

УДК 547.458.88

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП ПРИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИИ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ С ПЕКТИНОМ

© 2024 г. Р. Х. Мударисова^{a, *}, О. С. Куковинец^b, С. В. Колесов^a, И. В. Новоселов^b

^aУфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия

^bУфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

^aУфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

*e-mail: mudarisova@anrb.ru

Поступила в редакцию 20.07.2023

После доработки 09.10.2023

Принята к публикации 11.10.2023

Спектрофотометрическим методом определены константы устойчивости координационных соединений яблочного пектина со структурными аналогами ароматических аминокислот (триптофана и фенилаланина) — индолом и *L*-тирозином. Установлено, что наличие фенолятного кислорода в тирозине является благоприятным для связывания с пектином и определяется его участием в образовании Н-связей с карбонильной функцией полисахарида, что отражается на большей устойчивости комплекса пектин–тирозин по сравнению с системой пектин–фенилаланин. Показан определяющий вклад индольного фрагмента триптофана в устойчивость пектинового комплекса. На основе анализа термодинамических характеристик показано, что образование молекулярных комплексов состава 1:1 для систем пектин–индол и пектин–тирозин контролируется только энтальпийной составляющей ($\Delta H^{\circ} < 0$, $\Delta S^{\circ} < 0$). Определены термические свойства модифицированных пектинов.

Ключевые слова: яблочный пектин, аминокислоты, комплексообразование, константы устойчивости.

DOI: 10.31857/S0044453724040171, EDN: QEFLOL

Приоритетным направлением в последнее десятилетие являются исследования в области получения комплексов полисахаридов с аминокислотами (АК), которые могут обладать новыми разнообразными свойствами, что позволяет расширить их применение в биотехнологии, фармацевтике и медицине [1–7]. В свою очередь, избирательность комплексообразования напрямую определяется величинами констант устойчивости образующихся комплексов. Эти данные могут быть использованы для изучения влияния структуры комплексообразователей на состав и стабильность комплексов, а также для прогнозирования их последующего применения. Среди полисахаридов важное место отводится пектинам (ПК), которые обладают разнообразной

биологической активностью и широко используются для создания новых высокоэффективных препаратов с низкой токсичностью, иммуномодулирующим, антибактериальным, гепатопротекторным действием [8–12]. Среди модифицирующих полисахариды агентов можно выделить ароматические АК и их производные, которые играют важную роль в химических и биохимических процессах, проходящих в живых клетках, и входят в состав множества фармацевтических препаратов [13–19].

Ранее модификацией яблочного пектина триптофаном (Трп) были получены комплексы с более высокой устойчивостью по сравнению с комплексами ПК с рядом других ароматических АК, в частности с фенилаланином (Phe),

что может быть обусловлено различным вкладом ароматического и индольного фрагментов модификатора в данный параметр [20, 21]. Поэтому для понимания особенностей взаимодействия ПК с указанными выше ароматическими АК представляется важным определение вклада структурных фрагментов модификаторов (МА) в устойчивость образующихся пектиновых комплексов, а также оценка их влияния на характер комплексообразования и термодинамику данного процесса.

Целью данной работы является изучение взаимодействия яблочного пектина со структурным аналогом триптофана – индолом (Ind) и производным фенилаланина – *L*-тирозином (Tyr), установление влияния природы модификатора на состав и устойчивость комплексов, термодинамику процесса и термические свойства.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В экспериментах использовали ПК товарной марки Unipectine XPP 240 с молекулярной массой 26000 Da, степенью этерифицирования 66%, влажностью 2.3% и содержанием свободных карбоксильных групп 7.7%. Определение степени этерифицирования, влажности и содержания свободных карбоксильных групп ПК проводили по методике [22]. Ind, Tyr марки «х.ч.» использовали без дополнительной очистки и высушивали в вакуумном шкафу перед взятием навесок до постоянной массы при 313 К. Спектры ЯМР ¹³C растворов образцов в D₂O регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (погрешность определения – 5%). ИК-спектры образцов записывали на спектрометре Shimadzu IR-Prestige-21 (700–3600 см⁻¹, вазелиновое масло). Величину удельного вращения измеряли на поляриметре Perkin-Elmer (модель 141). УФ-спектры водных растворов соединений снимали в кварцевых кюветах толщиной 1 см на спектрофотометре UV-VIS SPECORD M-40. Кислотность растворов контролировали на рН-метре «Анион 4100». Необходимую кислотность раствора создавали растворами HCl и NaOH. Для изучения термического разложения образцов измерения проводили на приборе синхронного термического анализа ТГА-ДСК (Mettler Toledo) в среде воздуха при скорости нагревания 5 К/мин,

в интервале температур от 298 до 773 К. Для измерений использовали образцы соединенной массой 5–8 мг, применяли тигли из оксида алюминия объемом 70 мкл.

Состав образующихся соединений при взаимодействии ПК с МА определяли спектрофотометрическим методом мольных отношений [23]. Молярные отношения [ПК]:[МА] варьировали от 50:1 до 1:20. В сериях растворов с постоянной концентрацией МА, равной 1×10⁻⁴ моль/л, концентрацию ПК изменяли от 1×10⁻⁵ до 1×10⁻³ моль/л. Ионную силу поддерживали постоянной, равной 0.1 моль/л (NaCl, «х.ч.»).

По методу мольных отношений [23] спектральные изменения для раствора ПК+МА описываются уравнением:

$$\begin{aligned} [MA]_0 / (A - A_0) = \\ = 1 / (\varepsilon - \varepsilon_0) + 1 / ((\varepsilon - \varepsilon_0)\beta_k [PK]), \end{aligned}$$

где A и A_0 – оптические плотности растворов в присутствии и отсутствии ПК; $[MA]_0$ – начальная концентрация соответствующего модификатора; ε и ε_0 – молярные экстинкции соответствующего состава; β_k – константа устойчивости; $[PK]$ – концентрация пектина.

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

Тепловые эффекты реакции образования комплексов были вычислены по уравнению Вант-Гоффа в интегральной форме [23]:

$$\Delta H^0 = 4.575 \left(\lg \beta_k^2 / \beta_k^1 \right) / (1/T_1 - 1/T_2).$$

Изменение энтропии вычислено по формуле:

$$\Delta S = (DH - DG) / T, \Delta G = -RT \ln b_k,$$

где DH – тепловой эффект реакции, DS – энтропия реакции, DG – изменение свободной энергии, T – средняя температура, b_k – константа устойчивости.

Общая методика получения комплекса ПК–МА

ПК в количестве 5.5 осново-ммоль растворяли в 20 мл воды. МА в количестве 5.5 ммоль растворяли в 20 мл воды и доводили рН до 7.0. К раствору ПК при интенсивном перемешивании

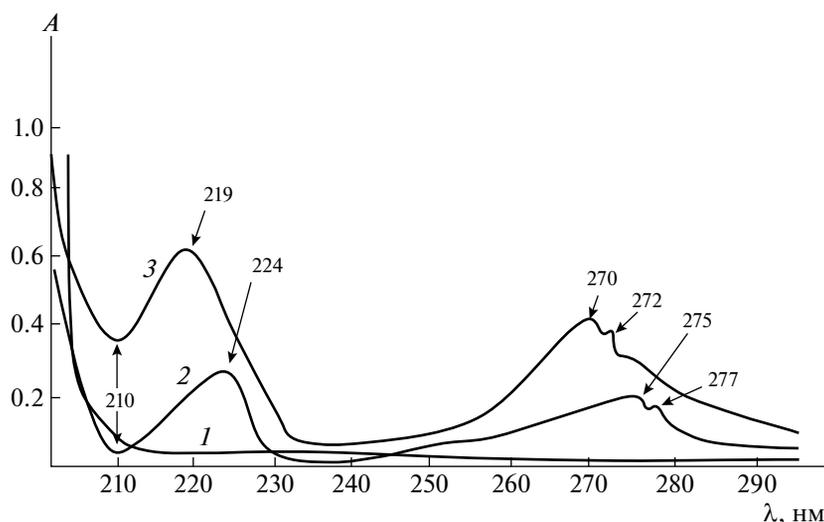


Рис. 1. Электронные спектры поглощения водных растворов ПК (1), Туг (2), смеси ПК и Туг (3); $C_{\text{ПК}} = 1.0 \times 10^{-4}$ моль/л, $C_{\text{Туг}} = 1.0 \times 10^{-4}$ моль/л, pH 7.0, $l = 1.0$ см, 25 °С.

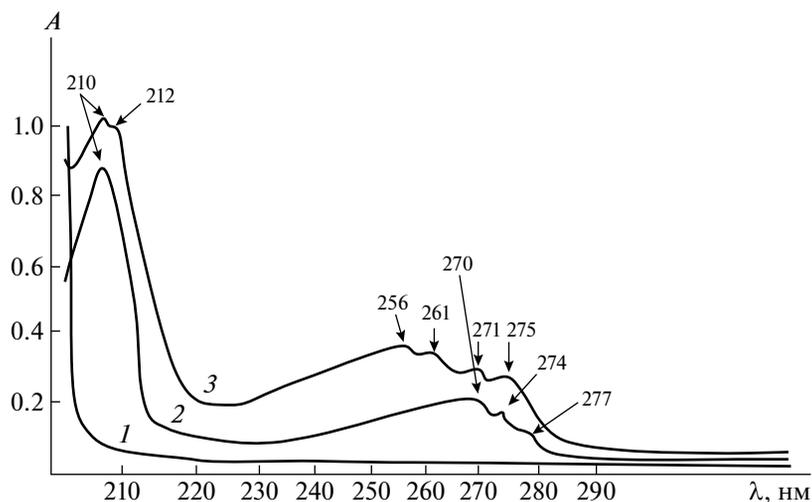


Рис. 2. Электронные спектры поглощения водных растворов ПК (1), Ind (2), смеси ПК и Ind (3); $C_{\text{ПК}} = 1.0 \times 10^{-4}$ моль/л, $C_{\text{Ind}} = 1.0 \times 10^{-4}$ моль/л, pH 7.0, $l = 1.0$ см, 25 °С.

прикапывали раствор МА при комнатной температуре. Реакцию проводили в течение 3 ч. По окончании реакции продукт выделяли осаждением этиловым спиртом, переосаждали снова из воды в спирт, осадок отделяли и промывали 3 раза спиртом, затем диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме. Полученные комплексы анализировали на содержание углерода, водорода и азота на анализаторе марки EUKO EA-3000.

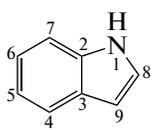
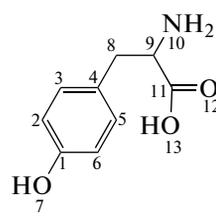
ПК-Ind. Выход 85.6%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3600–3000 $\nu(\text{OH})$, 3396 $\nu(\text{N-H})$, 1741 $\nu(\text{C=O})$, 1143–1016 $\nu(\text{C-O, C-C})$. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 210, 256, 261, 271, 275. Найдено, %: С 56.77; Н 5.25; N 4.27. Вычислено, %: С 57.34; Н 5.12; N 4.78. a_{D}^{20} , (H_2O) : +225.

ПК-Туг. Выход 83.2%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3600–3000 $\nu(\text{OH})$, 3203 $\nu(\text{N-H})$, 1739 $\nu(\text{C=O})$, 1608 $\nu(\text{N-H})$, 1589 $\nu(\text{C=O в COO}^-)$, 1514 $\nu(\text{CH-Ar})$, 1153–1016 $\nu(\text{C-O, C-C})$. УФ-спектр, λ_{max} , нм: 223, 279. Найдено, %: С 50.51; Н 4.84; N 3.52. Вычислено, %: С 50.42; Н 5.32; N 3.92. a_{D}^{20} , (H_2O) : +129.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Взаимодействие ПК с Туг и Ind изучалось методами УФ-, ИК-, ^{13}C ЯМР- спектроскопии, поляриметрии и элементного анализа. Для водного раствора Туг характерны два максимума поглощения при 224 и 275 нм, которые

Таблица 1. Значения химических сдвигов ^{13}C CH_n -групп индивидуальных веществ и их комплексов

						
№С	Ind	Комплекс ПК- Ind	Δd , м.д.	Тур	Комплекс ПК-Тур	Δd , м.д.
C ¹	—	—	—	157.23	163.00	5.77
C ²	135.80	135.20	-0.60	116.43	116.35	-0.08
C ³	126.8	127.37	0.57	130.70	130.72	0.02
C ⁴	120.48	120.48	0	127.00	127.03	0.03
C ⁵	121.71	121.67	-0.04	130.70	130.72	0.02
C ⁶	119.51	119.49	-0.04	116.43	116.35	-0.08
C ⁷	111.68	111.64	-0.04	—	—	—
C ⁸	125.71	125.68	-0.03	37.90	37.61	-0.29
C ⁹	102.0	103.64	1.64	56.93	56.83	-0.10
C ¹¹	—	—	—	176.00	175.45	-0.55

относятся к π - π^* -переходам ароматического кольца (рис. 1). При добавлении ПК к раствору Тур наблюдаются коротковолновый сдвиг и увеличение интенсивности обеих полос поглощения (ПП). В УФ-спектре Ind присутствуют две ПП π - π^* -переходов ароматической системы — при 212 и 270 нм (рис. 2). При добавлении ПК к раствору Ind происходит bathochromный сдвиг длинноволновой ПП при 270 нм, сопровождающийся гиперхромным эффектом обеих ПП. Такой характер изменения УФ-спектров соответствует протеканию реакции комплексообразования [24].

Факт образования комплексных соединений ПК-Тур и ПК-Ind подтверждается данными ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопии. Анализируя данные табл. 1, можно отметить уменьшение химсдвигов ядер ^{13}C Ind в комплексе ПК-Ind практически для всех сигналов, кроме C³ и C⁹, линии которых значительно смещаются в сторону слабого поля. Незначительные химсдвиги атомов углеродов ароматического фрагмента индольного кольца (C⁴-C⁷) свидетельствуют о неучастии последнего в связывании с ПК. В ИК-спектре

ПК-Ind наиболее значительные изменения зафиксированы для $\nu(\text{C}=\text{O})$ ПК (уменьшение интенсивности и высокочастотный сдвиг на 6 см^{-1} до 1741 см^{-1}) и пиррольного атома азота Ind (уменьшение интенсивности и высокочастотный сдвиг на 9 см^{-1} до 3396 см^{-1}). Кроме того, наблюдается уширение ПП $\nu(\text{OH})$ ПК, а также высокочастотный сдвиг ПП $\nu(\text{C}-\text{O})$ и $\nu(\text{C}-\text{C})$ колебаний пиранозного кольца полисахарида на 6 – 8 см^{-1} .

Опираясь на спектральные данные, структуру комплексного соединения ПК-Ind можно представить следующей схемой:

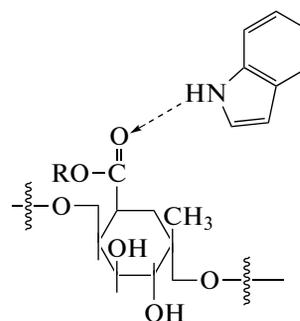


Таблица 2. Термодинамические характеристики и константы устойчивости комплексов

Образец	$T, ^\circ\text{K}$	$b_k \cdot 10^{-3}, \text{ л моль}^{-1}$	$-\Delta H^\circ, \text{ кДж/моль}$	$\Delta S^\circ, \text{ Дж/(моль}\cdot\text{K)}$	$-\Delta G^\circ, \text{ кДж/моль}$
ПК-Phe [20]	273	0.6 ± 0.1	25.7 ± 2.0	-41.6 ± 2.0	13.5 ± 1.0
	297	0.2 ± 0.1			
	313	0.1 ± 0.1			
ПК-Tyr	273	9.2 ± 1.0	24.2 ± 2.0	-11.4 ± 1.0	20.9 ± 2.0
	298	3.6 ± 0.5			
	313	2.3 ± 0.5			
ПК-Ind	273	4.0 ± 0.4	24.8 ± 1.0	-19.5 ± 1.0	19.1 ± 1.0
	298	2.2 ± 0.2			
	313	1.1 ± 0.2			
ПК-Trp [21]	273	7.5 ± 0.2	8.2 ± 1.0	9.5 ± 1.0	21.0 ± 1.0
	298	6.7 ± 0.2			
	313	1.7 ± 0.1			

При смешении ПК с Tyr в спектре ^{13}C ЯМР наибольший сдвиг на 5.77 м.д. в сторону слабого поля наблюдается для сигнала атома углерода C(1) ароматического кольца, непосредственно связанного с гидроксильной группой. Также можно отметить значительный сдвиг сигнала углерода карбоксильной группы C¹¹ на 0.55 м.д. (табл. 1). В ИК-спектре комплекса ПК-Tyr интенсивность ПП $\nu(\text{C}=\text{O})$ ПК и ПП $\nu(\text{C}=\text{O}$ в $\text{COO}^-)$ Tyr резко уменьшается и сдвигается в область больших и меньших длин волн соответственно на 4 и 9 см^{-1} . Также происходит низкочастотный сдвиг ПП $\nu(-\text{OH})$ в области 3600–3000 см^{-1} и высокочастотный сдвиг ПП $\nu(\text{C}-\text{O})$ и $\nu(\text{C}-\text{C})$ пиранозного кольца на 4–8 см^{-1} . Очевидно, формирование комплексов ПК-Tyr протекает через координацию одной молекулы аминокислоты и одного углеводного звена полисахарида с образованием между ними межмолекулярных связей с участием кислородсодержащих функциональных групп основной цепи ПК и карбоксильной и гидроксильной групп Tyr с образованием следующей структуры:

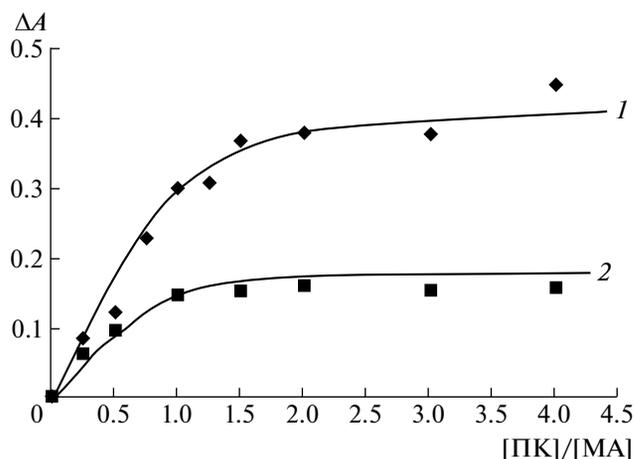
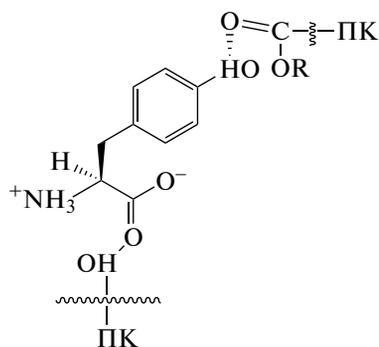


Рис. 3. Кривые насыщения смеси ПК с МА. ПК+Ind (1), ПК+Tyr (2); $C_{\text{ПК}} = 1.0 \times 10^{-4}$ моль/л, $C_{\text{МА}} = 1.0 \times 10^{-4}$ моль/л, 25 $^\circ\text{C}$, $l = 1.0$ см, растворитель – вода.

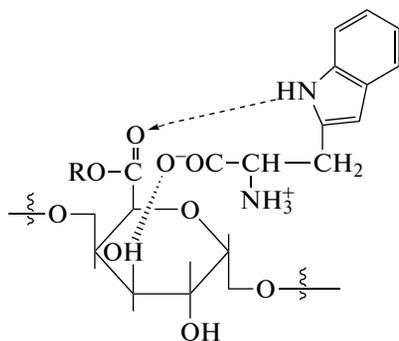
Методом мольных отношений определены состав, константы устойчивости и термодинамические характеристики комплексов (табл. 2). Согласно данным метода мольных отношений, ПК образует с МА комплексы состава 1:1 (рис. 3). Из данных табл. 2 видно, что в зависимости от температуры процесса устойчивость системы ПК-Tyr выше примерно в 1.5–3 раза по сравнению с комплексом ПК-Ind, что может свидетельствовать об основополагающем вкладе индольного фрагмента триптофана в данный параметр. Дополнительная стабилизация комплекса ПК-Tyr достигается за счет образования водородных связей посредством карбоксильной

Таблица 3. Термические свойства образцов

Образец	Степень	$T_1, ^\circ\text{C}$	$T_2, ^\circ\text{C}$	$\Delta m, \%$	T_{max} на ДТГ, $^\circ\text{C}$	$\Delta m_{500}, \%$
ПК	1	60.5	348.7	63.6	230.3	99.9
	2	349.1	493.0	36.3	474.1	
ПК-Ind	1	37.3	142.9	15.1	109.3	96.9
	2	143.2	262.2	35.8	172.0	
	3	263.6	405.7	19.6	226.8	
	4	406.1	491.6	26.5	449.2	
ПК-Trp	1	71.4	261.4	37.7	216.3	79.3
	2	261.1	498.6	41.6	466.2	
ПК-Tyr	1	181.6	272.4	35.8	160.0 239.4	85.2
	2	313.2	498.6	49.4	452.7	
ПК-Phe	1	47.2	208.7	30.3	190.9	75.9
	2	209.4	497.9	45.7	232.0	

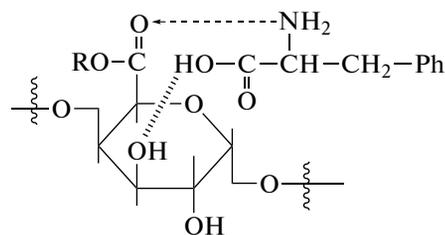
Обозначения: T_1 – температура начала ступени, T_2 – температура конца ступени, Δm – потеря массы, T_{max} – температура, соответствующая максимальной скорости разложения образца, $^\circ\text{C}$.

группы Trp с гидрокси-функциями ПК [21] согласно следующей структуре:



Выявлены следующие особенности влияния строения Tyr на взаимодействие с ПК. Во-первых, присутствие гидроксильной группы в Tyr является благоприятным для связывания с ПК и определяется ее участием в образовании Н-связей с карбонильной функцией ПК, что отражается на большей устойчивости ПК-Tyr по сравнению с ПК-Phe (табл. 2). Во-вторых, можно предположить, что, в отличие от Tyr, фенилаланин

не связывает макромолекулы между собой [20], а взаимодействует с каждым звеном в полимерной цепочке, приводя к структуре вида:



Силы взаимодействия между МА и пектином могут включать гидрофобные силы, ван-дер-ваальсово и электростатическое взаимодействие, водородные связи и т.п. Для выбора действующих сил можно использовать термодинамические параметры реакций связывания [25]. Отрицательные значения как ΔH , так и ΔS в случае всех полимерных комплексов, кроме системы ПК-Trp, показывают, что в связывании полисахарида с МА, помимо электростатических сил, определяющую роль играют силы Ван-дер-Ваальса и водородные связи, причем

процесс является энтальпийно благоприятным (табл. 2). В случае системы ПК-Трп положительное значение ΔS может указывать на определяющий вклад не только электростатических сил и водородных связей, но и гидрофобных сил, причем это связывание является процессом, протекающим под влиянием энтропии (табл. 2). Величина ΔG , рассчитанная по уравнению Вант-Гоффа, имеет отрицательное значение для всех систем, что свидетельствует о самопроизвольном протекании процесса комплексообразования во всем изученном температурном интервале.

Выявление связи термических характеристик комплексов с их строением может быть крайне важным для понимания их стабильности. Процесс термического разложения является многостадийным и для большинства модифицированных пектинов (МП) включает две стадии термической деструкции, кроме ПК-Ind, для которого наблюдается четыре стадии разложения. На первом этапе, до 100 °С, для всех МП происходит обезвоживание, при этом удаляется адсорбционная вода. На втором этапе, в основном, происходят декарбоксилирование и деструкция по гликозидным связям. Как следует из табл. 3, по общей величине потери массы (Δm_{500}) в области температур до 500 °С термическая стабильность комплексов понижается в следующем ряду: ПК-Phe>ПК-Трп>ПК-Тур>ПК-Ind. Полученные результаты показывают, что ПК, модифицированный структурным аналогом Трп – индолом, характеризуется более низкими температурами разложения, т.е. его термическая стабильность существенно ниже, чем комплекса ПК-Трп. Начало термической деструкции ПК-Тур проявляется при более высоких температурах, чем ПК-Phe (табл. 3), вероятно, вследствие присутствия гидроксильной группы в молекуле тирозина, которая стабилизирует пектиновый комплекс. Анализ полученных результатов показывает, что введение МА в полимерную матрицу приводит к заметному повышению термической устойчивости полисахарида и замедлению процесса его разложения в области температур до 500 °С (табл. 3).

Таким образом, доказано образование межмолекулярных комплексов яблочного пектина с Ind и Тур. Были выявлены следующие особенности влияния строения и свойств модификаторов на комплексообразование с ПК. Во-первых,

присутствие индольного фрагмента в молекуле Трп является благоприятным для связывания с ПК и определяется участием атома азота в образовании донорно-акцепторной связи с карбонильной группой полисахарида. Во-вторых, присутствие гидроксильной группы в молекуле Тур способствует стабилизации комплекса с ПК за счет образования Н-связей с карбонильной функцией полисахарида, что отражается на большей устойчивости комплекса ПК-Тур по сравнению с системой ПК-Phe. Выявленные закономерности влияния строения модифицирующих агентов на комплексообразование дают возможность прогнозировать устойчивость комплексов. Результаты исследования могут использоваться при моделировании процессов адресной доставки лекарственных препаратов.

Статья подготовлена в рамках выполнения программы ФНИ государственных академий на 2022–2024 гг.: Госзадание «Развитие фундаментальных основ управления структурой полимеров и кинетикой процесса в каталитической полимеризации, направленной модификации синтетических и биогенных полимеров, и получение полимерных систем для биомедицинских приложений» № 1021062311391-0-1.4.4.

Анализы (измерения и расчеты) выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. George D., Maheswari P.U., Begum K.M.M.S. // Carbohydr. Polym. 2020. V. 236. P. 116101. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116101
2. Wang P., Gao Y., Wang D. et al. // Food Hydrocolloids. 2022. V. 129. P. 107662. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.107662>
3. Wang Y., Han Q., Wang Y. et al. // Colloids and Surfaces A. 2020. V. 597. P. 124763. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124763>
4. Sang W., Tang Z., He M.Y. et al. // Fibers and Polymers. 2015. V. 16. P. 991. DOI: 10.1007/s12221-015-0991-z
5. Fromm J.R., Hileman R.E., Caldwell E.E.O. et al. // Archives of Biochemistry and Biophysics. 1995. V. 323. № 2. P. 279. DOI: 10.1006/abbi.1995.9963
6. Güreş F., Kargl R., Bracic M. et al. // Carbohydr. Polym. 2021. V. 267. P. 118226. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118226>

7. *Bouhadiba A., Belhocine Y., Rahima M. et al.* // J. of Molecular Liquids. 2017. V. 233. P. 358.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2017.03.029>
8. *Sriamornsak P.* // Silpakorn University International Journal. 2003. V. 3. P. 206.
<https://www.researchgate.net/publication/215872059>
9. *Zaitseva O., Khudyakov A., Sergushkina M. et al.* // Fitoterapia. 2020. V. 146. P. 104676.
[doi:10.1016/j.fitote.2020.104676](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104676)
10. *Ciriminna R., Fidalgo A., Scurria A. et al.* // Food Hydrocolloids. 2022. V. 127. P. 107423.
[DOI:10.1016/j.foodhyd.2022.107483](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.107483)
11. *Noreen A., Nazli Z-H., Akram J. et al.* // Intern. J. of Biological Macromolecules. 2017. V. 101. P. 254–272.
[DOI:10.1016/j.ijbiomac.2017.03.029](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.029)
12. *Li D., Li J., Dong H. et al.* // Ibid. 2021. V. 185. P. 49.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.088>
13. *Якубке Х.Д., Ешкайт Х.* Аминокислоты, пептиды, белки. М.: Мир, 1985. 82 с.
14. *Хазова О.А.* Аминокислоты. М.: Предтеча, 2010. 64 с.
15. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984. Т. 2. 405 с.
16. *Millward D.J., Rivers J.P.W.* // Eur. J. Clin. Nutr. 1988. V. 42. P. 367.
17. *Смирнов В.С., Слита А.В., Гаршинина А.В. и др.* // Вопросы вирусологии. 2016. Т. 61. С. 125.
<https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-2-125-131>
18. *Wan Y., Li Y., Yan C. et al.* // European J. of Medicinal Chemistry. 2019. V. 183. P. 111691.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111691>
19. *Cassano R., Trapani A., Di Gioia M.L. et al.* // Intern. J. of Pharmaceutics. 2020. V. 589. P. 119829.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119829>
20. *Мударисова Р.Х., Куковинец О.С., Колесов С.В., Новоселов И.В.* // Журн. физ. химии. 2021. Т. 95. № 9. С. 1379. [*Mudarisova R., Kukovinecs O., Kolesov S.V., Novoselov I.V.* // Rus. J. of Phys. Chem. A. 2021. V. 95. № 9. P. 1835.
[DOI:10.1134/S003602442109017X](https://doi.org/10.1134/S003602442109017X)]
21. *Мударисова Р.Х., Вакульская А.А., Куковинец О.С., Колесов С.В.* // Вестн. БашГУ. 2022. Т. 27. № 1. С.51.
[DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2022.1.9](https://doi.org/10.33184/bulletin-bsu-2022.1.9)
22. *Донченко Л.В.* Технология пектинов и пектинопродуктов М.: ДеЛи, 2000. 256 с.
23. *Булатов М.И., Калинин И.П.* Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986. 432 с.
24. *Эндрюс Л., Кифер Р.* Молекулярные комплексы в органической химии. М.: Мир, 1967. 206 с.
25. *Ross P.D., Subramanian S.* //Biochemistry. 1981. V. 20. № 11. P. 3096.
[doi:10.1021/bi00514a017](https://doi.org/10.1021/bi00514a017)