

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНЖЕНЕРНЫЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЯ

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ПО ПРОГРАММЕ БАКАЛАВРИАТА

БАКУЛЬСКАЯ АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ЭТЕРИФИКАЦИИ ЯБЛОЧНОГО ПЕКТИНА НА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С
АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНОКИСЛОТАМИ

Выполнил:
Студентка 4 курса очной формы обучения
Направление подготовки (специальность)
04.03.02 «Химия, физика, механика материалов»
Направленность (профиль)
«Медицинские и биоматериалы»

Руководители:
в.н.с. лаборатории стереорегулярных полимеров
УфИХ РАН, д.х.н., профессор Мударисова Р. Х.
д.х.н., профессор ТХиМ Куковинец О. С

УФА - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР «Низкометоксилированные пектины. Получение и свойства».....	6
1.1 Методы получения низкометоксилированных пектинов	6
1.2 Применение пектиновых веществ	11
1.3 Пектиновые вещества, как носители лекарственных средств.....	16
1.4 Взаимодействие пектиновых веществ с лекарственными веществами.....	18
1.5 Комплексообразование пектиновых веществ с металлами	24
1.6 Свойства и сорбционная способность пектинов и сравнение со свойствами других полисахаридов	26
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	31
2.1 Параметры исходных веществ и реагентов.....	32
2.2 Методики эксперимента.....	33
2.2.1 Определение степени этерификации яблочного пектина.....	33
2.2.2 Деэтерификация яблочного пектина.....	33
2.2.3 Получение комплексов пектина с никотиновой и 5-аминосалициловой кислотами.....	33
2.2.4 Определение состава и константы устойчивости образующихся комплексов методом мольных отношений.....	34
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	36
3.1 Синтез низкометоксилированных пектинов	36
3.2 Взаимодействие высоко- и низкометоксилированных пектинов с 5-аминосалициловой кислотой	37
3.3 Взаимодействие низко- и высокометоксилированных пектинов с никотиновой кислотой.....	42
3.4 Влияние природы фармакофора на термодинамические характеристики и константы устойчивости комплексов	49
3.5 Термические свойства комплексов	51
ВЫВОДЫ.....	53
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	55

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	65
ПРИЛОЖЕНИЕ	67

ВВЕДЕНИЕ

Пектин является уникальным биологическим продуктом растительного происхождения, широко применяющимся в пищевой промышленности и медицине. Он характеризуется комплексом чрезвычайно ценных свойств, таких как иммуномодулирующая, гиполипидемическая, гастропротекторная активность, биодоступность, низкая токсичность и биосовместимость с тканями живых организмов. В последнее время исследование комплексообразования пектинов с органическими и неорганическими комплексонами показало перспективность получения лекарственных препаратов пролонгированного действия с низкой токсичностью и широким спектром фармакологической активности [1,2].

Авторами работ [3,4] установлено, что эффективность комплексообразования зависит от количества в них свободных карбоксильных групп, то есть от степени этерификации карбоксильных групп в полимерной цепи. Степень метоксилирования определяет плотность заряда полимерной макромолекулы и как следствие прочность связи с комплексоном с их участием [5]. Структура и химический состав пектиновых полисахаридов определяют пространственную форму их молекул, физико-химические свойства, характер взаимодействия с другими соединениями, а также выраженность их фармакологических эффектов и фармацевтические свойства [6,6]. В связи с этим перспективно исследовать взаимодействие как низко-, так и высокометоксилированных пектинов с лекарственными веществами. Создание новых биологически активных соединений на основе данных биополимеров с лекарственными препаратами представляет интерес как в фундаментальном, так и в прикладном аспектах.

Целью данной работы является изучение влияния степени метоксилирования яблочного пектина на особенности его комплексообразования с фармакологически активными органическими комплексонами – 5-аминосалициловой (5-АСК) и никотиновой кислотами (НК), что позволит выявить основные закономерности процесса взаимодействия и некоторые физико-химические характеристики полученных продуктов. В связи с этим представлялось целесообразным решить следующие задачи:

- получение образцов низкометоксилированных пектинов;
- определение состава и констант устойчивости образующихся соединений;
- определение термодинамических параметров процесса комплексообразования;

- исследование влияния природы реагирующих компонентов на процесс комплексообразования;

- изучения ряда свойств полученных продуктов реакции.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Низкометоксилированные пектины. Получение и свойства

1.1 Методы получения низкометоксилированных пектинов

Пектиновые вещества - это класс высокомолекулярных гетерополисахаридов, которые наряду с целлюлозой и лигнином входят в состав клеточных стенок и межклеточных образований растений, а также они присутствуют в растительных соках некоторых из них [8]. Пектины, выделенные из различных растений различаются по характеру распределения карбоксильных групп, функциональным свойствам, длине молекулы полисахарида и степени метоксилирования [9].

Большое количество растений содержащие пектин имеют степень этерификации не выше 50%. Однако немногие из них могут иметь практическое значение как источник низкометоксилированных пектинов и соответствовать всем необходимым требованиям производства, такие как:

- доступность сырья, т.е. его невысокая стоимость и наличие достаточного количества возобновляемых запасов. Наиболее эффективным и пригодным сырьем являются неликвидные и малеликвидные отходы какого-либо массового производства, такие как, сахара, растительного масла, соков и т.д.;

- кондиционность сырья, т.е. его параметры должны отвечать санитарным нормам и требованиям технологии пищевого производства пектиновых веществ, а также возможность хранения и транспортирования к месту переработки;

- высокое содержание пектина в исходном сырье (не менее 10–15% в расчете на сухое вещество);

- соответствие физико-химических и органолептических свойств синтезированного пектина областям его использования.

Данные требования, в первую очередь экономического характера, существенно ограничивают круг потенциального сырья. В настоящее время промышленностью производится только два природных низкоэтерифицированных пектинов – свекловичный со степенью метоксилирования около 40% и пектин из корзинок подсолнечника со степенью этерификации 30÷50 % [10].

Для указанных пектинов методы получения сходны и состоят из следующих основных этапов [11-13]:

- а) обработка сырья водой и выделение пектина раствором минеральной или органической кислоты (лимонная, щавелевая кислоты);

- б) отделение и очистка экстракта пектина;

Концентрирование экстракта осуществляют упариванием в вакууме. Однако, данный процесс является энергозатратным, наиболее эффективным является использование операция ультрафильтрации [14].

в) осаждение пектина из экстракта спиртом (этиловым, изопропиловым) или солями металлов (хлорид алюминия). Концентрация спирта при осаждении влияет на чистоту получаемого вещества, так при использовании спирта с концентрацией от 40 до 96% чистота получаемого пектина более 85%, количество этерифицированных групп снижается, выход увеличивается почти в два раза.

г) отжим и промывание осадка пектина нейтральным или подкисленным спиртом (для удаления алюминия);

д) сушка и измельчение полученного пектина.

Свекла и подсолнечник имеют широкое распространение и простую технологию производства, получение пектиновых веществ из данных продуктов не находит широкого применения, что связано с низким качеством получаемых продуктов, в особенности свекловичных.

Зостерин относится к низкоэтерифицированным пектинам, фактически пектовая кислота, со степенью метоксилирования $4 \div 10\%$, который получают из морских трав семейства взморниковых (Zosteraceae). В морских травах содержание зостерина достигает 15-25%, и получаемый пектин достаточно высокого качества [15]. По экономическим причинам сдерживается производство пектина из зостерина.

Ввиду недостаточности сырьевой базы, низкометоксилированные пектины получают в большинстве случаев из природных высокоэтерифицированных пектинов путем их деэтерификации (деацетилирования). При этом происходит гидролиз сложноэфирных связей, образованные карбоксильными группами полигалактуроновой кислоты с метиловым спиртом. Гидролиз, или «омыление», сложных эфиров часто происходит с участием катализаторов – кислот или щелочей, или таких специфических ферментов, как эстераза. Перечисленные способы в равной степени могут использоваться для демеоксилирования пектинов.

На ряду с процессом деэтерификации возможно разрушение пектиновой молекулы, обусловленное несколькими процессами. Во-первых, при деэтерификации происходит отщепление боковых фрагментов молекулы пектина – моно- и олигосахаридов, которые являются остатками гемицеллюлоз и состоят в основном из нейтральных сахаров (галактозы, арабинозы, ксилозы, глюкозы и др.). При этом существенно увеличивается процентное содержание полигалактуроновой кислоты, которое в крайнем случае (при гидролизе

пектиновой молекулы до линейной цепи галактуронана) может быть 90%. Свойства пектиновых веществ, такие как, гелеобразующие и вязкостные, сохраняются, но могут незначительно изменяться.

Во-вторых, при гидролизе гликозидных связей в линейной молекуле галактуронана уменьшается вязкость, что сопровождается снижением молекулярной массы пектина, и к потере свойств образовывать гели.

В-третьих, деэтерификация в кислой среде при сильном нагревании сопровождается декарбоксилированием остатков D-галактуроновой кислоты в молекуле пектина.

Процесс демеоксилирования может осуществляться либо перед экстракцией, либо во время экстракции, либо после экстракции пектиновых веществ, что зависит от используемой технологии. При щелочной деэтерификации обработку сырья проводят при температурах не выше комнатной (не выше 20°C) раствором карбоната натрия или гидроксида натрия. Также как щелочной агент данного процесса можно использовать газообразный аммиак. Недостатком синтезируемого пектина является большая гетерогенность по степени этерификации, как следствие разной скорости деэтерификации пектина в наружных и глубоких слоях материала сырья.

При обработке сырья, содержащего пектин, происходит гидролиз межмолекулярных связей пектина с гемицеллюлозами, что сопровождается экстракцией, то есть высвобождением пектина из сырья и переходом его в раствор. При использовании очень концентрированной кислоты ($\text{pH} < 1$), то наряду с экстракцией идет деэтерификация пектина.

При достижении нужной степени этерификации, для улучшения растворения получаемого низкометоксилированного пектина pH среды доводят обычно до 4-5, и готовый экстракт отделяют от остатка сырья.

Как процесс получения пектиновых веществ также используют экстрагирование, которое состоит из двух стадий: кислотный гидролиз протопектина и молекулярная диффузия пектина из частицы сырья в экстрагент [17]. При кислотной деэтерификации происходит три гидролитических процесса: гидролиз солей (пектинатов), гидролиз сложноэфирных связей (деэтерификация), гидролиз гликозидных связей (деполимеризация). Гидролиза сложноэфирных и гликозидных связей стараются избежать, так как их наличие приводит к ухудшению качества целевого продукта. Поэтому используют мягкие условия для выделения пектинов [18, 19].

Проведение процесса демеоксилирования пектина после выделения из сырья является наиболее распространённым и предпочтительным. Данный процесс может осуществляться либо после отделения пектина от сырья в

очищенном экстракте, либо непосредственно в экстракторе в присутствии сырья. Второй вариант обычно используют при деэтерификации пектина щелочью.

В настоящее время нашли применение все три способа деэтерификации пектина: кислотный, щелочной и ферментативный.

Преимуществом кислотной деэтерификации является то, что она сопровождается увеличением массовой доли полигалактуроновой кислоты из-за очень высокой устойчивости гликозидных связей к действию кислот в галактуронане.

Кислотную деэтерификацию проводят при комнатной температуре или при умеренном нагреве до 50-70°C, при значениях pH ниже 1, обычно в пределах от 0.3 до 0.5, с использованием низкоконцентрированных (1-3%-ные растворы) минеральных кислот (серной, соляной, реже азотной). Ввиду того, что продолжительное нагревание пектина с концентрированными растворами кислот будет сопровождаться заметным разрушением пектина, то на практике обычно используют два варианта: непродолжительный нагрев с разбавленным раствором кислоты, длительную обработку концентрированной кислотой при низких температурах. Следовательно, продолжительность процесса кислотной деэтерификации изменяется, соответственно, от нескольких часов до нескольких дней.

Помимо вышперечисленного скорость деэтерификации, кроме pH и температуры, зависит и от содержания метоксильных групп, то есть от количества этерифицированных карбоксильных групп исходной молекулы пектина. Таким образом, скорость деэтерификации увеличивается при при возрастании степени этерификации. Так на практике для получения пектиновых веществ с низкой степенью метоксилирования (например, ниже 20%) потребуется очень много времени, либо следует проводить процесс деэтерификации в жестких условиях, хотя, все это будет приводить к значительной деструкции пектина.

Низкоэтерифицированный пектин при достижении степени этерификации менее 50% самостоятельно коагулирует из кислого раствора при полной деэтерификации в виде пектовой кислоты, а при частичном деметоксилировании в виде пектиновой кислоты. Осадок образовавшийся в процессе получения пектиновых веществ, в зависимости от технологии получения, может быть использован для вторичной переработки осадка или переведен в раствор добавлением щелочи до нейтральных значений pH. Синтезируемый раствор низкоэтерифицированного пектина либо сразу высушивают, либо осаждают из раствора спиртом (этанолом, изопропанолом) или солями поливалентных металлов (Ca, Al, Cu) и далее обрабатывают по схеме, схожей при производстве

свекловичного пектина, то есть: отжим осадка; удаление ионов металлы с помощью промывки подкисленным спиртом; сушка; измельчение готового пектина.

Образовавшийся осадок низкоэтерифицированного пектина может быть отделен, высушен и затем переведен в растворимую (солевую) форму, например, обработкой газообразным аммиаком.

Ферментная деэтерификация пектиновых веществ происходит под действием фермента энзима пектинэстеразы (Е.С. 3.1.1.11.), которая в больших количествах содержится, например, в плодах и листьях томатов, а также в ряде микроорганизмах (например, в грибах рода *Aspergillus* или *Kluyveromyces*) [20-23]. Использование в данном процессе именно этого фермента имеет ряд преимуществ по сравнению с другими способами деэтерификации пектиновых веществ [24].

Во-первых, реакция протекает достаточно быстро. В течение 10-30 минут при оптимальных условиях можно достичь степень метоксилирования пектина в 20-30%. Во-вторых, при деэтерификации происходит минимальная деградацией пектина, что позволяет проводить процесс в мягких условиях: при комнатной температуре и при значениях рН, обычно в пределах 7.0-8.5. В-третьих, с помощью ферментной деэтерификации возможно легко получать пектины со степенью этерификации менее 10%. В-четвертых, деэтерификация легко может быть проведена в сырье (за счет содержащихся в нем собственных ферментов) или в растворе (экстракте).

Недостатком данного метода деэтерификации является то, что в природных объектах пектинэстераза присутствует обычно вместе с другими компонентами пектинолитического комплекса – D-галактуроназами, которые приводят к расщеплению гликозидных связей в галактуронане, и вызывают разрушение пектина. При использовании хорошо очищенных препаратов пектинэстеразы можно избежать разрушения молекулы пектиновых веществ. Также процесс деэтерификации пектинов можно проводить при условиях, не соответствующих оптимуму действия пектинолитических D-галактуроназ, как при использовании пектинэстеразы из высших растений. Так, пектинэстераза из томатов имеет оптимум рН в районе 7.5, а сопутствующие ей D-галактуроназазы - около 4.5.

В кожуре цитрусовых также содержится большое количество пектинэстеразы, оптимум которой рН около 7.5. При этом значении рН D-галактуроназа не активна. Данный факт позволяет проводить демеоксилирование пектинов непосредственно в сырье. Для этого измельченную кожуру цитрусовых плодов суспензируют в воде, инкубируют

при комнатной температуре или при умеренном нагреве до 40-45°C, поддерживая рН в диапазоне 7.0-8.5 за счет постоянного добавления гидроксида натрия или карбоната натрия. Процесс останавливают снижением рН до 3-4, после достижения желаемой степени этерификации, а инактивацию пектинэстеразы проводят нагреванием. Полученный низкоэтерифицированный пектин экстрагируют из сырья при температуре 70-100°C и рН 3-4, используя в качестве добавки гексаметафосфат натрия для лучшего отделения пектина. При ферментной и щелочной деэтерификации для того, для поддержания оптимальных значений рН, нужно постоянное и контролируемое добавление щелочи, которая используется на нейтрализацию постоянно образующихся свободных карбоксильных групп, или использование рН-буферов.

Получаемые низкоэтерифицированные пектины полученные методом ферментативной деэтерификации существенно отличаются от пектинов, полученных другими способами, с той же степенью метоксилирования [25]. Также различия заметны для полученных пектинов при ферментативной деэтерификации в высокой чувствительности пектинов к ионам поливалентных металлов, что затрудняет получение качественного кальций-пектинового геля и, ограничивает область использования этих пектинов в пищевой промышленности. Разница в свойствах объясняется различным характером распределения свободных карбоксильных групп в молекулах деметоксилированных пектинов, полученных различными методами. В случае ферментативной деэтерификации, за счет фермента пектинэстеразы происходит последовательное отщепление метильных групп («шаг за шагом») вдоль цепи галактуронана, образуя, при этом полностью деэтерифицированные участки, которые способны к образованию прочных межмолекулярных связей через катионы металлов, что обуславливает повышенную чувствительность к ним образованного пектина. При кислотной или щелочной деэтерификации это распределение случайно, то есть карбоксильные группы размещаются в молекуле пектина более или менее равномерно [26].

Таким образом, преимущественным способом получения деэтерифицированных пектинов является ферментативный гидролиз, потому что реакция протекает быстро в оптимальных условиях с минимальной деградацией пектиновых веществ.

1.2 Применение пектиновых веществ

Для промышленного производства пектинов в мире основным являются плоды цитрусовых, яблонь, а также сахарная свекла [27].

Пектиновые вещества, выделенные из различных растительных источников, представляют собой порошки без запаха и слизистые на вкус, от светло-кремового до коричневого цвета. Пектины во влажной атмосфере способны сорбировать до 20% воды. В избытке воды – растворяются. К одним из важнейших свойств пектиновых веществ относят и желирующую способность [28].

Желирование – процесс, при котором горячий пектиносодержащий раствор при охлаждении образует плотное тело заданной формы, связывая при этом большое количество жидкости.

Текстура получившегося геля и скорость гелеобразования тесно связаны с показателем степени этерификации. Для пектинов со степенью этерификации больше 50% образование геля происходит быстрее и при более высоких температурах, чем для низкометоксилированных пектинов. Максимальная желирующая способность с наименьшей скоростью образования геля заметна при степени метоксилирования пектиновых веществ около 60% [29]. Наличие сахара, кислот и содержание сухого вещества более 55% являются основными факторами для образования геля у высокометоксилированных пектинов. Однако низкоэтерифицированные пектины способны к гелеобразованию с поливалентными металлами (II), например, Ca^{2+} [30,31] в отсутствие сахара и кислот. Образование геля низкометоксилированных пектинов при высоких значениях pH и малом количестве сухих веществ (сахара) позволяет использовать их в производстве молочных и диетических продуктов, например, для страдающих сахарным диабетом [32].

Комплексообразующая способность пектиновых веществ с ионами тяжелых и радиоактивных металлов, позволяет выводить токсические вещества из организма человека при включении в рацион питания людей, контактирующих с тяжелыми металлами и находящиеся в среде загрязненной радионуклидами [33]. В целях профилактики количества пектиновых веществ поступающих с пищей в организм человека составляет 4 г в сутки и не менее 15–16 г для лиц, находящихся в условиях радиоактивного загрязнения [34].

Благодаря своим функциональным свойствам пектиновые вещества получили разнообразное применение в пищевой промышленности, их используют как:

– студнеобразователь при изготовлении желеино-пастильных изделий (начинки для конфет, мармелада, пастилы, зефира, крема для торта);

– добавка к лечебным сортам хлебо-булочных изделий, для выпечки нечерствеющих сортов хлеба;

–желеобразователь в производстве фруктово-ягодных наполнителей (для хлебобулочных изделий), конфитюров и прочих плодоовощных консервов; Во фруктовых начинках для молочных продуктов пектины обеспечивают необходимые реологические свойства и гарантируют хорошую способность к механическому дозированию. Во фруктовых начинках для йогуртов пектины образуют гладкую и мягкую структуру и подчеркивают вкус исходного фруктового сырья;

–эмульгатор для изготовления майонеза и мягких маргаринов в масложировой промышленности;

–стабилизатор при изготовлении безалкогольных напитков и различных купажированных соков с мякотью, концентрированных фруктовых напитков;

–введение пектина в кисломолочные продукты позволяет также существенно увеличить сроки их хранения;

–в молочном производстве для стабилизации кисломолочных продуктов, сквашенных или непосредственно подкисленных (соединения фруктового сок + молоко). Пектин реагирует с казеином, предотвращает коагуляцию казеина и позволяет проводить пастеризацию кисломолочных продуктов для продления срока хранения;

–в производстве мороженого (в качестве стабилизатора только при выработке плодово-ягодного мороженого);

–в производстве сыров (для увеличения их водопоглотительной способности, гелей, киселей, муссов;

–в производстве диетического и лечебно-профилактического питания для детей и взрослых пектины используются в качестве источников растворимых пищевых волокон, а также добавок, которые способствуют связыванию ионов тяжелых металлов и их выведению из организма;

–в производстве кетчупов яблочные пектины компенсируют недостаточное действие природных пектинов томатов и улучшают реологические свойства готового продукта [35].

В медицинской практике пектиновые вещества используют как регуляторы пищеварительных процессов в организме человека. Они хорошо влияют на работу кишечника, улучшают и нормализуют обмен липидов и углеводов. За счет водопоглотительной способности поглощать воду данный полисахарид стимулируют моторную функцию кишечника, что способствует продвижению пищи по пищеварительному тракту, происходит сокращение времени прохождения её по кишечнику и уменьшение концентрации агрессивных желчных кислот.

Наличие в кишечнике пектинов повышает кислотность среды, оказывая бактерицидное действие по отношению к стафилококкам и сальмонеллам.

К достоинствам пектиновых веществ относят: способность снижать калорийность пищи, концентрацию глюкозы в крови, частичное обеспечение организма энергией, ускорение усвоения белков, жиров, углеводов и минеральных веществ. Недостаточное количество пектина в питании может вызвать вздутие, привести к раку кишечника, к нарушению усвоения глюкозы в крови, к развитию в раннем возрасте атеросклероза, ишемической болезни сердца.

При использовании пектинов в лечении больных сахарным диабетом происходит снижение скорости увеличения количества сахара в крови после приема пищи без инсулина в плазме крови.

Установлено, что добавление в рацион питания больных сахарным диабетом продуктов, содержащих пектин, например, пектинового киселя, приводит к быстрому всасыванию и высвобождению моносахаридов, снижению гиперосмоляемости содержимого кишечника, понижению концентрации глюкозы в крови, увеличению активности ферментов [37].

Гипохолестеринемический эффект пектинов проявляется в том, что «вязкие» растворимые волокна, поступая и проходя через пищеварительный тракт, задерживают холестерин и желчные кислоты, тем самым способствуя выведению холестерина из организма и снижению его уровня в крови, как следствие к уменьшению риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Добавление пектиновых веществ в рацион питания людей с заболеванием ишемической болезни сердца позволяет снизить содержание холестерина и триацилглицеролов на 13.2% и 26.6% соответственно в зависимости от исходного уровня.

Пектины обладают антиоксидантными свойствами благодаря наличию в них остатков гидроксibenзойных и гидроксикоричных кислот, которые образуют сложноэфирные связи в остатках галактуроновой кислоты. В толстой кишке под действием микрофлоры происходит расщепление пектиновых веществ и высвобождение фенольных соединений, которые оказывают антиоксидантный эффект. Также важнейшей функцией пектинов является перенос пищевых аксидантов, например, витамин С, каротиноиды, фенольные соединения в желудочно-кишечном тракте и защита их от разложения в желудке в кислой среде [27].

Пектиновые вещества также используются при лечении острых кишечных инфекций. Установлено, что, происходит приостановление роста микроорганизмов в течение 2 ч и более в зависимости от концентрации пектина.

Яблочный пектин способствует лучшему усвоению пищи в кишечнике человека и при его использовании достигается наиболее благоприятный биоценоз по составу микробной флоры [38].

Пектин способствует увеличению некоторых показателей иммунитета. Низкоэтерифицированные пектины позволяют быстро выводить из организма радиоактивные вещества. Пектиновые вещества адсорбирует уксусно-кислый свинец намного лучше, чем активированный уголь. Пектины также образуют активные комплексы с радиоактивными металлами, так как кобальт, стронций, цезий, цирконий, рутений, иттрий и другими металлами [39]. При усвоении в организме человека пектин превращается в пектиновую кислоту, которая взаимодействует с тяжелыми металлами и радионуклидами, образуя нерастворимые соли, которые выводятся из организма естественным путем. Возможен и другой способ выведения из организма радиоактивных веществ – благодаря тому, что низкомолекулярные фракции пектина могут проникать в кровь и образовывать связанные комплексы, которые в дальнейшем естественным образом удаляются [40-42].

Пектиновые вещества служат основой для получения пастилок, суппозиторий; используются как исходное сырье в приготовлении гидрогелей, таблеток, мягких желатиновых и ректальных капсул, свечей; Благодаря их пролонгированному действию с различными лекарственными веществами пектины применяются в таблетках и микстурах [43].

Добавление пектина может снизить побочное негативное действие фармакофоров или увеличить их терапевтическое действие, например, усиливают действие противотуберкулезных препаратов. В целом, определена эффективность и положительное действие пектинов в лечении и профилактике многих заболеваний [44].

В косметической отрасли пектин используют как стабилизатор и эмульгатор паст, кремов, мазей и масел, имеющие растительную основу; как фиксатор ароматов для придания аромата свежести в дезодорантах и зубных пастах [45].

Для технических целей пектин используют:

- как пектиновый клей при бурении;
- в полиграфии при закреплении печатных материалов;
- в текстильной промышленности при отделке тканей;
- в производстве D-галактуроновой кислоты;
- в металлообрабатывающей промышленности при закалке деталей;
- в литейном производстве в качестве добавки в формовочные смеси, благодаря чему достигается более высокая точность отливок [46].

Применение биополимера в технической отрасли зависит от чистоты особенное значение приобретает чистота получаемого пектинового продукта. Сырье для производства пектиновых веществ должно быть хорошо предварительно очищено. Это делается с целью сведения к минимуму количества восстанавливающих сахаров, так как при взаимодействии с аминокислотами они образуются окрашенные продукты (меланоидины) [47].

Авторами [48] изучено антибактериальное действие пектинов-свекловичного, яблочного, цитрусового, айвового, из лука, бахчевых и ряда трав на микроорганизмы, вызывающие кишечные инфекции (стафилококки, дрожжеподобные грибы рода Кандида, Клебсиеллы, псевдомонады, протеи).

Широкая область физиологического действия пектинов, обусловлена их физико-химическими свойствами, что привлекает все большее внимание ученых при разработке медицинской, фармацевтической продукции, продуктов питания функционального назначения и др.

В настоящее время важнейшей проблемой является определение особенностей структуры пектинов из новых видов растительного сырья, а также создание новых способов исследования их структуры и свойств [49].

1.3 Пектиновые вещества, как носители лекарственных средств

В настоящее время направленная система доставки лекарственного препарата к определенному органу человека широко применяется в медицине, фармацевтической промышленности и косметологии. Полисахариды и белки являются фундаментом для создания биосовместимых систем для доставки лекарственных веществ (ЛВ), обладающих стойкостью к ферментам желудочно-кишечного тракта. Пектин является перспективным биополимером, обеспечивающий для лечения различных кишечных заболеваний [50].

Все больше актуальным за последние годы становится новая технология доставки лекарственных веществ на основе микрочастиц: гидрогели, микросферы, липосферы, наночастицы, эмульсии, которые способствуют выделению адсорбированного лекарства. Получение новых лекарственных форм как гидрогелевых микросфер, полученных на основе биodeградируемых полимеров природного происхождения, будет способствовать развитию новых направлений в фармацевтике. Лекарственные субстанции, используемые в системе транспорта, способствуют улучшению свойств существующих препаратов, а именно низкую растворимость, быструю сорбцию в организме и способствуют увеличению биодоступности и усилению терапевтического эффекта лекарств, снижая побочное действие препарата. Улучшенная

технология доставки лекарственных средств открывает возможность создания лекарственных форм нового поколения с улучшенными фармакокинетическими свойствами, в частности для веществ, обладающих высокой токсичностью (антибиотики, противовоспалительные, противотуберкулезные).

В работе [51] был установлен процесс получения и физико-химические характеристики микросфер в виде гидрогелей на основе зеина кукурузы и низкометоксилированных (НМ) – пектинов различного происхождения с инкапсулированным модельным лекарственным веществом – пироксикамом (РХ), для получения носителей лекарственных препаратов, устойчивых к раннему освобождению в верхней части желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Также были оценены полученные микросферы на основе пектина корзинок подсолнечника с микросферами, полученными [52] на основе пектина из других источников, например, цитрусовых и яблок.

В публикациях [52-54] установлено, что формирование гидрогелей на основе НМ-цитрусового и яблочного пектинов происходит за счет поперечных связей металла ионного характера с низкоэтерифицированным пектином, присоединение зеина к полимерной сетке осуществляется посредством перекрестной сшивки, включая водородные связи и гидрофобные взаимодействия между белком и полисахаридом. Природа взаимодействия белков с полисахаридами зависит, прежде всего, от структуры биополимеров и условий среды. В зависимости от природы и свойств пектина гидрогелевые микросферы могут отличаться по структуре. Показано, что, регулируя содержание ионов металла (Ca^{+2} , Zn^{2+}), можно упорядочить гидрогелевую сетку и получать комплексы с оптимальной структурой, высокой степенью инкапсулирования ЛВ и контролируемым выходом в условиях ЖКТ [52-55].

В работе [51] исследовалась возможность применения пектина подсолнечника для получения композиции зеин/пектин с инкапсулированным ЛВ как системы доставки лекарств, а также исследована сравнительная характеристика полученных гидрогелей с пектинами из других источников сырья. Следует отметить, пектин подсолнечника в отличие от низкоэтерифицированных пектинов, выделенных из цитрусовых и яблок, обладает наименьшей степенью полидисперсности, низкой молекулярной массой и содержит преимущественно участки линейных гомогалактуронанов с небольшим содержанием нейтральных сахаров, которые обеспечивают оптимальную плотность поперечных сшивок, что в свою очередь приводит к нарушению баланса между эластичностью и предполагаемой прочностью биополимерной композиции. Образование более хрупких гелей для пектина из

подсолнечника с ионами поливалентных металлов происходит благодаря большому числу поперечных сшивок. Сильное электростатическое взаимодействие с протеинами, возникает вследствие большого количества карбоксильных групп, что может привести к снижению гибкости и подвижности полимерной цепи. Степень набухания, механическая прочность и эластичность полимерной цепи зависят от плотности поперечных сшивок. Низкая плотность поперечных сшивок приводит к уменьшению механической прочности, но при этом происходит увеличение эластичности и набухания, что может вызывать образование хрупких гелей [55]. Поэтому для эффективного использования микросфер на основе биополимеров и белков как транспорта ЛВ необходимо контролировать образование поперечных сшивок [56].

1.4 Взаимодействие пектиновых веществ с лекарственными веществами

К характерным свойствам пектиновых веществ помимо физико-механических и теплофизических свойств относятся комплексо- и студнеобразование [57]. Поэтому является важным изучить как именно пектины оказывают лечебное действие на организм человека. Зависит ли это от какой-либо способности (гелеобразующей, комплексообразующей), свойств (антисептического, сорбционного), действия (бактериостатического, бактерицидного, репаративного, пролонгирующего) или их разнообразной комбинации.

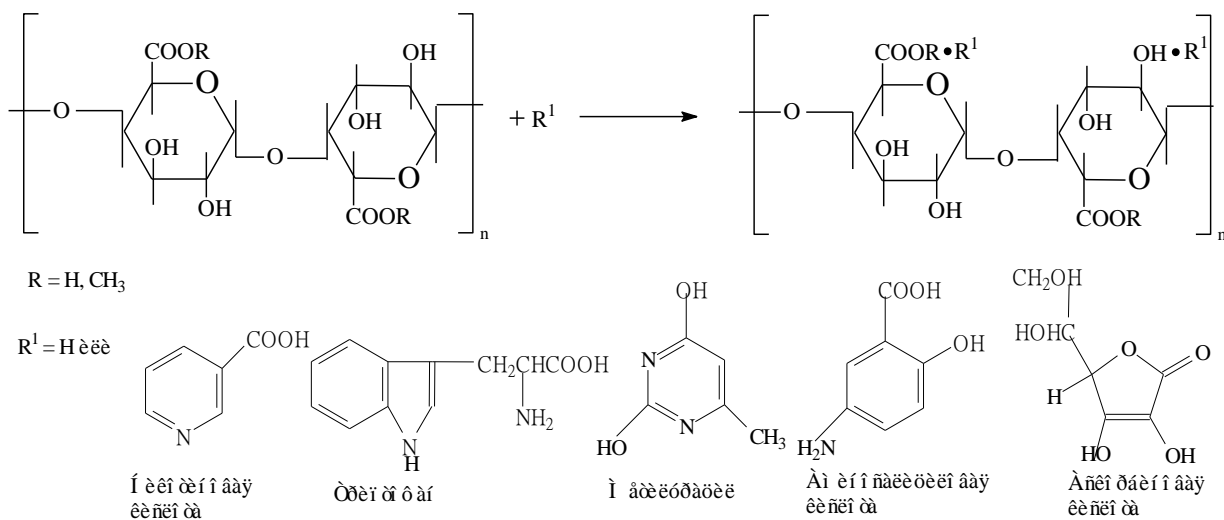
Во многих литературных источниках подтверждено, что комплексообразующие свойства пектинов зависят от числа карбоксильных групп, то есть степени этерификации основной цепи полисахарида-поликарбоксильной полимерной цепи.

Степень метоксилирования определяет линейную плотность заряда макромолекулы и, как следствие, прочность связи катионов с ней. При низкой степени этерификации свободные карбоксильные группы или карбоксианионы наиболее сближены друг с другом. При увеличении степени этерификации они отдаляются, что приводит к уменьшению заряда макромолекулы и, соответственно, снижению силы связывания пектинов с катионами [58]. Поэтому для комплексообразования крайне перспективно использование деэтерифицированного яблочного пектина.

В работе [3] исследована реакция комплексообразования ПК и деэтерифицированного пектина (ДПК) с различными биологически активными веществами (R^1) в воде при pH 7. Полученные продукты представляют собой

порошки, хорошо растворимые в воде, но нерастворимые в ацетоне, спиртах, эфире.

Образование комплексов представлено следующей схемой:



Показано, что пектин и деэтерифицированный пектин при связывании с фармакофором способны образовывать водорастворимые комплексы, является актуальным и помогает решить проблему получения лекарственных соединений пролонгированного действия.

В этой же работе предположено, что использование пектинов является актуальным в пищевой промышленности и медицине благодаря его разнообразной физиологической активности и комплексообразующим свойствам. Также важно изучение влияния структуры лекарственных соединений, которое содержится в составе комплекса с пектином и деэтерифицированным пектином, на закономерности комплексообразования. Поэтому, изучение комплексообразования пектинов с биоактивными органическими молекулами является важной и актуальной задачей.

Применение пектиновых веществ совместно с различными лекарственными соединениями как стабилизирующее, гелеобразующее, вспомогательное вещество, обусловлено свойствами пектинов прочно удерживать и сорбировать различные соединения наряду с биоактивными возможностями. Известно [45, **Error! Reference source not found.**], что при добавлении пектина к антибиотикам, происходит увеличение длительности действия лекарственного соединения и усиление лечебного эффекта. Данный факт является основанием для использования пектина как носителя для лекарственных форм с пролонгированным действием, в составе которых находятся различные вещества для местной анестезии, противовоспалительные

стероидные гормоны, антибиотики, сульфаниламиды, витамины, антигистаминные препараты.

Очень широкое применение в практике такой лекарственный препарат, как ацетилсалициловая кислота (аспирин). Однако этот медикамент недостатки: обладает низкой биодоступностью, так как плохо растворим в воде, вызывает раздражение слизистой оболочки желудка. В экспериментах [60] авторами был разработан препарат профилактического действия на основе высокоочищенного медицинского пектина и ацетилсалициловой кислоты, в котором полностью сохраняется жаропонижающий, обезболивающий и противовоспалительный эффект лекарственного вещества и устраняется ulcerогенное действие аспирина.

С применением ИК-спектроскопии, зависимости растворимости пектина от концентрации, комплексообразующим свойствам пектиновых веществ изучено межмолекулярное взаимодействие, возникающее при растворении аспирина с пектином в воде.

Также в эксперименте [60] установлено, что растворимость ацетилсалициловой кислоты с пектином максимальна при соотношении ацетилсалициловая кислота: пектин 2:1, 1:1, 1:2 и с увеличением содержания аспирина комплексообразующая способность пектина уменьшается.

Исследования позволяют предположить, что так как при определённых соотношениях ацетилсалициловая кислота: пектин происходит увеличение растворимости ацетилсалициловой кислоты и уменьшение комплексообразующей способности пектина, то комплексообразование пектина с аспирином возможно, что было подтверждено с помощью ИК-спектроскопии. В результате проведенного анализа авторами был сделан вывод, что солюбилизация ацетилсалициловой кислоты обусловлена образованием водородных связей.

Связывание аспирина с пектином в модельной смеси, и получение геля из в разбавленных водных растворах, что сопровождается межмолекулярным взаимодействием биополимера с ЛВ (аспирин), и протекает оно по универсальному гидрофобному типу.

Главным фактором, объясняющим гидрофобное взаимодействие, является уменьшение термодинамической активности растворителя за счет первоначальной гидратации вводимого гидрофильного полисахарида (пектина). Стабилизация молекул ацетилсалициловой кислоты в определенном энергетическом состоянии зависит от концентрации биополимера за счет установления термодинамического равновесия систем.

В работе [61] описывается взаимодействие пектина и аскорбиновой кислотой (АК), что сопутствует антимуутагенному эффекту и их комплекс проявляет себя в качестве эффективного гипохолестерологического вещества. Механизм процесса состоит в стимулировании гидроокисливания холестерина, которое сопровождается его превращениями в желчные кислоты. Пектин, связывая полученные кислоты, приводит к их выведению из организма.

В источниках изучено комплексообразование пектинов с дикарбоновыми (янтарная и фумаровая) кислотами [62]. В данной работе установлено, что процесс образования комплексных соединений приводит к уменьшению токсичности веществ и к понижению раздражающего действия кислот на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Следует также отметить, что комплекс янтарной кислоты с пектином проявил противоопухолевые свойства.

Новые лекарственные формы с известными антипаразитарными соединениями (диаминдин, азидин) и соединениями с антигельминтными свойствами (тетрамизол, медамин) получены путем получения их комплексов с природным полисахаридом- пектином [62]. Было установлено [63], что при этом происходит образование полимерных комплексов. В основе комплексообразования лежит взаимодействие карбоксильных (-COOH) групп пектина с электроположительными центрами лекарственных соединений, стабилизированных водородными связями.

Авторами [63] показано, что взаимодействие пектина с тетраимизолом и медамином приводит к изменению конформации макромолекулы, компактизуя ее структуру. Введение больших количеств лекарственных веществ в водный раствор пектина приводит к понижению рН среды, что, скорее всего, является следствием протекающей реакции ионного обмена, в результате которой выделяется низкомолекулярная кислота. Установлено, что процесс связывания пектина с тетраимизолом и медамином сопровождается поглощением тепла, что, вероятно, обусловлено высоким вкладом гидрофобных и слабых электростатических взаимодействий.

Для пищевых технологий представляется весьма важным процесс взаимодействия белков с полисахаридами. Авторы [64] провели изучение комплексообразования β -лактоглобулина с низко- и высокометоксилированными пектинами. Показано, что количество β -лактоглобулина –комплексированного белка было существенно больше в случае низкометоксилированного пектина (в сравнении с высокометоксилированным пектином). В деионизированной воде при рН=4.5 и весовом соотношении белок: полисахарид = 4:1 около 96% β -лактоглобулина вступило во взаимодействие с низкометоксилированным пектином, и 78%- с

высокометоксилированным пектином. Дестабилизирующий эффект, вызванный хлоридом натрия, мочевиной и температурой, показал, что взаимодействия в изучаемых системах вызываются преимущественно электростатическими силами и в меньшей степени водородным связыванием.

Перспективными представляются разработки комбинированных лекарственных форм, которые представляют собой систему из трех компонентов: пектин-флавонол-азотсодержащее вещество основного и кислого характера. Были предложены кальциевые таблетки и гранулы бутаквертина, в состав которого входят три компонента: яблочный пектин, кварцетин и бутадиион [65]. Установлено, что при введении пектиновых веществ в лекарственную форму наблюдаются следующие изменения: уменьшение токсичных свойств амидопирина, повышение биодоступности и растворимости кварцетина, амидопирина и бутадииона в несколько раз, улучшение их высвобождаемости из лекарственных препаратов.

На основании вышеперечисленного можно сделать вывод, что пектины с некоторыми биологически активными соединениями образуют весьма нестойкие комплексные соединения. Однако комплексообразование позволяет повысить биодоступность препаратов, снижая их токсичность. К тому же, применение биополимерной матрицы обеспечивает длительное высвобождение лекарственного вещества в организм человека [66].

Авторами [67] исследовался механизм взаимодействия свекловичного пектина с лекарственными веществами в композиции.

Биодоступность лекарственных веществ увеличивается за счет образования непрочных межмолекулярных соединений пектина с фармакофором, что приводит к снижению вредного токсического эффекта этих лекарств, а также к стабилизации и пролонгации биофармацевтических свойств.

Таким образом:

1. Пектиновые вещества представляют собой смеси, макромолекулы которых отличаются по составу, величине, форме, типу связи элементарных структурных единиц. Функциональность пектинов характеризует его реакционную способность, способность к комплексообразованию и адсорбции, растворимость, ряд важных реологических и других физико-химических и физико-механических свойств.

2. В соответствии распределению по типу функциональности пектины относят к третьему типу полимеров, а именно, к полифункциональным линейным или разветвленным полимерам с нерегулярным чередованием функциональных групп в цепи.

3. Полученные пектиновые композиции обладают чувствительностью к клиническим штаммам микроорганизмов. Так, свекловичный пектин способствует снижению сплошного роста микроорганизмов не значительно, а присоединяясь к антисептику приводит к отсутствию роста, хотя активность антисептика без пектина в присутствии крови и гноя снижается.

4. Использование пектиновых композиций при лечении гнойных ран и трофических язв ускоряет сроки заживления ран за счет их надежной изоляции от внешней среды и сроки медико-социальной реабилитации больных за счет создания благоприятных условий для регенерации тканей.

5. К важным факторам, влияющим на эффективность образования пектиновых композиций при взаимодействии пектина с лекарственным соединением относят: форма и концентрация пектина; степень очистки от балластных веществ; активный гранулометрический состав; количество пектина и лекарственного средства; твердость и водопогложительная способность частиц; количество и состав неудаляемых балластных веществ; формы связи комбинируемых соединений [68].

Количество балластных веществ в сухом пектине должно быть не больше 30% (для пектина, применяемого в пищевой промышленности), чистота при изготовлении лекарственных препаратов должна быть очень высокая. Присутствие балластных веществ в пектине ухудшает комплексообразование и студнеобразующую способность. Поэтому обычно сначала проводят выделение водорастворимых компонентов, затем извлечение пектиновых веществ [69,70].

6. После взаимодействия полисахарида с лекарственным веществом, как правило, образуются нестехиометрические соединения разной природы. Пектин в водных растворах образует мицеллы огромных размеров с большим количеством внутренних полостей в виде спиралей или других сложных межмолекулярных образований, внутри которых образуются каналы, где может находиться фармакофор. При этом происходит образование устойчивых инклюзионных соединений – комплексы-включения, т. е. молекулы фармакофора располагаются внутри цепи пектина и удерживаются различными связями.

7. Благодаря тому, что в структуре пектина присутствуют большое количество гидроксильных групп (-ОН), карбоксильных групп (-СООН) и различных функционально-аналитических групп в молекулах лекарственного вещества, что приводит к большей вероятности образования между ними различных связей: водородные, ионные, простые и сложноэфирные и некоторые другие [**Error! Reference source not found.**].

1.5 Комплексообразование пектиновых веществ с металлами

В экологической медицине наиболее актуальны проблемы загрязнения окружающей среды и поступления в организм человека большого количества токсичных металлов и радионуклидов. Наиболее важный путь решения этих проблем является создание комплексов, способных связывать тяжелые металлы и радионуклиды и выводить их из организма. Вещества, которые обладают такой способностью, называются сорбентами, и в зависимости от места, где они оказывают свое действие - в крови гемосорбенты или в кишечнике - энтеросорбенты.

Энтеросорбция – метод противоположный процессу гемосорбции. Достоинства данного метода: проста, доступность, эффективность, простота оборудования. При использовании этого процесса не требуется специально обученного медицинского персонала, и он подходит для лечения и профилактики экологически обусловленных заболеваний.

Гемосорбция применяется только по жизненным показаниям при остром отравлении лекарственными препаратами или химическими ядами, также при тяжелых поражениях печени или почек, которые сопровождаются выраженной интоксикацией, обычно в стадии прекомы или комы. Проведение самой процедуры гемосорбции требует соответствующей аппаратуры и подготовленного медицинского персонала, является очень дорогим и небезопасным мероприятием.

Пектиновые вещества являются некрахмальным полисахаридами, которые относятся к перспективному классу органических соединений, способных связывать и выводить из организма большое количество токсических веществ. В медицинской практике пектины получили широкое применение благодаря их фармакологическим и диетическим свойствам.

Важнейшим фактом является и то, что пектиновые вещества относятся природными продуктами и не обладают токсическим действием на организм человека [71].

Одно из важных свойств пектинов является способность образовывать комплексы молекул с ионами поливалентных металлов [72-74]. Комплексообразующая способность, основанная на взаимодействии молекул пектиновых веществ с катионами тяжелых металлов и радионуклидов [73] зависит от чистоты и природы пектина, массовой доли полисахарида, от количества свободных карбоксильных групп, pH среды, концентрации пектина и катионов [75].

Так, к примеру, пектин из свекловичного жома обладает комплексообразующей способностью при pH 5 ($505 \text{ мг}^2\text{Pb}^{2+}/\text{г}$) и pH 10 ($503,5$

мг²Pb²⁺/г), при этом связывание добавленного стронция от общего количества достигает 64-68%. Пектин, полученный из соцветий подсолнечника, имеет наибольшую способность образовывать комплексы при рН 9 (455 мг²Pb²⁺/г), из кормового арбуза и яблок при рН 5 (380 и 312 мг Pb²⁺/г соответственно), из виноградных выжимок – при рН 10 (283 мг²Pb²⁺/г) [76].

Низкометоксилированные пектины обладают ярко-выраженными радиопротекторными свойствами, то есть способностью связывать в кишечнике токсичные ксенобиотики (цирконий, стронций, итрий, цезий и др.) с получением прочных систем с дальнейшим выведением их из организма, не всасываясь в кровь [76].

Помимо радиоактивных веществ пектины связывают и выводят из организма тяжелые металлы - кадмий, свинец, сурьму, молибден, ртуть и др., которые для человека представляют большую опасность. Накапливаясь в организме перечисленные металлы вызывают отравления и множество тяжелых заболеваний. По этой причине пектиновые вещества рекомендованы для употребления в пищу рабочих, имеющих контакт с тяжелыми металлами [9].

Свободные карбоксильные группы в высокоэтерифицированных пектинах (степень этерификации более 90%) располагаются на большом расстоянии друг от друга. Стронцевые или кальциевые соли пектиновой кислоты при этом практически полностью диссоциируют, степень образования комплексов близка к нулю. С увеличением степени этерификации, то есть с уменьшением заряда макромолекулы, связь пектинов с катионами уменьшается, а константа стабильности пектатов и петинатов снижается в функции, близкой к логарифмической зависимости. При степени метоксилирования 40% и менее происходит изменение конформации молекул пектина, что приводит к образованию ассоциатов и возникновению прочной внутримолекулярной хелатной связи.

При исследовании способности связывания пектовой кислоты с катионами металлов было установлено, что способность связывания изменяется в следующем ряду: Mn²⁺>Cu²⁺>Zn²⁺>Co²⁺>>Pb²⁺>Ni²⁺>Ca²⁺>Mg²⁺>Cd²⁺

Именно такой порядок расположения катионов по комплексообразующей способности объясняется тем, что катионы Mn²⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Ni²⁺ способны образовывать соединения двух типов R(COO)₂Me, R(COO)₂Me(OOCCН₃) за счет взаимодействия катионов с карбоксильными и оксигруппами биополимера [49].

1.6 Свойства и сорбционная способность пектинов и сравнение со свойствами других полисахаридов

Пектиновые вещества обладают разнообразными технологическими свойствами. Они зарекомендовали себя эффективными структурообразователями [78], желирующими и влагоудерживающими агентами, хлебопекарными улучшателями [79], эмульгаторами, загустителями [80], гелеобразователями, стабилизаторами и осветляющими агентами [81].

К физико-химическим свойствам пектинов относятся: растворимость в воде; ионная селективность; вязкость; пенообразующие, эмульгирующие и полиэлектролитные свойства; гибкость и сшивание пектиновых цепей; способность к изменению структуры и свойств под воздействием кислот, щелочей, ферментов.

Пектины обладают целым рядом полезных физиологических свойств: связывание ионов тяжелых металлов, радионуклидов и пестицидов, выведение из организма холестерина [82]. Кроме этого, данный полисахарид является хорошим энтерсорбентом, что обуславливает их протекторные и профилактические свойства [83].

Тяжелые металлы, такие как Hg^{2+} , Pb^{2+} , Cr^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} и Zn^{2+} , обладают токсическим действием и способны накапливаться при попадании в организм человека [84], этот факт стимулирует поиск энтерсорбентов, способных эффективно связывать и выводить из организма опасные вещества, в частности, тяжелые металлы [85, 86].

В работе [87] изучена эффективность использования целлюлозы, крахмала, пектина и инулина в качестве сорбентов для выведения катионов свинца и кадмия из водных растворов их солей [$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ и CdSO_4] как по отдельности, так и вместе, в условиях *in vitro*. Авторы разработали специальную процедуру для подготовки образцов, которая позволила смоделировать условия (рН среды, интенсивность и время перемешивания), аналогичные условиям в желудке и кишечнике человека.

Также установлен следующий ряд сорбционных свойств: целлюлоза > пектин > крахмал > инулин для Pb^{2+} и целлюлоза > пектин > крахмал - инулин для Cd^{2+} . Сорбционные свойства криопорошков из растительного сырья можно объяснить тем, что в них содержится много того или иного полисахарида. В работах [88-90] показано, что основными параметрами, влияющими на эффективность сорбции кадмия из водных растворов, являются начальная концентрация металла, размер частиц и масса сорбента. Второстепенное значение для кинетики сорбции имеют такие параметры как: температура, скорость перемешивания и природа соли. имеют.

Крахмал более эффективно сорбировал Cd^{2+} , чем Pb^{2+} , и, соответственно, сорбционные свойства крахмала не зависели от массы сорбента. Когда в растворе присутствовали обе соли, количество свинца, связанного крахмалом, увеличивалось, а количество кадмия уменьшалось. Авторы [91-100] установили, что сорбционные свойства энтеросорбентов на прямую связаны с массой твердого остатка после их кислотного и щелочного гидролиза.

Также различная молекулярная и надмолекулярная структура крахмала по сравнению с целлюлозой объясняют тот факт, что крахмал проявляет более низкие свойства сорбции свинца и кадмия, чем целлюлоза. Пектин более эффективен в отношении Pb^{2+} , чем в отношении Cd^{2+} . Полученные результаты в исследованиях [101,102] показали, что сорбционные свойства пектина из морошки возрастают в ряду $\text{Cd}^{2+} < \text{Hg}^{2+} < \text{Pb}^{2+}$.

При комбинированной сорбции пектином количество сорбированного Cd^{2+} уменьшается, а количество сорбированного Pb^{2+} не изменяется.

При использовании инулина количество сорбируемого свинца увеличивается, а сорбция кадмия уменьшается. Тот факт, что инулин сорбирует меньше свинца и кадмия, чем другие изученные полисахариды, можно объяснить его высокой кристалличностью [103-105].

Изучение комбинированной сорбции свинца и кадмия с аморфной целлюлозой показало, что процентная доля сорбированного металла по-прежнему остается высокой как для кадмия, так и для свинца. Важно отметить, что предположительно оба катиона на равной конкурируют за связывание с активными центрами макромолекулы биополимера, а также что число активных центров, участвующих в связывании, является максимальным. Последнее можно объяснить тем, что полисахарид имеет сильно развитую поверхность.

За последние годы был разработан ряд технологий удаления тяжелых металлов из сточных вод [106], включая фильтрацию, химическое осаждение, адсорбцию, электроосаждение и мембранные системы, но самым привлекательным из всех перечисленных является хелатный ионообмен, т.к. происходит выведение только токсичных металлов, а безвредные ионы способны выделяться в окружающую среду. Как наилучший хелатный ионообменный материал используются биополимеры, так как они обладают способностью снижать концентрацию поливалентных металлов и ионов в миллиард раз, являются доступным материалом и безопасны для окружающей среды [107, 108]. В группу биополимеров входят целлюлоза, альгинаты, каррагинаны, лигнины, некоторые белки, хитин и пектины.

В работе [107] изучена способность пектиновых веществ, различающихся по своим карбоксильным остаткам в каждом пиранозном цикле, удалять ионы Pb

(II) в водных растворах. Установлено, что интенсивность процессов связывания полисахарида с металлом и сорбционная емкость не зависят от растворимости исследуемого соединения, а тесно связаны с числом свободных карбоксильных групп в его структуре.

Согласно модели «яичной коробки», механизма связывания металлов пектинов [109], этерифицированные группы не активны, тогда как происходит образование ковалентной связи через отрицательные заряды свободных карбоксильных групп с двумя ионами валентных металлов. Таким образом, наиболее высокую сорбционную активность проявляет пектин с низкой степенью этерификации [107].

Было найдено, что максимальное поглощение свинца высокоэтерифицированным пектином происходит при pH 8, тогда как для пектата кальция это значение равно 7. Максимальная сорбционная активность низкоэтерифицированного пектина была зарегистрирована в диапазоне pH от 4 до 8 с небольшим снижением в сторону повышения pH. При значениях pH выше 8.0 было зарегистрировано достаточно сильное снижение поглощающей способности всех исследованных соединений, очевидно это связано с тем, что полисахариды становятся нестабильными [110] и с Pb (II) образуют нерастворимый гидроксид. При значениях pH ниже 8.0 сорбционная способность исследуемых соединений постепенно увеличивается. Это может быть объяснено тем, что чем ниже pH, тем больше протонов доступно в свободной форме для протонирования карбоксильных групп, уменьшая количество центров связывания в молекуле пектина.

Период, необходимый для достижения равновесной концентрации между пектинами и ионами Pb (II), может быть найден на основе различных значений поглощения Pb (II), полученных после различных периодов инкубации периодической сорбционной системы. Количество Pb (II), связанного низко- и высокоэтерифицированными пектинами, увеличивается с началом периода перемешивания и достигает равновесия примерно через 60 мин. Поглощение Pb (II) пектатом кальция увеличивается медленнее и достигает равновесия через 120 минут. Основные различия в скоростях сорбции между этими соединениями наблюдались в первые минуты периода перемешивания. Таким образом, в течение первой минуты периода растворимые пектины связывают 60% от своего наибольшего поглощения при данных условиях, тогда как нерастворимый пектат кальция связывают только 26%. Через 10 минут различия в поглощении Pb (II) между растворимыми и нерастворимыми пектиновыми веществами стали незначительными.

Было обнаружено, что скорость перемешивания не влияет на значения поглощения свинца низко- и высокоэтерифицированными пектинами и пектатом кальция.

Механизм сорбции происходит за счет связывания ионов металлов с неэтерифицированными карбоксильными группами, расположенными на молекулах пектина и действующими в качестве фрагментов связывания.

Ранее в работе [111, 112] было обнаружено, что сродство пектина к Pb (II) намного выше, чем к Ca (II), поэтому ионообменный процесс имеет место, когда пектат кальция связывает ионы Pb (II). Важно, что низкоэтерифицированный пектин обладает более высокой аффинностью и сорбционной способностью в отношении ионов Pb (II) по сравнению с низкоэтерифицированным пектином и пектатом кальция. Механизм, ответственный за связывание ионов Pb (II), обеспечивается образованием ионных связей между металлическими и неэтерифицированными карбоксильными группами и водородных связей между атомами металла, и кислорода.

Поглощение металла зависит от химической структуры пектина и увеличивается в соответствии с уменьшением степени этерификации. Хотя низко- и высокоэтерифицированные пектины обладают водорастворимыми свойствами сорбции ионов Pb (II), но их структура была такой же, как и у шариков пектата кальция.

В экспериментах [6] авторами была определена зависимость сорбционной активности пектина с различной степенью метоксилирования от первоначальной концентрации металла в растворах при различных значениях pH.

Также было изучено значение сорбционной емкости пектинов с разной степенью этерификации по отношению к следующим металлам: меди, свинцу, кадмию, ртути, цинку, двухвалентному и трехвалентному железу в зависимости от pH среды.

Абсолютная сорбционная емкость по свинцу у всех исследуемых образцов при pH от 2.0 до 6.0 не зависела от степени метоксилирования полисахарида. В целом аналогичную картину наблюдали при изучении сорбции меди и цинка при pH от 2.0 до 8.0. Интересно, что относительная сорбционная емкость по кадмию во всем интервале pH от 2.0 до 8.0 существенно зависела от степени этерификации пектина. Сорбционная емкость по ртути у всех образцов пектиновых веществ практически не меняется в диапазоне pH от 2.0 до 6.0. Исключением является образцы со степенью этерификации 52.0% и 60.2%, у которых значение сорбционной емкости между крайними значениями pH составляли 6.7% и 10.1%, соответственно. Для образцов пектинов со степенью этерификации 1.2%, 9.6% и 18.8% сорбция не зависит от pH растворов.

Максимум насыщения для этих образцов наступал уже при рН 2.0, для остальных образцов при рН 4.0.

Относительная сорбционная емкость по двухвалентному железу для всех исследуемых образцов пектиновых веществ возрастала с увеличением рН среды и существенно различаются в зависимости от степени метоксилирования пектина, а при рН 2.0 эти различия были незначительны. Относительная сорбционная емкость по трехвалентному железу увеличивается, при рН 2.0 незначительно, с понижением степени этерификации. У образца со степенью метоксилирования 60.2% сорбция на 28.7% меньше, чем у пектина со степенью этерификации 1.2%. При остальных значениях рН наблюдали обратную зависимость: снижение степени этерификации приводило к уменьшению относительной сорбционной емкости.

Установлено, у образцов пектинов, синтезируемых методом щелочной деэтерификации и методом смешивания, значения сорбционной емкости различались не выше, чем на 2%.

Таким образом, из всего вышесказанного становится очевидным, что, в зависимости от степени этерификации, меняются как свойства самого пектина, так и комплексов, в образовании которых он участвует. Поэтому изучение влияния степени метоксилирования яблочного пектина на особенности его комплексообразования с фармакологически активными органическими соединениями, например, 5-аминосалициловой (5-АСК) и никотиновой кислотами (НК) кислотами, позволяющее выявить основные закономерности процесса взаимодействия и некоторые физико-химические характеристики полученных продуктов является актуальной задачей.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{13}C растворов образцов в D_2O регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz. ИК спектры образцов регистрировали на спектрометре Shimadzu IR – Prestige – 21 ($400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$, вазелиновое масло). Электронные спектры поглощения водных растворов соединений определяли в кварцевых кюветах толщиной 1 см относительно воды на спектрофотометре «Spectrum M-40» в области 220-900 нм. Кислотность растворов контролировали на рН-метре «АНИОН 4100». Основная абсолютная погрешность рН составляла ± 0.01 . Необходимую кислотность раствора создавали растворами HCl , H_2SO_4 и NaOH . Все синтезированные вещества анализировали на углерод, водород и азот на анализаторе марки EUKOEA-3000. Результаты химических анализов представлены в табл. 1. Поверхностные свойства образцов изучали на электронном микроскопе AxioLabPol. Для изучения термического разложения образцов использован метод совмещенного термического анализа (термогравиметрия - дифференциальная сканирующая калориметрия). Измерения проводили на приборе синхронного термического анализа ТГА-ДСК («Mettler Toledo») в среде воздуха при скорости нагревания $5\text{K}/\text{мин}$, в интервале температур от 25 до 500°C . Для измерений использовали образцы полимеров массой 5-8 мг, применяли тигли из оксида алюминия объемом 70 мкл.

Таблица 2.1

Элементный состав образцов

Соединение	Найдено/вычислено, масс. %		
	C	H	N
ПК-66	39.80/41.91	5.11/4.55	-
ПК-34	36.10/41.16	5.09/4.85	-
ПК-10	35.20/40.59	4.85/4.55	-
ПК-66+НК	45.79/52.85	4.80/4.73	5.44/4.57

ПК-34+НК	44.74/52.78	3.33/4.66	4.92/4.66
ПК-10+НК	44.71/52.17	3.26/4.35	4.89/4.68
ПК-66+СК	47.22/50.39	4.97/4.61	-
ПК-34+СК	45.97/50.27	3.25/4.46	-
ПК-10+СК	44.88/49.68	3.11/4.42	-
ПК-66+5-АСК	45.33/48.14	5.02/4.92	5.01/4.16
ПК-34+5-АСК	43.91/47.50	3.96/4.56	3.84/4.24
ПК-10+5-АСК	43.76/47.42	3.39/4.26	3.33/4.26

2.1 Параметры исходных веществ и реагентов

Яблочный пектин – товарный продукт марки Uniprectine ХРР240, молекулярная масса 26000 Да, степенью этерифицирования 66%.

Никотиновая кислота – $C_6H_5NO_2$, «хч», товарный продукт.

5-Аминосалициловая кислота – $C_7H_7NO_3$, марки «хч», товарный продукт.

Едкий натр – NaOH, марки «чда» ($d_{20}^4 = 2.13$ г/см³). Используют без дополнительной очистки.

Серная кислота – H_2SO_4 , марки «осч» ($d_{20}^4 = 1.834$ г/см³, $n_D^{25} = 1.429$). Использовали без дополнительной очистки.

Соляная кислота – HCl, марки «чда» ($d_{20}^4 = 1.639$ г/см³). Использовали без дополнительной очистки.

Этиловый спирт – C_2H_5OH , марки «хч» ($t_{кип} = 78.4^\circ C$, $d_{20}^4 = 0.785$ г/см³, $n_D^{25} = 1.361$). Использовали без дополнительной очистки.

Ацетон – CH_3COCH_3 , марки «ч», ($t_{кип} = 56.2^\circ C$, $d_{20}^4 = 0.792$ г/см³, $n_D^{25} = 1.359$). Использовали без дополнительной очистки.

Диэтиловый эфир – $(C_2H_5)_2O$. ($t_{кип} = 34.5^\circ C$, $d_{20}^4 = 0.714$ г/см³, $n_D^{25} = 1.353$). Использовали без дополнительной очистки.

Натрий хлористый – NaCl, марки «ч.д.а»

2.2 Методики проведения эксперимента

2.2.1 Определение степени этерификации яблочного пектина

К 0.1 г П прибавляли 10 мл дистиллированной воды, затем прикапывали 1 каплю индикатора Хинтона (желтый раствор). Титровали 0.1н NaOH до красного окрашивания. Учитывали объем израсходованного раствора гидроксида натрия (V_1). Затем к этой пробе добавляли 1 мл 0.5н NaOH и оставляли на 2 часа. После этого прибавляли 1 мл 0.5н HCl, затем вновь оттитровывали раствором гидроксида натрия (V_2).

Степень этерификации в процентах вычисляли по формуле:

$$\mathcal{E} = \frac{V_2}{V_1 + V_2} \cdot 100\%$$

2.2.2 Деэтерификация яблочного пектина

10 г порошка яблочного пектина суспендировали в 100 мл 50% этилового спирта и добавляли к полученной суспензии 1 М раствор NaOH в 50% этилового спирта. Раствор щелочи прибавляли небольшими порциями, по 1-2 мл. Визуальный контроль осуществляли добавлением фенолфталеина. При достижении заданной степени этерификации реакционную смесь подкисляли при интенсивном перемешивании 1М раствором HCl в 50% этиловом спирте до pH 5-6. Готовый пектин отделяли от водно-спиртового раствора на фильтре и промывали 300 мл 50% этилового спирта, затем 150 мл 95% этилового спирта и высушивали под вакуумом.

2.2.3 Получение комплексов пектина с никотиновой и 5-аминосалициловой кислотами

Растворяли 1г полисахарида (5.68 осново-ммоль) в 20 мл воды с pH 7-7.1 и 5.68 осново-ммоль фармакофора суспензировали в 20 мл воды и доводили pH до 7.0-7.1. К раствору биополимера при интенсивном перемешивании добавляли раствор по каплям 5-аминосалициловой или никотиновой кислоты при температуре 25°C и выдерживали 4ч. После окончания реакции продукт выделяли осаждением ацетоном, переосаждали в спирт, осадок отделяли и промывали три раза спиртом, затем диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме.

2.2.4 Определение состава и константы устойчивости образующихся комплексов методом молярных отношений

Метод изомолярных серий:

Готовили растворы субстрата S и соответствующего лекарственного соединения с концентрацией 10^{-4} моль/л. Затем использовали 10 мерных колб и растворы используемых компонентов смешивали в антибатных соотношениях (от 1:9 до 9:1), сохраняя общий объем раствора постоянным – 10 мл в каждой колбе ($V_{S+} + V_{ЛВ} = V = \text{const}$). При этом суммарное число молей обоих компонентов в объеме смеси всегда остается неизменным ($C_{S+} + C_{ЛВ} = \text{const}$). Проводили измерения оптические плотности растворов. Кювету сравнения заполняли водой. По максимальной точке на изомолярных диаграммах определяли состав образующегося соединения.

Условную константу устойчивости комплексных соединений по методу изомолярных серий определяли по выражению, в котором используются 2 точки изомолярной кривой:

$$K = \frac{c'_k}{(c'_{ЛВ} - c'_k)(c'_s - c'_k)} = \frac{c''_k}{(c''_{ЛВ} - c''_k)(c''_s - c''_k)}, \quad (1)$$

где c'_s, c''_s – начальные концентрации субстрата;

$c'_{ЛВ}, c''_{ЛВ}$ – начальные концентрации лекарственного вещества;

c'_k, c''_k – равновесные концентрации комплекса.

$\Delta A^i = A_k - A_{ЛВ}$;

$\Delta \varepsilon = \varepsilon_k - \varepsilon_{ЛВ}$;

При $l = 1$ см и $c_k = \Delta A^i / \Delta \varepsilon$ получали выражение:

$$K = \frac{\Delta A' / \Delta \varepsilon}{(c[1 - \chi'] - \Delta A' / \Delta \varepsilon)(c\chi' - \Delta A' / \Delta \varepsilon)} = \frac{\Delta A'' / \Delta \varepsilon''}{(c[1 - \chi''] - \Delta A'' / \Delta \varepsilon'')(c\chi'' - \Delta A'' / \Delta \varepsilon'')} \quad (2)$$

Здесь $\chi^i = c^i_s / c$; $c = c_{ЛВ} + c_s$ – суммарная концентрация компонентов в изомолярной серии.

Решая это уравнение относительно неизвестного значения $\Delta \varepsilon$, получали:

$$\Delta \varepsilon = \frac{1}{c} \sqrt{\frac{\Delta A'(\Delta A'')^2 - \Delta A''(\Delta A')^2}{A''[\chi' - (\chi'')^2] + A'[(\chi'')^2 - \chi']}} \quad (3)$$

Рассчитав $\Delta \varepsilon$, определяли концентрацию комплекса C_k для любого изомолярного раствора и находили константу устойчивости K:

$$K = \frac{c_k}{(c_{лв} - c_k)(c_s - c_k)} \quad (4)$$

Метод мольных отношений:

Готовили растворы субстрата S и лекарственного вещества с концентрацией 10^{-4} моль/л. В 10 мерных колб наливали по 2 мл раствора S и от 0.5 до 8 мл соответствующего ЛВ. Затем общий объем смеси доводили до 10 мл. Измеряли оптические плотности растворов. Спектральные изменения в соответствии с методом молярных отношений для раствора пектина описывают уравнением:

$$\frac{[C]_0}{(A - A_0)} = \frac{1}{(\varepsilon - \varepsilon_0)} + \frac{1}{((\varepsilon - \varepsilon_0) \cdot K \cdot [ЛВ])}$$

где A и A_0 – оптические плотности растворов в присутствии и отсутствии ЛВ;

$[C]_0$ – начальная концентрация субстрата;

ε и ε_0 – молярные экстинкции соответствующего состава;

K – константа устойчивости;

[ЛВ] – концентрация лекарственного вещества.

Из графика зависимости $[C]_0/(A - A_0)$ от $1/[ЛВ]$ по тангенсу угла наклона находили константу устойчивости комплексов [113].

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из литературных данных известно, что химическое модифицирование пектина способствует получению производных с новыми биологическими и физико-химическими свойствами [114-116]. Низкометоксилированные (НМ) пектиновые вещества в отличие от высокометоксилированных (ВМ) мало изучены в плане создания функциональных производных с сохранением макроцепи. Поэтому изучение их взаимодействия с органическими комплексонами, а именно, с 5-аминосалициловой и никотиновой кислотами, обладающими широким спектром фармакологической активности, является современной актуальной задачей.

3.1 Синтез низкометоксилированных пектинов

Количество этерифицированных групп является важным показателем пектиновых веществ. В зависимости от относительного числа карбоксильных групп в остатках галактуроновой кислоты, этерифицированных метиловым спиртом, различают высокометоксилированные и низкометоксилированные пектины. Степень метоксилирования изменяется в широких пределах в зависимости от источника получения и способа извлечения [117]. Образцы пектина с разными степенями метоксилирования получены из нативного яблочного пектина действием раствора NaOH и осаждением этиловым спиртом.

При действии 1 М раствора NaOH наблюдалось постепенное падение степени метоксилирования пектина с 66% до 10% (рис.3.1.) Для дальнейших исследований выбраны образцы со степенью метоксилирования 66, 34, 10% в дальнейшем ПК-66, ПК-34 и ПК-10 соответственно.

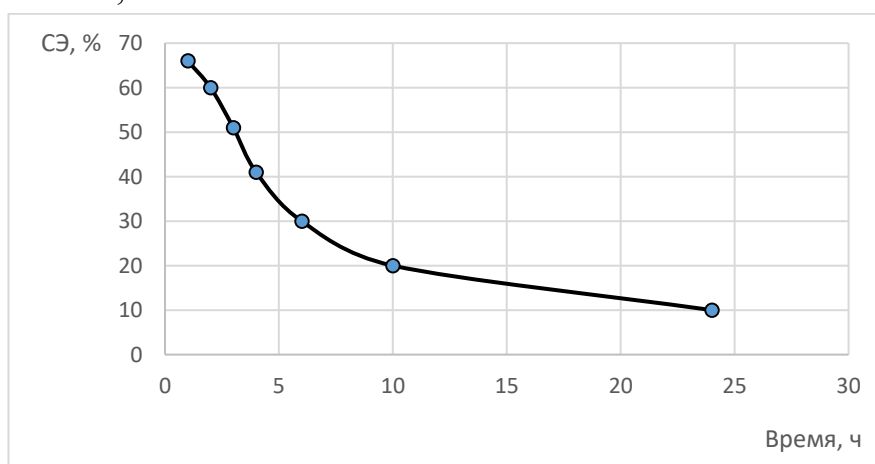


Рис. 3.1. Изменение степени метоксилирования яблочного пектина от времени реакции

3.2 Взаимодействие высоко- и низкометоксилированных пектинов с 5-аминосалициловой кислотой

Противовоспалительные свойства 5-АСК известны в течение почти 40 лет, однако и по сей день, не прекращаются исследования по выяснению механизмов воздействия 5-АСК на организм. Подобно другим салицилатам, 5-АСК является ингибитором синтеза простагландинов и обладает противовоспалительной и противоязвенной активностью [118]. Присоединение 5-АСК к биополимеру позволит пролонгировать действие ЛВ и уменьшить токсическое и раздражающее влияние препарата на организм.

Взаимодействие 5-АСК с полисахаридом исследовали спектральными (УФ, ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C) методами, элементным анализом и методом световой микроскопии. Проведено сравнение УФ спектров исходных полимерных матриц и 5-АСК, а также продуктов реакции. Водные растворы ВМ и/или НМ не имеют характеристических полос поглощения в УФ области спектра (рис.3.2). Спектр 5-АСК при рН 3.0-4.9 характеризуется наличием одного максимума поглощения при 300 нм, который можно связать с поглощением ионов $^+\text{H}_3\text{NC}_6\text{H}_3(\text{OH})\text{COOH}$. При увеличении рН > 5.0 максимум поглощения 5-АСК находится в области 330 нм. В кислой среде (рН 3.0-5.0) УФ спектр водных растворов смеси НМ и/или ВМ с лекарственным соединением идентичен спектру 5-АСК ($\lambda=300$ нм), что свидетельствует об отсутствии взаимодействия между ними при данных значениях рН. Действительно, в кислой среде диссоциация карбоксильных групп НМ и/или ВМ подавляется, и формирование комплекса (полисахарид + 5-АСК) не наблюдается. Значительные спектральные изменения в растворах происходят при рН > 5.0, и сопровождаются гипсохромным сдвигом полосы поглощения системы НМ и/или ВМ и 5-АСК до 305 нм, в отличие от 5-АСК, имеющей при тех же рН полосу поглощения 330 нм, при этом наблюдается увеличение интенсивности пика. Рост интенсивности сигнала и сдвиг максимума поглощения при взаимодействии полимерных матриц с 5-АСК в области рН > 5.0 являются свидетельством протекающей между ними реакции и образования комплексного соединения. Поэтому взаимодействие биополимеров с 5-АСК изучалось при длине волны 305 нм и рН 7.

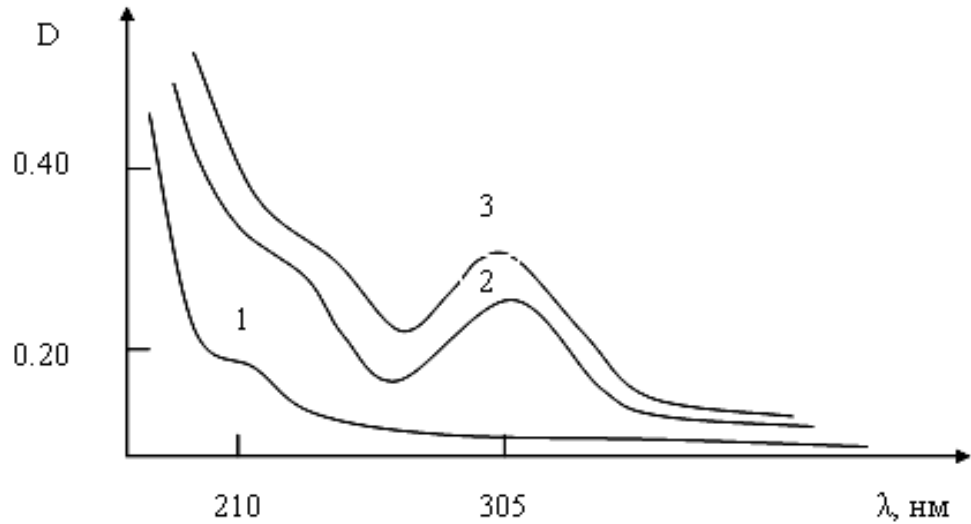


Рис.3.2. УФ-спектры: 1 – ПК-66 ($C=2 \cdot 10^{-5}$ моль/л), 2 – 5-АСК ($C=2 \cdot 10^{-5}$ моль/л), 3 – ПК-66+5-АСК ($C=2 \cdot 10^{-5}$ моль/л), вода, $l = 1.0$ см, $T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=7.0$

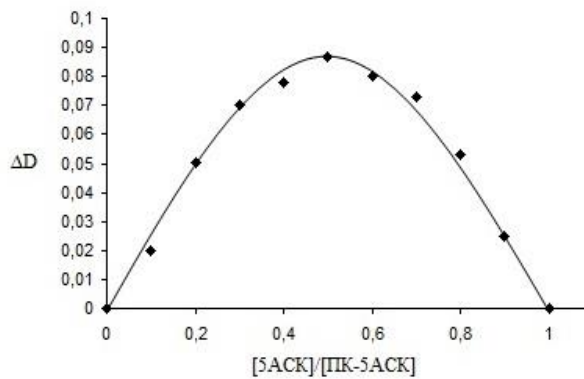


Рис.3.3. Зависимость изменения оптической плотности от состава изомолярного раствора для смеси ПК-66 и 5-АСК; $C=1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $\lambda=305$ нм, 25°C . Растворитель – вода.

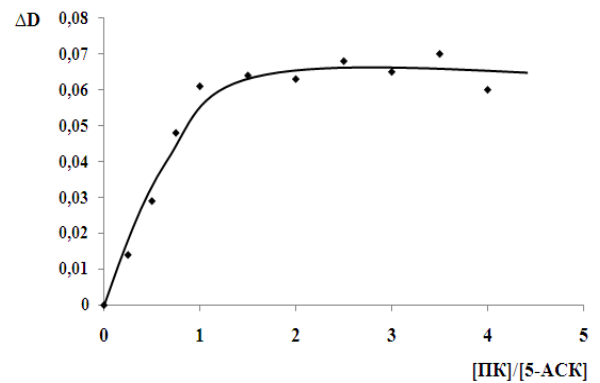


Рис. 3.4. Кривая насыщения смеси ПК-66 и 5-АСК. $C=1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $\lambda=305$ нм, 25°C , растворитель – вода.

Состав полученных комплексов определяли с использованием методов изомолярных серий и мольных отношений. На рисунке 3.3 дана характерная кривая, полученная методом изомолярных серий для соединения ПК-66+5-АСК. Анализ кривой показывает, что состав комплекса, поглощающего при 305 нм, равен 1:1. Подтверждением состава соединений, образующихся в растворе, являются также данные метода молярных отношений. Зависимости оптической

плотности растворов от концентрации биополимера также свидетельствуют о присутствии в растворе комплексов ПК-66+5-АСК (рис. 3.4) состава 1:1. Кривые насыщения для ПК-34 и ПК-10 с 5-АСК аналогичны данной кривой.

Образование комплекса (полисахарид + 5-АСК) подтверждают данные ЯМР спектроскопии (рис.3.5, табл.3.1). В спектре ^1H ЯМР при добавлении к пектину фармакофора происходит уширение сигналов протонов ароматического кольца и их сдвиг в слабое поле примерно на 0.01-0.03 м.д. (рис.3.5). В спектре ^{13}C ЯМР при взаимодействии пектина с 5-АСК наблюдается значительный сдвиг сигналов атомов углеродов С(1), С(3), С(4) и С(6) (рис. 3.6). Причем наиболее сильный сдвиг в слабое поле на 0.7 м.д. (для системы ПК-66+5-АСК) и на 0.16 м.д. (для системы ПК-34+5-АСК) наблюдается у сигнала атома С(4), непосредственно связанного с аминогруппой фармакофора.

Таблица 3.1.

Величины изменения химических сдвигов ($\Delta\delta$) в спектрах ЯМР ^{13}C 5-аминосалициловой кислоты в присутствии пектинов (рН=7, Т=298 К).

№ С	5-АСК	Комплекс ПК-66+5АСК	$\Delta\delta$, м.д.	Комплекс ПК-34+5-АСК	$\Delta\delta$, м.д.
C ¹	153.41	153.73	0.32	153.39	0.02
C ²	116.81	116.87	0.06	116.84	0.03
C ³	123.22	123.45	0.23	123.20	0.02
C ⁴	136.81	136.10	0.70	136.97	0.16
C ⁵	120.15	120.19	0.04	120.15	0
C ⁶	117.90	117.69	0.21	117.87	0.03
C ⁷	175.28	175.21	-0.07	175.29	0.01

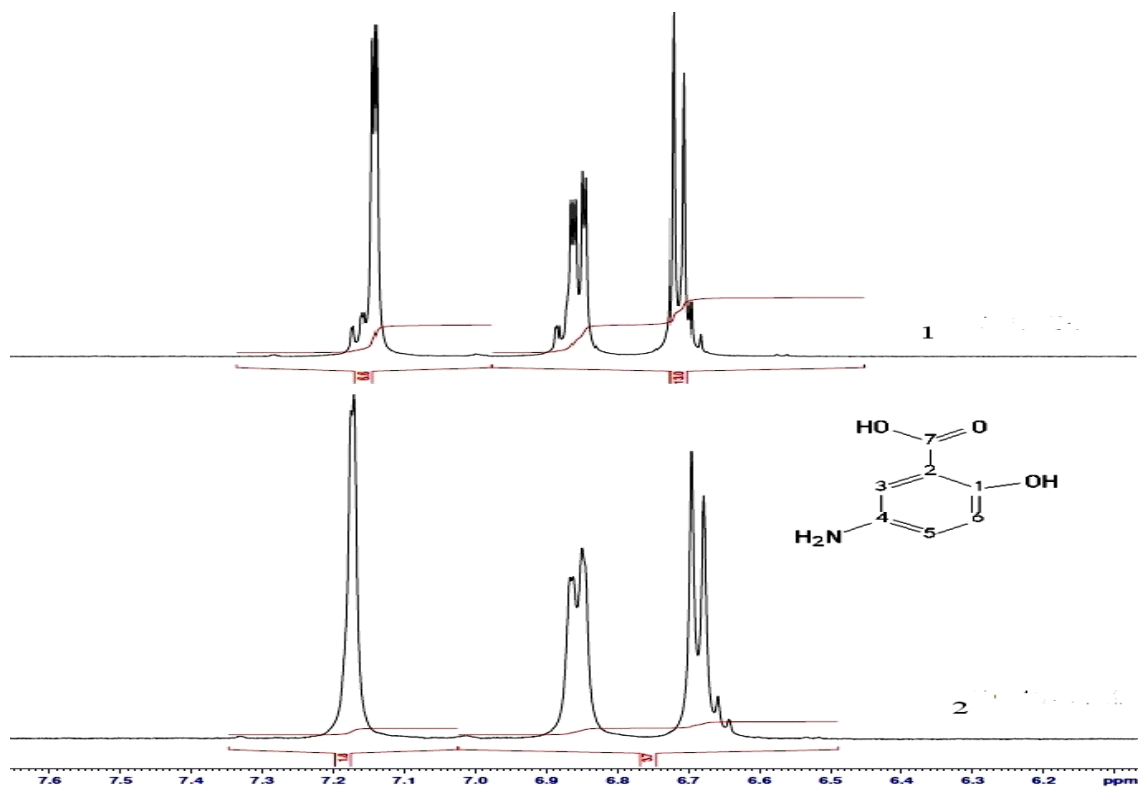


Рис. 3.5. Спектры ^1H ЯМР растворов 5-АСК (1), смеси ПК-66 и 5-АСК (2). D_2O , $\text{C} = 5.0 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

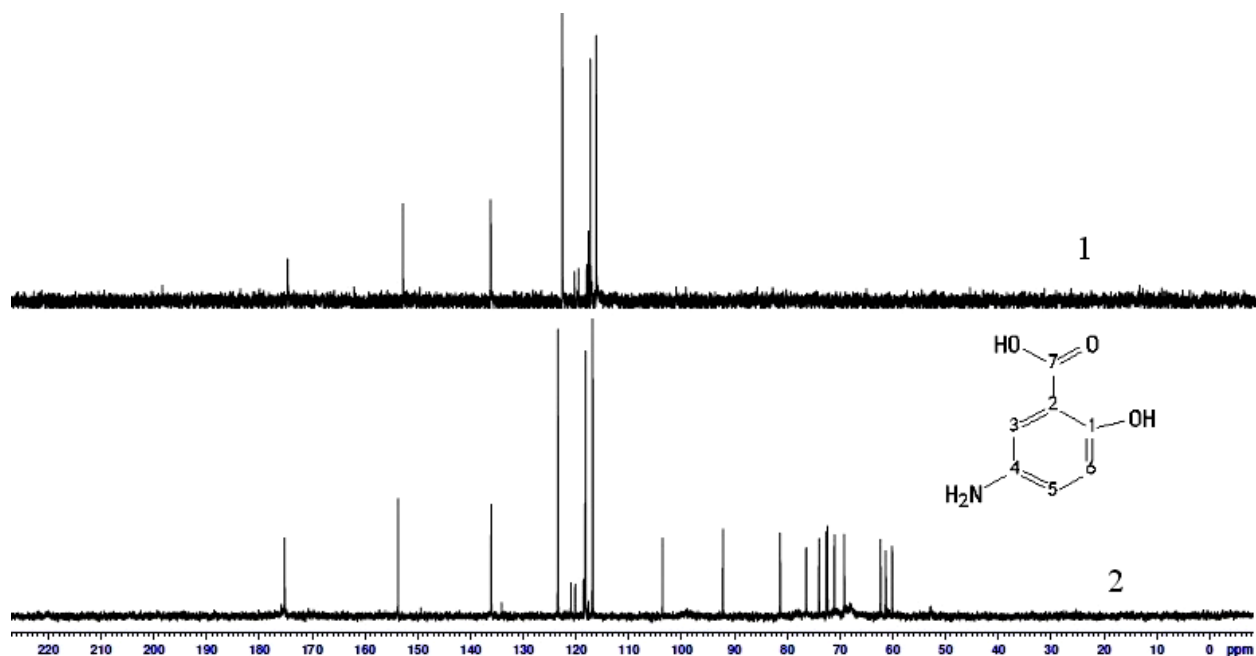


Рис. 3.6. Спектры ^{13}C ЯМР растворов 5-АСК (1), и смеси ПК-66 и 5-АСК (2). D_2O , $\text{C} = 5.0 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

Структурная идентификация комплексов также осуществлена методом ИК-спектроскопии. (табл.3.2). В спектре комплексов ВМ и/или НМ + 5АСК

наблюдается сглаживание, уменьшение интенсивности и сдвиг максимумов поглощения гидроксигрупп ($3400-3290\text{ см}^{-1}$) на $50-55\text{ см}^{-1}$ в низкочастотную область, тогда как колебания C-O-C пиранозного кольца гликозида сдвигаются незначительно в высокочастотную область на $2 - 6\text{ см}^{-1}$. Кроме того, происходит изменение контура и значительное смещение максимума поглощения валентных колебаний карбонильных групп как полисахарида, так и 5-АСК. Также следует отметить изменение контура и интенсивности полос поглощения валентных колебаний ароматического кольца 5-АСК. Это может говорить об образовании межмолекулярных водородных связей за счет кислородсодержащих групп молекул биополимера и лекарственного соединения, причем во взаимодействие вовлекаются и заместители ароматического кольца фармакофора.

Таблица 3.2.

Свойства комплексов пектина с 5-аминосалициловой кислотой

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	УФ спектр, λ , нм	Внешний вид
5-АСК	3236 (ОН), 1658 (СООН) 1612, 1579 (Ph)	-	Серый порошок
ПК-10	3507-3176 (ОН), 1602 (СООН), 1016-1143 (С-О-С)	-	Белый порошок
ПК-10+5-АСК	3441-3087 (ОН), 1591 (СООН), 1012-1143 (С-О-С)	302	Черный порошок
ПК-34	3507-3176 (ОН), 1602 (СООН), 1016-1143 (С-О-С)	-	Белый порошок
ПК-34+5-АСК	3394-3047(ОН), 1595 (СООН), 1013-1144 (С-О-С)	303	Коричневый порошок
ПК-66	3561(ОН), 1730 (C=O), 1015-1138 (С-О, С-С)	-	Белый порошок
ПК-66+5-АСК	3305 (ОН), 1740 (C=O),	305	Коричневый порошок

3.3 Взаимодействие низко- и высокометоксилированных пектинов с никотиновой кислотой

Никотиновая кислота – один из важных водорастворимых витаминов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах, в образовании ферментов, в обмене липидов и углеводов в организме человека, обладающий сосудорасширяющим действием [118]. Присоединение НК к полимеру позволит пролонгировать ее действие и уменьшить токсическое и раздражающее влияние препарата на организм. Координационные возможности НК обусловлены присутствием в молекуле атома азота пиридинового кольца и карбоксилатной группы. Были исследованы спектры поглощения НК и смесей НК с полимерными матрицами в водных растворах в присутствии 0.1М раствора NaCl (рис.3.7.).

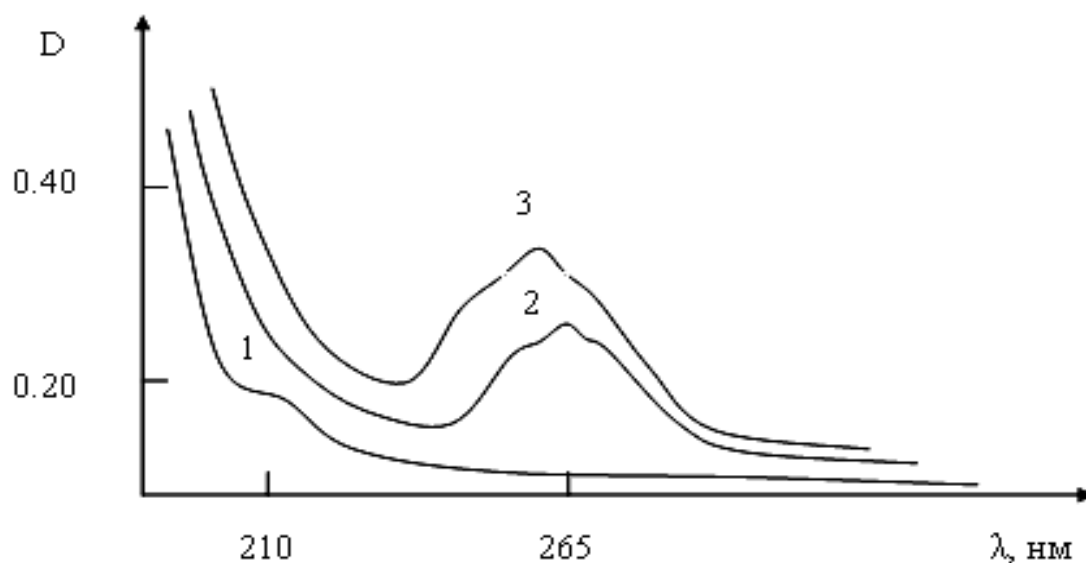


Рис. 3.7. УФ-спектры растворов: ПК-66 (1); никотиновая кислота (2), ПК-66 + НК (3); $C=10^{-4}$ моль/л. вода, $l = 1.0$ см, $T=25^{\circ}\text{C}$, вода.

Для НК характерно наличие двух пиков на абсорбционных кривых в области длин волн $\lambda_1=265\text{нм}$ и $\lambda_2=212\text{нм}$, что соответствует протонированному и депротонированному атому азота. Исследование электронных спектров НК показало, что их характер взаимодействия меняется с изменением pH растворов (рис.3.8). В кислой среде (pH 1.0-3.0) в УФ спектре водных растворов смеси полисахарида (на примере ПК-10) и НК наблюдается незначительное увеличение интенсивности полосы поглощения НК ($\lambda=265\text{нм}$). При pH 2.5-4.5 УФ спектр водных растворов смеси пектина и НК практически идентичен спектру НК

($\lambda=265\text{nm}$). Это свидетельствует об отсутствии взаимодействия между ними при данных значениях рН. Существенные спектральные изменения в растворах наблюдаются в нейтральной и щелочной средах начиная с $\text{pH}>7.0$, и сопровождаются гипсохромным сдвигом полосы поглощения смеси биополимера и НК до 263, 262 и 257нм в зависимости от степени метоксилирования полимерной матрицы, в отличие от НК, имеющей при тех же рН полосу поглощения 265нм (рис.3.8-3.10). Также происходит увеличение интенсивности пика. Рост интенсивности сигнала и сдвиг максимума поглощения при взаимодействии пектина с НК в области $\text{pH}>7.0$ являются свидетельством протекающей между ними реакции и образования, скорее всего, комплексного соединения (рис.3.7-3.10). Поэтому взаимодействие биополимеров с НК изучалось при длине волны 263-257нм и $\text{pH} 7.0$.

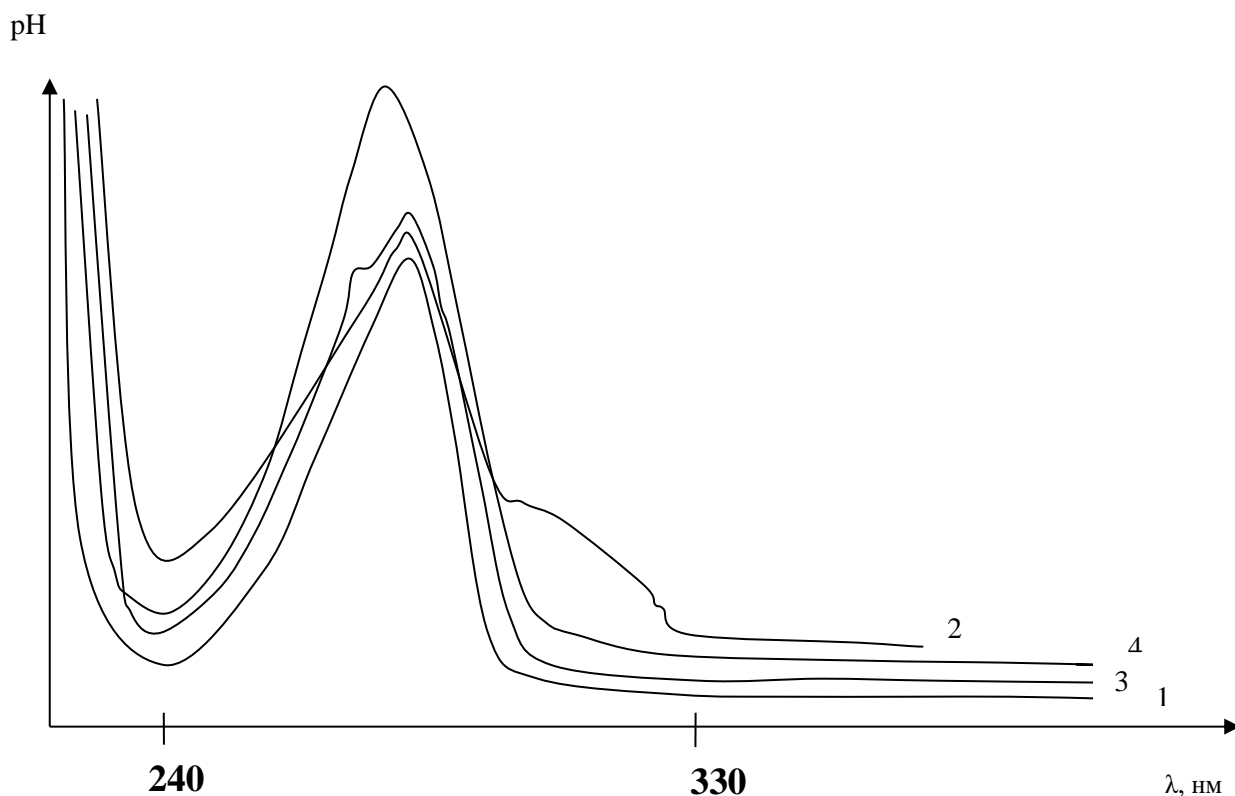


Рис. 3.8. УФ-спектр: комплекса ДЯП-34+НК при различных рН: 2.9 (1), 5.2 (2), 7.0 (3), 11.0 (4) ($C=2 \cdot 10^{-5}$ моль/л), вода, $l = 1.0$ см, $T=25^\circ\text{C}$

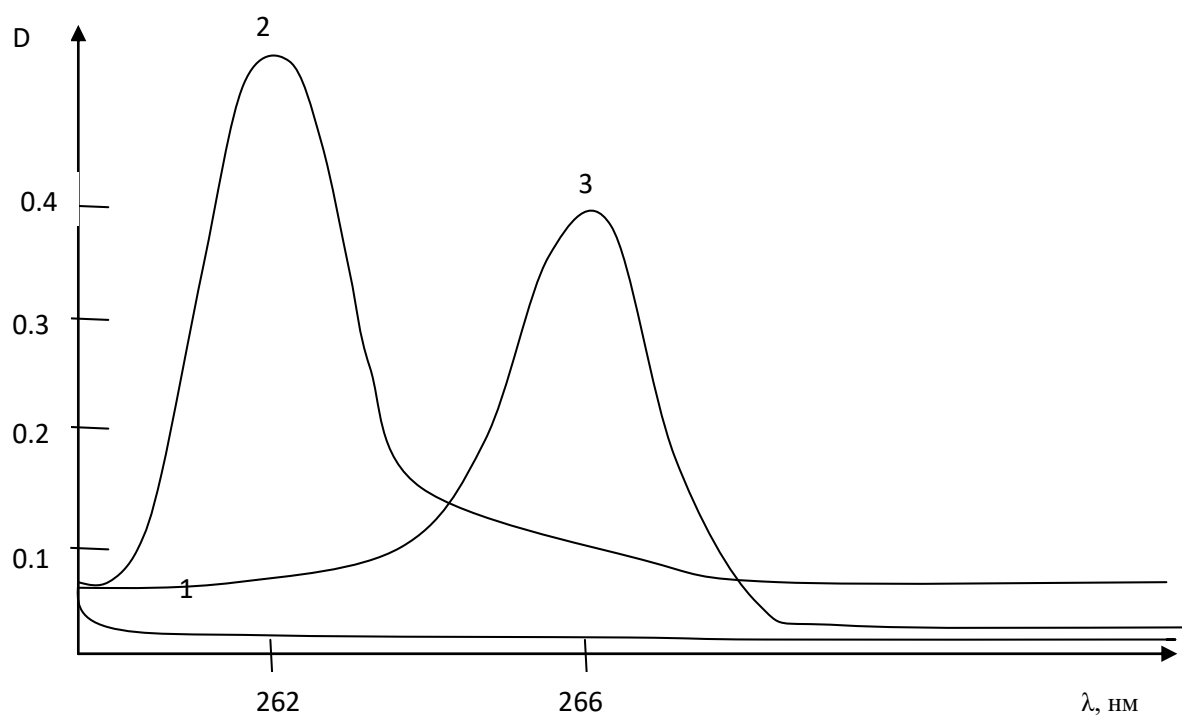


Рис.3.9. УФ-спектры: ПК-34 (1), ПК-34+НК (2), НК (3); $C=2 \cdot 10^{-5}$ моль/л, вода, $l = 1.0$ см, $T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=7.0$

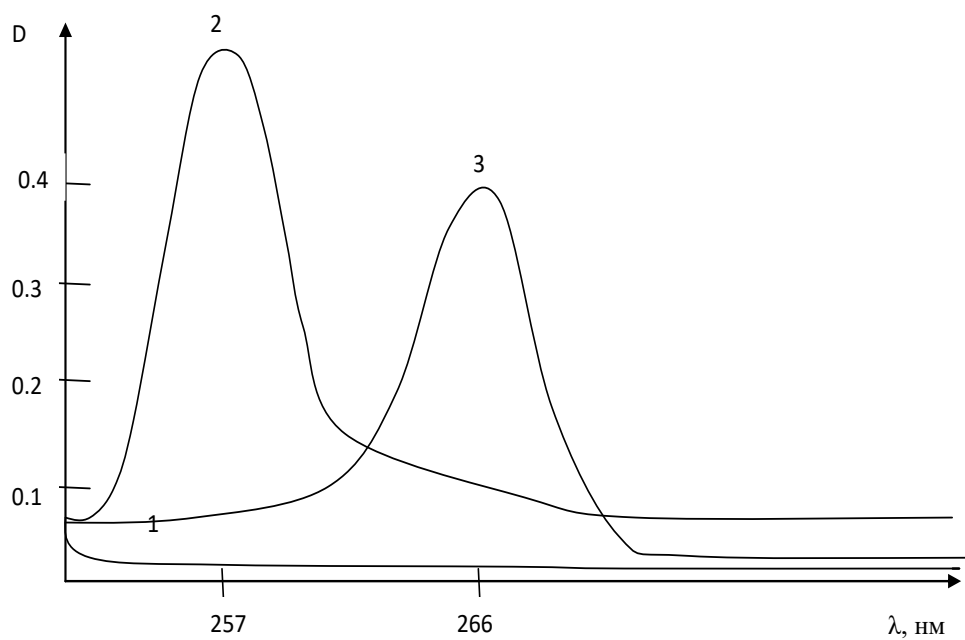


Рис 3.10. УФ-спектры: ПК-10 (1), ПК-10+НК (2), НК (3); $C=2 \cdot 10^{-5}$ моль/л, вода, $l = 1.0$ см, $T=25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=7.0$

Для определения состава комплексов использованы методы мольных отношений и изомолярных серий. На рисунке 3.11 изображена характерная кривая, полученная методом изомолярных серий для системы ПК-10+НК. Из кривой видно, что состав комплекса, поглощающего при 257 нм, близок 1:1. Кривые, построенные по измерениям изомолярных растворов для комплексов ПК-34+НК и ПК-66+НК, аналогичны кривой для ПК-10+НК и также указывают на образование систем состава 1:1. На рисунке 3.12 изображена кривая, полученная методом молярных отношений, на примере соединения ПК-10+НК. Анализ кривой показывает, что состав комплекса, поглощающего при 257нм, также близок 1:1(рис. 3.12).

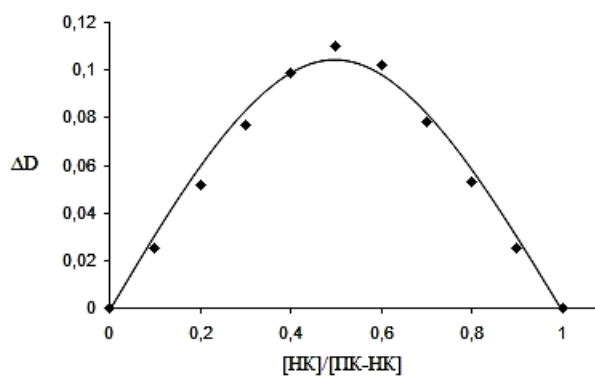


Рис. 3.11. Зависимость изменения оптической плотности от состава изомолярного раствора для смеси ПК-10 и НК; $C=1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $\lambda=257$ нм, 25°C . Растворитель – вода.

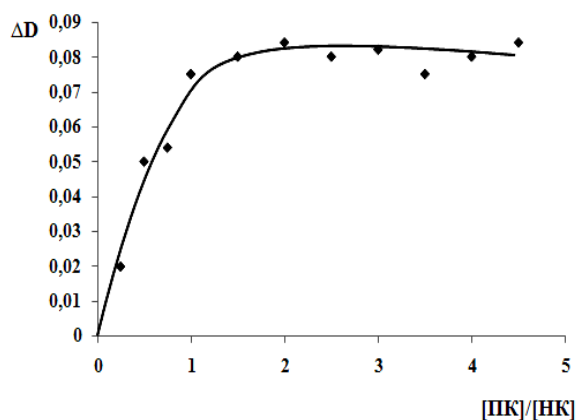


Рис. 3.12. Кривая насыщения смеси ПК-10 и НК. $C=1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $\lambda=257$ нм, 25°C , растворитель – вода.

Сравнение ИК спектров исходных веществ и полученных соединений подтверждает образование комплексных соединений (табл. 3.3). В спектре комплексов НМ и/или ВМ + НК наблюдается сглаживание, уменьшение интенсивности и смещение максимумов поглощения ОН-групп ($3400-3290\text{ см}^{-1}$) в низкочастотную область, тогда как колебания С-О-С пиранозного кольца гликозида изменяются незначительно ($1012-1143\text{ см}^{-1}$). Кроме того, происходит изменение контура и значительное смещение максимума поглощения валентных колебаний карбонильных групп как полисахарида, так и НК. Также следует отметить изменение контура и интенсивности полос поглощения валентных колебаний пиридинового кольца НК. Это может говорить об образовании межмолекулярных водородных связей за счет гидроксильных и карбоксильных

групп молекул полимерной матрицы и лекарственного соединения, причем во взаимодействие вовлекается и пиридиновое кольцо фармакофора.

Таблица 3.3.

Свойства комплексов пектина с никотиновой кислотой

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	УФ спектр, λ , нм	Внешний вид
ПК-10	3312 (ОН), 1602 (СООН), 1016-1143 (С-О-С)	-	Белый порошок
ПК-34	3312 (ОН), 1602 (СООН), 1016-1143 (С-О-С)	-	Белый порошок
ПК-66	3561(ОН), 1730 (С=О), 1015-1138 (С-О, С-С)	-	Белый порошок
НК	1694 (СООН-) 1583, 1596 (Py)	265	Белый порошок
ПК-66+НК	3315 (ОН), 1720 (С=О), 1583, 1596 (Py) 1032-1114 (С-О-С)	263	Белый порошок
ПК-34+НК	3310 (ОН), 1703 (СООН), 1558, 1597 (Py) 1015-1113 (С-О-С)	262	Бежевый порошок
ПК-10+НК	3232 (ОН), 1678 (СООН), 1562, 1602 (Py) 1016-1101 (С-О-С)	257	Бежевый порошок

В спектрах ^1H ЯМР при добавлении пектина к раствору НК сигналы всех протонов пиридинового кольца НК уширяются и сдвигаются в слабое поле, при этом наибольший сдвиг отмечен для протонов Н(3), Н(4) и Н(5) (рис. 3.13.). На рис.3.14 представлен спектр ^{13}C ЯМР НК и ПК-66+НК, в котором можно отметить сдвиги сигналов атомов углерода пиридинового кольца С(2), С(6), С(4)

на 0.42-1.19 м.д. и сдвиг сигнала углерода C(7) на 0.44-0.89 м.д. (табл. 3.4.). Полученные спектральные данные подтверждают взаимодействие пектина с НК посредством гидроксильных и карбоксильных групп молекул полимерной матрицы и атомом азота пиридинового кольца фармакофора.

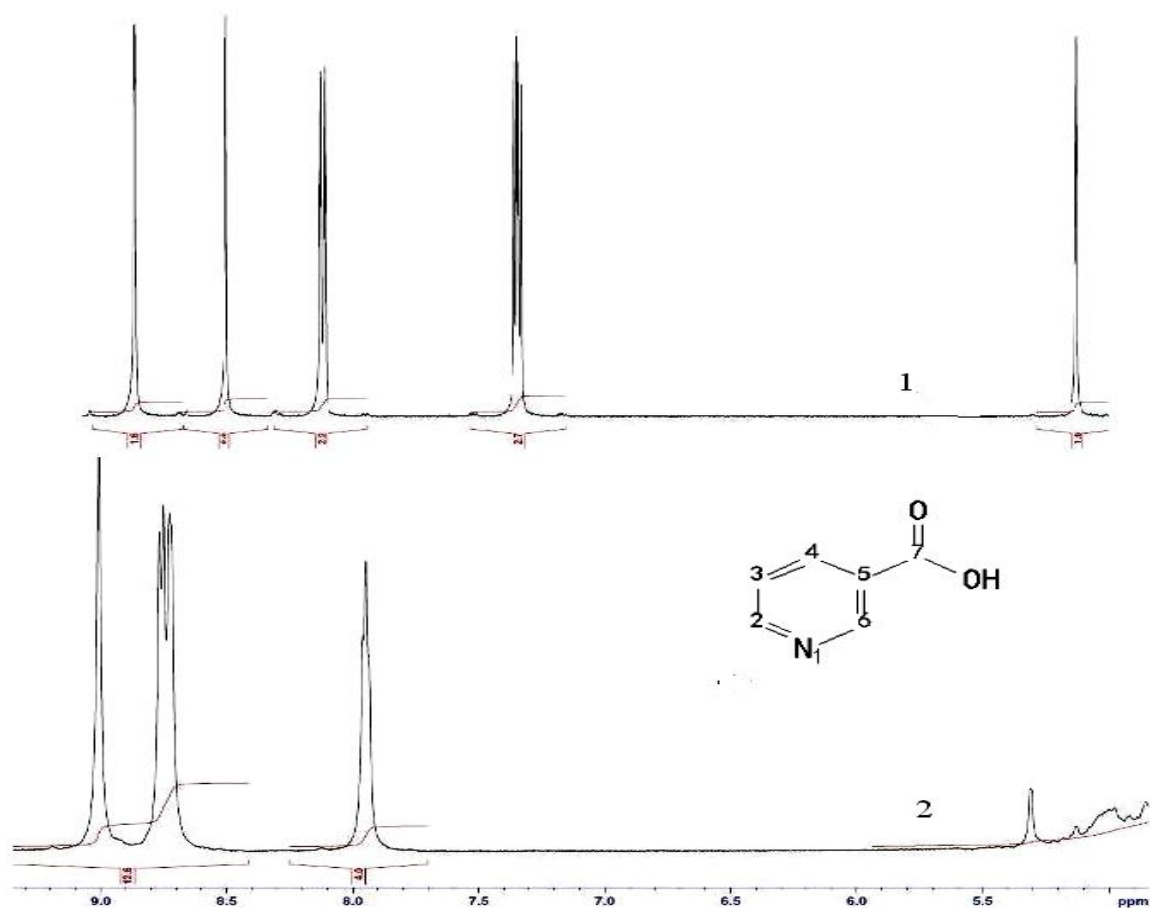


Рис. 3.13. Спектры ¹H ЯМР растворов НК (1), смеси ПК-66 и НК (2). D₂O, C= 5.0·10⁻² моль/л, 25°C.

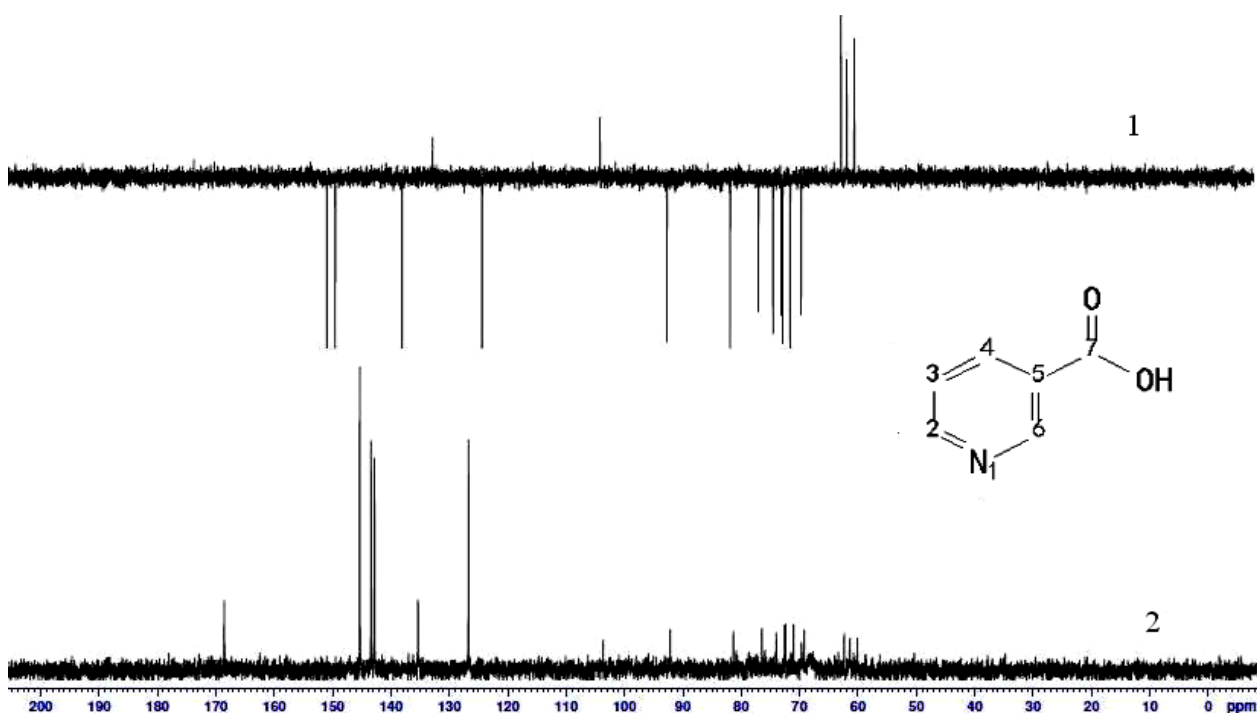


Рис. 3.14. Спектры ^{13}C ЯМР растворов НК (1), и смеси ПК-66 и НК (2). D_2O , $\text{C}=5.0 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

Таблица 3.4.

Величины изменения химических сдвигов ($\Delta\delta$) в спектрах ЯМР ^{13}C никотиновой кислоты в присутствии пектинов (рН=7, $T=298\text{ K}$).

№ С	НК	Комплекс ПК-66+НК	$\Delta\delta$, м.д.	Комплекс ПК-34+НК	$\Delta\delta$, м.д.
C ¹	-	-	-	-	-
C ²	142.96	143.43	0.53	144.04	1.08
C ³	126.83	126.74	0.09	126.44	0.39
C ⁴	142.40	142.85	0.45	143.38	0.45
C ⁵	135.38	135.39	0.01	135.12	0.26
C ⁶	145.78	145.36	0.42	144.61	1.19
C ⁷	168.14	168.58	0.44	169.03	0.89

3.4 Влияние природы фармакофора на термодинамические характеристики и константы устойчивости комплексов

На основании данных метода молярных отношений сделан расчет констант устойчивости полученных соединений (табл. 3.5.). Для расчета применен метод, изложенный в работе [113]. Анализируя данные табл.3.5, можно отметить большую устойчивость систем на основе НМ, примерно в 1.5-2.6 раза, по сравнению с ВМ. Анализ изменения морфологических свойств, происходящих при деэтерификации пектина с помощью метода световой микроскопии показал, что уменьшение степени метоксилирования пектина приводит к образованию высокоупорядоченного образца полисахарида (рис. 3.15.). Т.е. с уменьшением степени этерификации карбоксильных групп увеличивается число свободных, способных к образованию внутри- и межмолекулярных связей функциональных групп, что может способствовать повышению устойчивости фармакофорсодержащих комплексов на основе низкометоксилированных пектинов.

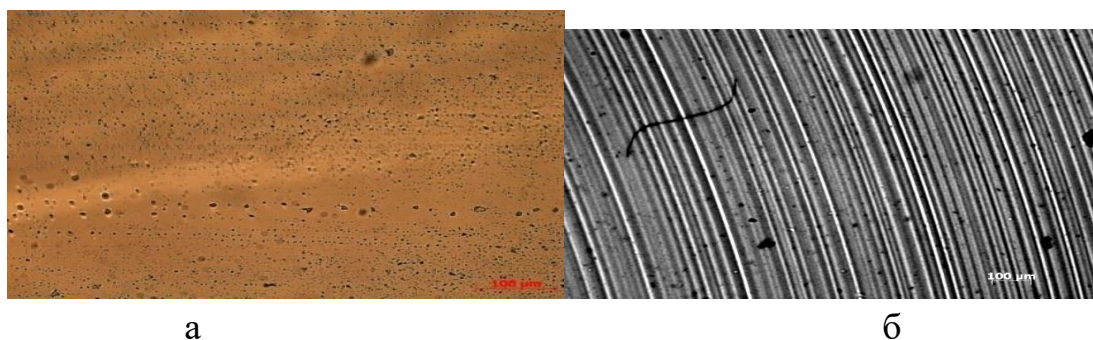


Рис.3.15 Микроструктура полимерных матриц: П-66 (а), П-10 (б)

С увеличением констант равновесия при образовании комплексных соединений значения энтальпии становятся более отрицательными внутри исследуемых систем, т.е. донор и акцептор физически прочнее удерживаются по мере упрочнения связи между ними. Для всех исследуемых систем полисахарид + фармакофор определены термодинамические характеристики процесса комплексообразования (табл. 3.6.). Комплексообразование всех пектиновых матриц вне зависимости от степени метоксилирования с НК и 5-АСК контролируется только энтальпийной составляющей ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ < 0$) и протекает самопроизвольно.

Таким образом, анализ полученных данных подтверждает образование комплексных соединений посредством взаимодействия карбоксильных групп яблочного пектина с электроположительными центрами лекарственных веществ. При комплексообразовании НМ и/или ВМ с фармакофором могут происходить

следующие процессы: во-первых, взаимодействие азотсодержащей функции кислоты и карбоксильной группы полимерной матрицы с образованием донорно-акцепторной связи; во-вторых, возникновение большого количества водородных связей, которые за счет кооперативного эффекта дополнительно стабилизируют образующиеся комплексы.

Таблица 3.5.

Термодинамические характеристики и константы устойчивости комплексов

Комплекс	T, К	$\beta_k 10^{-3}$, л/моль	ΔH°_{298} , кДж/моль	ΔS°_{298} , Дж/моль·К	ΔG°_{298} , кДж/моль
ПК-66+НК	273	4.0±0.2			
	296	3.0±0.1	-20.1±0.2	-3.7±0.1	-19.0±0.1
	313	0.7±0.1			
ПК-34+НК	273	6.0±0.2			
	296	4.0 ±0.2	-26.0±0.2	-19.6±0.1	-20.2±0.1
	313	1.5±0.1			
ПК-10+НК	273	6.9±0.2			
	298	4.6 ±0.2	-24.5±0.2	-17.2±0.2	-20.5±0.2
	313	1.8±0.1			
ПК-66+5-АСК	273	3.4±0.1			
	298	2.0±0.1	-26.0±0.2	-19.7±0.1	-20.2±0.1
	313	0.9±0.1			
ПК-34+5-АСК	273	4.1±0.2			
	298	2.4±0.1	-27.1±0.2	-26.5±0.2	-19.2±0.1
	313	1.3±0.1			
ПК-10+5-АСК	273	5.3±0.2	-15.65±0.2	-15.6±0.2	20.35±0.2

	296	3.4±0.1			
	313	1.5±0.1			

3.5 Термические свойства комплексов

Изучена термоокислительная деструкция пектинов и фармакофорсодержащих пектинов. Кривые термического анализа представлены в Приложении (рис. 7-12, стр. 68-70). Установлено что образцы НП и ВП имеют очень близкие параметры термического разложения. Исследуемые продукты характеризуется низкой температурой начала разложения T_n , которая составляет 28-29°C. Можно предположить, что снижение массы образцов пектинов, наблюдаемое уже при низких температурах, обусловлено удалением из них адсорбированных (слабо связанных) низкокипящих примесей (растворители, вода).

На кривой ТГ пектинов можно выделить 2 стадии, которые характеризуют разложение продукта в исследованной области температур (табл.3.6, Приложение рис.7,10,11, стр. 68, 69, 70): Первая стадия соответствует интервалу температур 28-134°C; наблюдается постепенное снижение массы образцов с небольшой скоростью; потеря массы продуктов на этой стадии Δm_1 составляет 10,0-10,7% и соответствует, по-видимому, содержанию в пектинах низкокипящих примесей; разложение продукта на этой стадии не сопровождается заметным тепловым эффектом; вторая стадия соответствует интервалу температур 160-390°C; наблюдается интенсивное разложение продуктов, снижение массы образцов Δm_2 составляет 51,7-54,6%; процесс сопровождается слабым экзотермическим эффектом ($\Delta H=300-370$ Дж/г). Остаток продуктов после нагрева до 400°C составляет 35,4-37,0%. Скорость разложения пектинов на каждой стадии характеризуют пики на кривой ДТГ, максимальные значения которых соответствуют температурам T_{max} (ДТГ): на 1 стадии - 51,2-55,2°C; на 2 стадии - 230,3°C (табл.3.6).

Для комплекса пектина с 5-аминосалициловой кислотой первый этап потери веса начинается при температуре 76°C и продолжается до 130°C. Скорее всего происходит выделение сорбционной воды. В данном интервале потеря массы достигает 2,0 % от общей массы. Процесс деструкции начинается при 130°C и продолжается до 270°C, максимальная скорость разложения достигается при температуре 241,32°C, при этом теряется 46,7 % массы комплекса.

Термогравиметрические исследования комплексов на основе НК показали аналогичные результаты Первый этап потери веса начинается при 65 °C и

продолжается до 130 °С, скорее всего, как говорилось выше происходит выделение сорбционной воды. В данном интервале потеря массы достигает 3% от общего количества. Процесс деструкции начинается при 140 °С и продолжается до 260 °С, максимальная скорость разложения достигается при температуре 227 °С, при этом теряется 71% массы комплекса. Таким образом, анализ термических кривых показывает, что введение фармакофора в пектиновую матрицу не ухудшает свойств материалов и не приводит к деструктивным процессам.

Таблица 3.6.

Термодинамические характеристики и константы устойчивости
комплексов

Образец	Температурные интервалы разложения продуктов, °С		Потеря массы, %			T _{max} на ДТГ, °С		
	1	2	Δm ₁	Δm ₂	Δm ₃	1	2	3
Пектин-66	37 - 133	134 -300	6.7	44.5	-	72.5	238.2	-
Пектин-34	28-134	163-312	10,0	54,6	-	55.2	230.3	-
Пектин-10	29-123	161-391	10,9	51,7	-	51.2	230.3	-
Пектин-66+5АСК	50 – 177	178 –233	7.7	34.7	42.4	94.1	262.1	284.0
Пектин-66+НК	30-129	167-297	7,2	36,8	20.4	61.1	234.8	379.8

ВЫВОДЫ

1. Модифицированным методом щелочной деэтерификации в среде этилового спирта и воды в равном соотношении, получены образцы пектинов со степенью метоксилирования 10, 34% и определены их физико-химические характеристики.

2. Установлено, что как высоко-, так и низкометоксилированные пектины образуют с 5-аминосалициловой и никотиновой кислотами прочные комплексы состава 1:1. Ряды устойчивости полученных комплексных соединений на основе высоко- и низкометоксилированных пектинов имеют вид: ПК-10+НК>ПК-34+НК> ПК-66+НК; ПК-10+5-АСК>ПК-34+5-АСК>ПК-66+5-АСК.

3. Показано, что уменьшение степени метоксилирования пектина приводит к увеличению устойчивости фармакофорсодержащих комплексов в 1.5-2.6 раза, что обусловлено большим содержанием карбоксильных групп в полимерной матрице. Понижение температуры процесса комплексообразования способствует возрастанию устойчивости комплексов пектин+фармакофор

4. Рассчитаны стандартные термодинамические характеристики (ΔH° ; ΔG° ; ΔS°) процесса комплексообразования НМ и ВМ с фармакофорами. Установлено, что комплексообразование с азотсодержащими комплексонами контролируется только энтальпийной составляющей ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ < 0$) и протекает самопроизвольно.

5. Методами ИК, ПМР и ЯМР ^{13}C -спектроскопии установлено строение фармакофорсодержащих комплексных соединений. Обнаружено, что фармакологически активные органические кислоты взаимодействуют с кислородсодержащими функциональными группами пектинов посредством амино-группы для 5-АСК и гетероатома для НК.

6. Определены термические характеристики комплексов. Анализ термических кривых показывает, что введение фармакофора в пектиновую матрицу не ухудшает свойств материалов и не приводит к деструктивным процессам.

Я подтверждаю, что настоящая
работа является моей личной
и не нарушает интеллектуальные
права третьих лиц

В.В. Ваульска / Ваульска Анастасия
Александровна

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минзанова С. Т., Миронов В. Ф., Выштакалюк А. Б., Цепаева О. В., Миронова Л. Г., Рыжкина И. С., Муртазина Л. И., Губайдуллин А. Т. Комплексы пектинового полисахарида с ацетилсалициловой кислотой. // ДАН. - 2013. - Т.452. N 2. - 177-180 с.
2. Куковинец О. С., Мударисова Р. Х., Плеханова Д. Ф., Тарасова А. В., Абдуллин М. И. Комплексы пектин-никотиновая кислота-йод в качестве основы новых материалов с высокой бактерицидной активностью. // Журнал прикл. химии. - 2014. - Т.87. - N 10. 1474-1479 с.
3. Kukovinets O. S., Mudarisova R. Kh., Volodina V.P., Tarasova A.V., Mokina A.Z., Abdullin M. I. Complex formation of apple pectin with some nitrogen - and oxygen-containing organic pharmacophores. // Chemistry of natural compounds. - 2014. - N 1. - P. 48-51.
4. Cafall K. H., Mohnen D. The structure, function and biosynthesis of plant cell wall pectin polysaccharides. // Carbohydrate research. - 2009. - P. 1879-1900.
5. Thakur B. R., Singh R. K., Panda A. K. Chemistry and use of pectin—a review. // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. - 1997. - V. 37. - P. 47–73.
6. Ковалёв В. В. Сравнительная оценка металлсвязывающей активности низкоэтерифицированных и высокоэтерифицированных пектинов. // Диссертация канд. биол. наук. Владивосток. - 2004.
7. Маркин П. А., Попов С. В., Никитина И. Р., Оводова Р. Г., Оводов Ю. С. Противовоспалительная активность пектинов и их галактуронанового кора. // Химия растительного сырья. - 2010. - N 1. - 21-26 с.
8. Оводов Ю. С. Биогликаны и природные гликозиды как перспективные объекты биоорганической химии. // ActaNaturae. - 2010. - Т. 2. - N 2(5). - 29-37 с.
9. Созаева Д. Р., Джабоева А. С., Шаова Л. Г., Цагоева О. К. Содержание пектинов в различных видах плодовых культур и их физико-химические свойства. // Вестник ВГУИТ. - 2016. - N 2. - 170-174 с.
10. Pilnik W., Rombouts F. M. Polysaccharides and food processing. // Carbohydr. Res. - 1985. - V. 142. - N 1. - P. 93-105.
11. Crandall P. G., Braddock R. J., Rouse A. H. Effect of drying on pectin made from lime and lemon pomace. // J. Food Sci. - 1978. - V. 43. - N 6. - P. 1680-1684.

12. Hoebler C., Barry J. L., David A., Delort-Laval J. D. Rapid acid hydrolysis of plant cell wall polysaccharides and simplified quantitative determination of their neutral monosaccharides by gas chromatography. // *J. Agricul. Food Chem.* - 1989. - V. 37. - N 2. - P. 360-367.
13. Renard C., Voragen A., Thibault J.F., Pilnik W. Comparison between enzymatically and chemically extracted pectins from apple cell walls. // *Animal Food Sci. Technol.* - 1991. - V. 32. - N 1-3. - P. 69-75.
14. Крац Р. Структура, функциональные свойства и производство пектина. // *Пищевая промышленность.* - 1993. - N 1. - 31–32 с.
15. Способ получения пектина: пат. 2115335 Рос. Федерация N 94000251/13; заявл.1994.01.04; опубл. 1998.07.20, Бюл. N 20
16. Лоечко Ю. Н., Артюков А. А., Козловская Э.П. Зостерин. // Владивосток: Дальнаука. - 1997. - 212 с.
17. Андреев В. В. Способы получения и применения различных типов пектинов. // *Пищевая технология.* - 1998. - N 6. - 17 с.
18. Кочеткова А. А. Экологически безопасные технологии производства пектинопродуктов. // *Пищевая промышленность.* - 2000. - N 12. - 32 с.
19. Тыщенко В. М. Пектины и пектиносодержащие продукты. // *Вестник Оренбургского государственного университета.* - 2006. - N 13. - 290–291 с.
20. Sakai T., Okushima M., Yoshitaka S. Purification, crystallization and some properties of endopolygalacturonase from *Kluyveromyces fragilis*. // *Agricul. Biol. Chem.* - 1984. - V. 48. - N 8. - P. 1951-1961.
21. Yamaguchi F., Shimizu N., Hatanaka C. Preparation and physiological effect of low-molecular-weight pectin. // *Biosci. Biotech. Biochem.* - 1994. - V. 58. - N 4. - P. 679-682.
22. Donaghy J. A., McKay A. M. Pectin extraction from citrus peel by polygalacturonase produced on whey. // *Biores. Technol.* - 1994a. - V. 47. - N 1. - P. 2528.
23. Donaghy J. A., McKay A. M. The use of *kluyveromyces fragilis* for the extraction of orange peel pectins. // *J. Appl. Bacteriol.* - 1994b. Vol. 76. N 5. P. 505-510
24. Thibault J. F., De Dreu R., Geraeds C., Rombouts F. M. Studies on extraction of pectin from citrus peels, apple marks and sugar beet pulps with arabinase and galactanase. // *Carbohydr. Res.* - 1988. - V. 9. - N 2. - P. 119-131.

25. Lopes Da Silva J.A., Goncalves M. P., Rao M. A. Rheological properties of high-methoxyl pectin and locust bean gum solutions in steady shear. // J. Food Sci. - 1992. - V. 57. - N 2. - P. 443-448.
26. Хотимченко Ю. С., Одинцова М. В., Ковалев В. В. Полисорбовит. // Томск: НТЛ. - 2001. - 49-55 с.
27. Минзанова С. Т., Миронов В. Ф., Коновалов А. И., Выштакалюк А. Б. и др. Пектины из нетрадиционных источников: технология, структура, свойства и биологическая активность. // Казань: Печать-Сервис-XXI век. - 2011. - 224 с.
28. Аймухамедова Г. Б. Химическая модификация пектиновых веществ. // Фрунзе: Илим. - 1974. - 82 с.
29. Игнатьева Г. Н. Стабильность пектинового экстракта - основа высокого качества пищевых изделий. // Хранение и переработка с/х сырья. - 1994. - N 3. - 23 с.
30. Оводов Ю. С. Современные представления о пектиновых веществах. // Биоорган. химия. - 2009. - Т.5. - N 3. - 293-310 с.
31. Doblaz Jaroslav. K problematice nizkoesterifikovanych pektinuv potravinarskem prumyslu. // Plumysl. potzavin. - 1984. - N 4. - P.179-181.
32. Ильина И. А. Научные основы технологии модифицированных пектинов. // Краснодар. - 2001. - 256 с.
33. Сосновский Л. Б. Применение новых студнеобразователей и пенообразователей в кондитерской промышленности. // Хлебопекарная и кондитерская промышленность. - 1969. - N 3. - 13-15 с.
34. Турахожаева М. Г. О структуре и свойствах яблочного пектина. // Химия природных соединений. - 1997. - N 6. - 792-796 с.
35. Бузина Г. В., Сосновский Л. Б. Определение студнеобразующей способности пектина. // Хлебопекарная и кондитерская промышленность. - 1973. - N 6. - 20-21 с.
36. Кочеткова А.А. Некоторые аспекты применения пектина. // Пищевая промышленность. - 1992. - N 7. - 98 с.
37. Матвеева Т. В., Иванченко В. И., Покровская С. С. Изменение содержания и состава пектиновых веществ при созревании и хранении винограда в разных условиях. // Виноградарство и виноделие СССР. - 1991. - N 3. - 44-47 с.
38. Кацева Г. П. Исследование взаимодействия пектиновых веществ с солями меди, ртути, цинка и кадмия. // Химия природных соединений. - 1988. - N 2. - 171-175 с.

39. Припутина Ю. В. Физико-химические свойства пектинов и их значение для состояния организма. // Рациональное питание: Киев. - 1991. - N 26. – 66-68 с.
40. Hourdet D., Muller G. Solution of Pectin Polysaccharides III: Molecular Size of Heterogeneous Pectin Chains. Calibration and Application of SEC to Pectin Analysis. // J. Carbohydrate Polymers. - 1991. - N 16. - P. 432.
41. Shibuya N., Nakane R. Pectin polysaccharides of rice endosperm cell walls. // Phytochemistry. - 1984. - V.23. - N 7. - P. 1425.
42. Kim W. I., Smit C., Rao V. Demethylation of pectin using acid and ammonia. // J. Food Sci. - 1978. - N 1. - P.77–78.
43. Blumenkrantz N., Saboe-Nansen G. New method for quantitative determination of uronic acids. // Anal. Biochem. - 1973. - N 54. - P. 484-489.
44. Henglein F. A. Pectin and Alginisäure. // Handbuch der Pflanzenphysiologie. - 1958. - V. 6. - N 1. - P. 405, 407–478.
45. Компанцев В. А. Определение комплексообразующей способности пектинов и пектинсодержащих препаратов. // Охрана окружающей среды. - 1991. -N 3. - 25–27 с.
46. Способ получения плодово-ягодного пектина // пат. 2095996 Рос. Федерация N 94000251/13; заявл. 1994.09.21; опубл. 1996.08.20, Бюл. N 20.
47. Osinaka I. Badanie pod niesieniem jakosci i trwałości marmolady. // Praceinst. lab. badawcz. przemsposyesz. - 1959. - N 1. - P. 314.
48. Закревский В. В. Безопасность пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище. // Санкт-Петербург: ГИОРД. - 2004. - 280 с.
49. Созаева Д. Р., Джабоева А. С., Шаова Л. Г., Беждугова М. Т. Физико-химические и физиологические свойства пектинов. // Проблемы развития АПК региона. - 2017. - N 30. - 4-7 с.
50. Мухидинов З. К., Касимова Г. Ф., Бобокалонов Д. Т. Пектин-зеиновые микросферы как носители лекарственных средств. // М.: Химико-фармацевтический журнал. - 2010. - Т. 44. - N 10. - 35-39 с.
51. Касимова Г. Ф., Мухидинов З. К., Джонмуродов А. С. Сравнительное исследование формирования гидрогелевых микросфер на основе различных пектинов и зеина кукурузы с модельным лекарством. // Журнал доклады академии наук Республики Таджикистан. - 2013. - Т. 56. - N 5. - 399-404 с.
52. Muhidinov Z. K., Teshayev Kh. I., Kasimova G. F., Nasriddinov A. S., Liu L. S. Pectin-zein hydrogels for the delivery of drugs and nutrients. //

Gums and stabilizers for the food industry 16, RSC publishing. - 2012. - P. 401-406.

53. Тешаев Х.И., Бобокалонов Д.Т., Джонмуродов А.С., Мухидинов З.К., Касымова Г. Ф. Пектин-зеиновые гели для инкапсулирования лекарственных средств и пищевых ингредиентов. // Известия высших учебных заведений. Химия и хим. технология. - 2011. - Т. 54. - N 11. - 97-100 с.

54. Мухидинов З. К., Касымова Г. Ф., Бобокалонов Д. Т., Тешаев Х. И., Халиков Д. Х., Луи Л. Ш. Пектин-зеиновые микросферы как носители лекарственных средств. // Химико-фармацевтический журнал. - 2010. - Т. 44. - N 10. - 20-24 с.

55. Мухидинов З. К., Касымова Г. Ф., Бобокалонов Д. Т., Насриддинов А. С., Халиков Д. Х., Тешаев Х. И., Луи Л. Ш. Гидрогелевые микросферы на основе биоразрушающих полимеров, как носители лекарственных средств // Изв. АНРТ. Отд. физ-мат., хим., геол. и техн. н. - 2009. - N 1. - 59-65 с.

56. Peppas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. - 2000. - N 50. - P. 27-46.

57. Донченко Л. В. Технология пектина и пектинопродуктов. // Учеб. пособ. М.: ДеЛи. - 2000. - 255с.

58. Голубев В. Н., Шелухина Н. П. Пектин: химия, технология, применение. // М.: Изд. Акад. технолог. наук. - 1995. - 387 с.

59. Способ получения плазмозаменителя // пат. 539040 Рос. Федерация, N 2187141; заявл. 1975.10.13; опубл. 1976.12.15, Бюл. № 46

60. Берикетов А. С., Атова Р. А., Ойтов Х. З. Межмолекулярные взаимодействия ацетилсалиловой кислоты с пектином. // Журнал Известия вузов. Естественные науки. - 2004. - N 2. - 63-64с.

61. Карасева А. Н., Миронов В. Ф., Соснина Н. А. и др. Водорастворимые комплексы пектиновых полисахаридов с биогенными металлами. // II Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ». Казань. Тезисы докладов. - 2002. - 109 с.

62. Girard Maude, Turgeon Sylvie L., Gauthie J. F. Inter biopolymer complexing between β -lactoglobulin and low- and high-methylated pectin measured by potentiometric titration and ultrafiltration. // Food Hydrocolloids. - 2002. - V. 16. - N 6. - P. 585-591.

63. Tablets having improved bioadhesion to mucous membranes. Pat. 4915948 USA, МКИ4 А61 F 13/00. 1990

64. Рафиков С. Р., Будтов В. П., Монаков Ю. Б. Введение в физико-химию растворов полимеров. // М.: Наука. - 1978. - 328 с.
65. Anger H., Berth G. Gel permeation chromatography and the the Mark-Houwink relation for pectins with different degrees of esterification. // Carbohydr. Polym. -1986. - V. 6. - N 3. - P. 193-202.
66. Низаева А. Р. Кинетическая схема озонированного окисления яблочного пектина. // Выпускная квалификационная работа. Магистратура. - 2018.
67. Хатко З. Н., Карташов В. А. К вопросу о механизме взаимодействия свекловичного пектина с лекарственными веществами. // Новые технологии. -2008. - N 6. - 1-6 с.
68. Хатко З. Н. Исследование механизма влияния балластных веществ на комплексообразующую способность свекловичного пектина. // Юбилейный сборник научных трудов МГТУ. - Майкоп. - 2003. - 348-350 с.
69. Шелухина Н. П., Абаева Р. Ш., Аймухамедова Г. Б. Пектины и параметры его получения. // Фрунзе. - 1987. - 108 с.
70. Albersheim P. The primary cell walls and metabolic control of elongation growth. // Тез. докл. XII Междунар. ботан. конгр. - Л.: Наука. - 1975. - V. II. - 346 с.
71. Хотимченко Ю. С., Одинцова М. В., Ковалев В. В. Полисорбовит. // Томск: НТЛ. - 2001. - 5-6 с.
72. Лукьяненко М. В., Лисовой В. В., Колесников В. А., Ачмиз А. Д., Федосеева О. В. Инновационная технология производства пищевых волокон из вторичных ресурсов переработки растительного сырья. // Системный анализ и моделирование процессов управления качеством в инновационном развитии агропромышленного комплекса: материалы II Международной научно-практической конференции. - 2016. - 222-225 с.
73. Мыкоц Л. П., Туховская Н. А., Бондарь С. Н. Определение кинетики сорбции катиона металла пектином из цитрусовых. // Успехи современного естествознания (химические науки). - 2010. - N 6. - 55-57 с.
74. Макарова К. Е., Хожаенко Е. В., Хотимченко Р. Ю., Ковалев В. В. Сравнительная свинецсвязывающая активность пектинов с различной молекулярной массой *in vitro*. // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2013. - N 2. - 85-88 с.
75. Матвеева Т. В., Корячкина С. Я. Физиологически функциональные пищевые ингредиенты для хлебобулочных и кондитерских изделий: монография. // Орел: Госуниверситет-УНПК. - 2012. 947 с.

76. Донченко Л. В., Темников А. В. Разработка способов улучшения студнеобразующей способности свекловичного пектина. // Евразийское Научное Объединение. - 2016. - N 2(14). - 80-84 с.

77. Maxwell E. G., Belshaw N. J., Waldron K. W., Morris V. J. Pectin an emerging new bioactive food polysaccharide. // Trends food sci. Technol. - 2012. - V. 24. - P. 64-73.

78. Аверьянова Е. В., Школьников М. Н. Пектин из ягодного сырья как структурообразователь фруктово-ягодных кондитерских изделий. // Технология и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы X Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием. Бийск: Изд-во Алтайского гос. Технического ун-та им. И. И. Ползунова. - 2017. - 497-502 с.

79. Росляков Ю. Ф., Вершинина О. Л., Гончар В. В. Научные разработки для хлебопекарной и кондитерской промышленности. // Научные труды Кубанского государственного технологического университета. - 2016. - N 14. - 350-360 с.

80. Барышева И. Н. Яблочные напитки функционального назначения. // Современные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции: сборник статей по материалам II научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Краснодар: КубГАУ. - 2016. - 400-409 с.

81. Мещерякова А., Methner F. J., Kunz T. Пектин или пектин/галлоиннин как альтернативный осветляющий агент пивоварения для сокращения времени созревания пива и увеличения фильтрационной производительности. // IV Международный балтийский морской форум: материалы Международного морского форума. Калининград: КГТУ. - 2016. - 1430-1436 с.

82. Барышева И. Н., Брикота Т. Б., Фёдорова Н. Б. Напитки с повышенным содержанием пектина профилактического питания. // Новая наука: Стратегии и векторы развития. - 2016. - N 3-2 (70). - 99-103 с.

83. Музыка М. Ю. Научно-практическое обоснование использования пектиновых веществ в технологии сырных соусов. // Хранение и переработка сельхозсырья. - 2019. - N 2. - 85-92 с.

84. WanNgah W. S., Kamari A., Koay Y. J. Equilibrium and kinetics studies of adsorption of copper (II) on chitosan and chitosan. // Int J Biol. Macromol. - 2004. - N 34. - P.155-161.

85. Katsnelson B. A., Degtyareva T. D., Privalova L. I. Development of means that increase the body's resistance to the action of inorganic pollutants in the production and environment. // *Russ. Khim. Zh.* - 2004. - V. 48. - N 2. - P. 65–71.
86. Filov V. A., Ivin B. A. Chemical environmental pollutants, toxicology and information issues. // *Russian chemical journal.* - 2004. - V. 48. - N 2. - P. 4–7.
87. Uryash V. F., Kokurina N. Yu., Gruzdeva A. E., Larina V. N. Polysaccharides as effective sorbents for lead and cadmium. // *Russian Journal of General Chemistry.* - 2017. - V.87. - N 13. - P. 3212-3219.
88. Benguella B., Benaissa H. Cadmium removal from aqueous solutions by chitin: kinetic and equilibrium studies. // *Water Research.* - 2002. - V. 36. - N 10. - P. 2463–2474.
89. Seyedi S. M., Anvaripour B., Motavassel M., Jadidi N. Comparative cadmium adsorption from after by nanochitosan and chitosan. // *International Journal of Engineering and Innovative Technology.* - 2013. - V. 2. - P. 145-148.
90. Okoya A. A., Akinyele A. B., Amuda O. S., Ofoezie I. E. Chitosan-grafted carbon for the sequestration of heavy metals in aqueous solution. // *Chemical Science International Journal.* - 2016. - V. 11. - P. 1–14.
91. Ur'yash V. F., Gruzdeva A. E., Pletneva N. B., Maslova E. A., Potemkina E. V., Demarin V. T. Chemistry, Technology and Industrial Ecology of Inorganic Compounds. // *Perm: Perm. Univ.* – 1999. - N 2. - P. 56–59.
92. Урьяш В. Ф., Степанова Е. А., Гришатова Н. В., Груздева А. Е., Демарин В. Т., Туманова А. Н. Влияние степени дисперсности пищевых добавок на совместную сорбцию свинца и кадмия. // *Вестн. Нижегород. Унив., Сер. Биол., Нижний Новгород: Нижегород. Гос. Унив.* - 2009. - N 5. - P. 113-117 с.
93. Ur'yash V. F., Gruzdeva A. E., Grishatova N. V., Demarin V. T., Tumanova A. N., Zanozina V. F., Stepanova E. A. Lead and cadmium sorption with Biophyt made of hen's eggshell and its ability to deliver calcium to the human body. // *Povolzh. Ekolog. Zh.* – 2005. - N 2. - P. 167-172.
94. Ur'yash V. F., Stepanova E. A., Grishatova N. V., Gruzdeva A. E., Demarin V. T., Tumanova A. N. The influence of dispersity degree of food additives on joint sorption on lead and cadmium. // *Vestn. Nizhegorod. Univ., Nizhny Novgorod: Nizhegorod. Gos. Univ.* - 2009. - N 5. - P. 113-117.
95. Ur'yash V. F., Ur'yash A. V., Gruzdeva A. E., Kokurina N. Yu., Larina V. N., Faminskaya L. A., Kalashnikov I. N. Physical-chemical properties

of natural polymers - potential carriers and delivery systems of biologically active substances for human applications. // *Physical Organic Chemistry: New Developments*, Ed. Karl T. Burley, New York: Nova Sci. Pub. Inc. – 2010. - P. 183-265.

96. Stepanova E. A., Ur'yash V. F., Silkin A. A., Loginov V. V., Gruzdeva A. E., Grishatova N. V., Tumanova A. N. Research of sorption of lead removal by biologically active food additives in the in vitro and in vivo experiences. // *Povolzh. Ekolog. Zh.* - 2005. - N 1. - P. 71-75.

97. Степанова Е. А. Сорбция свинца и кадмия биологически активными добавками к пище из растительного сырья в биофилактике загрязнения окружающей среды обитания человека тяжелыми металлами. // Диссертация канд. биол. наук. Нижний Новгород. - 2006.

98. Markova M. E., Stepanova E. A., Ur'yash V. F., Gruzdeva A. E., Grishatova N. V., Demarin V. T., Tumanova A. N. Sorption of heavy metals by higher fungi and chitin of different origin in in vitro experiments. // *Vestn. Nizhegorod. Univ., Nizhny Novgorod: Nizhegorod. Gos. Univ.* - 2008. - N 6. - P. 118-124.

99. Урьяш В. Ф., Калашников И. Н., Каштанов Е. А. Термодинамика хитина или хитозана, их гидролиз и биодеструкция. // *Хитозан.: Коллективная монография. Москва.* - 2013. - 115-161 с.

100. Ur'yash V. F., Kashtanov E. A., Kalashnikov I. N. Thermodynamics and physicochemical analysis of chitin and chitosan. // *Saarbrücken: LAP Lambert Academic.* - 2014. - 34-38 с.

101. Гладких Е. Ю. Производительность культур звена севооборота в зависимости от количества внесенных удобрений и постоянного их применения. // *Агрохимия и почвоведение.* - 2013. - N 79. - 15-21 с.

102. Золоторева А. М., Чиркина Т. Ф., Цыбикова Д. Ц., Бабуева Ц. М. Исследование функциональных свойств облепихового пектина. // *Химия растительного сырья.* - 1998. - N 1. - 29-32 с.

103. Ronkart S. N., Deroanne C., Paquot M., Fougnyes C., Blecker C. S. Impact of the crystallization pathway of inulin on its mono-hydrate to hemi-hydrate thermal transition. // *Food Chem.* - 2010. - V. 119. - P. 317-322.

104. Cooper P. D., Barclay T. G., Ginic-Markovic M., Petrovsky N. The polysaccharide inulin is characterized by an extensive series of periodic isoforms with varying biological actions. // *Glycobiology.* - 2013. - V. 23. - P. 1164-1174.

105. Ur'yash V. F., Kokurina N. Yu., Larina V. N., Gruzdeva A. E. Water effect on the physicochemical properties of oligomeric polysaccharide inulin. // *Mosk. Univ. Chem. Bull.* – 2016. - V. 71. - P. 299-306.

106. Deans J. R., Dixon B. G. Uptake of Pb^{2+} and Cu^{2+} by novel biopolymers. // *Water Res.* - 2007. - V. 26. - P.469-472.
107. Khotimchenko M., Kovalev V., Khotimchenko Y. Equilibrium studies of sorption of lead (II) ions by different pectin compounds. // *Journal of Hazard Materials.* - 2007. - V. 149. - P.693–699.
108. Schmuhl R., Krieg H. M., Keizer K. Adsorption of Cu (II) and Cr (VI) ions by chitosan: kinetics and equilibrium studies. // *Water SA.* – 2001. - V. 27. - N 1. P. 1-7.
109. Grant G. T., Morris E. R., Rees D. A., Smith, P. C. J., Thom D. Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg-box model. // *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters.* - 1973. - V. 32. - P. 195-198.
110. Lofgren C., Walkenstrom P., Hermansson A. M. Microstructure and rheological behavior of pure and mixed pectin gels. // *Biomacromolecules journal.* - 2002. - V. 3. - N 6. - P. 1144-1153.
111. Hartmeier W., Schumacher R., Glory W. Bi sorption of heavy metals using immobilized polymers of plant origin. // *Med Facul. Univ. Gent.* - 1992. - V. 57. - P. 1713–1716.
112. Jodra Y., Mijangos F. Ion exchange selectivities of calcium alginate gels for heavy metals. // *Water Sci. Technol.* - 2001. - V. 43. - P. 237– 244.
113. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. // Ленинград: Химия. - 1986. - 432 с.
114. Карасева А. Н., Миронов В. Ф., Цапаева О. В. Полиметаллокомплексы пектиновых полисахаридов и их биологическая активность. // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения.* - 2004. - Т. 5. - N 1. - 33-35 с.
115. Куковинец О. С., Мударисова Р. Х., Сагитова А. Ф., Абдуллин М. И. Взаимодействие яблочного пектина, модифицированного фармакофорами, с катионами меди (II). // *Журнал общей химии.* - 2017. - Т. 87. - N 4. - 645-649 с.
116. Kamonrak C., Sathiti N., Somkamol M., Crispin R., Pornsak S. Thiolated pectin-doxorubicin conjugates: Synthesis, characterization and anticancer activity studies. // *Carbohydrate Polymers.* - 2017. -V.174. - P. 493-506.
117. Новосельская И. Л., Воропаева Н. Л., Семенова Л. Н., Рашидова С. Ш. Пектин. Тенденции научных и прикладных исследований. // *Химия природн. соединений.* - 2000. - N 1. - 3-11 с.

118. Машковский М. Д. Лекарственные средства. // М.: Медицина.
- 1984. Т.2. - 405 с.

В.И. Рауновская Александровна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЯП – яблочный пектин

СЭ – степень этерификации

ЛВ– лекарственное вещество

НМ– низкометоксилированный пектин

ВМ– высокометоксилированный пектин

РХ– пироксикам

ЖКТ– желудочно-кишечный тракт

АК– аскорбиновая кислота

S– субстрат

ТГ– термогравиметрическая кривая

ДТГ– дифференциальная термогравиметрическая кривая

ПК-66 – товарный яблочный пектин со СЭ 66%

ПК-34 – деэтерифицированный яблочный пектин со СЭ 34%

ПК-10 – деэтерифицированный яблочный пектин со СЭ 10%

НК– никотиновая кислота

5-АСК– 5-аминосалициловая кислота

ПРИЛОЖЕНИЕ

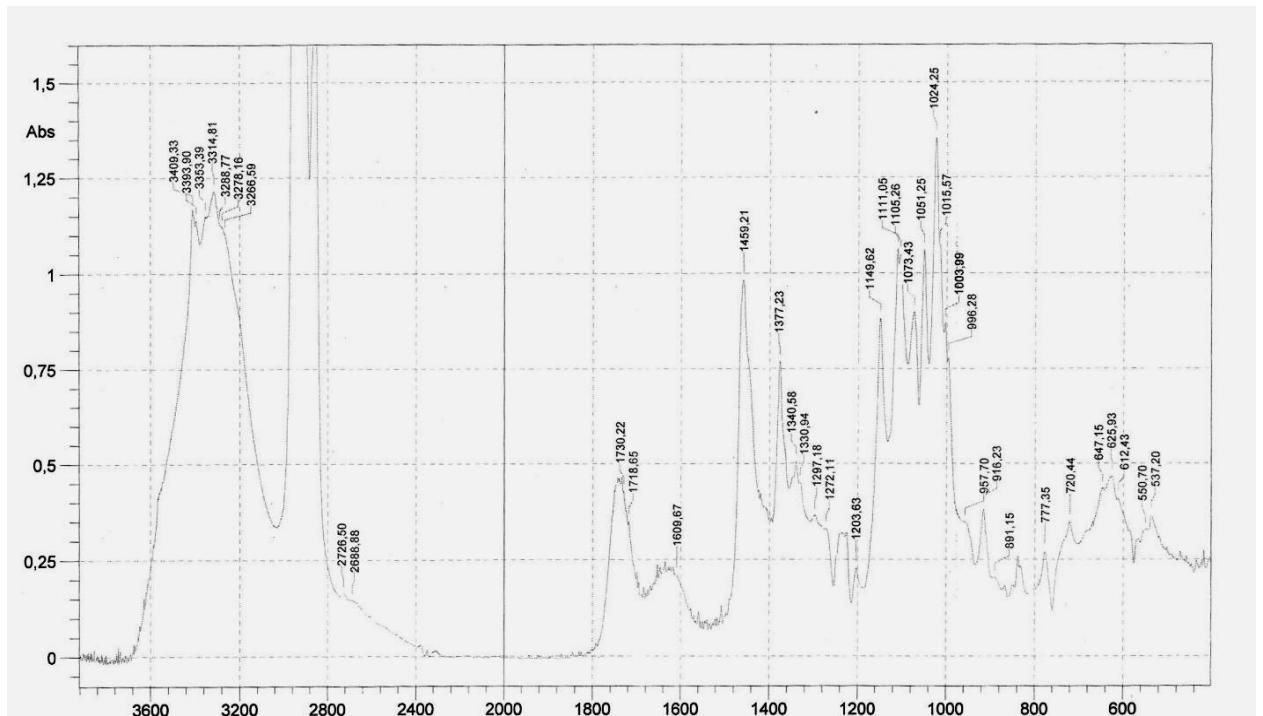


Рис.1 ИК-спектр ПК-66

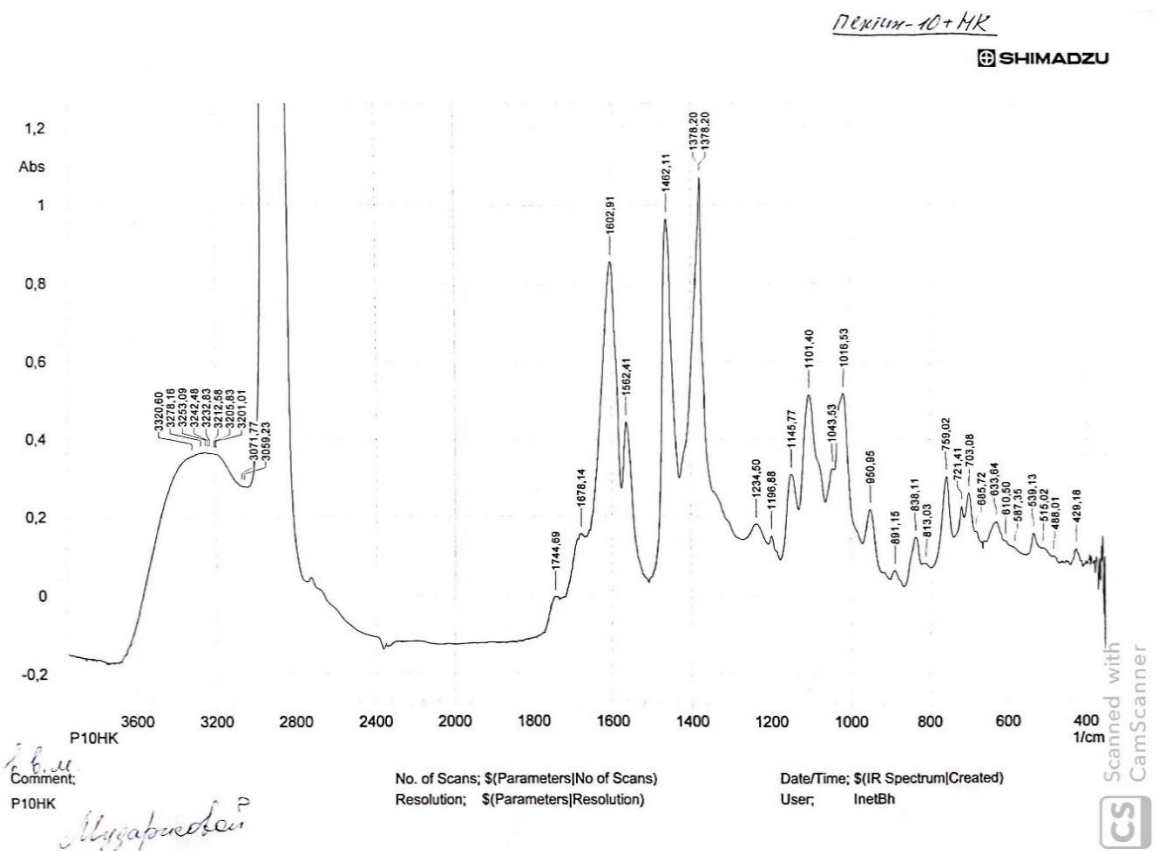


Рис.2 ИК-спектр ПК-34

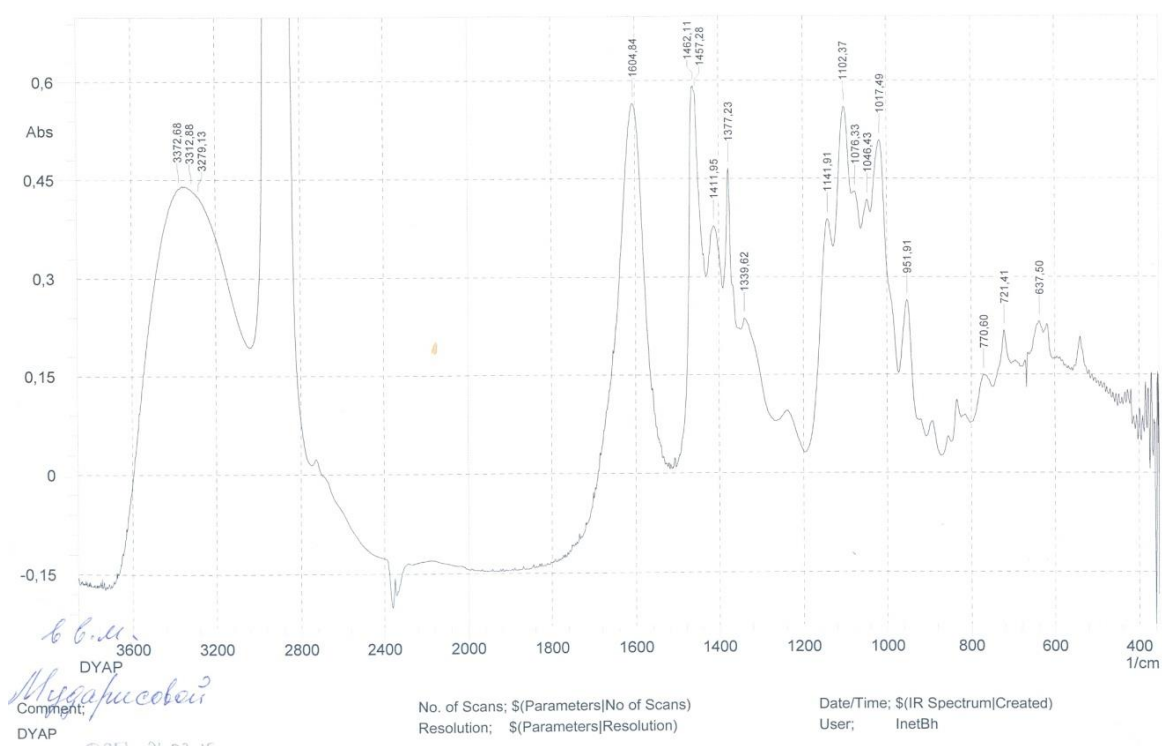


Рис. 3 ИК-спектр ПК-10

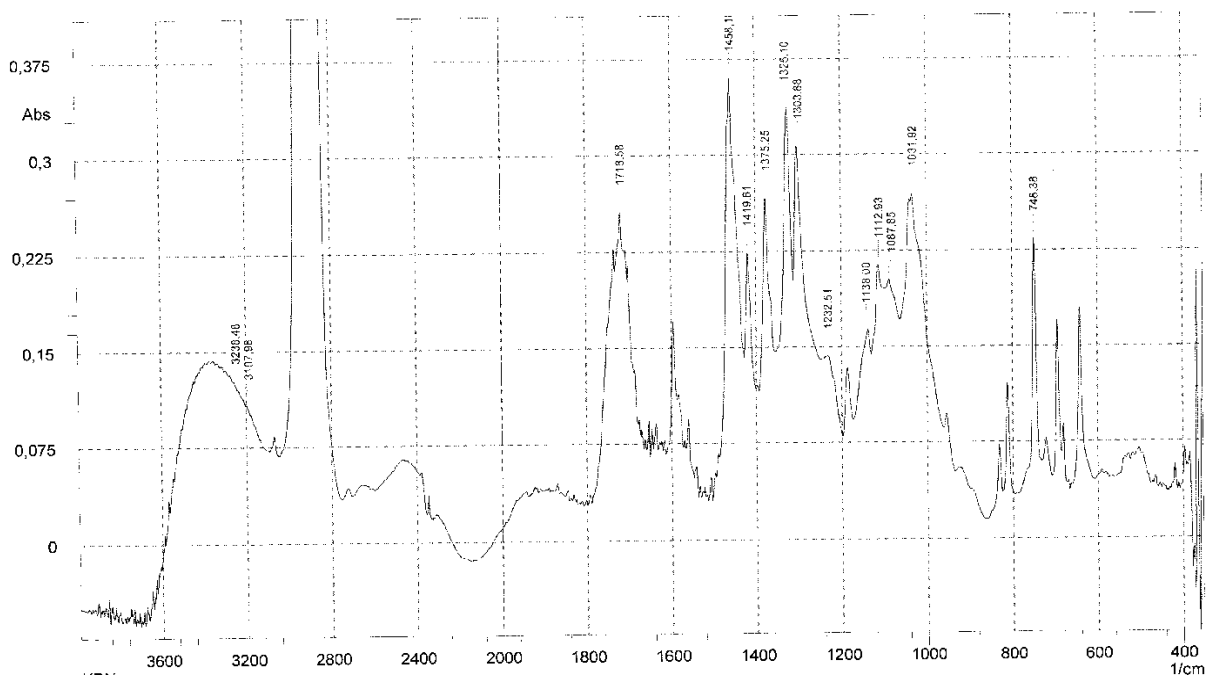


Рис. 4 ИК-спектр комплекса ПК-66-никотиновая кислота

ПК10-НК

SHIMADZU

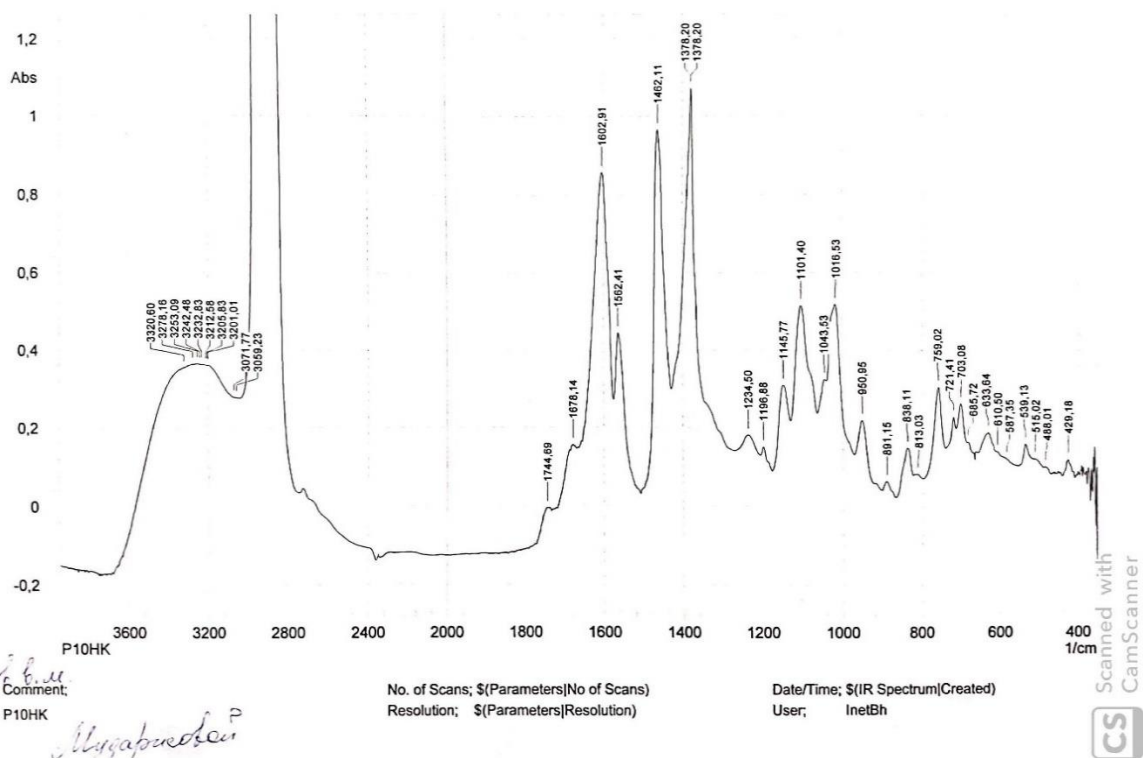


Рис. 5 ИК-спектр комплекса ПК-10-никотиновая кислота

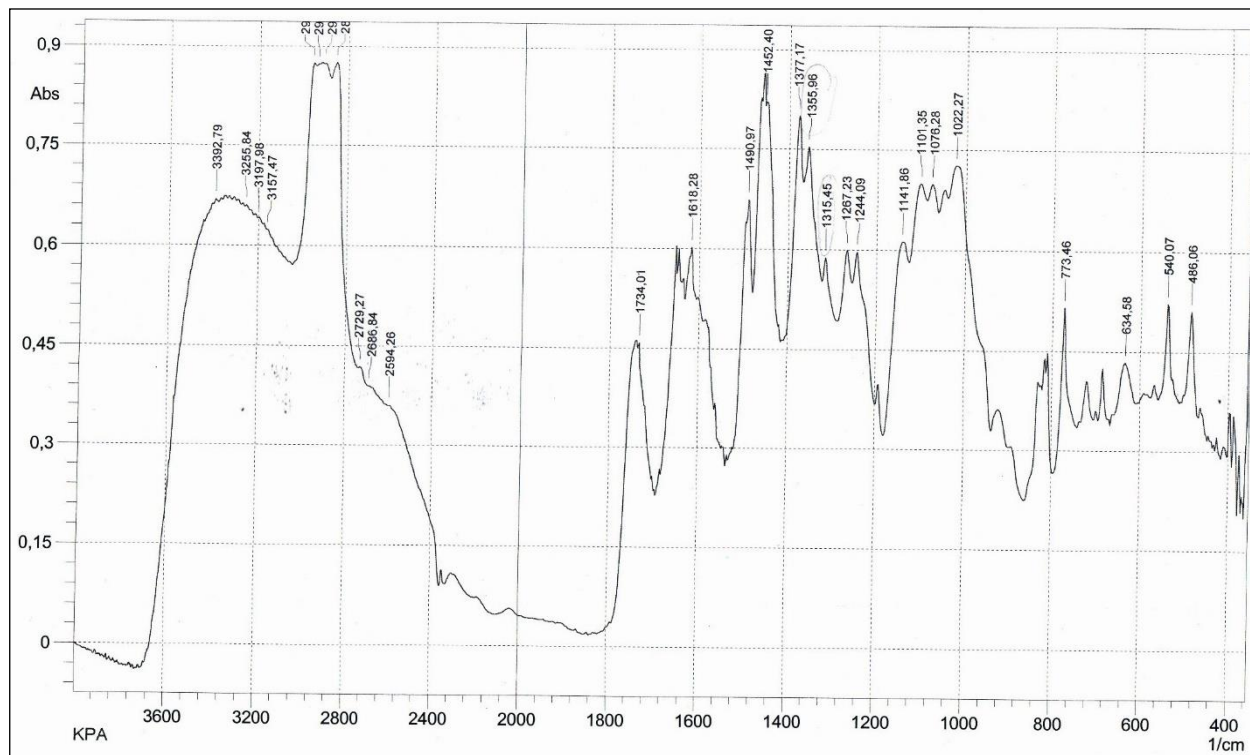


Рис. 6 ИК- спектр ПК-66-5-аминосалициловая кислота

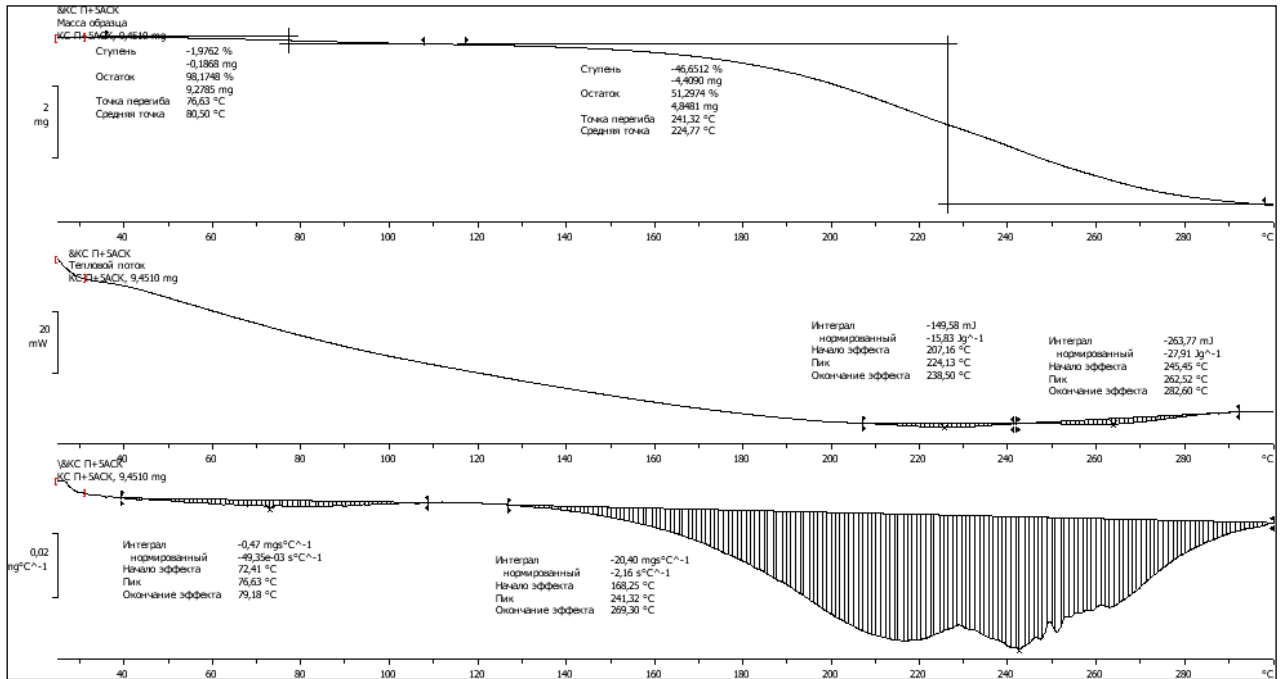


Рис. 7. График ТГА комплекса яблочного пектина с 5-аминосалициловой кислотой.

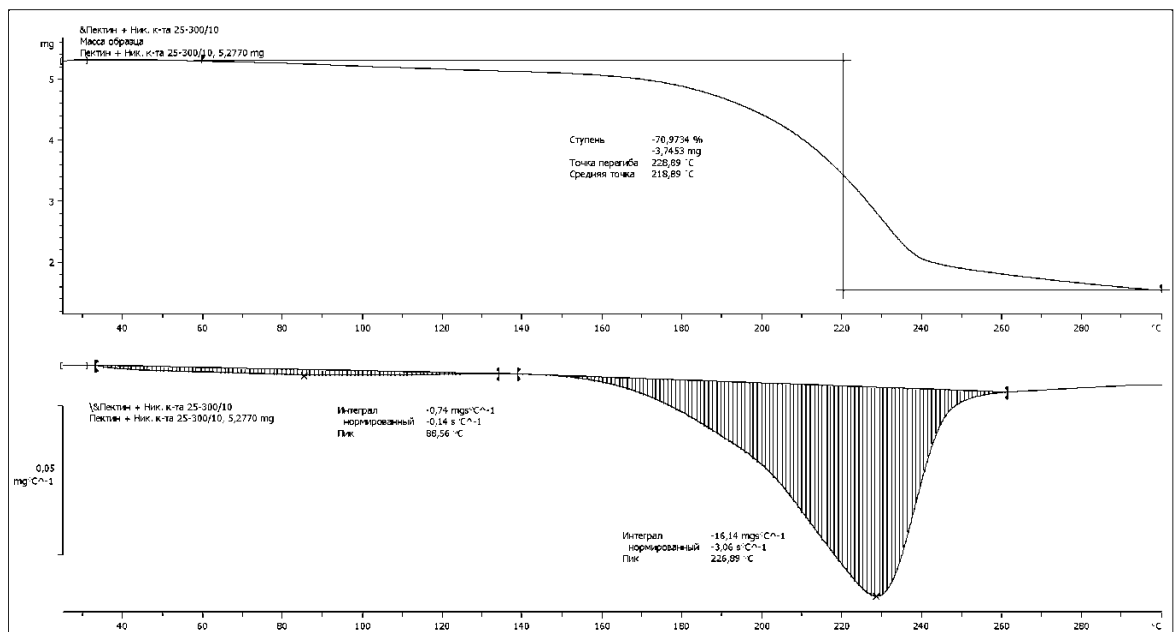


Рис. 8 График ТГА комплекса яблочного пектина с никотиновой кислотой.

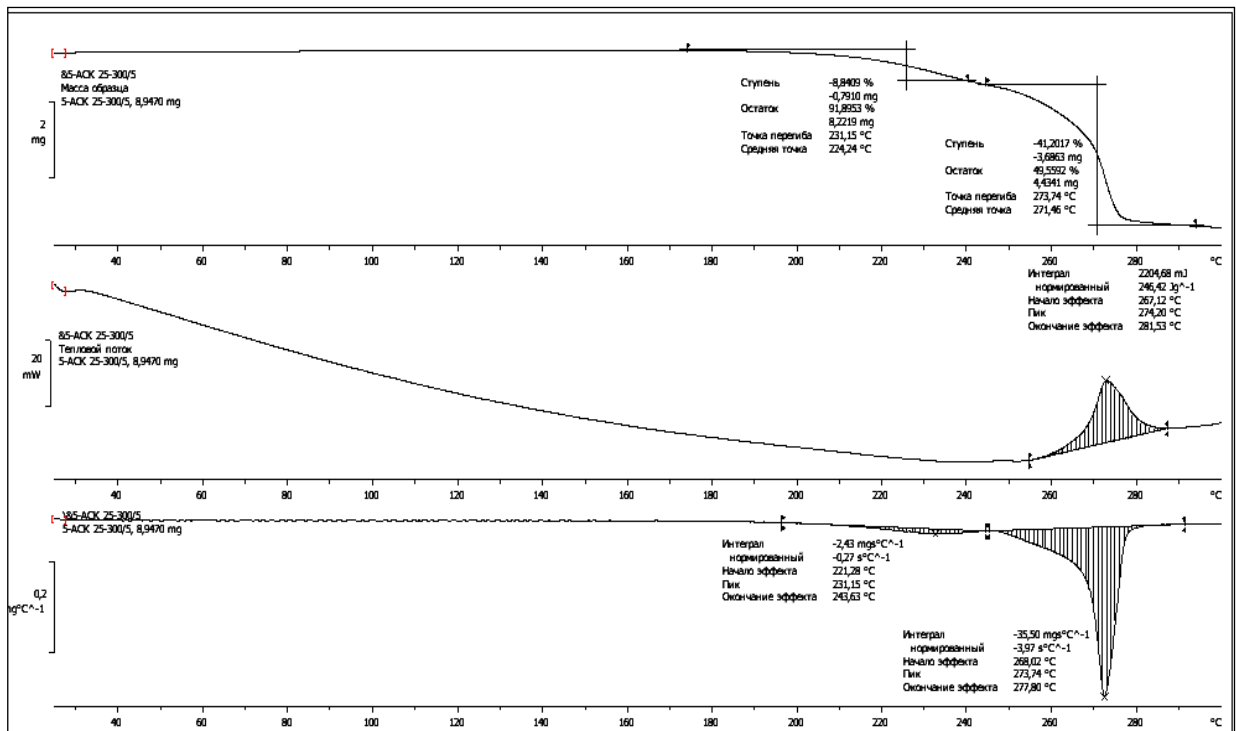


Рис. 9 График ТГА 5-аминосалициловой кислоты.

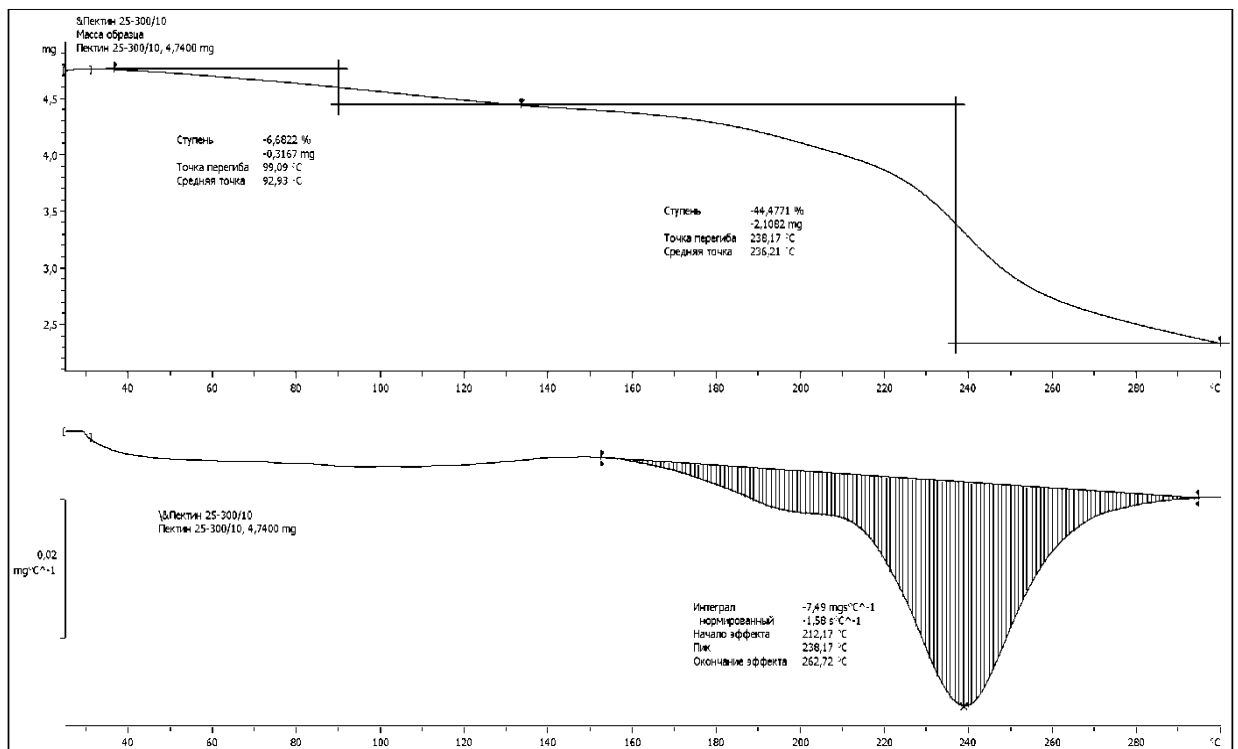
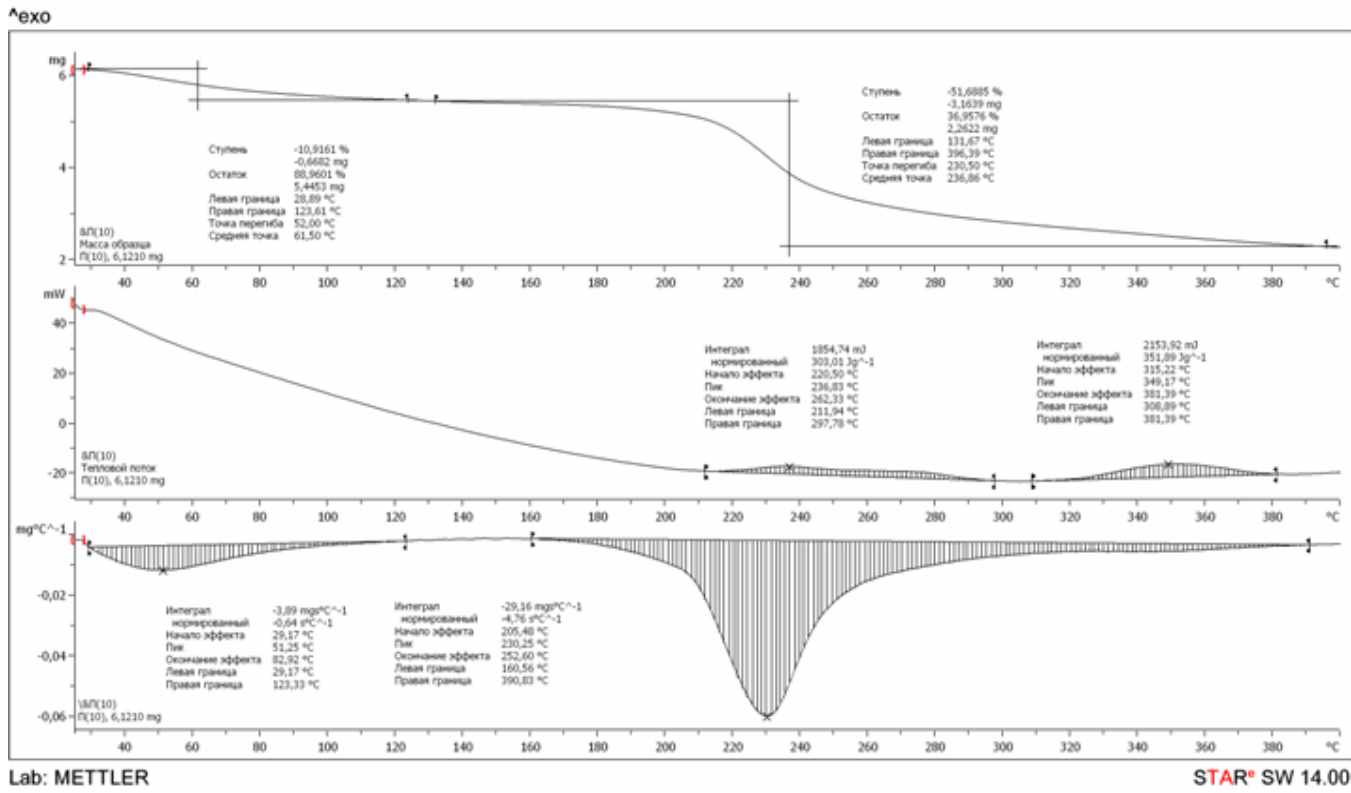


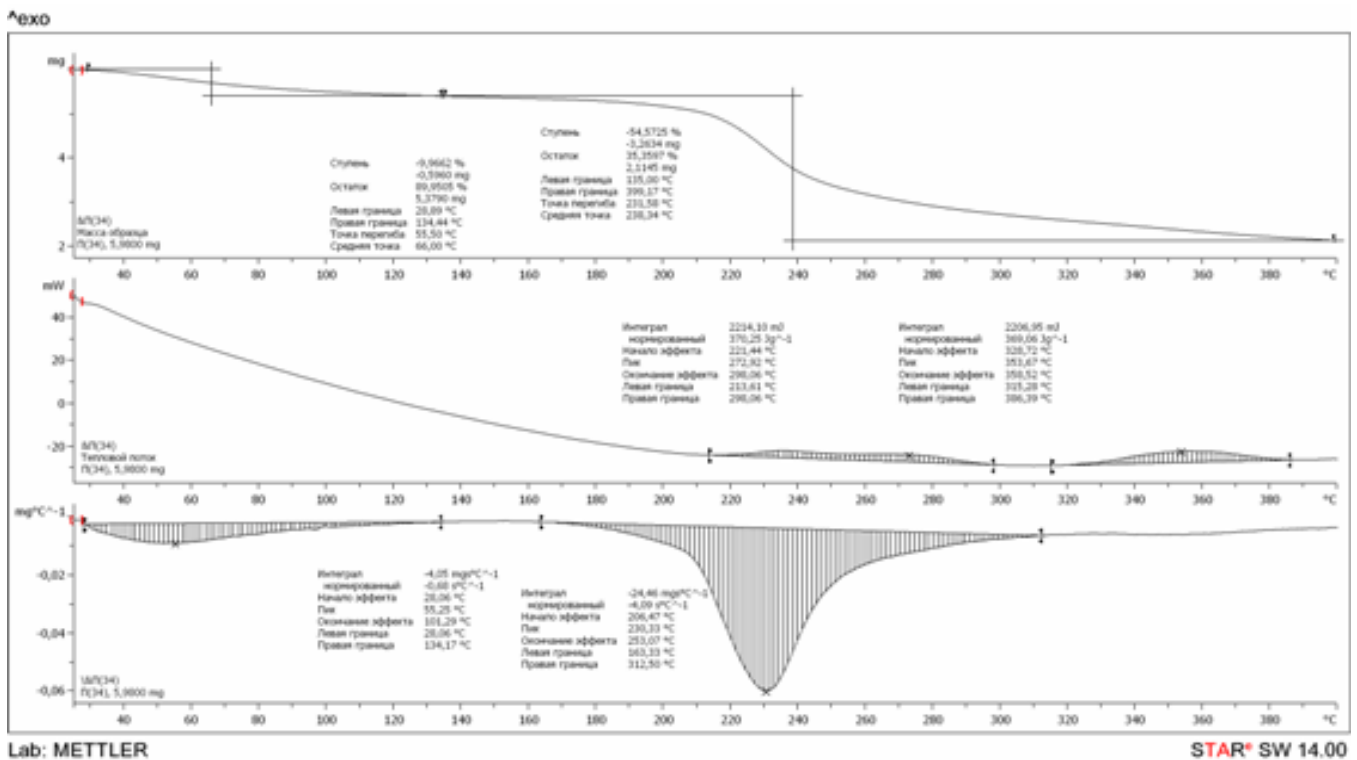
Рис. 10 График ТГА П-66.



Lab: METTLER

STAR® SW 14.00

Рис. 11 График ТГА П-10



Lab: METTLER

STAR® SW 14.00

Рис. 12 График ТГА П-3