инженерии. В качестве основы для подобного рода материалов чаще всего используют биосовместимые физиологически активные полимеры природного происхождения [6–8]. Среди таких полимеров – пектины [9–12]. Большинство синтетических полимеров имеют ряд недостатков, например высокая цитотоксичность и низкая биосовместимость, а пектины являются биосовместимыми, биоразлагаемыми полимерами, имеющими возможность целенаправленной модификации структуры [15–17]. Пектиновые полисахариды обладают широким спектром физиологической активности: иммуномодулирующим, антиканцерогенным действием, а также активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [18, 19].

Сложность использования пектина в качестве основы для создания биоматериалов обусловлена тем, что данный полимер относится к полиэлектролитам. Из-за наличия кулоновских взаимодействий поведение водных растворов полиэлектролитов существенно отличается от поведения неионогенных полимеров. Например, конформационное и надмолекулярное состояние полиэлектролитов помимо температуры, химической природы полимера и растворителя, в значительной мере определяется такими факторами, как степень связывания макроионами противоионов, химическая природа и концентрация низкомолекулярных солей. Поскольку лекарственные вещества часто представляют собой низкомолекулярные электролиты, полиэлектролитная природа полимеров может сказаться на структурообразовании полимеров в растворе и их реологических свойствах. В свою очередь реологические (вязкостные) характеристики, безусловно, найдут свое отражение в ряде свойств материалов, получаемых из растворов [20]. Например, можно ожидать проявления особенностей пролонгирования выхода лекарственных веществ из жидких и мягких лекарственных форм на основе пектина.

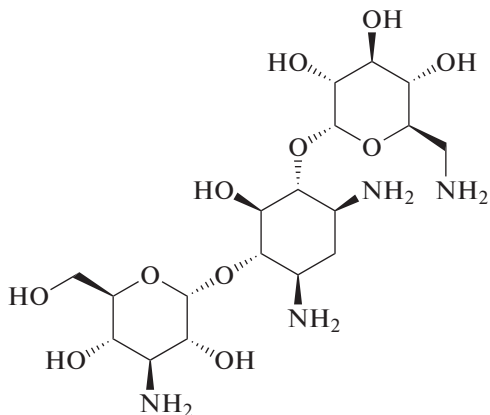
Таким образом, цель настоящей работы – установление взаимосвязи между особенностями вязкостного и реологического поведения растворов пектина в широком диапазоне концентраций в присутствии низкомолекулярных лекарственных веществ и некоторыми свойствами жидких и мягких лекарственных форм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

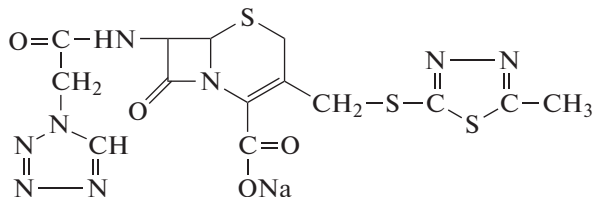
Объектом исследования служил пектин цитрусового происхождения производства “Sigma-Aldrich”. Основной структурной единицей макромолекулы пектина является полигалактуроновая кислота, которая частично этерифицирована метиловым спиртом. Пиранозные циклы в ее молекуле связаны 1,4-β-гликозидной связью. Брутто-формула пектина имеет вид $[C_5H_7O_4(COOH)_{1-m}(COOCH_3)_m]_n$. Содержание галактуроновой кислоты в исследуемом образце пектина 74%, $M_n = 40 \times 10^3$, $[\eta] = 4.90$ дл/г. В качестве лекарственных веществ использовали антибиотики аминогликозидного ряда сульфат амикацина



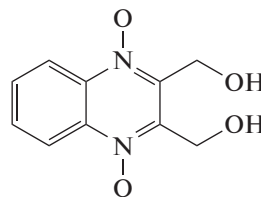
($C_{22}H_{46}N_5O_{21}S_2$, молекулярная масса 780) производства Открытого акционерного общества “Синтез” (Курган) и сульфат канамицина



($C_{18}H_{40}N_4O_{19}S_2$, молекулярная масса 680) производства Открытого акционерного общества “Биохимик” (Саранск), антибиотик цефалоспоринового ряда натриевую соль цефазолина



($C_{14}H_{12}N_8O_4S_3Na$, молекулярная масса 475) производства Открытого акционерного общества “Биосинтез” (Пенза) и антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы хиноксалина диоксидин



($C_{10}H_{10}N_2O_4$, молекулярная масса 222) производства Открытого акционерного общества “Новосибхимфарм” (Новосибирск). Лекарственные вещества представляли собой порошки для приготовления растворов для внутривенного и внутримышечного введения и не содержали вспомогательные вещества. Их применяли без дополнительной очистки

Растворителем служила бидистиллированная вода. Характеристическую вязкость полимера определяли с помощью вискозиметра Уббелодде при температуре $20 \pm 1^\circ C$ и рассчитывали, используя метод Баранова [21], позволяющий исключить влияние эффекта полиэлектролитного набухания на характеристическую вязкость. Согласно данному подходу значение $\frac{\partial \ln(\eta_{отн})}{\partial c}$ в каждой точке зависимости $\ln \eta_{отн}$ от c может рассматриваться как текущее значение характеристической вязкости:

$$[\eta]^* = \frac{\partial \ln(\eta_{отн})}{\partial c},$$

где $\eta_{отн}$ – относительная вязкость раствора полимера, c – концентрация полимера в растворе. Очевидно, что при $c \rightarrow 0$ величина $[\eta]^*$ соответствует начальному наклону зависимости $\ln \eta_{отн}$ от c и совпадает с характеристической вязкостью $[\eta]$, описывающей поведение изолированной макромолекулы.

Для определения показателя агрегированности пектина в растворе δ использовали методику, подробно описанную в работе [22]. Любое отклонение показателя δ от единицы свидетельствует о

том, что данная система является структурированной.

Реологические измерения водных растворов пектина проводили на модульном динамическом реометре “Haake Mars III” при температуре $20 \pm 1^\circ\text{C}$ в осцилляционном режиме. Поскольку испытания в осцилляционном режиме должны выполняться в области линейной вязкоупругости, первоначально на основе зависимостей модулей накопления и потерь от амплитуды напряжения, полученных при постоянной частоте осцилляции, были определены оптимальные значения амплитуды, соответствующие неизменным значениям модулей (область линейной вязкоупругости). Для растворов пектина в интервале концентраций 0.05–20 мас. % в диапазоне амплитуд 0.1–10 Па и частот осцилляции 0.1–10 Гц раствор соответствовал области линейной вязкоупругости, так как модули не зависели от амплитуды напряжения. Энергии активации вязкого течения исследуемых систем ΔE_a в температурном интервале 15–60°C оценивали методом наименьших квадратов по уравнению Аррениуса–Френкеля–Эйринга

$$\eta = Ae^{\Delta E_a/RT},$$

В котором R – универсальная газовая постоянная, A – константа.

Для определения предельного напряжения сдвига реологические измерения проводили в режиме сдвигового деформирования при скоростях сдвига от 0.01 до 10 c^{-1} .

Для оценки скорости высвобождения лекарственных веществ из жидких и мягких лекарственных форм применяли метод диализа через полупроницаемую мембрану. Предварительно приготовленный раствор полимера с лекарственным веществом помещали в целлофановую пленку и опускали в сосуд, содержащий раствор полимера соответствующей концентрации. Мольное соотношение полимер : лекарственное вещество в растворе составляло 1 : 0.01, 1 : 0.05 и 1 : 0.1. Диализ проводили в термостатируемых условиях при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Пробы диализата отбирали через определенное время с момента начала эксперимента, восполняя взятые количества диализата новыми порциями диализной среды. Содержание лекарственного вещества в диализате определяли в указанные промежутки времени методом спектрофотометрии в УФ-области при длине волны, соответствующей максимуму поглощения лекарственного вещества. Раствором сравнения служил раствор полимера соответствующей концентрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что при увеличении концентрации полимера в растворе макромолекулы претерпевают ряд изменений в своем конформационном и надмолекулярном состоянии [23–25]. В режиме разбавленного раствора при концентрации c меньшей, чем концентрация кроссовера $C^* = 1/[\eta]$, где $[\eta]$ – характеристическая вязкость, макромолекулы изолированы друг от друга. Они не взаимодействуют друг с другом, а вязкость раствора полимера растет с повышением концентрации раствора по линейному закону $\eta \sim c$.

При концентрации c , большей, чем C^* , макромолекулы начинают взаимодействовать между собой. Это сопровождается уменьшением “текущей” характеристической вязкости (поджатием макромолекулярных клубков) и увеличением степени агрегированности раствора, в результате чего вязкость начинает зависеть от концентрации по степенному закону $\eta \sim c^\delta$, где $\delta > 1.00$ (рис. 1).

Повышение концентрации пектина в растворе сопровождается образованием сетки зацеплений при концентрации C_e , определить которую легко по началу резкого прироста вязкости. Резкое увеличение вязкости обусловлено тем, что при переходе от разбавленного раствора к полуразбавленному изменяется механизм массопереноса (с трансляционного на рептационный), что связано с формированием флуктуационной сетки зацеплений [26].

В растворах неионогенных полимеров флуктуационная сетка зацеплений формируется практически сразу после достижения точки кроссовера, и C^* совпадает с C_e . Однако в растворах ионогенных полимеров (к которым относится пектин) имеется электростатическое отталкивание одноименно заряженных цепей, что может препятствовать проникновению клубков друг в друга и формированию сетки зацеплений. В связи с этим в растворах полиэлектролитов может существовать область полуразбавленных растворов, в которых клубки уже соприкасаются друг с другом, но сетки зацеплений еще не образуют. О наличии такой области сообщается, например, в работах [27–31].

Действительно, резкое повышение динамической вязкости растворов пектина и переход из режима разбавленного раствора в режим полуразбавленного раствора происходит не при концентрации кроссовера $C^* = 1/[\eta]$, а несколько позже (рис. 2).

Как видно на рис. 2а (кривая 1), концентрация формирования сетки зацеплений C_e , отвечающая началу резкого прироста вязкости, составляет 2.5–3.0 г/дл. Учитывая, что определенная методом Баранова характеристическая вязкость $[\eta]$ равна 5.0 дл/г при 20°C, концентрация кроссовера

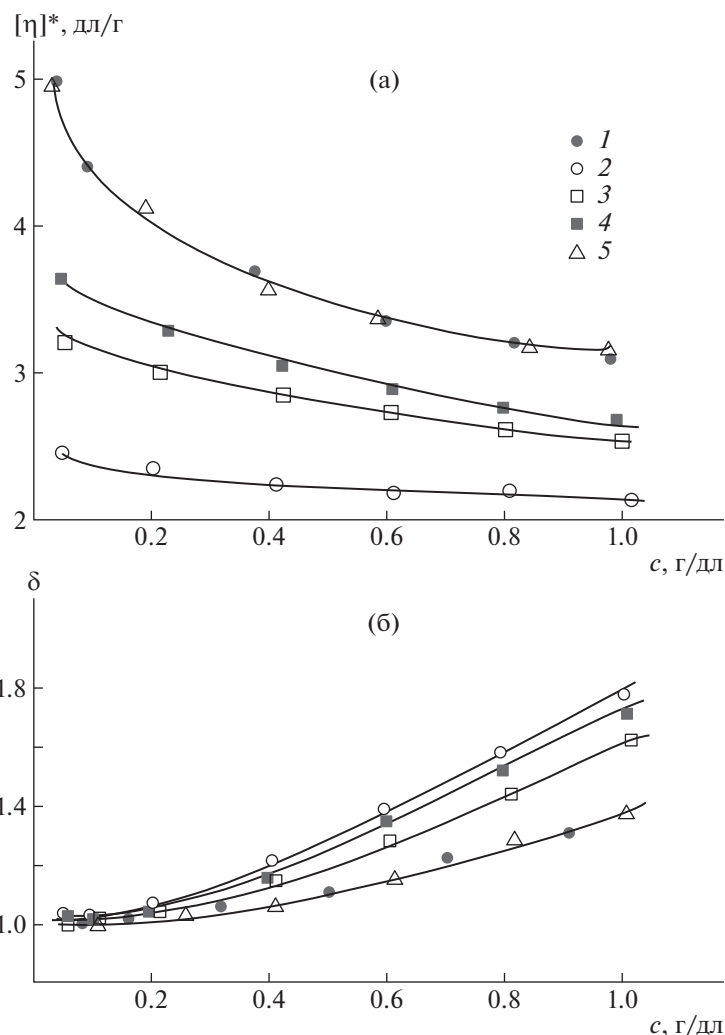


Рис. 1. Зависимости “текущей” характеристической вязкости (а) и степени агрегированности раствора пектина (б) от концентрации пектина в отсутствие лекарственного вещества (1) и в присутствии сульфата амикацина (2), сульфата канамицина (3), цефазолина (4) и диоксилина (5), взятого в концентрации 0.1 моль/моль полимера.

ра $C^* = 1/[\eta]$ составляет 0.2 г/дл. Из рис. 2 следует, что достижение точки кроссовера никак не сказывается на механизме течения полимера. Значит, можно говорить о наличии переходной области от разбавленного к полуразбавленному раствору, в которой макромолекулы уже соприкасаются друг с другом, но сетки зацеплений еще не образуют. Очевидно, в переходной зоне с ростом концентрации происходит постепенное сжатие контактирующих макромолекулярных клубков из-за преодоления сил электростатического отталкивания. Только после этого в системе начинает формироваться сетка зацеплений.

Формирование флуктуационной сетки зацеплений отражается также и на концентрационной зависимости энергии активации вязкого течения. На рис. 2б (кривая 1) видно, что излом на концентрационной зависимости энергии активации вязкого течения, свидетельствующий об изменении

механизма массопереноса в растворе, происходит при концентрации, соответствующей началу формирования сетки зацеплений. Энергии активации вязкого течения пектина невысоки. В случае разбавленных растворов по порядку они совпадают с энергией активации вязкого течения растворителя, что согласуется с экспериментальными данными для других полиэлектролитов [27, 30, 31].

Рассмотрение зависимостей модуля накоплений и модуля потерь от концентрации пектина в растворе показало, что резкий рост модулей накоплений и потерь также начинается в области концентраций порядка c_e (рис. 3).

Отметим, что при 15–30°C обнаруживается концентрация, равная 10 г/дл, выше которой модуль накоплений становится больше модуля потерь, т.е. вязкоупругая жидкость становится упруговязким телом (рис. 3а). Полимерная жидкость при этом теряет текучесть, однако формируемые

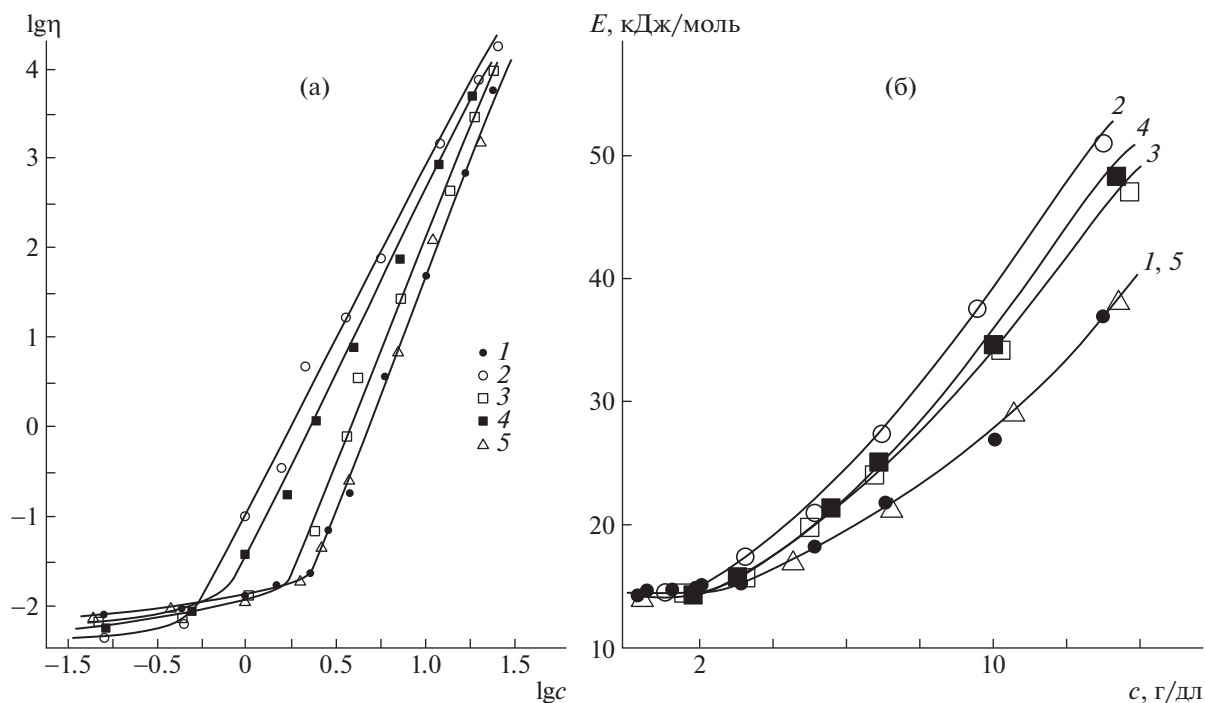


Рис. 2. Концентрационные зависимости комплексной вязкости (а) и энергии активации вязкого течения (б) для растворов пектина в отсутствие лекарственного вещества (1) и присутствии сульфата амикацина (2), сульфата канамицина (3), цефазолина (4) и диоксицина (5), взятого в концентрации 0.1 моль/моль полимера.

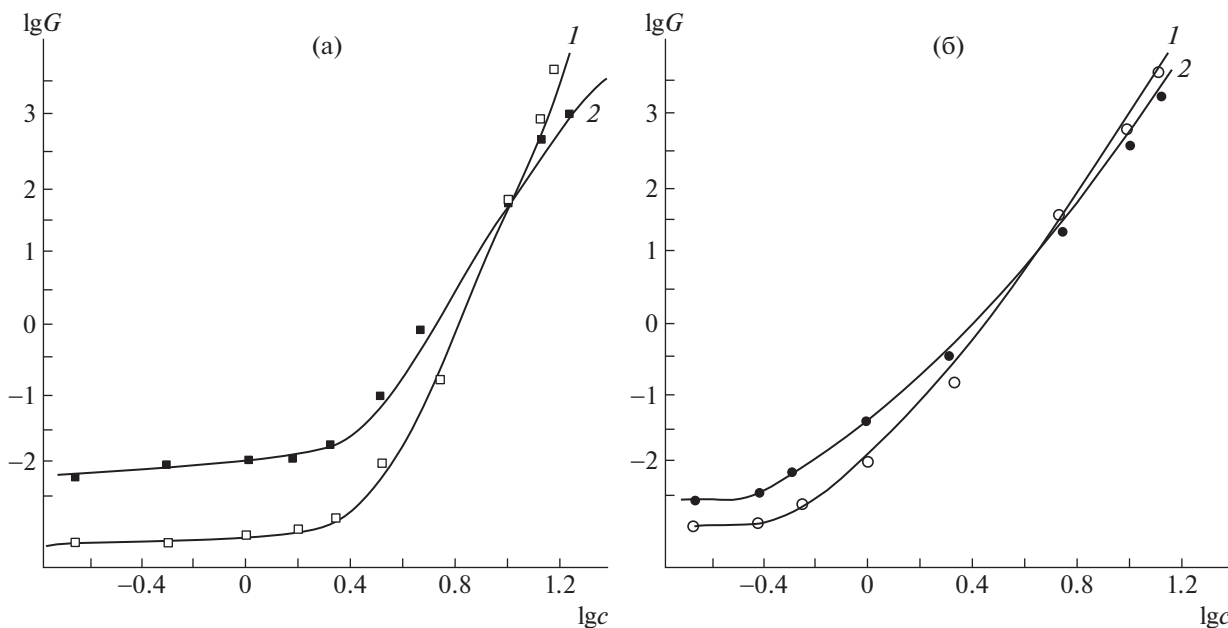


Рис. 3. Зависимости модуля накоплений (1) и модуля потерь (2) от концентрации пектина в растворе в отсутствие (а) и в присутствии 0.1 моля сульфата амикацина (б). $T = 20^\circ\text{C}$.

тела обладают низкими значениями предела текучести, что не позволяет использовать их в качестве основы мягких лекарственных форм.

Введение лекарственного вещества существенно сказывается на конформационном и надмолекулярном состоянии пектина в растворе.

Так, добавление сульфата амикацина, сульфата канамицина и цефазолина, представляющих собой низкомолекулярные электролиты, в раствор ионогенного пектина влияет как на характеристическую вязкость, так и на степень агрегированности полимера (рис. 4, кривые 2–5). В то же

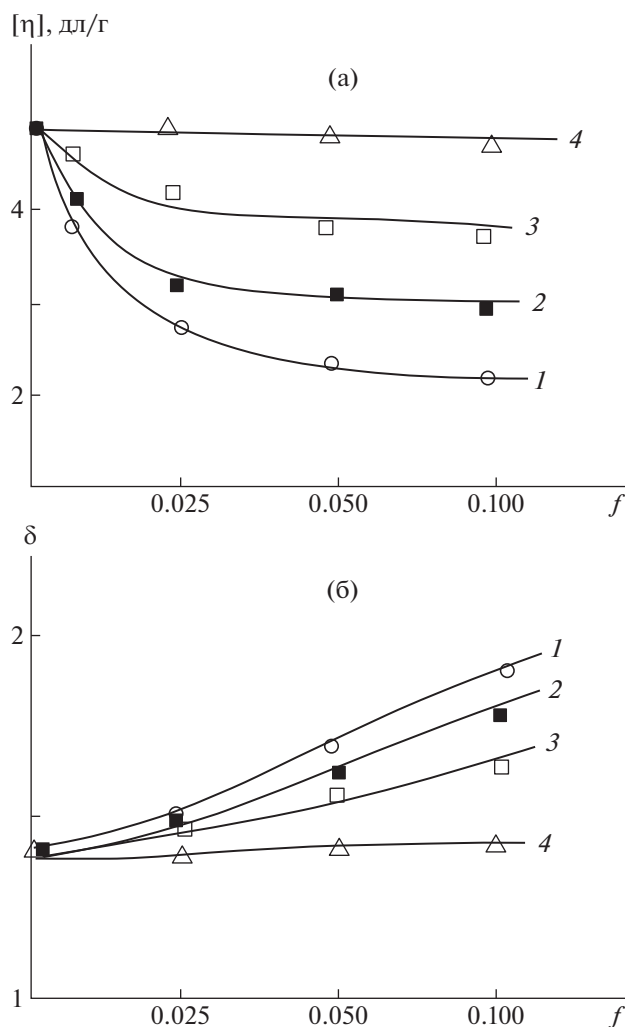


Рис. 4. Характеристическая вязкость (а) и степень агрегированности раствора с концентрацией 1 г/дл (б) в зависимости от мольного соотношения лекарственного вещества : полимер f . Лекарственное вещество — сульфат амикацина (1), сульфат канамицина (2), цефазолин (3) и диоксидин (4).

время введение диоксидина (рис. 4а, кривая 4) практически не сказывается ни на конформационном состоянии (характеристической вязкости), ни на надмолекулярном состоянии (степени агрегированности макромолекул в растворе). Отметим, что показатель δ в присутствии электролитных лекарственных веществ больше, чем для растворов индивидуального полимера или раствора полимера в присутствии диоксидина. При этом наблюдаемый эффект сильнее при большем количестве введенного лекарственного вещества (рис. 4).

Очевидно, именно природа лекарственного вещества (электролит или неэлектролит) имеет в данном случае принципиальное значение. В случае неэлектролитного лекарственного вещества (диоксидина) характеристическая вязкость и степень агрегированности практически не изменяются по сравнению с таковыми для индивидуальных полимеров.

Природа лекарственного вещества отражается и на динамической (комплексной) вязкости (рис. 2а, кривые 2–5). Видно, что добавление сульфата амикацина, сульфата канамицина и цефазолина к пектину сопровождается увеличением вязкости и уменьшением интервала между C^* и c_e , что обусловлено повышением ионной силы раствора. Добавление диоксидина не вызывает таких изменений. Следовательно, введение лекарственных веществ низкомолекулярных электролитов приводит к более раннему формированию сетки зацеплений.

Добавление лекарственных веществ сказывается и на энергии активации. На рис. 2б (кривые 2–5) хорошо видно, что вследствие большей структурированности пектина в растворе в присутствии сульфата амикацина, сульфата канамицина и цефазолина энергия активации вязкого течения больше, нежели в отсутствие лекарственных веществ или присутствии диоксидина, который электролитом не является. Изменяются также модуль накоплений и модуль потерь. Как следует из рис. 3б, на котором приведены зависимости модуля накоплений и модуля потерь от концентрации пектина в растворе в присутствии сульфата амикацина, представляющего собой низкомолекулярный электролит, модули накоплений и потерь больше, чем в его отсутствие. Более того, переход в гелеобразное состояние, при котором раствор утрачивает способность к течению, происходит не при концентрации 10 г/дл, как в отсутствие лекарственных веществ, а несколько раньше (при $c = 6$ г/дл). Также можно отметить, что значительный рост модуля накоплений и модуля потерь с повышением концентрации пектина в растворе наблюдается при концентрации около 0.4 г/дл (рис. 3б), а не 2.5, как было в отсутствие сульфата амикацина (рис. 3а).

Вследствие более раннего формирования сетки зацеплений в растворах пектина в присутствии лекарственного вещества электролитной природы образуются системы с пределом текучести, которые до определенного предела ведут себя как упругие тела, испытывающие под влиянием деформирующих сил только обратимые деформации. При приложении силы большей, чем некоторая предельная (предел текучести), мягкая лекарственная форма приобретает способность непрерывно и необратимо деформироваться (течь) (рис. 5). Наличие предела текучести обеспечивает физическую возможность локализации мягкой лекарственной формы в очаге воспаления.

Как видно из данных табл. 1, предел текучести тем больше, чем больше концентрации полимера и лекарственного вещества (особенно в случае многовалентных катионов сульфата амикацина и сульфата канамицина) в растворе. Наличие в растворе неэлектролита диоксидина не изменяет предел текучести, проявляемый растворами пектина.

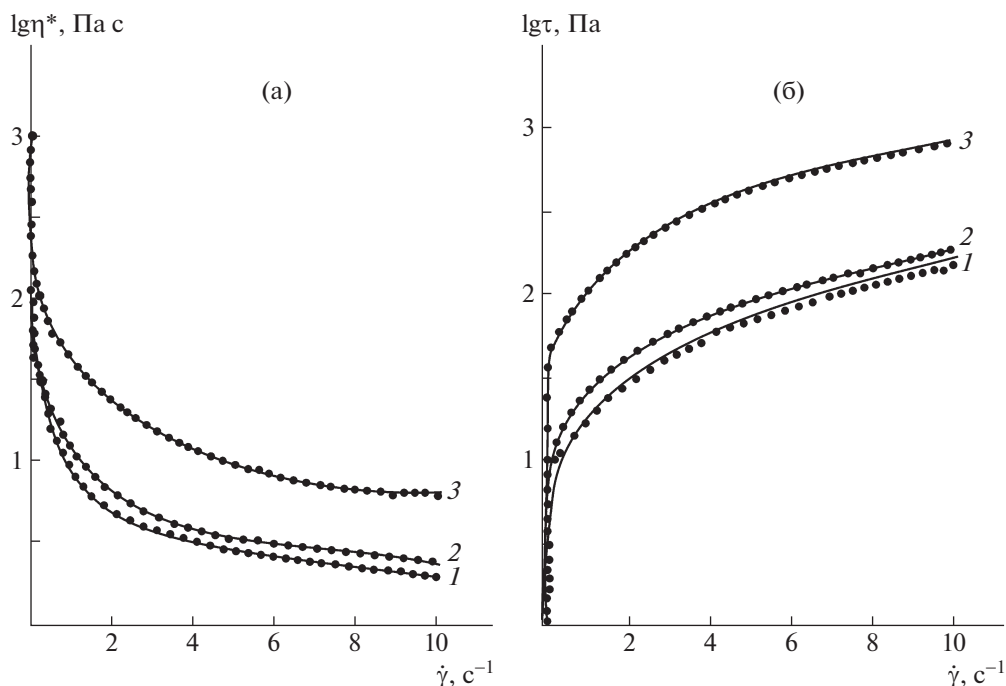


Рис. 5. Зависимости вязкости (а) и напряжения сдвига (б) от скорости сдвига $\dot{\gamma}$ в полулогарифмических координатах для растворов пектина с концентрацией 10 (1, 2) и 20% (3), содержащих сульфат канамицина в концентрации 0.05 (1, 3) и 0.1 моль/л (2). $T = 20^\circ\text{C}$.

Таким образом, поскольку пектин – это полиэлектролит, добавление лекарственных препаратов (низкомолекулярных электролитов) к его раствору в широком диапазоне концентраций сопровождается изменениями в конформационном и надмолекулярном состоянии пектина. Можно утверждать, что лекарственные вещества электролитной природы, а особенно те, что представляют собой многовалентные катионы (сульфат амикацина и сульфат канамицина), фактически являются модификаторами полимерной матрицы, влияющими на некоторых свойствах жидких и мягких лекарственных форм, формируемых из растворов пектина.

На рис. 6 для примера приведены кинетические кривые выхода цефазолина из растворов пектина с различным соотношением полимер : цефазолин. Обращает на себя внимание тот факт, что скорость высвобождения лекарственных веществ тем меньше, чем больше лекарственного вещества находится в растворе. Аналогичные закономерности наблюдаются и для растворов пектина в присутствии другого лекарственного вещества электролита – сульфат канамицина. Очевидно, повышенная степень структурообразования пектина в присутствии низкомолекулярных электролитов приводит к усилению эффекта пролонгирования выхода лекарственного вещества. При этом скорость высвобождения лекарственного вещества уменьшается и в случае жидкой (1%-ный раствор пектина), и в случае мягкой лекарственной формы (10%-ный раствор пектина). В при-

сутствии диоксида скорость высвобождения лекарственного препарата тоже уменьшается при увеличении его содержания в растворе, но в меньшей степени (табл. 2).

Таким образом, наличие в растворе пектина низкомолекулярных лекарственных веществ электролитной природы приводит к целому ряду изменений в конформационно-надмолекулярном состоянии полимера. Среди них сжатие макромолекулярного клубка, увеличение степени агрегированности макромолекул в растворе, повышение динамической вязкости, более раннее формирование сетки зацеплений и потери текучести, а также рост энергии активации вязкого течения. Указанные изменения находят свое отражение в кинетике высвобождения лекарственных препаратов из жидких и мягких лекарственных форм: чем больше лекарственного вещества электролита приходится на моль полимера, тем медленнее оно выходит из жидкой и мягкой лекарственной формы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление лекарственных веществ электролитов, влияющих на конформационное и надмолекулярное состояние пектина в растворе, позволяет получать системы с выраженным пределом текучести (50–130 Па), реологические характеристики которых соответствуют оптимуму консистенции гидрофильных мазей в диапазоне температур 20–40°C, т.е. в условиях, отражающих хранение и непосредственное применение мягких

Таблица 1. Предел текучести растворов пектина в присутствии модифицирующих добавок

Концентрация полимера, г/дл	Добавка	Концентрация добавки, моль/л	Предел текучести, Па		
			20°C	30°C	40°C
10.0	–	–	–	–	–
	Сульфат амикацина	0.05	–	–	–
		0.10	3.8	–	–
	Сульфат канамицина	0.05	–	–	–
		0.10	3.5	–	–
	Цефазолин	0.05	–	–	–
		0.10	–	–	–
	Глицерин	1.50	–	–	–
		3.0	4.8	3.5	–
	Диоксидин	0.05	–	–	–
0.10		–	–	–	
15.0	–	–	–	–	–
	Сульфат амикацина	0.05	45.4	29.8	18.6
		0.10	59.0	46.2	31.3
	Сульфат канамицина	0.05	30.4	18.6	12.4
		0.10	55.8	39.5	25.1
	Цефазолин	0.05	–	–	–
		0.10	–	–	–
	Глицерин	1.5	45.9	41.6	38.1
		3.0	68.1	62.3	56.8
	Диоксидин	0.05	–	–	–
0.10		–	–	–	
20	–	–	30.4	23.5	6.8
	Сульфат амикацина	0.05	98.4	56.9	35.8
		0.10	128.6	104.8	77.5
	Сульфат канамицина	0.05	67.5	34.3	28.7
		0.10	90.8	86.3	44.3
	Цефазолин	0.05	24.8	13.1	–
		0.10	44.4	23.4	6.7
	Глицерин	1.5	113	103.6	95.4
		3.0	134	136.7	105.2
	Диоксидин	0.05	–	–	–
0.10		–	–	–	

Таблица 2. Скорость v высвобождения лекарственного вещества из растворов пектина с концентрацией 1 г/дл, содержащих лекарственные вещества различной природы

Лекарственное вещество	Скорость v (%/мин) при мольном соотношении полимер : лекарственное вещество		
	1 : 0.001	1 : 0.01	1 : 0.1
Цефазолин	0.53	0.25	0.12
Сульфат канамицина	0.61	0.48	0.18
Диоксидин	0.73	0.54	0.50

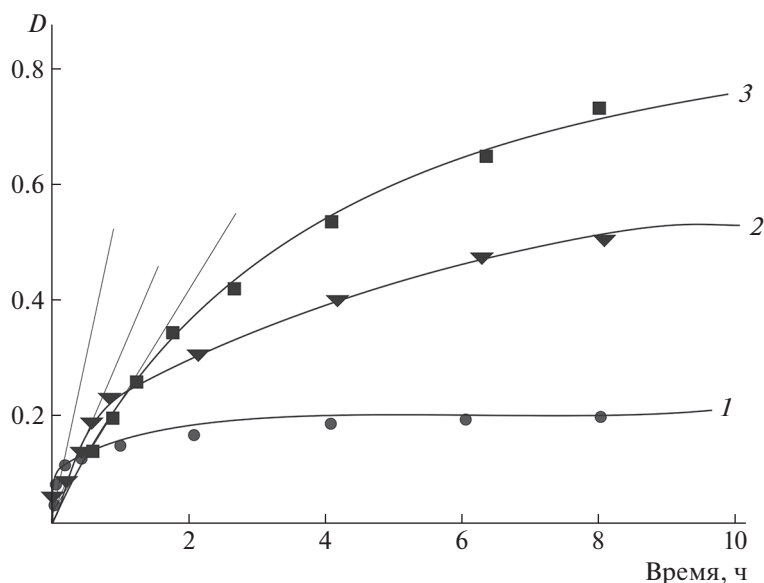


Рис. 6. Кинетическая кривая выхода цефазолина из раствора пектина с концентрацией 1 г/дл и мольным соотношением пектин : цефазолин 1 : 0.01 (1), 1 : 0.05 (2) и 1 : 0.1 (3).

лекарственных форм. Обнаруженное влияние лекарственных веществ на состояние пектина в растворе позволит контролировать скорость их высвобождения из жидких и мягких лекарственных форм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Markov P.A., Krachkovsky N.S., Durnev E.A., Martinson E.A., Popov S.V. // J. Biomed. Mater. Res. A. 2017. V. 105. № 9. P. 2572.
2. Korzhikov V.A., Vlakh E.G., Tennikova T.B. // Polymer Science A. 2012. V. 54. № 8. P. 585.
3. Temenoff J.S., Mikos A.G. // Biomaterials. 2000. V. 21. P. 2405.
4. Biomaterials / Ed. by Joyce Y. Wong, Joseph D. Bronzino. Boca Raton: CRS Press, 2019.
5. Shtilman M.I. Immobilization on Polymers. Utrecht, Tokyo: VSP, 1993.
6. Material Science of Chitin and Chitosan / Ed. by T. Uragami, S. Tokura. Tokyo: Springer, 2006.
7. Dang Duc Long, Dang Van Luyen // J. Macromol. Sci. 1996. V. 33. № 12. P. 1875.
8. Rashmi Boppana // J. Microencapsulation. 2010. V. 27. № 4. P. 337.
9. Mishra R.K., Banthia A.K., Majeed A.B.A. // Asian J. Pharmaceut. Clinic. Res. 2012. V. 5. № 4. P. 1.
10. Ovodov Yu.S. // Russ. J. Bioorgan. Chem. 2009. V. 35. № 3. P. 269.
11. Kolenchenko E.A., Khotimchenko M.Y., Khozhaenko E.V., Khotimchenko Y.S. // Russ. J. Marine Biol. 2012. V. 38. № 4. P. 346.
12. Rybalkina O.Yu., Razina T.G., Lopatina K.A., Amosova E.N., Krylova S.G., Efimova L.A., Safonova E.A., Zueva E.P., Khotimchenko M.Yu., Khotimchenko Yu.S. // Bull. Experimental Biol. Medicine. 2013. V. 154. № 4. P. 492.
13. Cui S., Yao B., Gao M., Sun X. // Carbohydr. Polym. 2017. V. 157. P. 766.
14. Dheer D., Aroro D., Jaglan S., Rawal R.K., Shancar R. // J. Drug Target. 2017. V. 25. № 1. P. 1.
15. Chan S.Y., Choo W.S., Joung D.J., Lox X.J. // Carbohydr. Polym. 2017. V. 161. P. 118.
16. Das S., Ng K.Y. // J. Pharmaceut. Sci. 2010. V. 99. № 2. P. 840.
17. Kyomugasho C., Gwala S., Christiaens S., Jamsazzadeh Kermani Z., Van Loey A.M., Grauwet T., Hendrickx M.E. // Food Hydrocolloids. 2017. V. 62. № 1. P. 299.
18. Do Prado S.B.R., Ferreira G.F., Harazona Y., Shiga T.M., Raz A., Carpita N.C., Fabi J.P. // Scientific Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 16564.
19. Penhasi A. // Carbohydr. Polym. 2017. V. 157. P. 651.
20. Piyin S.O., Makarova V.V., Anokhina T.S., Volkov A.V., Antonov S.V. // Polymer Science A. 2017. V. 59. № 5. P. 676.
21. Баранов В.Г., Френкель С.Я., Агранова С.А., Бресткин Ю.В., Пинкевич В.Н., Шабсельс Б.М. // Высокомолек. соед. 1987. Т. 29. № 10. С. 745.
22. Arinshtein A.E. // Sov. Phys. JETP. 1992. № 4. P. 646.
23. De Gennes P.G. Scaling Concepts in Polymer Physics. Ithaca: Cornell Univ. Press, 1979.
24. Малкин А.Я., Исаев А.И. Реология: концепции, методы, приложения. СПб.: Профессия, 2007.
25. Doi M., Edwards S.P. // J. Chem. Soc., Faraday Trans. II. 1978. V. 74. № 10. P. 1789.
26. De Gennes P.G. // Macromolecules. 1976. V. 9. № 4. P. 587.
27. Орленева А.П., Королев Б.А., Литманович А.А., Захарова Ю.А., Касаикин В.А., Куличихин В.Г. // Высокомолек. соед. А. 1998. Т. 40. № 7. С. 1179.
28. Litmanovich E.A., Syaduk G.V., Lysenko E.A., Zezin A.B., Kabanov A.V., Kabanov V.A. // Polymer Science. A. 2006. V. 48. № 9. P. 997.
29. Dreval' V.E., Vasil'ev G.B., Litmanovich E.A., Kulichikhin V.G. // Polymer Science A. 2008. V. 50. № 7. P. 751.
30. Chernova V.V., Valiev D.R., Bazunova M.V., Kulish E.I. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2018. V. 12. № 4. P. 701.
31. Bazunova M.V., Valiev D.R., Chernova V.V., Kulish E.I. // Polymer Science A. 2015. V. 57. № 5. P. 675.
32. Vikhoreva G.A., Rogovina S.Z., Pchelko O.M., Gal'braikh L.S. // Polymer Science. B. 2001. V. 43. № 5–6. P. 166.