

ИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ГЕЛЕОБРАЗОВАНИЕ АЛЬГИНАТА В ПРИСУТСТВИИ АЛАНИНГИДРОКСИМАТНЫХ МЕТАЛЛАКРАУНОВ Sr(II), Ca(II) И La(III)

© 2024 г. М. А. Батенькин, Н. Д. Анисимова, М. Ю. Захарина, Г. С. Забродина,
М. А. Каткова, С. А. Чесноков

*Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук
603137, г. Нижний Новгород, ул. Троишнина, 49*

**e-mail: batenkinmax@iomc.ras.ru*

Поступила в редакцию 28.03.2024 г.

После доработки 17.06.2024 г.

Принята к публикации 05.07.2024 г.

Впервые исследована возможность использования водорастворимых гетероядерных металлмакроциклических комплексов Sr(II)–Cu(II), Ca(II)–Cu(II), La(III)–Cu(II) в качестве сшивающих агентов для альгинатных гидрогелей. Экспериментально продемонстрирована возможность ион-индуцированного сшивания альгината катионами металлкраунов. Методом экструзии синтезированы гидрогелевые альгинатные микросферы с применением металлкраунов в качестве сшивающих центров. Установлено, что степень сшивки гидрогелей зависит от природы центрального элемента металлкрауна. По своим сшивающим способностям рассмотренные металлкрауны (MC(M)) располагаются в следующий ряд: MC(La) > MC(Sr) > MC(Ca).

DOI: 10.31857/S2308112024030021, EDN: LXFNZI

ВВЕДЕНИЕ

Гелеобразование биополимеров активно исследуется для получения прочных и не растворимых в воде и в водных растворах полимерных комплексов – гидрогелей [1–5]. Гидрогели на основе биополимеров, благодаря своим уникальным механическим и физико-химическим свойствам, а также высокой биосовместимости и нетоксичности, находят широкое и разнообразное применение в медицине [6–10], биомедицине [10], в пищевой промышленности [11, 12], фармакологии [6], косметике, биотехнологии и биоинженерии [13–15]. Одним из самых универсальных природных материалов, который образует гидрогели, является натриевая соль альгиновой кислоты [16, 17, 18]. Альгинат натрия – это линейный неразветвленный полисахарид, получаемый из морских водорослей, который содержит в составе полимолекулы повторяющиеся звенья 1,4-связанной β-D-маннуриновой кислоты и α-L-гулуриновой кислоты. Он способен быстро формировать обратимые гидрогели в мягких условиях (нейтральный pH и умеренные температуры) [19–21]. Полимерные гидрогели на его основе нетоксичны, биосовместимы, биодеградируемы и обладают мукоадгезионными свойствами, что делает их перспективными для

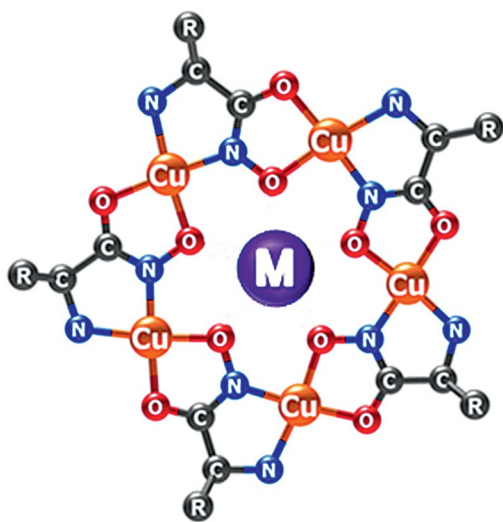
создания гидрогелей биомедицинского применения, в том числе для систем доставки лекарственных веществ с регулируемым высвобождением [7, 22–25]. Необходимо отметить, что альгинат используется для получения микросфер-биоcontainers для клеточного материала, которые должны обладать максимальной стабильностью для сохранения его жизнеспособности и функциональной активности [21].

В основе образования альгинатных гидрогелей лежит ионно-индуцированное взаимодействие карбоксильных групп альгиновой кислоты с положительно заряженными ионами [3]. Молекулы полимера координируются вокруг центра/ядра, роль которого выполняет подходящий по химическим свойствам ион металла, с образованием металл-альгинатного комплекса. Природа и тип сшивающего иона во многом определяет конечные свойства гидрогеля, его характеристики и область применения [26, 27]. Как правило, в качестве сшивающих центров для сборок полимерных гидрогелей используют катионы двухвалентных металлов. Наиболее часто встречающиеся в литературе – катионы Va^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Эти системы достаточно хорошо изучены как с точки зрения механизма гелеобразования и внешних факторов, влияющих на него,

так и конечных свойств геля [19, 28–33]. В случае нахождения микросфер из таких гидрогелей в живом организме сшивающие ионы могут вымываться из геля, что будет приводить к ухудшению его физико-механических свойств, вплоть до полного разрушения. Использование трехвалентных и четырехвалентных металлов Al^{3+} , Fe^{3+} , Sr^{3+} [19, 29] и Ti^{4+} и Zr^{4+} [34] в качестве сшивающих катионов позволяет формировать гидрогели с более высокой по сравнению с двухвалентными металлами степенью сшивки и соответственно стабильностью.

Особый интерес вызывают трехвалентные ионы лантаноидов (Nd, Gd, Ce и Yb), проявляющие высокую координационную способность в ионно-индуцированной сшивке альгината натрия [35–37]. Гибридные полимерные материалы на их основе обладают уникальными флуоресцентными свойствами ионов лантаноидов и характеризуются уникальной механической гибкостью и высокой химической стабильностью [37].

В рамках дальнейшего изучения применения ионов необычного строения несомненный интерес вызывают комплексные соединения, представляющие класс полиядерных аланингидроксиматных металамакроциклических соединений – металакраунов, структурно напоминающих краун-эфир [38–42], которые известны своим широким спектром биологической активности [43, 44]. Особенность их строения – наличие плоского металамакроцикла, состоящего из ионов меди(II) и аланингидроксиматных лигандов, а также координационно связанного центрального иона металла. Ниже приведена молекулярная структура металакраунов: $M = Ca(II)$, $Sr(II)$, $La(III)$.



Такая структура обеспечивает потенциальную возможность для аксиальной координации дополнительных анионов, что может позволить

использовать металакрауны в качестве центров сшивки альгината натрия.

В настоящей работе впервые исследована способность альгината натрия к образованию гидрогелей в присутствии водорастворимых гетероядерных металамакроциклических комплексов $Sr(II)-Cu(II)$, $Ca(II)-Cu(II)$, $La(III)-Cu(II)$ в качестве новых сшивающих агентов. Интерес к таким исследованиям обусловлен возможностью получения нового гибридного полимерного материала с перспективными свойствами за счет биологически активных аланингидроксиматных металакраунов и нетоксичной природы гидрогеля альгината-Na.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы

Натриевая соль альгиновой кислоты из бурых водорослей (альгинат натрия) была приобретена у “Sigma” (A1112, низкая вязкость, $\eta = 4–12$ сП, 1% в H_2O при $25^\circ C$). Аланингидроксиматные металакрауны ($MC(M)$), где $M = Ca(II)$, $Sr(II)$, $La(III)$ были получены ранее по методикам [45, 46].

Формирование $MC(M)$ -альгинатных гидрогелевых микросфер

Гелеобразующие растворы готовили из кристаллических металакраунов и дистиллированной воды (концентрация 50, 25 и 12.5 мг/мл). Альгинат натрия растворяли в дистиллированной воде в концентрации 20 мг/мл. Для формирования гидрогелевых микросфер полученный раствор в объеме 2 мл добавляли капельно через инъекционную иглу (маркировка 21G, скорость подачи 0.023 мл/с) к гелеобразующим растворам объемом 10 мл при непрерывном умеренном перемешивании ($T = 25^\circ C$).

Полученные микросферы выдерживали в гелеобразующем растворе в течение 45 мин в режиме постоянного перемешивания на магнитной мешалке для предотвращения возможного слипания. Для определения количества $MC(M)$ вошедшего в гидрогель в ходе гелеобразования через заданные промежутки времени из гелеобразующего раствора металакрауна отбирали пробы по 0.2 мл, разбавляли дистиллированной водой до объема, равного 3 мл, и определяли концентрацию $MC(M)$ в них спектрофотометрически. Спектр поглощения исходного гелеобразующего раствора снимали до начала экструзии раствора альгината натрия. Первый отбор производили через 30 с после прекращения экструзии, затем брали пятнадцать проб каждые две минуты,

после этого временные интервалы между пробами составляли 5 мин.

Массу вошедшего в гидрогель МС(М) (m_{in}) определяли по убыли концентрации МС(М) в гелеобразующем растворе:

$$m_{in} = (C_0 - C_{end}) \cdot V_0 - \left(\sum_{i=1}^N C_i - N \cdot C_{end} \right) \cdot \Delta V, \quad (1)$$

Здесь C_0 , C_{end} – исходная и конечная концентрации МС(М) в гелеобразующем растворе, C_i – концентрации МС(М) в пробе, $V_0 = 10$ мл – исходный объем гелеобразующего раствора, $\Delta V = 0.2$ мл – объем отбираемых проб, N – количество проб. Стоит отметить, что второе слагаемое в выражении учитывает уменьшение объема гелеобразующего раствора за счет отбора проб для спектрофотометрического анализа.

Считая, что весь альгинат натрия переходит в гидрогель, и пренебрегая изменением его объема, концентрацию вошедшего в гидрогель МС(М) (C_{in}) можно найти из выражения

$$C_{in} = \frac{m_{in}}{V_{Alg}}, \quad (2)$$

где $V_{Alg} = 2$ мл – объем альгината натрия, добавленного в гелеобразующий раствор.

После завершения гелеобразования образовавшийся гидрогель отделяли от гелеобразующих растворов и помещали в 20 мл дистиллированной воды. Концентрацию вышедшего из гидрогеля МС(М) определяли также методом спектрофотометрии. Спектры поглощения регистрировали через определенные промежутки времени в течение 60 мин до постоянного значения оптической плотности раствора. Первый спектр снимали через 30 с после помещения гидрогеля в воду, последующие – через неэквидистантные промежутки времени, которые при этом фиксировались. Массу МС(М) (m_{out}), вышедшего из гидрогеля в ходе промывания, определяли следующим образом:

$$m_{out} = C_{wash} \cdot V_{wash}, \quad (3)$$

где C_{wash} – установившаяся концентрации МС(М) в промывочном растворе, $V_{wash} = 20$ мл – объем промывочного раствора.

Концентрацию участвующего в образовании МС(М)-альгинатного комплекса МС(М) (C_{gel}) вычисляли по формуле

$$C_{gel} = \frac{m_{in} - m_{out}}{V_{Alg}}, \quad (4)$$

Средний диаметр сформировавшихся МС(М)-альгинатных микросфер (МС(М)-Alg) определяли по фотографиям, сделанным с помощью оптического микроскопа МСП-1 (ЛОМО). Для каждого эксперимента выборка микросфер составляла не менее 20 штук.

Все спектрофотометрические исследования проводили на приборе СФ-56 (ЛОМО).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления способности металакраунов индуцировать сшивку альгината натрия по ионному механизму была исследована возможность формирования альгинатных гидрогелевых микросфер в присутствии МС(М) методом экструзии (рис. 1). В этом случае гелеобразование альгината натрия протекает по внешнему механизму [39]. Сначала сшивается полимер, находящийся на периферии капли, с образованием внешней оболочки микросферы. Затем ионы сшивающего агента проникают внутрь альгинатной капли, формируя устойчивую гидрогелевую микросферу. Соответственно, при использовании в качестве сшивающих центров МС(М) процесс гелеобразования альгинатных микросфер должен проходить аналогично. На способность к сшиванию альгината натрия были исследованы три металакрауна, различающиеся природой центрального иона: МС(Ca), МС(Sr), МС(La). Количество металакрауна, вошедшего в гидрогель, определялось по разнице исходной (C_0) и конечной (C_{end}) концентрации МС(М) в гелеобразующем растворе. После завершения процесса гелеобразования получившийся гидрогель помещали в дистиллированную воду. При этом не участвующий в ионно-индуцированном сшивании МС(М) диффундирует в промывочный раствор. Количество последнего определяли по его концентрации в промывочном растворе (C_{wash}). Количество МС(М), связанного с молекулами альгината, вычисляли как разницу вошедшего в гидрогель и вымытого из него МС(М).

Значения максимумов оптической плотности D для металакраунов МС(Ca), МС(Sr) и МС(La) соответствуют длине волн $\lambda = 550, 555$ и 570 нм. На примере МС(Sr) приведены характерные изменения спектров поглощения проб гелеобразующего раствора в ходе желирования альгината (рис. 2а). Видно, что положение максимального значения оптической плотности не смещается, а само значение уменьшается, что свидетельствует о снижении содержания МС(М) в гелеобразующем растворе. При промывании полученных микросфер в дистиллированной воде значение D наоборот увеличивается, что свидетельствует

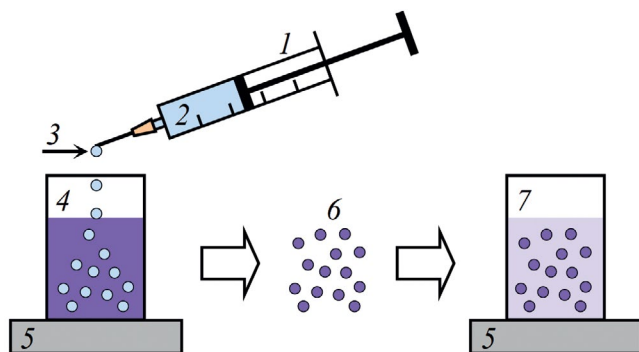


Рис. 1. Схема эксперимента: 1 – шприц, 2 – раствор альгината натрия, 3 – альгинатные микрокапли, 4 – емкость с гелеобразующим раствором МС(М), 5 – магнитная мешалка, 6 – гидрогелевые микрогели, 7 – емкость с промывочным раствором. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

о росте концентрации МС(М) в промывочном растворе (рис. 2б).

Исследование процесса желирования альгинатных капель показало, что в течение первых 10–15 мин концентрация МС(Са) в гелеобразующем растворе уменьшается (рис. 3а, кривая 1), далее её изменения незначительны. При исходной концентрации МС(Са) в гелеобразующем растворе $C_0(\text{МС}(\text{Ca})) = 50$ мг/мл содержание металакрауна уменьшается до постоянного значения $C_{\text{end}}(\text{МС}(\text{Ca})) = 41.3$ мг/мл. При этом образуются не слипающиеся друг с другом гидрогелевые микрогели каплевидной формы со средним диаметром $d = 2.3$ мм (рис. 4а). При помещении готовых микрогелей в дистиллированную воду

молекулы МС(Са), которые не участвуют ионно-индуцированном сшивании альгината, вымываются из гидрогеля в течение 20–30 мин (рис. 3б, кривая 1). После этого концентрация МС(Са) в промывочном растворе стабилизируется и составляет 1.7 мг/мл.

С уменьшением $C_0(\text{МС}(\text{Ca}))$ с 50 до 25 мг/мл времена диффундирования МС(Са) внутрь микрогелей в процессе их желирования и из них при промывании не меняются. Конечная концентрация оставшегося в растворе МС(Са) равна 20.7 мг/мл (рис. 2а, кривая 2), а концентрация МС(Са) в промывочном растворе – 1.2 мг/мл (рис. 2б, кривая 2). Средний диаметр формирующихся микрогелей – 2.5 мм (рис. 4б).

При желировании альгинатных микрогелей в гелеобразующем растворе с $C_0(\text{МС}(\text{Ca})) = 12.5$ мг/мл содержание металакрауна также снижается и достигает значения 10.0 мг/мл (рис. 2а, кривая 3). Однако в этом случае альгинатные капли практически сразу же разрушаются при перемешивании, и образуются бесформенные гелевые сгустки (рис. 4в). По всей видимости, этой концентрации МС(Са) недостаточно для образования прочной стабильной гидрогелевой микрогели. Эксперименты по определению количества вышедшего МС(Са) показали, что концентрация МС(Са) в промывочном растворе сразу достигает максимального значения 9 мг/мл (рис. 3б, кривая 3).

Замена центрального иона в структуре металакрауна с Са(II) на Sr(II) не приводит к существенным изменениям в процессе образования гидрогелевых микрогелей. Изменения концентраций МС(Sr) в гелеобразующих растворах

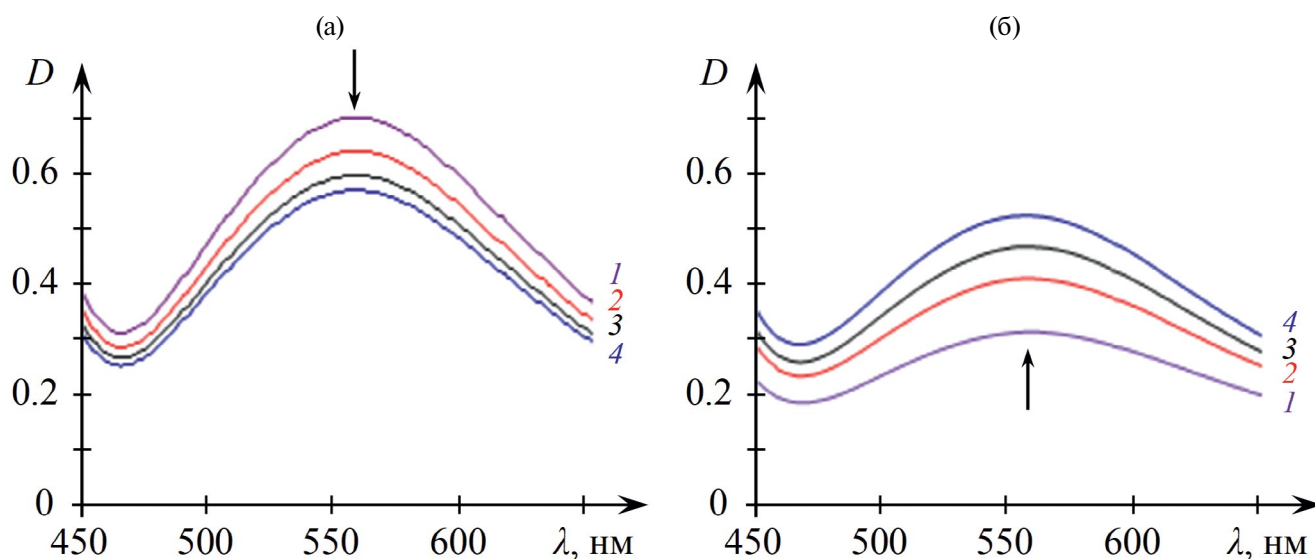


Рис. 2. Изменение спектров поглощения растворов МС(Sr) гелеобразующего (а) и промывочного (б) растворов. Время 0 (1), 0.5 (2), 6 (3) и 20 мин (4) (а); 0.5 (1), 2 (2), 6 (3) и 20 мин (4) (б).

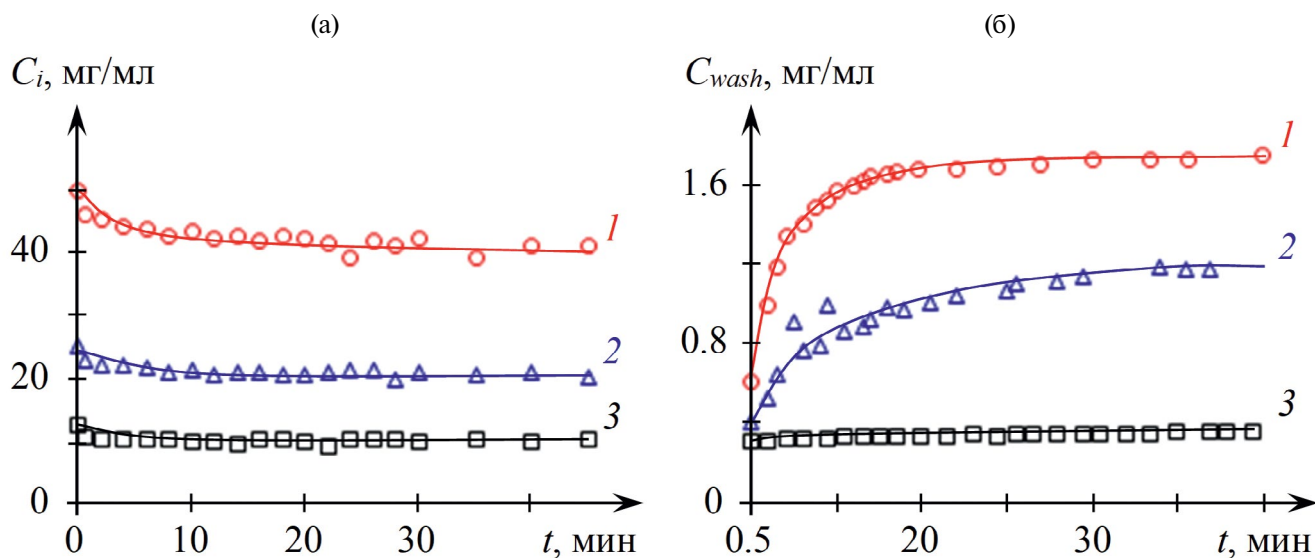


Рис. 3. Изменение концентраций МС(Са) в пробах гелеобразующего раствора (C_i) (а) и в промывочном растворе (C_{wash}) (б). Концентрация МС(Са) в исходных растворах 50 (1), 25 (2) и 12.5 мг/мл (3).

наблюдаются в течение первых 10–15 мин, а затем они не меняются (рис. 5а). При исходных концентрациях C_0 (МС(Sr)) 50 и 25 мг/мл получаются стабильные микросферы со средним диаметром 2.3 и 2.6 мм, соответственно (рис. 6а и 6б). При этом концентрация МС(Sr) в гелеобразующих растворах уменьшается с 50 до 41.8 мг/мл и с 25 до 20.4 мг/мл. После промывания сшитых микросфер в промывочном растворе устанавливаются следующие концентрации МС(Sr): C_{wash} (МС(Sr)) = 1.0 мг/мл при сшивании альгината в растворе с C_0 (МС(Sr)) = 50 мг/мл и C_{wash} (МС(Sr)) = 0.8 мг/мл при C_0 (МС(Sr)) = 25 мг/мл (рис. 5б). С уменьшением концентрации МС(Sr) в гелеобразующем растворе до 12.5 мг/мл в ходе гелеобразования устанавливается концентрация C_{end} (МС(Sr)) = 9.7 мг/мл, при этом, как и в случае использования раствора МС(Са) низкой концентрации, образуются бесформенные гидрогелевые образования (сгустки) (рис. 5в). При помещении последних в промывочный раствор там устанавливается концентрация 10 мг/мл (рис. 5б, кривая 3).

При использовании МС(La) в качестве сшивающего агента наблюдаемые изменения концентрации МС(La) в гелеобразующем растворе имеет ту же тенденцию, как и в случаях с МС(Са) и МС(Sr). Уменьшение концентрации МС(La) происходит в течение первых 10–15 мин (рис. 7), дальнейшие изменения концентрации металакрауна в растворе незначительны. При последовательном уменьшении исходной концентрации МС(La) в гелеобразующем растворе с 50 до 25 и 12.5 мг/мл конечное содержание металакрауна составило 41.8, 17.0 и 5.8 мг/мл, соответственно.

По мере прикапывания альгината натрия в раствор МС(La) наблюдается формирование МС(M)-альгинатных микросфер, однако образующиеся гидрогелевые микросферы неустойчивые, при перемешивании раствора практически сразу же разрушаются для всех использованных концентраций МС(La). В результате образуются гидрогелевые сгустки (рис. 8). Проследить за динамикой вымывания металакрауна из сшитого гидрогеля в случае использования МС(La) нет возможности, так как получающиеся гидрогелевые сгустки осаждаются на дно кюветы очень медленно и преграждают путь лучу анализирующего излучения спектрофотометра. В связи с этим была определена только конечная концентрация металакрауна в промывочном растворе. Она составляла около 28–30 мг/мл для всех исходных концентраций МС(La).

Для наглядного сравнения сшивающей способности металакраунов с различными центральными ионами металла (Са, Sr и La) экспериментальные результаты были сведены в табл. 1. Для каждого случая приведены следующие данные: исходная и конечная концентрации МС(M) в гелеобразующем растворе (C_0 и C_{end}), концентрация МС(M) в гидрогеле до и после промывания в дистиллированной воде (C_{in} и C_{gel}).

Сравнивая МС(Са) и МС(Sr) можно отметить, что при желировании концентрация металакрауна, вошедшего в гидрогель, всегда близка конечной концентрацией МС(M) в гелеобразующих растворах и равновесной концентрации, которая должна устанавливаться при добавлении 2 мл раствора альгината натрия к 10 мл гелеобразующего раствора (т.е. при разбавлении в 1.2 раза). При

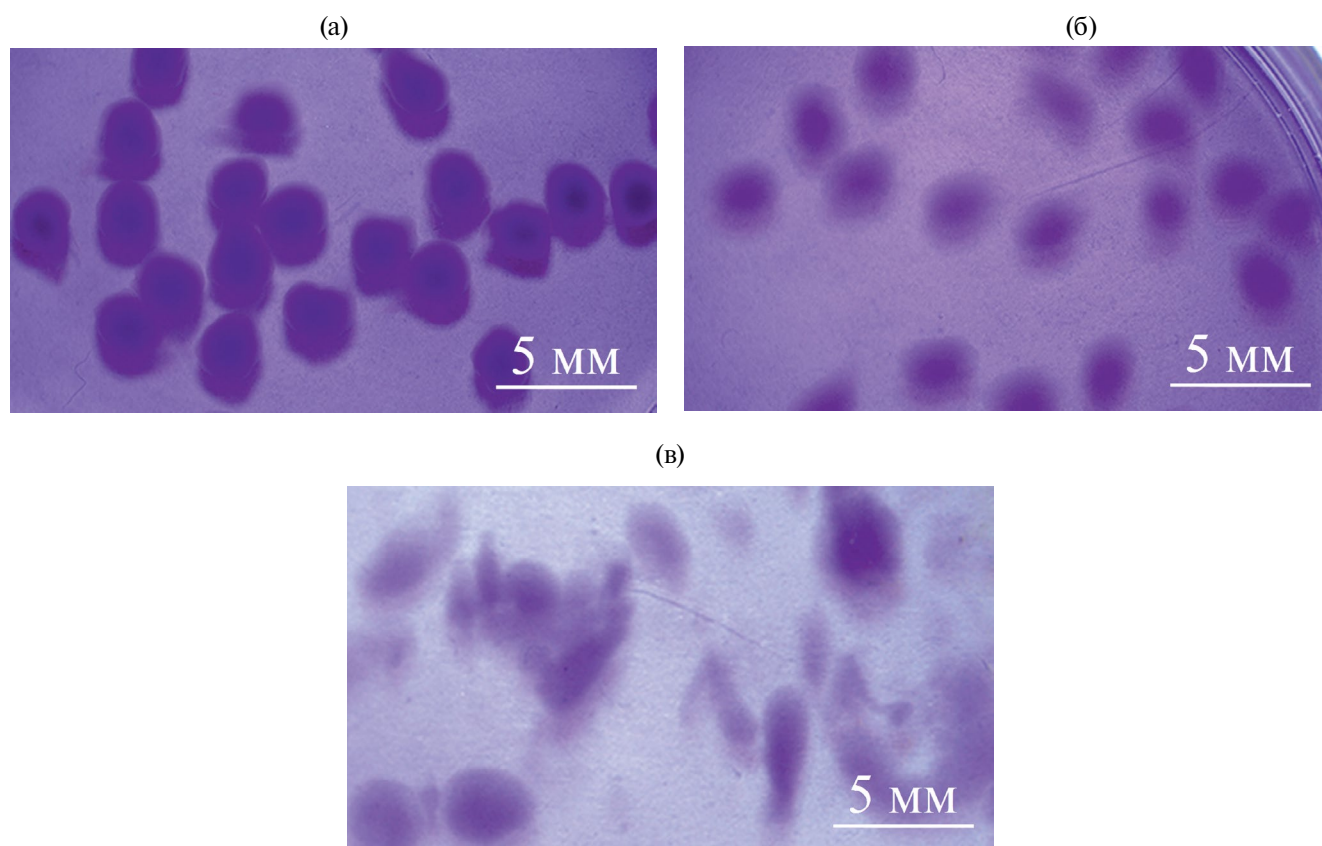


Рис. 4. Альгинатные микросферы, сшитые МС (Са) в гелеобразующих растворах концентрации 50 (а), 25 (б) и 12.5 мг/мл (в).

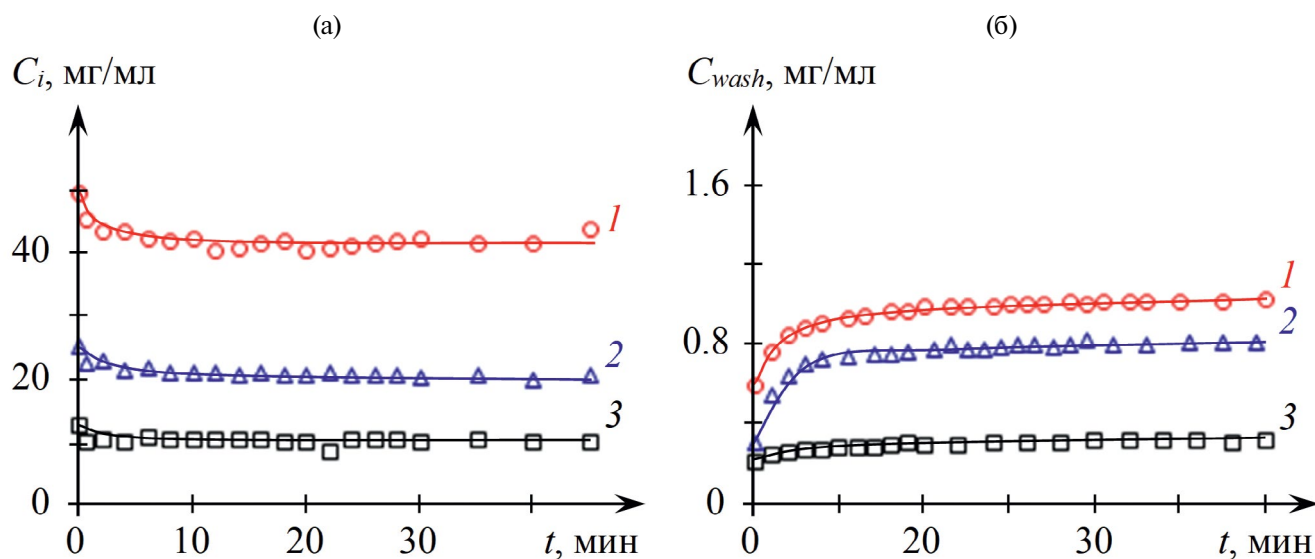


Рис. 5. Изменение концентраций МС(Сг) в пробах гелеобразующего раствора (C_i) (а) и в промывочном растворе (C_{wash}) (б). Концентрация МС(Сг) в исходных растворах 50 (1), 25 (2) и 12.5 мг/мл (3).

этом после промывки получающихся микросфер в дистиллированной воде в гидрогелях на основе МС(Сг) по сравнению с МС(Са) остается больше ионов металлактуна. Соответственно в этих гидрогелях образуется больше стабильных центров сшивки.

В случае использования в качестве гелеобразующего агента МС(Ла) при $C_0(\text{МС}(\text{La})) = 50$ мг/мл в гидрогель входит столько же МС(Ла), что и других рассмотренных МС, т.е. устанавливается равновесная концентрация. При $C_0(\text{МС}(\text{La})) = 25$ мг/мл концентрация МС(Ла), вошедшего

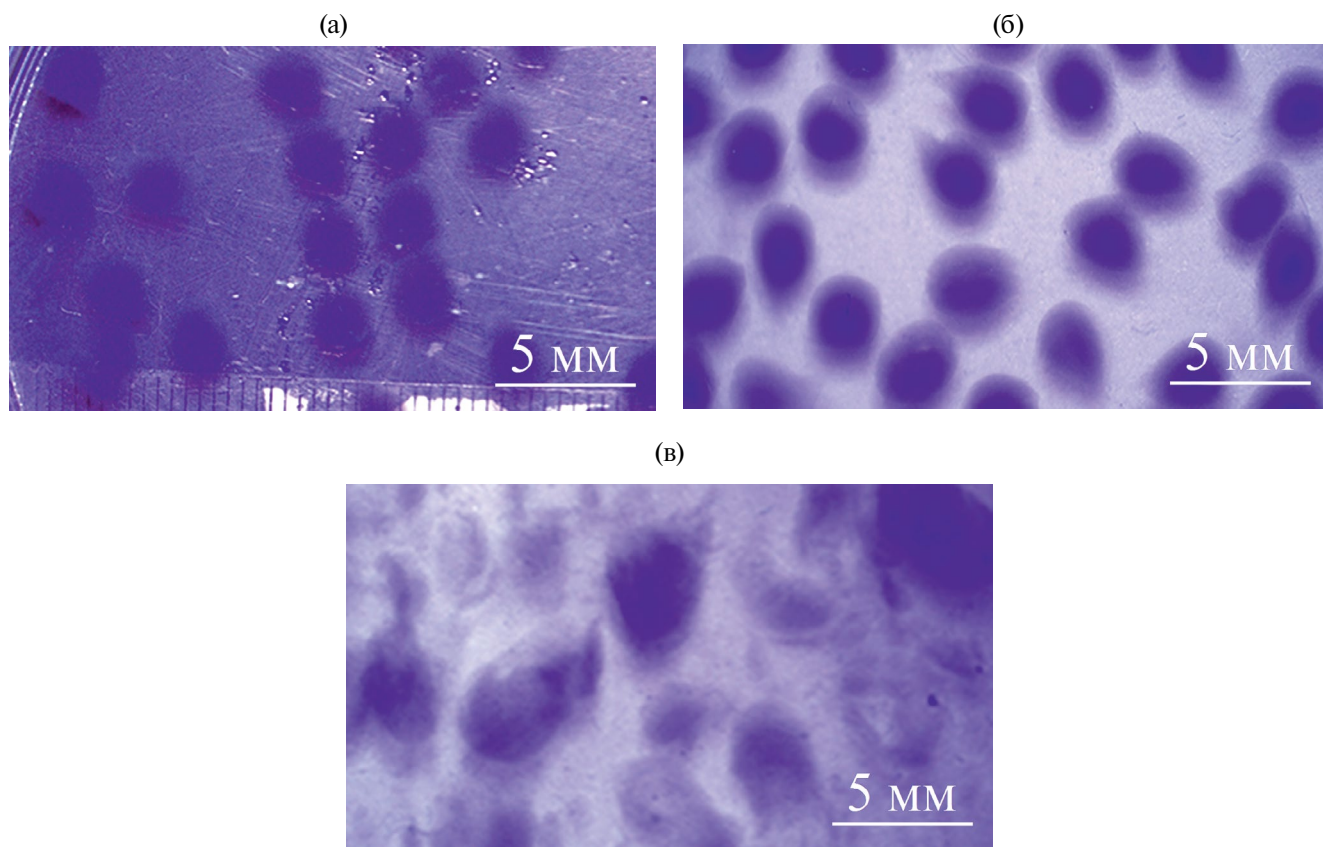


Рис. 6. Альгинатные микросферы, шитые MC(Sr) в гелеобразующих растворах концентрации 50 (а), 25 (б) и 12.5 мг/мл (в).

в гидрогель (C_{in}), превосходит его конечную концентрацию в гелеобразующем растворе в 2 раза ($C_{in}(MC(La)) = 40$ мг/мл, $C_{end}(MC(La)) = 17.0$ мг/мл). А при $C_0(MC(La)) = 12.5$ мг/мл C_{in} больше C_{end} более чем в 5 раз. После промывки таких гидрогелей концентрация MC(La) в них превышает аналогичные величины для гидрогелей, полученных с использованием других металлакранов. Концентрация MC(La) участвующего в гелеобразовании составляет 28–30 мг/мл, причем она практически не зависит от исходной концентрации MC(La) в гелеобразующем растворе. Следовательно, из всех рассмотренных металлакранов MC(La) наиболее эффективно образует MC(M)-альгинатный комплекс, и образующийся при этом гидрогель имеет очень высокую плотность сшивки. Это подтверждает и экспериментально наблюдаемое разрушение микросфер при желировании альгинатных капель в растворе MC(La) (рис. 8). При попадании капель в гелеобразующий раствор, по-видимому, образуется плотная внешняя оболочка, которая замедляет дальнейшую диффузию молекул MC(La) внутрь альгинатной сферы и тем самым препятствует сшивке ядра. Это приводит к разрушению образующихся микросфер даже при их умеренном перемешивании в гелеобразующей среде. При

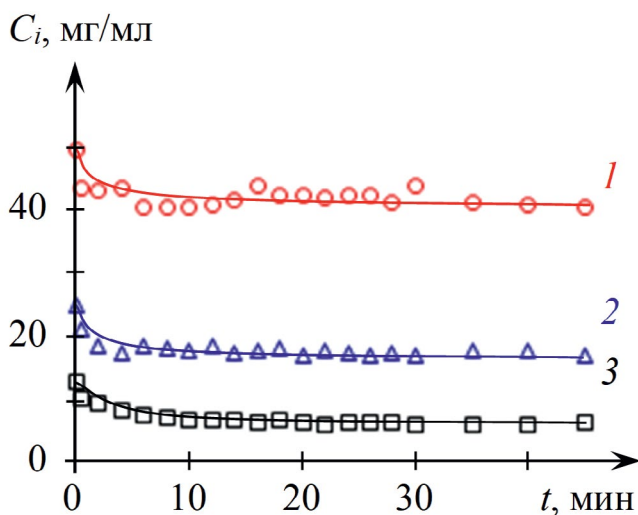


Рис. 7. Изменение концентраций MC(La) в пробах гелеобразующего раствора (C_i). Концентрация MC(La) в исходных растворах 50 (1), 25 (2) и 12.5 мг/мл (3).

механическом разрыве оболочки свободный альгинат натрия выходит из микросферы и, попадая в гелеобразующий раствор, сшивается с образованием гелевых сгустков (рис. 8).

Таблица 1. Концентрация МС(М) в гелеобразующих растворах и гидрогелях

МС	Исходная концентрация МС(М) в гелеобразующем растворе C_0 , мг/мл	Конечная концентрация МС(М) в гелеобразующем растворе C_{end} , мг/мл	Концентрация МС(М), вошедшего в гидрогель C_{in} , мг/мл	Концентрация МС(М), участвующего в гелеобразовании C_{gel} , мг/мл
МС(Ca)	50.0	41.3	44	26
	25.0	20.7	21	10
	12.5	10.0	13	9
МС(Sr)	50.0	41.8	41	30
	25.0	20.4	23	15
	12.5	9.7	14	10
МС(La)	50.0	41.8	41	28
	25.0	17.0	40	30
	12.5	5.8	33	29

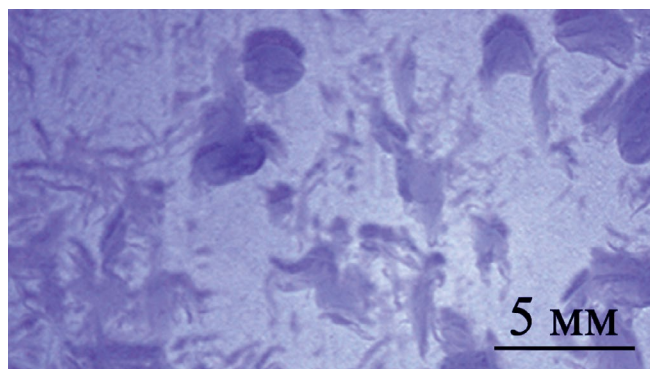


Рис. 8. Альгинатные микросферы, сшитые МС(La) в гелеобразующем растворе концентрации 50 мг/мл.

Таким образом, все три рассмотренных металлакрана способны индуцировать сшивку альгината натрия по ионному механизму и могут использоваться в качестве сшивающих агентов. При помещении альгинатных капель в водные растворы МС(Ca) и МС(Sr) образуются гидрогелевые микросферы, причем МС(Sr) обладает несколько большей сшивающей способностью по сравнению с МС(Ca). При применении МС(La) эффективность сшивки настолько велика, что для получения стабильных гидрогелевых микросфер необходим более тщательный подбор условий их формирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые продемонстрирована возможность ион-индуцированного сшивания молекул альгината натрия водорастворимыми гетероядерными

металламикроциклическими комплексами Sr(II)–Cu(II), Ca(II)–Cu(II), La(III)–Cu(II). Методом экструзии синтезированы гидрогелевые альгинатные микросферы с применением металлакранов в качестве сшивающих агентов. Экспериментально установлено, что по своим способностям к ион-индуцированному сшиванию альгината натрия рассматриваемые металлакраны располагаются в следующий ряд МС(La) > МС(Sr) > МС(Ca). Получено, что при использовании из гелеобразующих растворов на основе МС(Ca) и МС(Sr) формируются гидрогелевые микросферы размером 2.3–2.6 мм, которые устойчивы к внешнему механическому воздействию. При сшивании альгинатных капель в растворе на основе МС(La) образуется плотная внешняя оболочка, которая лимитирует дальнейшую диффузию молекул МС(La) внутри формирующейся гелевой микросферы. Альгинат натрия, находящийся внутри микросферы, остается свободным, т.е. формируется неустойчивая к механическим воздействиям микросфера. В этом случае для получения стабильных гидрогелевых микросфер, вероятно, нужно уменьшать их размер или подбирать более деликатные условия формирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 23-13-00139) (<https://rscf.ru/project/23-13-00139/>).

Исследования проводили с использованием оборудования центра коллективного пользования “Аналитический центр Института металлоорганической химии Российской академии наук”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pavlyuchenko V.N., Ivanchev S.S.* // Polymer Science A. 2009. V. 51. №7. P.743.
2. *Li Y., Rodrigues J., Tomas H.* // Chem. Soc. Rev. 2012. №41. P. 2193.
3. *Grant G.T., Morris E.R., Rees D.A., Smith P.J.C., Thom D.* // Federation Eur. Biochem. Soc. (FEBS) Lett. 1973. V.32 №1. P. 195.
4. *Coviello T., Matricardi P., Marianecchi C., Alhaique F.* // J. Control Release. 2007. V.119. №1. P. 5.
5. *Kuen Yong Lee, Mooney D.J.* // Prog. Polym. Sci. 2012. V. 37. № 1. P. 106.
6. *Giri T. K.* // Nanoarchitectonics for Smart Delivery and Drug Targeting / Ed. by A.M. Holban, A.M. Grumezescu. Oxford: Elsevier, 2016. P. 565.
7. *Gorshkova M.Yu., Volkova I.F., Grigoryan E.S., Valuev L.I.* // Polymer Science B. 2020. V. 62. № 6. P.678.
8. Chitosan Based Biomaterials. Tissue Engineering and Therapeutics. / Ed. by J. Amber. Jennings, Joel. D. Bumgardner. Duxford: Woodhead Publ., 2017. V.2.
9. *Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И., Сигаева Н.Н., Вильданова Р.Р.* // Практич. медицина. 2017. Т.110. № 9. С.131.
10. *Dang J.M., Leong K.W.* // Adv. Drug. Deliver Rev. 2006. V.58. № 4. P. 487.
11. *Benalaya I., Alves G., Lopes J., Silva L.R.* // Int. J. Mol. Sci. 2024. V.25. № 2. P. 31.
12. *Cao Y., Mezzenga R.* // Nat. Food. 2020. V. 1. № 2. P. 106
13. *Mitura S., Sionkowska A., Jaiswal A* // J Mater Sci., Mater Med. 2020. V.31. Art.50.
14. *Kakita H., Kamishima H.* // J. Appl. Phycol. 2009. V.20. № 5. P. 93.
15. Biopolymers, Polysaccharides II: Polysaccharides from Eukaryotes / Ed. by A.Steinbüchel. Weinheim: Wiley, 2002.
16. Alginates: Biology and Applications. Microbiology Monographs. / Ed. by Bernd H. A Rehm. New York: Springer, 2009. V. 13
17. Carbohydrate Biotechnology Protocols / Ed. by C. Bucke. Totowa: Humana Press, 1999.
18. *Cattelan G., Gerbolés A. Guerrero, Foresti R., Pramstaller P.P., Rossini A., Miragoli M., Malvezzi C. Caffarra* // Frontiers Bioeng. Biotechnol. 2020. V.8. P.1.
19. *Cao L., Lu W., Mata A., Nishinari K., Fang Y.* // Carbohydr. Polym. 2020. V.242. P.116389.
20. *Donati I., Holtan S., Mørch Y.A., Borgogna M., Dentini M., Skjåk-Bræk G.* // Biomacromolecules. 2005. V.6. P. 1031.
21. *Len'shina N.A., Konev A.N., Baten'kin A.A., Bardina P.S., Cherkasova E.I., Kashina A.V., Zagainova E.V., Zagainov V.E., Chesnokov S.A.* // Polymer Science B. 2021. V. 63. № 6. P.640.
22. *Rowley JA, Madlambayan G, Mooney DJ.* // Biomaterials. 1999. V.20. № 1. P. 45.
23. *Alsberg E, Anderson KW, Albeiruti A, Franceschi RT, Mooney DJ.* // J. Dent. Res. 2001. V.80. № 11. P.2025.
24. *Grigor'ev D., Musabekov K.V., Musabekov N.K., Kusainova Zh.Zh.* // Polymer Science. A. 2017. V. 59. № 4. P.506.
25. *Шилова С.В., Миргалеев Г.М., Барабанов В.П.* // Polymer Science A. 2022. Т. 64. № 5.
26. *Harper B.A., Barbut S., Lim L.-T., Marcone M.F.* // J. Food Sci. 2014. V. 79. № 4. P. E562.
27. *Urbanova M., Pavelkova M., Czernek J., Kubova K., Vyslouzil J., Pechova A., Molinkova D., Vyslouzil J., Vetchy D., Brus J.* // Biomacromolecules. 2019. V. 20. № 11. P. 4158.
28. *Athas J.C., Nguyen C.P., Kummarbc S., Raghavan S.R.* // Soft Matter. 2018. 14. P. 2735.
29. *Hu Chuhuan, Lu Wei, Mata Analucia, Nishinari Katsuyoshi, Fang Yapeng* // Int. J. Biol. Macromolecules. 2021.177. P. 578.
30. *Xiaoyan He, Leila Abdoli, Hua Li* // Colloids Surf. B. 2018. V.162. P. 220.
31. *Mørch YÄ RR A., Donati Ivan, Strand Berit L., and Skjåk-Bræk Gudmund* // Biomacromolecules. 2006. V.7. P. 1471.
32. *Donati Ivan, Asaro Fioretta, and Paoletti Sergio* // J. Phys. Chem. B. 2009. V.113. P. 12877.
33. *Dodero A., Pianella L., Vicini S., Alloisio M., Ottonelli M., Castellano M.* // Eur. Polym. J. 2019. V. 118. P. 586.
34. *Gotoh Yasuo, Makita Junya, Ohkoshi Yutaka, Nagura Masanobu* // Polym. J. 2000. V. 32. 10. P. 838.
35. *Liu Fengyi, Carlos Luis D., Ferreira Rute A. S., João Rocha, Gaudino Maria Concetta, Robitzer Mike, Quignard Franc,oise* // Biomacromolecules. 2008.V. 9. P.1945.
36. *Qianmin Ma, Qianming Wang* // Carbohydr. Polymers. 2015.V.133. P. 19.
37. *Mezei G., Zaleski C.M., Pecoraro V.L.* // Chem. Rev. 2007. V.107. P. 4933.
38. *Tegoni M., Remelli M.* // Coord. Chem. Rev. 2012. P. 256.
39. *Ostrowska M., Fritsky I.O., Gumienna-Konteccka E., Pavlishchuk A.V.* // Coord. Chem. Rev. 2016. P. 327.

40. Pavlyukh Y., Rentschler E., Elmers H.J., Hubner W., Lefkidis G. // *Phys. Rev. B*. 2018. V.97. P.214408.
41. *Katkova M.A.* // *Russ. J. Coord. Chem.* 2018. V.44. P. 284.
42. *Muravyeva M. S., Zabrodina G. S., Samsonov M. A., Kluev E. A., Khrapichev A. A., Katkova M. A., Mukhina I. V.* // *Polyhedron*. 2016. V.114. P.165.
43. *Katkova M. A., Zabrodina G. S., Baranov E. V., Muravyeva M. S., Kluev E. A., Shavyrin A. S., Zhigulin G. Y., Ketkov S. Y.* // *Appl. Organomet. Chem.* 2018. V.32. № e4389.
44. *Katkova M.A., Zabrodina G.S., Zhigulin G.Yu., Baranov E.V., Trigub M., Terentiev A., Ketkov S.Yu.* // *Dalton Transactions*. 2019. V.10. P.1039.
45. *Katkova M.A., Zabrodina G.S., Rumyantsev R.V., Zhigulin G.Yu., Muravyeva M.S., Shavyrin A.S., Sheven D.G. Ketkov S.Yu.* // *Inorg. Chem.* 2023. V.62. P.3827.
46. *Rumyantsev R.V., Zhigulin G.Yu., Zabrodina G.S., Katkova M.A., Ketkov S.Yu., Fukin G.K.* // *Mendeleev Commun.* 2023. V.33. P.41.