

МИКРОЧАСТИЦЫ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИ-N,N-ДИАЛЛИЛ-N,N-ДИМЕТИЛАММОНИЙ ХЛОРИДА И ОКИСЛЕННОГО АРАБИНОГАЛАКТАНА, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГИСТИДИНОМ

Л.А. Бадькова, Р.Х. Мударисова, С.В. Колесов

Лилия Абдулхаевна Бадькова (ORCID 0000-0001-8002-3285)*, Роза Ханифовна Мударисова (ORCID 0000-0002-6597-3124), Сергей Викторович Колесов (ORCID 0000-0001-5790-3452)

Уфимский Институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр РАН, просп. Октября, 69, Уфа, Российская Федерация, 450054

E-mail: badykova@mail.ru *, mudarisova@anrb.ru, kolesov@anrb.ru

Комплексом ряда физико-химических методов (УФ-, ИК-, ¹H ЯМР-, ¹³C ЯМР-спектроскопии и рН-метрии) изучено комплексообразование поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и карбоксилированного арабиногалактана с гистидином. При взаимодействии функциональных групп полимеров с аминокислотой образуются комплексы состава 1:1 для арабиногалактана и 2:1 для поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида. Рассчитаны константы устойчивости и термодинамические характеристики процесса комплексообразования. Методом ИК-спектроскопии показано, что карбоксильные группы полианиона взаимодействуют с аминогруппами и атомом азота имидазольного кольца аминокислоты. Во взаимодействие с поликатионом вовлекаются карбоксильные группы гистидина. Методами турбидиметрического титрования и лазерного рассеяния света исследовано образование микрочастиц полиэлектролитных комплексов на основе поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и карбоксилированного арабиногалактана, а также комплексов на основе модифицированных гистидином полиэлектролитов. Лиофилизующая способность полиэлектролитов и, соответственно, размеры микрочастиц зависят от количества ионогенных групп в полимерах. Показано, что химическая модификация полиэлектролитов, приводящая к уменьшению содержания в макромолекулах ионогенных групп, приводит к увеличению размеров микрочастиц полиэлектролитных комплексов. Оптимизированы с точки зрения агрегативной устойчивости и размеров частиц условия получения комплексных систем. Установлено, что имеет место линейная зависимость между соотношением компонентов комплекса и средним размером частиц - размеры частиц возрастают при увеличении мольного соотношения (n-анион/n-катион) полиэлектролитов в комплексе. Показано, что выделенные из водных дисперсий осадки полиэлектролитных комплексов хорошо сохраняются в виде сухих порошков, а при диспергировании в воде дают микрочастицы с размерами, сопоставимыми с размерами частиц исходных комплексов. Подобным образом может быть решена проблема длительного хранения физиологически активных микрочастиц.

Ключевые слова: полиэлектролиты, полиэлектролитные комплексы, микрочастицы, химическая модификация, аминокислоты

MICROPARTICLES OF POLYELECTROLYTE COMPLEXES BASED ON POLY-N,N-DIALLYL-N,N-DIMETHYLAMMONIUM CHLORIDE AND OXIDIZED ARABINOGALACTAN MODIFIED WITH HISTIDINE

L.A. Badykova, R.H. Mudarisova, S.V. Kolesov

Liliya A. Badykova (ORCID 0000-0001-8002-3285)*, Roza H. Mudarisova (ORCID 0000-0002-6597-3124), Sergey V. Kolesov (ORCID 0000-0001-5790-3452)

Ufa Institute of Chemistry, Subdivision of the Ufa Federal - Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Oktyabrya ave., 71, Ufa, 450054, Russia

E-mail: badykova@mail.ru *, mudarisova@anrb.ru, kolesov@anrb.ru

Complexation of poly-N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium chloride and carboxylated arabinogalactan with histidine has been studied by a complex of physicochemical methods (UV-, IR-, ^1H NMR-, ^{13}C NMR-spectroscopy and pH-metry). When the functional groups of polymers interact with the amino acid, complexes of the composition 1:1 for arabinogalactan and 2:1 for poly-N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium chloride are formed. The stability constants and thermodynamic characteristics of the complexation process have been calculated. It was shown by IR spectroscopy that the carboxyl groups of the polyanion interact with the amino groups and the nitrogen atom of the imidazole ring of the amino acid. The interaction with the polycation involves the carboxyl groups of histidine. The formation of microparticles of polyelectrolyte complexes based on poly-N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium chloride and carboxylated arabinogalactan, as well as complexes based on polyelectrolytes modified by histidine, has been studied by turbidimetric titration and laser light scattering methods. The lyophilizing ability of polyelectrolytes and, accordingly, the size of microparticles depends on the number of ionogenic groups in polymers. It is shown that chemical modification of polyelectrolytes, leading to a decrease in the content of ionogenic groups in macromolecules, leads to an increase in the size of microparticles of polyelectrolyte complexes. The conditions for obtaining complex systems have been optimized from the point of view of aggregate stability and particle size. It was found that there is a linear relationship between the ratio of the complex components and the average particle size - the particle size increases with an increase in the molar ratio (p-anion / p-cation) of polyelectrolytes in the complex. It has been shown that precipitates of polyelectrolyte complexes isolated from aqueous dispersions are well preserved in the form of dry powders, and upon dispersion in water they give microparticles with sizes comparable to those of the initial complexes. Similarly, the problem of long-term storage of physiologically active microparticles can be solved.

Key words: polyelectrolytes, polyelectrolyte complexes, microparticles, chemical modification, amino acids

Для цитирования:

Бадыкова Л.А., Мударисова Р.Х., Колесов С.В. Микрочастицы полиэлектролитных комплексов на основе поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и окисленного арабиногалактана, модифицированных гистидином. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2022. Т. 65. Вып. 5. С. 14–22

For citation:

Badykova L.A., Mudarisova R.H., Kolesov S.V. Microparticles of polyelectrolyte complexes based on poly-N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium chloride and oxidized arabinogalactan modified with histidine. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 5. P. 14–22

ВВЕДЕНИЕ

Изучение процессов взаимодействия между противоположно заряженными полиэлектролитами, сопровождающееся образованием полиэлектролитных комплексов (ПЭК), представляет несомненный интерес, поскольку микрочастицы ПЭК обладают рядом ценных свойств и значительным потенциалом практического использования, в том числе и в качестве фармацевтических носителей для адресной доставки лекарственных соединений [1-19].

В данной работе для получения ПЭК использовали поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид (ПАМАХ), водорастворимый, нетоксичный, обладающий бактерицидными свойствами катионный полимер и окисленный арабиногалактан (АГ), содержащий до 30% COOH-групп, способных выступать в качестве анионов [20-25]. Имобилизация биологически активных соединений

на полиэлектролитах позволяет получить модифицированные макромолекулы, которые могут выступать компонентами ПЭК. В настоящей работе в качестве модификатора использован гистидин (*His*) [26]. В его молекуле одновременно присутствуют основная аминогруппа $-\text{NH}_2$ и кислая карбоксильная группа $-\text{COOH}$. *His* является одной из условно незаменимых аминокислот. При получении ПЭК с использованием водорастворимых полисахаридов часто проявляется проблема их агрегативной неустойчивости [27], что существенно ограничивает потенциал их применения в создании полимерных лекарственных носителей и делает актуальным поиск возможностей получения стабильных в хранении форм.

Целью данной работы стало исследование закономерностей формирования водных дисперсий микрочастиц ПЭК на основе поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида и окисленного

арабиногалактана, модифицированных аминокислотой гистидином, и получение на их основе стабильных в хранении форм.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорид получали в присутствии персульфата калия в водной среде в вакууме по известной методике [28]. Молекулярная масса ПАМАХ (20000) была определена методом седиментационного равновесия. Гистидин («Reanal», Венгрия) использовали без дополнительной очистки. Спектры ^{13}C ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz, спектры ^1H ЯМР – на спектрометре “Bruker AM-300” (рабочая частота 300 МГц), растворитель – D_2O . ИК спектры записывали на спектрофотометре Shimadzu IR – Prestige – 21 (700-3600 cm^{-1} , вазелиновое масло). Для контроля pH растворов использовали pH-метр АНИОН 4100.

Карбоксилированный АГ получали окислением первичных гидроксигрупп полисахарида в водной среде [29]. Модификацию ПАМАХ проводили по методике [23], модификацию АГ по методике [25].

Размеры частиц ПЭК определяли методом лазерного рассеяния на приборе Sald 7101 (Shimadzu). Длина волны полупроводникового лазера 375 нм. Рабочий диапазон измерения диаметров частиц 10 нм – 300 мкм.

Турбидиметрическое титрование проводили на спектрофотометре UV-VIS SPECORD M-40 при длине волны 500 нм. К водному раствору поликатиона (0.02 М) при перемешивании частями добавляли 0,1% водный раствор полианиона и измеряли оптическую плотность. Результаты приводили в виде зависимости оптической плотности раствора (A) от мольного соотношения компонентов (z). z определяли, как отношение молярной концентрации ионогенных групп полианиона к молярной концентрации ионогенных звеньев ПАМАХ ($z = [\text{АГ}]/[\text{ПАМАХ}]$). Массовую концентрацию (ω , %масс) ПАМАХ и АГ в растворе находили по отношению массы растворенного вещества к общей массе раствора с учетом влажности полимеров (влажность 4-5%). Выделение осадков ПЭК: путем испарения воды получали концентрированный осадок ПЭК, выделяли ацетоном и далее высушивали. Для определения состава и константы устойчивости образующихся соединений (β_k) использовали спектрофотометрический метод мольных отношений [30]. В сериях растворов с постоянной концентрацией *His*, равной $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, концентрацию полиэлектролитов изменяли от $1 \cdot 10^{-5}$ до $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Тепловые эффекты реакции образования комплексов были вычислены по уравнению Вант-Гоффа в интегральной форме: $\Delta H^0 = 4,575 (\lg \beta_k^2 / \beta_k^1) / (1/T_1 - 1/T_2)$. Изменение энтропии вычислено по формулам: $\Delta S = (\Delta H - \Delta G) / T$, $\Delta G = -RT \ln \beta_k$, где ΔH – тепловой эффект реакции, ΔS – энтропия реакции, ΔG – изменение свободной энергии, T – средняя температура, β_k – константа устойчивости [30].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основе исходных и модифицированных полиэлектролитов были сформированы 3 вида ПЭК: ПАМАХ+АГ, (ПАМАХ-*His*)+АГ и ПАМАХ+(АГ-*His*).

Прежде чем исследовать сложные полиэлектролитные системы с включенным в них низкомолекулярным веществом, вначале изучили комплексообразование индивидуальных компонентов системы между собой. Взаимодействие *His* с ПАМАХ и АГ исследовали методами УФ-, ИК-, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР-спектроскопии и pH-метрии.

В УФ спектре водного раствора *His* имеется одна интенсивная полоса поглощения при 211 нм, которая относится к n - π -переходу 6-электронной системы ядра. *His* в водном растворе находится преимущественно в виде цвиттер-ионов, поэтому водные растворы *His* чувствительны к изменению pH среды. В сильноокислой области существуют преимущественно катионы $\text{H}^3\text{N}^+\text{-CHR-COOH}$, а в сильнощелочной – анионы $\text{H}_2\text{N-CHR-COO}^-$. С увеличением pH оптическая плотность *His* резко возрастает, но для АГ, ПАМАХ и смеси полиэлектролитов с *His* изменение pH среды практически не влияет на электронный спектр соединений, поэтому исследования проводили в области pH 6-7. Это физиологически благоприятная область.

При добавлении к *His* раствора АГ наблюдается значительное возрастание интенсивности полосы поглощения (ПП) аминокислоты без сдвига максимума ПП. При добавлении к *His* раствора ПАМАХ происходит батохромный сдвиг максимума поглощения до 215 нм, а интенсивность ПП заметно возрастает. Изменения в спектрах вызваны образованием комплексных соединений. Методом мольных отношений определен состав комплексов: для соединения АГ-*His* – 1:1, для ПАМАХ-*His* – 2:1.

В ИК спектре системы АГ-*His* исчезают ПП $\nu(\text{N-H})$ связи в области 3126-3006 cm^{-1} , уменьшается интенсивность ПП $\delta(\text{N-H})$ при 1087 cm^{-1} , тогда как интенсивность и положение ПП $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ *His* при 1630 cm^{-1} практически не изменяется. Колебания С-О-С пиранозных и фуранозных колец гликозида претерпевают значительное смещение в область больших длин волн на 8-22 cm^{-1} с изменением

контура ПП. По данным ИК спектров, в первую очередь, можно предположить, что в координации с полисахаридом участвует азот в положении 3 гетероциклического кольца, о чем свидетельствуют наблюдаемые максимальные изменения в области деформационных колебаний N=CH-фрагмента (1588 см^{-1}) кольца *His*, ПП которого сдвигается до 1594 см^{-1} . Кроме того, происходит связывание кислородсодержащих групп АГ с амино-функцией *His*, что подтверждается сглаживанием полос поглощения $^+\text{NH}_3$ -группы аминокислоты в области $2300\text{--}2800\text{ см}^{-1}$.

В спектре ^1H ЯМР, зарегистрированном при смешении АГ и *His*, сигналы протонов ароматических колец сильно уширяются и сдвигаются в слабое поле примерно на $0,16\text{--}0,18$ м.д. А в спектре ^{13}C ЯМР фиксируются химические сдвиги всех ядер ^{13}C *His* в сторону слабого поля, кроме C^6 и C^8 (табл. 1). Изменения химических сдвигов для C^2 и C^4 говорят о координации за счет N^3 гетероцикла. Смещение сигнала от ядер C^6 и C^7 свидетельствует о возможной координации NH_2 -группы *His*. Изменение химического сдвига сигнала от атома углерода карбоксильной группы *His* незначительно по сравнению со сдвигами остальных атомов углерода аминокислоты.

Таблица 1

Химические сдвиги в спектрах ^{13}C ЯМР
Table 1. Chemical shifts in ^{13}C NMR spectra

№С	<i>His</i>	АГ- <i>His</i>	$\Delta\delta$, м.д	ПАМАХ- <i>His</i>	$\Delta\delta$, м.д
C^2	136,17	136,30	0,13	136,40	-0,23
C^4	117,06	117,15	0,09	116,97	-0,09
C^5	132,55	132,61	0,06	132,48	0,07
C^6	29,25	29,13	0,12	28,70	0,55
C^7	55,14	55,19	0,05	55,03	-0,11
C^8	176,30	176,26	0,04	174,89	-1,41

В ИК спектре комплекса ПАМАХ-*His* можно отметить значительное смещение ПП $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ *His* до 1585 см^{-1} по сравнению с ПП исходного *His* (1630 см^{-1}). Для NH_2 -группы характеристичными являются полосы поглощения 2930ν (N-H), 1581 , 1168 , 1064 см^{-1} ($\rho(\text{N-H})$). Известно, что для координированной NH_2 -группы является характерным понижение интенсивности данных полос и отсутствие широкой полосы в области $1900\text{--}2100\text{ см}^{-1}$, относящейся к обертонам валентных колебаний NH_3^+ -группы [31]. Так как в спектре ПАМАХ-*His*

данные изменения не наблюдаются, можно предположить, что *His* координируется с ПАМАХ только по карбоксильным группам, тогда как NH_2 -группы не участвуют во взаимодействии с макромолекулой. В спектре ^1H ЯМР для ПАМАХ-*His* сигналы протонов ароматических колец сильно уширяются и сдвигаются в слабое поле примерно на $0,10\text{--}0,11$ м.д. В спектре ^{13}C ЯМР-химические сдвиги всех ядер ^{13}C *His* сдвигаются как в слабое, так и в сильное поле (табл. 1). Наибольший сдвиг зафиксирован для карбоксильной группы *His*, что подтверждает координацию карбоксильной группы гистидина с четвертичным атомом азота ПАМАХ.

На основании данных метода молярных отношений сделан расчет констант устойчивости полученных соединений (табл. 2).

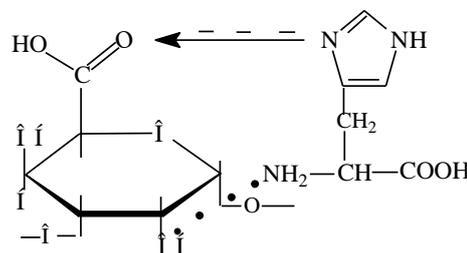
Таблица 2

Константы устойчивости и термодинамические характеристики комплексов

Table 2. Thermodynamic characteristics and stability constants of complexes

Комплексы	T, °C	$\beta_K \cdot 10^{-4}$, л·моль $^{-1}$	ΔH^0_{298} , кДж/моль	ΔS^0_{298} , Дж/моль·К	ΔG^0_{298} , кДж/моль
ПАМАХ- <i>His</i>	273	$28,0 \pm 0,1$	$-15,6 \pm 0,1$	$48,9 \pm 0,1$	$-30,0 \pm 0,1$
	298	$21,0 \pm 0,2$			
	313	$12,0 \pm 0,2$			
АГ- <i>His</i>	273	$0,7 \pm 0,1$	$-23,0 \pm 0,1$	$-9,1 \pm 0,1$	$-20,3 \pm 0,1$
	298	$0,5 \pm 0,1$			
	313	$0,2 \pm 0,2$			

Наиболее устойчивый комплекс образуется в случае макромолекул ПАМАХ. Это можно объяснить различным типом связи в образующихся соединениях. При взаимодействии ПАМАХ с *His* образуется полиэлектролитная соль, тогда как взаимодействие АГ с *His* протекает по донорно-акцепторному механизму по схеме:



Для всех исследуемых систем полиэлектролит + *His* определены термодинамические характеристики процесса комплексообразования. Экспериментально найдено существенное различие в термодинамике комплексообразования *His* с полимерными макромолекулами (табл. 2). Если комплексообразование *His* с АГ контролируется только энтальпийной составляющей ($\Delta H^0 < 0$, $\Delta S^0 < 0$), то

связывание с ПАМАХ энталпийно-энтропийно благоприятно ($\Delta H^0 < 0$, $\Delta S^0 > 0$).

Образование микрочастиц ПЭК на основе ПАМАХ и АГ, а также модифицированных гистицином форм было исследовано методами лазерного рассеяния света и турбидиметрического титрования. Полиэлектrolитные комплексы самопроизвольно образуются при смешении водных растворов компонентов. При сливании растворов ПАМАХ и АГ в определенных мольных соотношениях (z) образуются дисперсные системы микрочастиц ПЭК, что обнаруживается по появлению устойчивой опалесценции смеси. Состав реакционной смеси, при котором проявляется визуальная фиксируемая опалесценция раствора, означающая формирование микрочастиц ПЭК, принимали за z_{\min} . На кривой турбидиметрического титрования эта область соответствует моменту начала роста оптической плотности растворов (рис. 1). Для ПЭК ПАМАХ+АГ, (ПАМАХ-*His*)+АГ и ПАМАХ+(АГ-*His*) значения z_{\min} равны соответственно: 0,62, 0,46 и 1,09. В интервале от z_{\min} до мольного соотношения компонентов $z_{\text{пред}}$, при котором начинается резкий рост оптической плотности, образуются агрегативно устойчивые дисперсии частиц полиэлектролитных комплексов. Из рис. 1 хорошо видно влияние содержания связанного *His* на комплексообразующую способность полиэлектролитов. Расположение кривых титрования растворов, в зависимости от того, поликатион или полианион модифицированы *His*, свидетельствует о различной лиофилизирующей способности полиэлектролитов, которая связана с количеством свободных от модификатора ионогенных групп в полиионах. Уменьшение лиофилизирующей способности ПАМАХ-*His* при химической модификации, связанное с уменьшением содержания ионогенных групп, приводит к уменьшению значений z , т.е. количества вводимого АГ, необходимого для получения дисперсий, сопоставимых по оптическим характеристикам. При титровании ПАМАХ раствором АГ-*His* кривая титрования смещается в сторону больших значений z , т.к. для электростатического связывания поликатионов ПАМАХ требуется большее количество полианионов АГ-*His*.

У комплекса ПАМАХ + АГ размер частиц составляет 0,065 мкм, у (ПАМАХ-*His*)+АГ и ПАМАХ+(АГ-*His*) – 0,071 и 0,083 мкм, соответственно, т.е. размер микрочастиц ПЭК зависит от полиэлектролита, с которым аминокислота образует комплекс. В случае комплекса *His* с поликислотой, размер микрочастиц несколько увеличивается. Видимо, уменьшение количества ионогенных

групп в полианионе, вследствие комплексообразования с аминокислотой, приводит к ослаблению кооперативных взаимодействий в пределах частиц ПЭК и увеличению размеров образующихся микрочастиц. Это согласуется с данными, полученными при изучении комплексообразования полимеров с гистицином. Константа устойчивости у комплекса АГ-*His* намного меньше, чем у ПАМАХ-*His* (табл. 2).

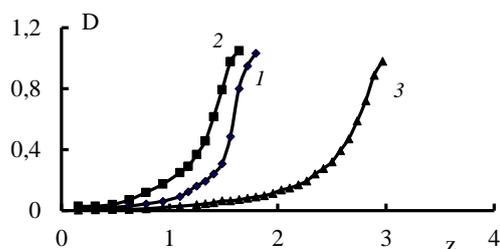


Рис. 1. Кривые турбидиметрического титрования: 1 – ПАМАХ+АГ, 2 – (ПАМАХ-*His*)+АГ, 3 – ПАМАХ+(АГ-*His*)
Fig. 1. Turbidimetric titration curves: 1 – PAHAC+AG, 2 – (PAHAC-*His*)+AG, 3 – PAHAC+(AG-*His*)

На рис. 2 показано влияние *His* на размерные характеристики микрочастиц комплексов.

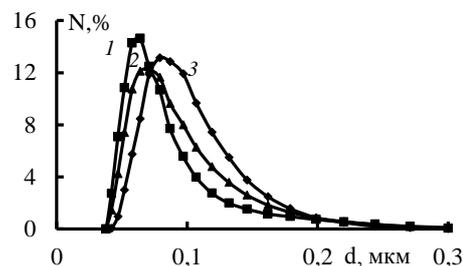


Рис. 2. Распределение по размерам d (мкм) микрочастиц ПЭК: 1 – ПАМАХ+АГ; 2 – (ПАМАХ-*His*)+АГ; 3 – ПАМАХ+(АГ-*His*)
Fig. 2. Size distribution d (μm) of PEC microparticles: 1 – PAHAC+AG; 2 – (PAHAC-*His*)+AG; 3 – PAHAC+(AG-*His*)

Для оптимизации условий получения ПЭК рассмотрено влияние мольного соотношения компонентов в растворе на размер образующихся микрочастиц, а также на устойчивость дисперсий во времени.

В ряду полученных ПЭК достаточно явно прослеживается влияние мольного соотношения компонентов системы на средний размер микрочастиц комплексов (рис. 3).

Из рис. 3 видно, что имеет место линейная зависимость между z и средним размером частиц ПЭК, причем у ПЭК на основе модифицированных *His* полимеров размеры частиц больше по сравнению с ПЭК на основе исходных полиэлектролитов.

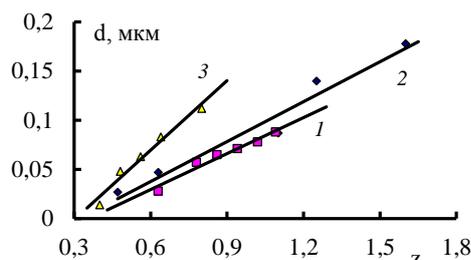


Рис. 3. Зависимость размеров частиц ПЭК от z : 1 – ПАМАХ+АГ; 2 – (ПАМАХ-*His*)+АГ; 3 – ПАМАХ+(АГ-*His*)

Fig. 3. Dependence of PEC particle size on z : 1 – PAMAX+AG; 2 – (PAMAX-*His*)+AG; 3 – PAMAX+(AG-*His*)

Стабильность микрочастиц ПЭК оценивали по устойчивости их размерных характеристик во времени. Полученные растворы выдерживали в течение нескольких суток и фиксировали промежуток времени, начиная с которого появляются осадки. Сравнение дисперсий ПЭК с различным соотношением компонентов среди рассмотренных

пар комплексов показало, что наиболее устойчивы к агрегации следующие системы (табл. 3).

При создании ПЭК важным является фактор устойчивости полученных дисперсий. Однако, ПАМАХ+АГ, (ПАМАХ-*His*)+АГ и ПАМАХ+(АГ-*His*) в исходном состоянии характеризуются не очень высокой устойчивостью, через 3-5 сут в них начинают формироваться осадки. Например, у ПЭК на основе ПАМАХ+АГ через 5 сут с момента получения, в растворах начинают формироваться мелкие частицы. Полностью осадок образуется примерно через 10 дней. На рис. 4 (на примере ПЭК ПАМАХ+АГ) показано влияние времени выдержки растворов на распределение частиц по размерам. Наблюдение проводили в течение 5 сут. По результатам видно, что средние размеры частиц с течением времени увеличиваются, а распределения расширяются, т.е. в дисперсиях продолжают агрегационные процессы.

Таблица 3

Характеристики дисперсных систем ПЭК
Table 3. Characteristics of PEC dispersed systems

Образец	z	ω , % масс	d , мкм				
			1 ч	24 ч	48 ч	72 ч	120 ч
ПАМАХ+АГ	0,86	0,16	0,065	0,065	0,071	0,080	0,093
ПАМАХ- <i>His</i> + АГ	0,94	0,19	0,071	0,071	0,072	0,074	осадок
ПАМАХ+АГ- <i>His</i>	0,64	0,14	0,083	0,085	0,091	0,096	осадок

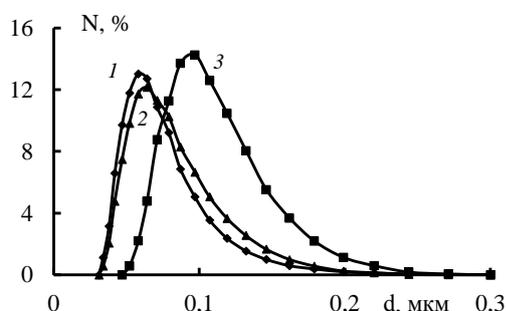


Рис. 4. Распределение по размерам частиц ПЭК на основе ПАМАХ + АГ (z 0,86) при различном времени выдержки (ч): 1 – 1; 2 – 48; 3 – 120

Fig. 4. Size distribution of PEC particles based on PAMAX + AG (z 0.86) at different exposure times (h): 1 – 1; 2 – 48; 3 – 120

С целью получения стабильных в хранении форм, ПЭК на основе ПАМАХ + АГ, (ПАМАХ-*His*) + АГ и ПАМАХ + (АГ-*His*) были выделены из реакционных смесей в виде порошков. Для получения осадков ПЭК были взяты оптимизированные соотношения компонентов, при которых системы наиболее агрегативно устойчивы. Полученные лиофилизирующиеся осадки были охарактеризованы методом ИК-спектроскопии. Анализ ИК

спектров выделенных осадков проводили сравнением со спектрами исходных соединений АГ-*His*, ПАМАХ-*His*, АГ и ПАМАХ. Как было показано выше, комплексообразование в системе АГ-*His* происходит за счет карбоксильных групп полисахарида, аминогрупп и атома азота имидазольного кольца аминокислоты. В ИК спектрах ПЭК (ПАМАХ-*His*) + АГ обнаружены лишь незначительные изменения в положении и изменении интенсивности полос поглощения NH_2 -группы соединения ПАМАХ-*His* в области $2728\nu(\text{N-H})$, 1168 , 1064 см^{-1} , что говорит о сохраняющемся взаимодействии карбоксильных групп АГ с аминогруппами ПАМАХ-*His*. При последующем диспергировании выделенных осадков в воде вновь образуются дисперсные системы микрочастиц (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что при диспергировании осадков ПЭК размеры частиц ПАМАХ + АГ и ПАМАХ + (АГ-*His*) увеличиваются по сравнению с частицами исходных комплексов, но для системы (ПАМАХ-*His*) + АГ размеры частиц диспергированного осадка и исходного комплекса сопоставимы по значениям. Стабильность во времени дис-

пергированных осадков ПЭК, как модифицированных, так и не модифицированных полиэлектролитов, как видно из табл. 4, ниже, по сравнению с исходными ПЭК. Осадок начинает формироваться уже на вторые сутки. В этой связи использование диспергированных осадков наиболее эффективно сразу после приготовления. Таким образом, возможно выделение ПЭК в виде осадков в качестве

устойчивой формы, пригодной для длительного хранения. Сравнительная легкость получения ПЭК в виде порошков определяет возможность и перспективность их дальнейшего использования как потенциальных объектов для биомедицинского применения.

Таблица 4

Характеристики диспергированных осадков ПЭК
Table 4. Characteristics of dispersed PEC sediments

Исходный ПЭК				<i>d</i> осадка, мкм			
Образец	<i>z</i>	ω , % масс.	<i>d</i> , мкм	0,2 ч	4 ч	24 ч	48 ч
ПАМАХ + АГ	0,87	0,15	0,073	0,177	0,243	0,285	0,390
(ПАМАХ- <i>His</i>) + АГ	0,95	0,19	0,077	0,089	0,224	0,178	0,562
ПАМАХ + (АГ- <i>His</i>)	0,64	0,15	0,085	0,164	0,282	0,280	0,677

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе ПАМАХ и АГ, и их модифицированных гистидином форм получены относительно устойчивые в течение 3-5 сут дисперсии микрочастиц ПЭК. Модификация макромолекул гистидином приводит к увеличению размеров микрочастиц ПЭК на 15-16%. Получены лиофильные осадки полиэлектролитных комплексов. Средние размеры микрочастиц диспергированных осадков для ПАМАХ + АГ и ПАМАХ + (АГ-*His*) примерно в 2 раза больше размеров микрочастиц первичных ПЭК. Для системы (ПАМАХ-*His*) + АГ размеры микрочастиц растворенного осадка сопоставимы с размерами частиц исходного комплекса, что представляет собой несомненную практическую значимость. Перевод ПЭК путем выделения в порошкообразное состояние позволяет получить стабильные в хранении формы полимерных нано- и микроносителей физиологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изумрудов В.А., Мусабаяева Б.Х., Касымова Ж.С., Кливенко А.Н., Оразжанова Л.К. Интерполиэлектролитные комплексы: Достижения и перспективы применения. *Усп. химии*. 2019. Т. 88. № 10. С. 1046-1062. DOI: 10.1070/RRCR4877.
2. Павлов Г.М., Окатова О.В., Гаврилова И.И., Ульянова Н.Н., Панарин Е.Ф. Размеры и конформации гидрофильных и гидрофобных полиэлектролитов в растворах разной ионной силы. *Высокомолекулярная химия А*. 2013. Т. 55. № 12. С. 1395-1401. DOI: 10.7868/S0507547513120088.
3. Мачинская А.Э., Василевская В.В. Формирование интерполимерных комплексов в смесях слабых полиэлектролитов. *Высокомолекулярная химия А*. 2016. Т. 58. № 4. С. 381-387. DOI: 10.7868/S230811201604009X.
4. Паламарчук И.А., Бровко О.С., Боголицын К.Г., Бойцова Т.А., Ладесов А.В., Ивахнов А.Д. Взаимосвязь структуры и ионообменных свойств полиэлектролитных

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

Статья подготовлена в рамках выполнения программы ФНИ государственных академий на 2013-2020 г.г. Гос. задание № АААА-А20-120012090024-5.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The analyzes were performed on the equipment of the Central Collective Use Center "Chemistry" of the UFIC UFITs RAS and the RTsKP "Agidel" of the UFITs RAS.

The article was prepared as part of the implementation of the FNI program of state academies for 2013-2020. State assignment No. АААА-А20-120012090024-5.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

REFERENCES

1. Izumrudov V.A., Mussabayeva B.K., Kassymova Z.S., Klivenko A.N., Orazzhanova L.K. Interpolyelectrolyte complexes advances and prospects of application. *Usp. Khim.* 2019. V. 88. N 10. P. 1046-1062 (in Russian). DOI: 10.1070/RRCR4877.
2. Pavlov G.M., Okatova O.V., Gavrilova I.I., Ul'yanova N.N., Panarin E.F. Sizes and conformations of hydrophilic and hydrophobic polyelectrolytes in solutions of various ionic strengths. *Polym. Science. A*. 2013. V. 55. N 12. P. 699-705. DOI: 10.7868/S0507547513120088.
3. Machinskaya A.E., Vasilevskaya V.V. The formation of interpolymer complexes in mixtures of weak polyelectrolytes. *Polym. Sci. A*. 2016. V. 58. N 4. P. 606-612. DOI: 10.7868/S230811201604009X.
4. Palamarchuk I.A., Brovko O.S., Bogolitsyn K.G., Boitsova T.A., Ladesov A.V., Ivakhnov A.D. Relationship of the structure and ion exchange properties of polyelectrolyte complexes

- комплексов на основе биополимеров. *ЖПХ*. 2015. Т. 88. Вып. 1. С. 109-115. DOI: 10.1134/S1070427215010152.
5. **Одинцова О.И.** Синтетические полиэлектролиты и особенности их взаимодействия с поверхностно-активными веществами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2009. Т. 52. Вып. 8. С. 3-9.
 6. **Горшкова М.Ю., Волкова И.Ф., Григорян Э.С.** Полиэлектролитные комплексы полисахаридов: получение и свойства. *Изв. Уфим. науч. центра РАН*. 2018. Т. 3. № 3. С. 54-59. DOI: 10.31040/2222-8349-2018-3-3-54-59.
 7. **Измурдов В.А.** Растворимые полиэлектролитные комплексы биополимеров. *Высокомолекулярная соед. А*. 2012. Т. 54. № 7. С. 1086-1094. DOI: 10.1134/S0965545X12010117.
 8. **Жирякова М.В., Измурдов В.А.** Контролируемая стабильность полимер-коллоидного комплекса в водно-солевых растворах. *Высокомолекулярная соед. А*. 2008. Т. 50. № 10. С. 1793-1801. DOI: 10.1134/S0965545X08100064.
 9. **Шилова С.В., Миргалеев Г.М., Третьякова А.Я., Барabanov В.П.** Полиэлектролитные комплексы хитозана с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы в водно-спиртовых средах и микрокапсулы на их основе. *Высокомолекулярная соед. А*. 2020. Т. 62. № 6. С. 413-419. DOI: 10.31857/S2308112020050156.
 10. **Петрова В.А., Орехов А.С., Черняков Д.Д., Баклагина Ю.Г., Романов Д.П., Кононова С.В., Володько А.В., Ермак И.М., Клеchkovskaya В.В., Скорик Ю.А.** Получение и анализ структуры мультислойных композитов на основе полиэлектролитных комплексов. *Кристаллография*. 2016. Т. 61. № 6. С. 910-918. DOI: 10.1134/S1063774516060110.
 11. **Sabitha P., Vijaya Ratna J., Ravindra Reddy K.** Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium-alginate microcapsules of antitubercular drugs for oral use. *Int. J. Chem. Technol. Res.* 2010. V. 2. N 1. P. 88-98.
 12. **Мусабеева Б.Х., Мурзагулова К.Б., Ким М.Е., Измурдов В.А., Арипжанова З.Ж.** Получение микрокапсул противотуберкулезных препаратов на основе биополимеров и полиэлектролитов. *Фармация и фармакология*. 2017. Т. 5. № 2. С. 164-176. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-2-164-176.
 13. **Devi M.G., Dutta S., Al Hinai A.T., Feroz S.** Studies on encapsulation of Rifampicin and its release from chitosan-dextran sulfate capsules. *Korean J. Chem. Eng.* 2015. V. 32. N 1. P. 118-124. DOI: 10.1007/s11814-014-0161-9.
 14. **Черняков Д.Д., Петрова В.А., Баклагина Ю.Г., Гофман И.В., Скорик Ю.А.** Сравнительный анализ структуры и свойств полислоистых композитов хитозана и анионных полисахаридов. *Изв. Уфим. науч. центра РАН*. 2016. № 3-1. С. 99-102.
 15. **Rafiee A., Alimohammadian M.H., Gazori T., Riazi-rad F., Fatemi S.M.R., Parizadeh A., Haririan I., Havaskary M.** Comparison of chitosan, alginate and chitosan/alginate nanoparticles with respect to their size, stability, toxicity and transfection. *Asian Pacific J. Tropical Disease*. 2014. V. 4. N 5. P. 372-377. DOI: 10.1016/S2222-1808(14)60590-9.
 16. **Nishiyama N., Kataoka K.** Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. *Pharmacol. Therapeut.* 2006. V. 112. P. 630-648. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.05.006.
 17. **Nakanishi T., Fukushima S., Okamoto K., Suzuki M., Matsumura Y., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Kataoka K.** Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin. *J. Control. Release*. 2001. V. 74. P. 295-302. DOI: 10.1016/S0168-3659(01)00341-8.
 18. **Rijcken C.J.F., Soga O., Hennink W.E., van Nostrum C.F.** Triggered destabilisation of polymeric micelles and vesicles by changing polymers polarity: an attractive tool for drug delivery. based on biopolymers. *Russ. J. Appl. Chem.* 2015. V. 88. N 1. P. 103-109. DOI: 10.1134/S1070427215010152.
 5. **Odintsova O.I.** Syntetic polyelectrolytes and peculiarities of their interaction with surfactans. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2009. V. 52. N 8. P. 3-9 (in Russian).
 6. **Gorshkova M.Yu., Volkova I.F., Grigoryan E.S.** Polyelectrolyte complexes of polysaccharides: preparation and properties. *Izv. Ufim. Nauch. Tsentra RAN*. 2018. V. 3. N 3. P. 54-59 (in Russian). DOI: 10.31040/2222-8349-2018-3-3-54-59.
 7. **Izumrudov V.A.** Soluble polyelectrolyte complexes of biopolymers. *Polym. Sci. A*. 2012. V. 54. N 7. P. 513-520. DOI: 10.1134/S0965545X12010117.
 8. **Zhiryakova M.V., Izumrudov V.A.** Controlled stability of a polymer-colloid complex in aqueous-saline solutions. *Polym. Sci. A*. 2008. V. 50. N 10. P. 1057-1064. DOI: 10.1134/S0965545X08100064.
 9. **Shilova S.V., Mirgaleev G.M., Tret'yakova A.Y., Barabanov V.P.** Polyelectrolyte complexes of chitosan with soium carboxymethyl cellulose in water-alcohol media and microcapsules based on them. *Polym. Sci. A*. 2020. V. 62. N 6. P. 630-635. DOI: 10.31857/S2308112020050156.
 10. **Petrova V.A., Orekhov A.S., Chernyakov D.D., Baklagina Y.G., Romanov D.P., Kononova S.V., Volod'ko A.V., Ermak I.M., Klechkovskaya V.V., Skorik Y.A.** Preparation and analysis of multilayer composites based on polyelectrolyte complexes. *Crystal. Rep.* 2016. V. 61. N 6. P. 945-953. DOI: 10.1134/S1063774516060110.
 11. **Sabitha P., Vijaya Ratna J., Ravindra Reddy K.** Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium-alginate microcapsules of antitubercular drugs for oral use. *Int. J. Chem. Technol. Res.* 2010. V. 2. N 1. P. 88-98.
 12. **Mussabayeva B.H., Murzagulova K.B., Kim M.E., Izumrudov V.A., Aripzhanova Z.Zh.** Encapsulation of antitubercular drugs by biopolymers and polyelectrolyte multilayers. *Farm. Farmakol.* 2017. V. 5. N 2. P. 164-176 (in Russian) DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-2-164-176.
 13. **Devi M.G., Dutta S., Al Hinai A.T., Feroz S.** Studies on encapsulation of Rifampicin and its release from chitosan-dextran sulfate capsules. *Korean J. Chem. Eng.* 2015. V. 32. N 1. P. 118-124. DOI: 10.1007/s11814-014-0161-9.
 14. **Chernyakov D.D., Petrova V.A., Baklagina Yu.G., Gofman I.V., Skorik Y.A.** Comparative analysis of structure and properties of multilayer composites of chitosan and anionic polysaccharides. *Izv. Ufim. Nauch. Tsentra RAN*. 2016. N 3-1. P. 99-102 (in Russian).
 15. **Rafiee A., Alimohammadian M.H., Gazori T., Riazi-rad F., Fatemi S.M.R., Parizadeh A., Haririan I., Havaskary M.** Comparison of chitosan, alginate and chitosan/alginate nanoparticles with respect to their size, stability, toxicity and transfection. *Asian Pacific J. Tropical Disease*. 2014. V. 4. N 5. P. 372-377. DOI: 10.1016/S2222-1808(14)60590-9.
 16. **Nishiyama N., Kataoka K.** Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. *Pharmacol. Therapeut.* 2006. V. 112. P. 630-648. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.05.006.
 17. **Nakanishi T., Fukushima S., Okamoto K., Suzuki M., Matsumura Y., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Kataoka K.** Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin. *J. Control. Release*. 2001. V. 74. P. 295-302. DOI: 10.1016/S0168-3659(01)00341-8.
 18. **Rijcken C.J.F., Soga O., Hennink W.E., van Nostrum C.F.** Triggered destabilisation of polymeric micelles and vesicles by changing polymers polarity: an attractive tool for drug delivery.

- J. Control. Release.* 2007. V. 120. N 3. P. 131-148. DOI: 10.1016/j.jconrel.2007.03.023.
19. **Бабаев М.С., Воробьева А.И., Чернышева Ю.С., Закирьянова О.В., Спирихин Л.В., Колесов С.В.** Микрочастицы полиэлектролитных комплексов поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида как носители лекарственных веществ. *ЖИХ.* 2015. Т. 88. № 9. С. 1353-1358. DOI: 10.1134/S1070427215090177.
 20. **Касакин В.А., Литманович Е.А., Зезин А.Б., Кabanov В.А.** Самоорганизация мицеллярной фазы при связывании додецилсульфата натрия полидиметилдиаллиламмоний хлоридом в разбавленном водном растворе. *ДАН.* 1999. Т. 367. № 3. С. 359-362.
 21. **Воробьева А.И., Султанова Г.Р., Булгаков А.К., Зайчковский В.И., Колесов С.В.** Синтез и биологические свойства сополимеров на основе N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида. *Хим.-фарм. журн.* 2012. Т. 46. № 11. С. 21-23. DOI: 10.30906/0023-1134-2012-46-11-21-23.
 22. **Vlasov P.S., Chernyi S.N., Domnina N.S.** Functionalized polyampholytes on the basis of copolymers of N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium chloride and maleic acid. *Russ. J. Gen. Chem.* 2010. V. 80. N 7. P. 1314-1319. DOI: 10.1134/S1070363210070169.
 23. **Бадькова Л.А., Мударисова Р.Х., Колесов С.В.** Микрочастицы полиэлектролитных комплексов на основе поли-N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида, модифицированного некоторыми аминокислотами. *ЖХФ.* 2020. Т. 39. № 1. С. 88-92. DOI: 10.31857/S0207401X20010033.
 24. **Слюсаренко Н.В., Васильева Н.Ю., Казаченко А.С., Герасимова М.А., Романченко А.С., Слюсарева Е.А.** Синтез и свойства интерполимерных комплексов на основе хитозана и сульфатированного арабиногалактана. *Высокомолекулярная химия. Б.* 2020. Т. 62. № 3. С. 203-209. DOI: 10.31857/S2308113920020059.
 25. **Мударисова Р.Х., Бадькова Л.А.** Взаимодействие лиственницы сибирской с аминокислотами соединениями. *Высокомолекулярная химия. А.* 2012. Т. 54. № 2. С. 237-243. DOI: 10.1134/S0965545X12020083.
 26. **Баделин В.Г., Тарасова Г.Н., Тюнина Е.Ю., Бычкова С.А.** Исследование взаимодействия L-гистидина с гетероциклическими соединениями в водных растворах методом УФ-спектроскопии. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2018. Т. 61. Вып. 8. С. 10-16. DOI: 10.6060/ivkkt.20186108.5742
 27. **Гурина М.С., Вильданова Р.Р., Бадькова Л.А., Власова Н.М., Колесов С.В.** Микрочастицы на основе интерполиэлектролитного комплекса хитозан-гиалуроновая кислота, обеспечивающие стабильность водных дисперсий. *ЖИХ.* 2017. Т. 90. № 2. С. 197-202. DOI: 10.1134/S1070427217020100.
 28. **Wandrey Ch., Jaeger W., Reinisch G., Hahn M., Engelhardt G., Jancke H., Ballschuh D.** Zur chemischen Struktur von Poly(dimethyl-diallyl-ammoniumchlorid). *Acta Polym.* 1981. V. 32. N 3. P. 177-179. DOI: 10.1002/actp.1981.010320310.
 29. **Бадькова Л.А., Мударисова Р.Х., Борисов И.М., Гурина М.С.** Получение новых пленок на основе хитозана и карбоксиарабиногалактана, содержащих цефазолин. *ЖИХ.* 2016. Т. 89. № 7. С. 935-941. DOI: 10.1134/S1070427216070120.
 30. **Булатов М.И., Калинин И.П.** Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия. 1986. 386 с.
 31. **Беллами Л.** Новые данные по инфракрасным спектрам сложных молекул. М.: Мир. 1971. 318 с.
 - J. Control. Release.* 2007. V. 120. N 3. P. 131-148. DOI: 10.1016/j.jconrel.2007.03.023.
 19. **Babaev M.S., Vorobe'va A.I., Chernysheva Y.S., Zakir'yanova O.V., Spirikhin L.V., Kolesov S.V.** Microparticles of poly-N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium chloride poly-electrolyte complexes as drug carriers. *Russ. J. Appl. Chem.* 2015. V. 88. N 9. P. 1494-1499. DOI: 10.1134/S1070427215090177.
 20. **Kasaikin V.A., Litmanovich E.A., Zezin A.B., Kabanov V.A.** Self-assembly of micellar phase on binding of sodium dodecylsulphate to poly(dimethyl-diallylammonium chloride) in dilute aqueous solutions. *Doklady Phys. Chem.* 1999. V. 367. N 1-3. P. 205-208.
 21. **Vorob'eva A.I., Sultanova G.R., Bulgakov A.K., Zainchkovskii V.I., Kolesov S.V.** Synthesis and biological properties of copolymers based on N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium chloride. *Pharm. Chem. J.* 2013. V. 46. N 11. P. 653-655. DOI: 10.1007/s11094-013-0863-z.
 22. **Vlasov P.S., Chernyi S.N., Domnina N.S.** Functionalized polyampholytes on the basis of copolymers of N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium chloride and maleic acid. *Russ. J. Gen. Chem.* 2010. V. 80. N 7. P. 1314-1319. DOI: 10.1134/S1070363210070169.
 23. **Badykova L.A., Mudarisova R.K., Kolesov S.V.** Microparticles of polyelectrolyte complexes based on poly-N,N-diallyl-N,N-dimethylammonium chloride modified with some amino acids. *Russ. J. Physical Chem. B.* 2020. V. 14. N 1. P. 194-197. DOI: 10.31857/S0207401X20010033
 24. **Slyusarenko N.V., Vasilyeva N.Y., Gerasimova M.A., Slyusareva E.A., Kazachenko A.S., Romanchenko A.S.** Synthesis and properties of interpolymer complexes based on chitosan and sulfated arabinogalactan. *Polym. Sci. B.* 2020. V. 62. N 3. P. 272-278. DOI: 10.31857/S2308113920020059.
 25. **Mudarisova R.Kh., Badykova L.A.** Interaction of siberian larch arabinogalactan with amino-containing compounds. *Polym. Sci. A.* 2012. V. 54. N 2. P. 106-112. DOI: 10.1134/S0965545X12020083.
 26. **Badelin V.G., Tarasova G.N., Tyunina E.Yu., Bychkova S.A.** Investigation of the interaction of L-histidine with heterocyclic compounds in aqueous solutions by UV spectroscopy. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2018. V. 61. N 8. P. 10-16 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20186108.5742.
 27. **Gurina M.S., Vildanova R.R., Badykova L.A., Vlasova N.M., Kolesov S.V.** Microparticles based on chitosan-hyaluronic acid interpolyelectrolyte complex which provide stability of aqueous dispersions. *Russ. J. Appl. Chem.* 2017. V. 90. N 2. P. 219-224. DOI: 10.1134/S1070427217020100.
 28. **Wandrey Ch., Jaeger W., Reinisch G., Hahn M., Engelhardt G., Jancke H., Ballschuh D.** Zur chemischen Struktur von Poly(dimethyl-diallyl-ammoniumchlorid). *Acta Polym.* 1981. V. 32. N 3. P. 177-179. DOI: 10.1002/actp.1981.010320310.
 29. **Badykova L.A., Mudarisova R.Kh., Borisov I.M., Gurina M.S.** Preparation of New Cefazolin-Containing Films Based on Chitosan and Carboxyarabinogalactan. *Russ. J. Appl. Chem.* 2016. V. 89. N 7. P. 1126-1131. DOI: 10.1134/S1070427216070120.
 30. **Bulatov M.I., Kalinkin I.P.** Practical guide to photometric methods of analysis. L.: Khimiya. 1986. 386 p. (in Russian).
 31. **Bellamy L.J.** Advances in Infrared Group Frequencies. M.: Mir. 1971. 318 p. (in Russian).

Поступила в редакцию (Received) 29.06.2021
Принята к опубликованию (Accepted) 10.03.2022