

УДК 664.231:547.458.613

DOI: 10.37816/2713-0789-2022-2-5(7)-64-79

Производные альгиновой кислоты: особенности строения, свойства и перспективы использования в медицине

В. А. Захарова^{*1}, Ю. С. Фидоровская^{**}, Т. С. Хлыстова^{**}, Н. Р. Кильдеева^{*}

** Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина
(Технологии. Дизайн. Искусство), Москва, Россия*

*** ООО «Колетекс», Москва, Россия*

Аннотация

Полисахариды являются практически неисчерпаемым биополимерным сырьем с уникальными свойствами. Альгинаты и альгиновая кислота известны своей способностью к гелеобразованию при мягких условиях рН и температуры, подходящих для использования в качестве стимул-чувствительных матриц-носителей различных биомолекул, а также искусственных матриц живых клеток. Моносахаридные последовательно альгинатов создают замечательные возможности для целенаправленного контроля их свойств, способствуя решению ряда прикладных и фундаментальных задач в области химии полисахаридов. Создание производных альгиновой кислоты, путем модификации пиранозных звеньев уруновых кислот может придавать гепариноподобные антикоагуляционные свойства, контролировать деградируемость, кинетику высвобождения лекарств и гидрофобно-гидрофильные свойства, важные для взаимодействия с поверхностью цитоорганизмов. В настоящем обзоре рассмотрены особенности строения альгинатов, методы получения альгинатных производных и возможности их применения в медицине. Показана безусловную значимость и перспективность применения альгинатов и их производных в различных областях медицины и тканевой инженерии, что указывает на необходимость создания технологий получения новых материалов на их основе.

Ключевые слова

Альгинат, гулуруоновая кислота, индуцированное гелеобразование, сульфатирование.

Строение альгинатов

Альгинаты (общее название альгиновой кислоты и ее солей) — биосовместимые, нетоксичные, неиммуногенные и биоразлагаемые полиэлектролиты [1]. В целом, альгинатовую кислоту можно охарактеризовать как линейный анионный бинарный сополимер, состоящий из двух видов

связанных между собой гликопиранозных остатков: гексуроновой кислоты, а именно блоков маннуруновой кислоты (М), и гулуруновой кислоты (G), расположенных в неправильном порядке с различным соотношением блоков GG, MG и MM (Рисунок 1). Чаще всего блоки представляют собой повторяющиеся остатки М (например MM),

¹ Для переписки

Email: vasilinaqss@gmail.com

или повторяющиеся остатков G (GG, соответственно), а также блоки смешанных остатков M и G (MG) [2].

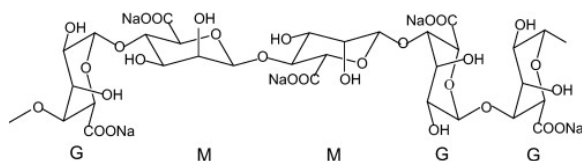


Рисунок 1 — M и G блоки в альгинате натрия [3].

1,4-связи остатка β -D-маннуронопиранозила обеспечивают гибкую линейную конформацию сегментов M-блока, а α -L-гулунопиранозила, за счет α (1 \rightarrow 4) связей, формируются стерические препятствия вокруг карбоксильных групп. По этой причине сегменты блока G обеспечивают складчатые и жесткие структурные конформации, которые отвечают за выраженную жесткость молекулярных цепей.

Источники альгинатов

Альгинаты распространены в природе. В бурых водорослях они образуются как структурный компонент, составляющий до 40% сухого веса [4]. Некоторые бактерии рода *Azotobacter* и *Pseudomonas* также могут синтезировать альгинаты [5]. Несмотря на то, что альгинаты можно получать как из водорослей, так и из бактериальных источников, коммерчески доступные альгинаты в настоящее время получают исключительно из водорослей. Состав сополимера, соотношение M/G, расположение остатков M и G, степень ацетилирования, вязкость, золь/гель переход и молекулярный вес зависят от источника и вида, который производит сополимер. Благодаря обилию водорослей в водоемах, в природе существует большое количество альгинатного материала. Коммерческие альгинаты производятся путем экстракции из биомассы морских макроводорослей таких как *Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum*, *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria digitata*, *Eclonia maxima*, *Laminaria japonica*, *Lessonia nigrescens*,

Durvillea antarctica, *Sargassum sp.* [6]. Например, альгинат из *Laminaria hyperborea* содержит приблизительно 30–56% M и 44–70% G, в данном случае отношение M/G может составлять от 0.43 до 1.28 [7]. Как правило, альгинаты с более высоким содержанием GG более хрупкие и прочные, чем альгинаты с более высоким содержанием MM [8]. Авторы статьи [9] доказали, что альгинаты с высоким содержанием GG обладают лучшей растворимостью в воде, чем альгинаты с высоким содержанием MM. Промышленное производство альгината составляет около 30 миллионов килограмм в год, что составляет менее 10% от биосинтезированного альгинатного материала [10].

Биологические свойства и функции альгинатов

Альгинат-лиазы могут разрушать альгинат путем β -элиминирования гликозидной связи [11]. Они дают различные олигосахариды с ненасыщенной уроновой кислотой на нередуцирующем конце и ненасыщенные мономеры уроновой кислоты. Различные альгинат-лиазы были обнаружены и выделены из водорослей, морских беспозвоночных, морских и некоторых почвенных микроорганизмов. Альгинат-лиазы могут быть охарактеризованы как полиM-, полиG-, и полиMG-специфические лиазы на основе субстратной специфичности. Альгинатные лиазы обладают активностью эндо- или экзо-деградации с соответствующей субстратной специфичностью [12]. Было установлено, что олигосахариды альгината обладают собственной биологической активностью [13]. Они известны своей способностью стимулировать рост эндотелиальных клеток человека и секрецию цитотоксических цитокинов из макрофагов человека [14]. Таким образом, альгинат-лиазы привлекли большое внимание в качестве биокатализаторов для получения функциональных олигосахаридов.

Также альгинатные лиазы сами по себе могут быть использованы в качестве фармацевтических препаратов для усиления уничтожения антибиотиками мукоидных *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе [15].

Биологическая функция альгината как материала заключается в структурообразовании бурых водорослей. Различные физические свойства альгинатов способствуют их разнообразному применению. Они используются в качестве стабилизаторов, эмульгаторов, загустителей и гелеобразователей в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности [16]. Его можно использовать в качестве функционального пищевого ингредиента для снижения веса, так как альгинат не переваривается в желудочно-кишечном тракте человека и не может быть использоваться в качестве источника энергии [17].

Биосовместимость обеспечивает широкое применение альгинатов во многих областях, таких как тканевая инженерия [18–20], доставка лекарств [21–22], контролируемое высвобождение [23–24], иммобилизация микроорганизмов и клеток [25–28].

Гелеобразование

Альгинат способен к образованию физического геля в присутствии катионов. Структура и механические свойства геля зависят не только от ионов, но и от последовательности и состава альгинатной цепи, определяющей его жесткость [29]. Механическая жесткость альгината контролируется содержанием G-блоков, которые также существенно влияют на прочность гелей. Чем меньше гулурановой кислоты, тем большей гибкостью характеризуется альгинат [6]. Кроме того, различия в содержании гулурановой кислоты в цепи приводят к разным механизмам межцепной ассоциации: латеральной ассоциации, запутыванию, когда маннуроновые

остатки являются модераторами эластичности и способствуют объединению альгиновых цепей [30]. Установлено, что именно G-блоки могут участвовать в образовании межмолекулярных связей с некоторыми двухвалентными катионами, такими как Ca^{2+} , и способствуют образованию гидрогеля [31]. Таким образом, длина G-блока, молекулярная масса и соотношение M/G являются важными факторами, которые влияют на физические свойства и определяют способность альгината к образованию гидрогеля [32]. Значение pH растворителя значительно влияет на процесс гелеобразования, поскольку изменение pH изменяет ионную форму остатков уроновой кислоты [33]. Однако на сегодняшний день исследования влияния pH на прочность гелей все еще ограничены. Существует два исследования, связанных с pH раствора в присутствии CaCl_2 , но в них изучено лишь влияние pH на процесс набухания гидрогелей альгината [34–35]. Другие исследования, связанные с pH, сосредоточены на изучении набухания альгинатных гелей при хранении в кислой желудочной и щелочной среде кишечника. Авторами установлено, что в щелочной среде альгинатные гели набухали, так как в щелочной среде карбоксильные группы альгината диссоциируют и отрицательно заряженные карбоксилатные ионы отталкиваются друг от друга, поглощая воду для заполнения пространственных областей внутри сетки геля. Напротив, в кислой среде альгинатные гели сжимаются из-за снижения отталкивания между протонированными карбоксилами, способствуя синерезису [33, 36].

Способность к гелеобразованию при индуцировании ионами Ca^{2+} является одним из наиболее важных функциональных свойств альгината. Механизм данного процесса гелеобразования хорошо известен как модель «яичная коробка» (рисунок 2), который интенсивно изучается в течение

последних пяти десятилетий [37]. В данной модели, предложенной Грантом, Моррисом и другими в 1973 году, пары, состоящие из 21 спиральной цепи упакованы ионами кальция, расположенными между ними [38].

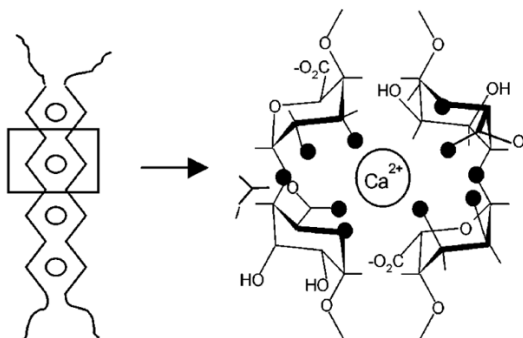


Рисунок 2 — Модель «яичной коробки», представленная для пары гулуонатных цепей. Темные круги представляют собой атомы кислорода, участвующие в координации иона кальция [39].

Механизм H^+ -индуцированного гелеобразования альгината зависит от степени протонирования карбоксильных групп. Считается, что роль катионов в альгинатных гелях заключается в экранировании электростатического отталкивания анионных карбоксильных групп и прямом образовании ионных связей [31]. Гелеобразование альгината, вызванное двухвалентными ионами, демонстрирует разную селективность к G, M и GM блокам. Трехвалентные ионы могут свободно связываться с карбоксильными группами уронатов [40–41]. Альгинат также способен к гелеобразованию с такими катионами как Ba^{2+} , Cu^{2+} , Sr^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} и т.д [42]. Сродство альгината к связыванию с катионом соответствует порядку $Mn < Zn, Ni, Co < Fe < Ca < Sr < Ba < Cd < Cu < Pb$. Двухвалентные катионы Sr^{2+} , Ba^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} и Pb^{2+} относятся к категориям высокотоксичных и среднетоксичных катионов, в то время как соли кальция являются нетоксичными, чем объясняется широта их применения [43].

Увеличению растворимости альгината и снижению вязкости способствует увеличение ионной силы в системе (за исключением желирующих ионов) за счет сокращения молекулярных цепей под воздействием электростатического экранирования. Кроме того, альгинат с недиссоциированными карбоксильными группами не способен к полному диспергированию в любом растворителе, включая воду [44]. Альгиновая кислота известна своей нерастворимостью в водных средах [45]. По мере понижения pH раствора альгинат образует гель [46]. При растворении солей альгината в воде образуется вязкий коллоид, объем которого может увеличиться в 10 раз после поглощения воды. Вязкость раствора, в основном, зависит от степени полимеризации и концентрации. [37].

Получение функционализированных производных альгинатов

Формирование производных путем функционализации доступных гидроксильных и карбоксильных групп позволяет существенным образом влиять на растворимость, гидрофобность, физико-химические и биологические характеристики альгината [3]. Химическая модификация альгината может быть достигнута путем его сульфатирования [47], окисления [48], амидирования [49], этерификации [50] или прививки [51].

Так, например, функциональные аналоги гепарина/гепарансульфата потенциально могут быть получены из сульфатированных альгинатов путем целенаправленной ферментативной эпимеризации и степени сульфатирования. Сульфатированные альгинаты способны связывать и вытеснять циркулирующий фактор роста гепатоцитов HGF с поверхности клеток миеломы подобно гепарину [47]. Сульфатированные альгинаты, как гликозаминогликаны, создают биомиметическую физическую среду для пролиферации и

миграции клеток для формирования внеклеточного матрикса и созревания живых тканей, также способны подавлять прокатаболические и воспалительные реакции в окружающих тканях и в инкапсулированных клетках [52].

Варьируя условия окисления, можно получить окисленный альгинат с одинаковой степенью окисления, но разной молекулярной массой, влияя на его золь-гель состояние. Реакции окисления гидроксильных групп в положениях С-2 и С-3 уроновых единиц альгината натрия проводят с использованием периодата натрия. Окисление альгинатной цепи приводит к снижению жесткости полимера за счет разрыва связи С-2-С3 и одновременного расщепления цепи [48]. Авторами установлено, что количество альдегидных групп, образующихся на окисленном альгинате, увеличивается при повышении концентрации альгината даже при молярном соотношении периодата натрия и повторяющихся единиц альгината. Увеличение концентрации раствора альгината способствует увеличению степени расщепления цепи и уменьшению молекулярной массы окисленного альгината, что может быть связано с увеличением возможности молекулярных столкновений и окисления двух соседних уроновых кислот в цепи [53].

Использование альгината и его производных в медицине

Описанные выше химические и физико-химические характеристики данного биополимера обуславливают такие его биологические свойства, как, например, гемостатические, радиопротекторные, влияние на активацию регенерации тканей, высокую адгезию к раневой поверхности при наличии атравматичности, что позволяет расширить использование альгинатов в медицине и данный полимер как «пролекарство». Возможность изменять

реологию композиции также важно для расширения областей применения [54].

Альгинаты можно применять в медицине самостоятельно — в виде фармацевтического средства или медицинского изделия, а можно в качестве матрицы для введения биологически активных веществ и субстанций лекарств. В этом случае альгинат выполняет функцию транспортера для направленной доставки указанных форм к очагу поражения. Будучи физически иммобилизованными в альгинатном гидрогеле, лекарственные вещества не вступают в химическое взаимодействие с полимером, не меняют своей подлинности. Полимер является защитным коллоидом по отношению к ним. Набухая, альгинат высвобождает иммобилизованную в нем лечебную субстанцию. Кинетика высвобождения определяется не только свойствами субстанции, например, растворимостью, но и свойствами альгината, например, молекулярной массой, что позволяет регулировать скорость и полноту поступления лекарств в организм. Сегодня альгинат и лечебные материалы на его основе применяются в хирургии, ревматологии, кардиологии, инженерии тканей.

В качестве примера применения гидрогеля альгината натрия можно привести его использование при введении непосредственно в полость-мочевой пузырь с целью защиты поврежденных тканей его стенок от реактивной жидкости. Если же к альгинату добавить в качестве модифицирующей добавки полисахарид гиалуронат натрия, то удастся получить сетку полимеров с повышенной биостабильностью [55]. Гиалуронат натрия защищает стенки пузыря от патогенных микроорганизмов за счет сродства к его гликозаминогликановому слою, а альгинат препятствует быстрому вымыванию второго полимера, пролонгирует его действие благодаря адгезии и способствует

эффективному лечению за счет собственной биологической активности.

Известно применение вместе с альгинатом других биополимеров-хитозана, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). При наложении текстильных повязок с альгинатным покрытием, содержащим различные препараты (антисептики, антиоксиданты и др.), хирургам удается успешно лечить раны, ожоги, пролежни. При введении внутримиекардиально в кардиохирургии альгинатного гидрогеля с кордароном больным с тяжелой сердечной недостаточностью наблюдается снижение частоты устойчивых аритмий.

Использование радиопротекторных свойств альгината позволяет успешно применять гели и салфетки на его основе в онкологической практике для предупреждения и лечения лучевых поражений [56]. Свойства альгината как биовосстановителя позволяют при введении в композицию на его основе солей металлов в ионной форме, в частности, азотнокислого серебра, переводить серебро в форму наночастиц, повышая биоцидные свойства композиции при существенном снижении концентрации используемого AgNO_3 [57].

Заключение

Несмотря на большое количество работ, направленных на получение производных альгината, и существующее множество потенциальных путей его модификации, необходимо уделять большее внимание применению производных альгината в различных областях, имеющих перспективы в будущем.

Успешное использование биополимеров, и, в частности, альгинатов в медицине показывает их безусловную значимость и перспективность, необходимость создания технологий получения и использования этого возобновляемого природного полимера, его более широкого применения в

различных областях промышленности и медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1]. Klöck G. et al. Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates. *Biomaterials*, 1997, vol. 18, № 10, pp. 707-713.

DOI: 10.1016/s0142-9612(96)00204-9

[2]. Tong D. et al. Efficient removal of copper ions using a hydrogel bead triggered by the cationic hectorite clay and anionic sodium alginate. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, vol. 26, № 16, pp. 16482–16492.

DOI: 10.1007/s11356-019-04895-8

[3]. Yang J. S., Xie Y. J., He W. Research progress on chemical modification of alginate: A review. *Carbohydrate polymers*, 2011, vol. 84, № 1, pp. 33-39.

DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.11.048

[4]. Matsubara Y. et al. Cloning and sequence analysis of a gene (aly PG) encoding poly (α -L-guluronate) lyase from *Corynebacterium* sp. strain ALY-1. *Journal of bio-science and bioengineering*, 2000, vol. 89, № 2, pp. 199–202.

DOI: 10.1016/s1389-1723(00)88738-1

[5]. Albrecht M. T., Schiller N. L. Alginate lyase (AlgL) activity is required for alginate biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of bacteriology*, 2005, vol. 187, № 11, pp. 3869-3872.

DOI: 10.1128/jb.187.11.3869-3872.2005

[6]. Kim H. S., Lee C. G., Lee E. Y. Alginate lyase: structure, property, and application. *Biotechnology and bioprocess engineering*, 2011, vol. 16, № 5, pp. 843–851.

DOI: 10.1007/s12257-011-0352-8

- [7]. Fertah M. et al. Extraction and characterization of sodium alginate from Moroccan *Laminaria digitata* brown seaweed. *Arabian Journal of Chemistry*, 2017, vol. 10, pp. S3707-S3714.
DOI: 10.1016/j.arabjc.2014.05.003
- [8]. Kuo C. K., Ma P. X. Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1. Structure, gelation rate and mechanical properties. *Biomaterials*, 2001, vol. 22, № 6, pp. 511–521.
DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00201-5
- [9]. Cheng D. et al. Characteristics and applications of alginate lyases: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 164, pp. 1304–1320.
DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.199
- [10]. Phillips G. O., Williams P. A. (ed.). Handbook of hydrocolloids, Elsevier, 2009.
- [11]. Michaud P. et al. Polysaccharide lyases: recent developments as biotechnological tools. *Critical reviews in biotechnology*, 2003, vol. 23, № 4, pp. 233–266.
DOI: 10.1080/07388550390447043
- [12]. Zhu B., Yin H. Alginate lyase: Review of major sources and classification, properties, structure-function analysis and applications. *Bioengineered*, 2015, vol. 6, № 3, pp. 125–131.
DOI: 10.1080/21655979.2015.1030543
- [13]. Courtois J. Oligosaccharides from land plants and algae: production and applications in therapeutics and biotechnology. *Current Opinion in Microbiology*, 2009, vol. 12, № 3, pp. 261–273.
DOI: 10.1016/j.mib.2009.04.007
- [14]. Iwamoto M. et al. Structure–activity relationship of alginate oligosaccharides in the induction of cytokine production from RAW264. 7 cells. *FEBS letters*, 2005, vol. 579, № 20, pp. 4423–4429.
DOI: 10.1016/j.febslet.2005.07.007
- [15]. Alkawash M. A., Soothill J. S., Schiller N. L. Alginate lyase enhances antibiotic killing of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *Apmis*, 2006, vol. 114, № 2, pp. 131–138.
DOI: 10.1111/j.1600-0463.2006.apm_356.x
- [16]. Wong T. Y., Preston L. A., Schiller N. L. Alginate lyase: review of major sources and enzyme characteristics, structure–function analysis, biological roles, and applications. *Annual review of microbiology*, 2000, vol. 54, p. 289.
DOI: 10.1146/annurev.micro.54.1.289
- [17]. Hoad C. et al. Investigation of alginate beads for gastro-intestinal functionality, Part 2: In vivo characterization. *Food Hydrocolloids*, 2009, vol. 23, № 3, pp. 833–839.
DOI: 10.1016/j.foodhyd.2008.04.013
- [18]. Venkatesan J. et al. Alginate composites for bone tissue engineering: A review. *International journal of biological macromolecules*, 2015, vol. 72, pp. 269–281.
DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.07.008
- [19]. Christensen B. E. Alginates as biomaterials in tissue engineering. *Carbohydrate chemistry: chemical and biological approaches*, 2011, vol. 37, pp. 227–258.
DOI: 10.1030/9781849732765-00227
- [20]. Bouhadir K. H. et al. Degradation of partially oxidized alginate and its potential application for tissue engineering. *Biotechnology progress*, 2001, vol. 17, № 5, pp. 945–950.
DOI: 10.1021/bp010070p
- [21]. Hariyadi D. M., Islam N. Current status of alginate in drug delivery. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2020, vol. 2020.
DOI: 10.1155/2020/8886095
- [22]. Jain D., Bar-Shalom D. Alginate drug delivery systems: application in context of pharmaceutical and biomedical research.

- Drug development and industrial pharmacy, 2014, vol. 40, № 12, pp. 1576–1584.
DOI: 10.3109/03639045.2014.917657
- [23]. Liew C. V. et al. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *International journal of pharmaceuticals*, 2006, vol. 309, № 1–2, pp. 25–37. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.10.040
- [24]. Hasnain M. S. et al. Alginate-based bipolymeric-nanobioceramic composite matrices for sustained drug release. *International journal of biological macromolecules*, 2016, vol. 83, pp. 71–77. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.11.044
- [25]. Giese E. C. Mining applications of immobilized microbial cells in an alginate matrix: an overview. *Revista internacional de contaminación Ambiental*, 2020, vol. 36, № 3, pp. 775–787. DOI: 10.20937/rica.53357
- [26]. Szopa D. et al. Encapsulation efficiency and survival of plant growth-promoting microorganisms in an alginate-based matrix—A systematic review and protocol for a practical approach. *Industrial Crops and Products*, 2022, vol. 181, pp. 114846. DOI: 10.1016/j.indcrop.2022.114846
- [27]. Smidsrød O. et al. Alginate as immobilization matrix for cells. *Trends in biotechnology*, 1990, vol. 8, pp. 71–78. DOI: 10.1016/0167-7799(90)90139-o
- [28]. Andersen T., Auk-Emblem P., Dornish M. 3D cell culture in alginate hydrogels. *Microarrays*, 2015, vol. 4, № 2, pp. 133–161. DOI: 10.3390/microarrays4020133
- [29]. Hecht H., Srebnik S. Structural characterization of sodium alginate and calcium alginate. *Biomacromolecules*, 2016, vol. 17, № 6, pp. 2160–2167. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b00378
- [30]. Sanchez-Ballester N. M., Bataille B., Soulairol I. Sodium alginate and alginic acid as pharmaceutical excipients for tablet formulation: Structure-function relationship. *Carbohydrate Polymers*, 2021, vol. 270, pp. 118399. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118399
- [31]. Hu C. et al. Ions-induced gelation of alginate: Mechanisms and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, vol. 177, pp. 578–588. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.086
- [32]. Sahoo D. R., Biswal T. Alginate and its application to tissue engineering. *SN Applied Sciences*, 2021, vol. 3, № 1, pp. 1–19. DOI: 10.1007/s42452-020-04096-w
- [33]. Ramdhan T. et al. Time dependent gelling properties of cuboid alginate gels made by external gelation method: Effects of alginate-CaCl₂ solution ratios and pH. *Food hydrocolloids*, 2019, vol. 90, pp. 232–240. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2018.12.022
- [34]. Puguán J.M. C., Yu X., Kim H. Characterization of structure, physico-chemical properties and diffusion behavior of Ca-Alginate gel beads prepared by different gelation methods. *Journal of colloid and interface science*, 2014, vol. 432, pp. 109–116. DOI: 10.1016/j.jcis.2014.06.048
- [35]. Velings N. M., Mestdagh M. M. Physico-chemical properties of alginate gel beads. *Polymer Gels and Networks*, 1995, vol. 3, № 3, pp. 311–330. DOI: 10.1016/0966-7822(94)00043-7
- [36]. Agarwal T. et al. Calcium alginate-carboxymethyl cellulose beads for colon-targeted drug delivery. *International journal of biological macromolecules*, 2015, vol. 75, pp. 409–417. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.12.052
- [37]. Guo X. et al. Structures, properties and application of alginic acid: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 162, pp. 618–628. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.180
- [38]. Grant G. T. Biological interactions between polysaccharides and divalent

cations: the egg-box model. *Febs Lett*, 1973, vol. 32, pp. 195–198.

DOI: 10.1016/0014-5793(73)80770-7

[39]. Braccini I., Pérez S. Molecular basis of Ca²⁺-induced gelation in alginates and pectins: the egg-box model revisited. *Biomacromolecules*, 2001, vol. 2, № 4, pp. 1089–1096. DOI: 10.1021/bm010008g

[40]. Ching S. H., Bansal N., Bhandari B. Alginate gel particles—A review of production techniques and physical properties. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2017, vol. 57, № 6, pp. 1133–1152.

DOI: 10.1080/10408398.2014.965773

[41]. Costa M. J. et al. Physicochemical properties of alginate-based films: Effect of ionic crosslinking and mannuronic and guluronic acid ratio. *Food hydrocolloids*, 2018, vol. 81, pp. 442–448.

DOI: 10.1016/j.foodhyd.2018.03.014

[42]. Thakur S. et al. Recent progress in sodium alginate based sustainable hydrogels for environmental applications. *Journal of cleaner production*, 2018, vol. 198, pp. 143–159.

DOI: 10.1016/j.jclepro.2018.06.259

[43]. Mallakpour S., Behranvand V., Mallakpour F. Physicochemical inspection and in vitro bioactivity behavior of bio-nanocomposite alginate hydrogels filled by magnesium fluoro-hydroxyapatite. *Polymer Bulletin*, 2021, vol. 78, № 1, pp. 359–375.

DOI: 10.1007/s00289-020-03111-9

[44]. Cattelan G. et al. Alginate formulations: current developments in the race for hydrogel-based cardiac regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, vol. 8, pp. 414.

DOI: 10.3389/fbioe.2020.00414

[45]. Pomogailo A. D., Kestelman V. N., Dzhardimalieva G. I. Monomeric and polymeric carboxylic acids. *Macromolecular Metal Carboxylates and Their Nanocomposites*. Springer,

Berlin, Heidelberg, 2010, pp. 7–25. DOI: 10.1007/978-3-642-10574-6_2

[46]. Draget K. I., Skjåk-Bræk G., Stokke B. T. Similarities and differences between alginic acid gels and ionically cross-linked alginate gels. *Food Hydrocolloids*, 2006, vol. 20, № 2–3, pp. 170–175.

DOI: 10.1016/j.foodhyd.2004.03.009

[47]. Arlov Ø. et al. Heparin-like properties of sulfated alginates with defined sequences and sulfation degrees. *Biomacromolecules*, 2014, vol. 15, № 7, pp. 2744–2750. DOI: 10.1021/bm500602w

[48]. Gomez C. G., Rinaudo M., Villar M. A. Oxidation of sodium alginate and characterization of the oxidized derivatives. *Carbohydrate Polymers*, 2007, vol. 67, № 3, pp. 296–304.

DOI: 10.1016/j.carbpol.2006.05.025

[49]. Huamani-Palomino R. G. et al. Functionalization of an alginate-based material by oxidation and reductive amination. *Polymers*, 2021, vol. 13, № 2, p. 255. DOI: 10.3390/polym13020255

[50]. Adoor S. G. et al. Aluminum-rich zeolite beta incorporated sodium alginate mixed matrix membranes for pervaporation dehydration and esterification of ethanol and acetic acid. *Journal of Membrane Science*, 2008, vol. 318, № 1–2, pp. 233–246.

DOI: 10.1016/j.memsci.2008.02.043

[51]. Wong T. W. Alginate graft copolymers and alginate-co-excipient physical mixture in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, vol. 63, № 12, pp. 1497–1512.

DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01347.x

[52]. Arlov Ø., Skjåk-Bræk G. Sulfated alginates as heparin analogues: a review of chemical and functional properties. *Molecules*, 2017, vol. 22, № 5, pp. 778.

DOI: 10.3390/molecules22050778

[53]. Emami Z. et al. Controlling alginate oxidation conditions for making alginate-gelatin hydrogels. *Carbohydrate polymers*, 2018, vol. 198, pp. 509–517.

DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.080

[54]. Олтаржевская Н. Д., Кричевский Г. Е., Коровина М. А., Гусев И. В. Биополимеры в медицине. Успехи, проблемы, будущее. Лечебные депо-материалы на основе биополимера альгината натрия. Принципы создания и применения. *Биофармацевтический журнал*, 2017, Т. 9, № 2, с. 3–25.

[55]. Олтаржевская Н. Д., Швец В. И., Коровина М. А., Лшпатова И. М., Хлыстова Т. С. Выбор состава биополимерной лечебной депо-композиции для использования в различных областях медицины. *Биотехнология*, 2016, № 1, с. 43–52.

DOI: 10.21519/0234-2758-2016-1-43-52

[56]. Колаева А. В., Гусев И. В., Валуева М. И., Фенин А. А., и др. Разработка технологии стерилизации гидрогелевых лечебных материалов на основе альгината натрия. *Бутлеровские сообщения*, 2014, Т. 38, № 4, с. 73–78.

[57]. Фидоровская Ю. С., Медушева Е. О., Олтаржевская Н. Д., Коровина М. А., Кричевский Г. Е. Особенности технологии получения раневых покрытий с протеолитическим и антимикробным действием. *Известия вузов. Технология текстильной промышленности*, 2021, № 5, с. 137–142.

DOI: 10.47367/0021-3497_2021_5_137

Захарова Василина Александровна — аспирант, преподаватель, кафедра Химии и технологии полимерных материалов и нанокompозитов», Российского государственного университета имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство) (Российская Федерация, 119071, Москва, Малая Калужская ул., д. 1).

Фидоровская Юлия Сергеевна — канд. техн. наук, младший научный сотрудник, НПО «Текстильпрогресс» (Российская Федерация, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 21).

Хлыстова Татьяна Сергеевна — канд. техн. наук, заместитель генерального директора ООО «Колетекс» (Российская Федерация, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 21).

Кильдеева Наталия Рустемовна — д-р хим. наук, профессор, заведующая кафедрой Химии и технологии полимерных материалов и нанокompозитов», Российского государственного университета имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство) (Российская Федерация, 119071, Москва, Малая Калужская ул., д. 1).

Alginic acid derivatives: structural features, properties and prospects for medicine use

V. A. Zakharova^{*,1}, Y. S. Fidorovskaya^{**}, T. S. Khlystova^{**}, N. R. Kildeeva^{*}

^{*} *The Kosygin State University of Russia, Moscow, Russia*

^{**} *LLC «Coletex», Moscow, Russia*

Abstract

Polysaccharides are practically inexhaustible biopolymer raw materials with unique properties. Alginates and alginic acid are known for their ability to gel under mild pH and temperature conditions, suitable for use as stimulus-sensitive carrier matrices for various biomolecules, as well as artificial living cell matrices. The monosaccharide sequences of alginates provide remarkable opportunities for targeted control of their properties, contributing to the solution of a number of applied and fundamental problems in the field of polysaccharide chemistry. The creation of alginic acid derivatives by modifying the pyranose units of uronic acids can impart heparin-like anticoagulant properties, control degradability, drug release kinetics, and hydrophobic-hydrophilic properties important for interaction with the surface of cytoorganisms. This review discusses the structural features of alginates, methods for obtaining alginate derivatives, and the possibility of their use in medicine. The unconditional significance and prospects of using alginates and their derivatives in various fields of medicine and tissue engineering are shown, which indicates the need to create technologies for obtaining new materials based on them.

Keywords

Alginate, guluronic acid, induced gelation, sulfation

REFERENCES

- [1]. Klöck G. et al. Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates. *Biomaterials*, 1997, vol. 18, № 10, pp. 707-713. DOI: 10.1016/s0142-9612(96)00204-9
- [2]. Tong D. et al. Efficient removal of copper ions using a hydrogel bead triggered by the cationic hectorite clay and anionic sodium alginate. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, vol. 26, № 16, pp. 16482–16492. DOI: 10.1007/s11356-019-04895-8
- [3]. Yang J. S., Xie Y. J., He W. Research progress on chemical modification of alginate: A review. *Carbohydrate polymers*, 2011, vol. 84, № 1, pp. 33-39. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.11.048
- [4]. Matsubara Y. et al. Cloning and sequence analysis of a gene (aly PG) encoding poly (α -L-guluronate) lyase from *Corynebacterium* sp. strain ALY-1. *Journal of*

¹ *Corresponding author*

Email: vasilinaqss@gmail.com

bioscience and bioengineering, 2000, vol. 89, № 2, pp. 199–202.

DOI: 10.1016/s1389-1723(00)88738-1

[5]. Albrecht M. T., Schiller N. L. Alginate lyase (AlgL) activity is required for alginate biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of bacteriology*, 2005, vol. 187, № 11, pp. 3869–3872.

DOI: 10.1128/jb.187.11.3869-3872.2005

[6]. Kim H. S., Lee C. G., Lee E. Y. Alginate lyase: structure, property, and application. *Biotechnology and bioprocess engineering*, 2011, vol. 16, № 5, pp. 843–851.

DOI: 10.1007/s12257-011-0352-8

[7]. Fertah M. et al. Extraction and characterization of sodium alginate from Moroccan *Laminaria digitata* brown seaweed. *Arabian Journal of Chemistry*, 2017, vol. 10, pp. S3707–S3714.

DOI: 10.1016/j.arabjc.2014.05.003

[8]. Kuo C. K., Ma P. X. Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1. Structure, gelation rate and mechanical properties. *Biomaterials*, 2001, vol. 22, № 6, pp. 511–521.

DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00201-5

[9]. Cheng D. et al. Characteristics and applications of alginate lyases: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 164, pp. 1304–1320.

DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.199

[10]. Phillips G. O., Williams P. A. (ed.). Handbook of hydrocolloids, Elsevier, 2009.

[11]. Michaud P. et al. Polysaccharide lyases: recent developments as biotechnological tools. *Critical reviews in biotechnology*, 2003, vol. 23, № 4, pp. 233–266.

DOI: 10.1080/07388550390447043

[12]. Zhu B., Yin H. Alginate lyase: Review of major sources and classification, properties, structure-function analysis and

applications. *Bioengineered*, 2015, vol. 6, № 3, pp. 125–131.

DOI: 10.1080/21655979.2015.1030543

[13]. Courtois J. Oligosaccharides from land plants and algae: production and applications in therapeutics and biotechnology. *Current Opinion in Microbiology*, 2009, vol. 12, № 3, pp. 261–273.

DOI: 10.1016/j.mib.2009.04.007

[14]. Iwamoto M. et al. Structure–activity relationship of alginate oligosaccharides in the induction of cytokine production from RAW264. 7 cells. *FEBS letters*, 2005, vol. 579, № 20, pp. 4423–4429.

DOI: 10.1016/j.febslet.2005.07.007

[15]. Alkawash M. A., Soothill J. S., Schiller N. L. Alginate lyase enhances antibiotic killing of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *Apmis*, 2006, vol. 114, № 2, pp. 131–138.

DOI: 10.1111/j.1600-0463.2006.apm_356.x

[16]. Wong T. Y., Preston L. A., Schiller N. L. Alginate lyase: review of major sources and enzyme characteristics, structure–function analysis, biological roles, and applications. *Annual review of microbiology*, 2000, vol. 54, p. 289.

DOI: 10.1146/annurev.micro.54.1.289

[17]. Hoad C. et al. Investigation of alginate beads for gastro-intestinal functionality, Part 2: In vivo characterization. *Food Hydrocolloids*, 2009, vol. 23, № 3, pp. 833–839.

DOI: 10.1016/j.foodhyd.2008.04.013

[18]. Venkatesan J. et al. Alginate composites for bone tissue engineering: A review. *International journal of biological macromolecules*, 2015, vol. 72, pp. 269–281.

DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.07.008

[19]. Christensen B. E. Alginates as biomaterials in tissue engineering. *Carbohydrate chemistry: chemical and biological approaches*, 2011, vol. 37, pp. 227–258.

DOI: 10.1030/9781849732765-00227

- [20]. Bouhadir K. H. et al. Degradation of partially oxidized alginate and its potential application for tissue engineering. *Biotechnology progress*, 2001, vol. 17, № 5, pp. 945–950. DOI: 10.1021/bp010070p
- [21]. Hariyadi D. M., Islam N. Current status of alginate in drug delivery. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2020, vol. 2020. DOI: 10.1155/2020/8886095
- [22]. Jain D., Bar-Shalom D. Alginate drug delivery systems: application in context of pharmaceutical and biomedical research. *Drug development and industrial pharmacy*, 2014, vol. 40, № 12, pp. 1576–1584. DOI: 10.3109/03639045.2014.917657
- [23]. Liew C. V. et al. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *International journal of pharmaceuticals*, 2006, vol. 309, № 1–2, pp. 25–37. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.10.040
- [24]. Hasnain M. S. et al. Alginate-based bipolymeric-nanobioceramic composite matrices for sustained drug release. *International journal of biological macromolecules*, 2016, vol. 83, pp. 71–77. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.11.044
- [25]. Giese E. C. Mining applications of immobilized microbial cells in an alginate matrix: an overview. *Revista internacional de contaminación Ambiental*, 2020, vol. 36, № 3, pp. 775–787. DOI: 10.20937/rica.53357
- [26]. Szopa D. et al. Encapsulation efficiency and survival of plant growth-promoting microorganisms in an alginate-based matrix—A systematic review and protocol for a practical approach. *Industrial Crops and Products*, 2022, vol. 181, pp. 114846. DOI: 10.1016/j.indcrop.2022.114846
- [27]. Smidsrød O. et al. Alginate as immobilization matrix for cells. *Trends in biotechnology*, 1990, vol. 8, pp. 71–78. DOI: 10.1016/0167-7799(90)90139-0
- [28]. Andersen T., Auk-Emblem P., Dornish M. 3D cell culture in alginate hydrogels. *Microarrays*, 2015, vol. 4, № 2, pp. 133–161. DOI: 10.3390/microarrays4020133
- [29]. Hecht H., Srebnik S. Structural characterization of sodium alginate and calcium alginate. *Biomacromolecules*, 2016, vol. 17, № 6, pp. 2160–2167. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b00378
- [30]. Sanchez-Ballester N. M., Bataille B., Soulairol I. Sodium alginate and alginic acid as pharmaceutical excipients for tablet formulation: Structure–function relationship. *Carbohydrate Polymers*, 2021, vol. 270, pp. 118399. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118399
- [31]. Hu C. et al. Ions-induced gelation of alginate: Mechanisms and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, vol. 177, pp. 578–588. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.086
- [32]. Sahoo D. R., Biswal T. Alginate and its application to tissue engineering. *SN Applied Sciences*, 2021, vol. 3, № 1, pp. 1–19. DOI: 10.1007/s42452-020-04096-w
- [33]. Ramdhan T. et al. Time dependent gelling properties of cuboid alginate gels made by external gelation method: Effects of alginate-CaCl₂ solution ratios and pH. *Food hydrocolloids*, 2019, vol. 90, pp. 232–240. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2018.12.022
- [34]. Puguan J.M. C., Yu X., Kim H. Characterization of structure, physico-chemical properties and diffusion behavior of Ca-Alginate gel beads prepared by different gelation methods. *Journal of colloid and interface science*, 2014, vol. 432, pp. 109–116. DOI: 10.1016/j.jcis.2014.06.048

- [35]. Velings N. M., Mestdagh M. M. Physico-chemical properties of alginate gel beads. *Polymer Gels and Networks*, 1995, vol. 3, № 3, pp. 311–330.
DOI: 10.1016/0966-7822(94)00043-7
- [36]. Agarwal T. et al. Calcium alginate-carboxymethyl cellulose beads for colon-targeted drug delivery. *International journal of biological macromolecules*, 2015, vol. 75, pp. 409–417.
DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.12.052
- [37]. Guo X. et al. Structures, properties and application of alginic acid: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 162, pp. 618–628.
DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.180
- [38]. Grant G. T. Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg-box model. *Febs Lett*, 1973, vol. 32, pp. 195–198.
DOI: 10.1016/0014-5793(73)80770-7
- [39]. Braccini I., Pérez S. Molecular basis of Ca²⁺-induced gelation in alginates and pectins: the egg-box model revisited. *Biomacromolecules*, 2001, vol. 2, № 4, pp. 1089–1096.
DOI: 10.1021/bm010008g
- [40]. Ching S. H., Bansal N., Bhandari B. Alginate gel particles—A review of production techniques and physical properties. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2017, vol. 57, № 6, pp. 1133–1152.
DOI: 10.1080/10408398.2014.965773
- [41]. Costa M. J. et al. Physicochemical properties of alginate-based films: Effect of ionic crosslinking and mannuronic and guluronic acid ratio. *Food hydrocolloids*, 2018, vol. 81, pp. 442–448.
DOI: 10.1016/j.foodhyd.2018.03.014
- [42]. Thakur S. et al. Recent progress in sodium alginate based sustainable hydrogels for environmental applications. *Journal of cleaner production*, 2018, vol. 198, pp. 143–159.
DOI: 10.1016/j.jclepro.2018.06.259
- [43]. Mallakpour S., Behranvand V., Mallakpour F. Physicochemical inspection and in vitro bioactivity behavior of bio-nanocomposite alginate hydrogels filled by magnesium fluoro-hydroxyapatite. *Polymer Bulletin*, 2021, vol. 78, № 1, pp. 359–375.
DOI: 10.1007/s00289-020-03111-9
- [44]. Cattelan G. et al. Alginate formulations: current developments in the race for hydrogel-based cardiac regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, vol. 8, pp. 414.
DOI: 10.3389/fbioe.2020.00414
- [45]. Pomogailo A. D., Kestelman V. N., Dzhardimalieva G. I. Monomeric and polymeric carboxylic acids. *Macromolecular Metal Carboxylates and Their Nanocomposites*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010, pp. 7–25.
DOI: 10.1007/978-3-642-10574-6_2
- [46]. Draget K. I., Skjåk-Bræk G., Stokke B. T. Similarities and differences between alginic acid gels and ionically cross-linked alginate gels. *Food Hydrocolloids*, 2006, vol. 20, № 2–3, pp. 170–175.
DOI: 10.1016/j.foodhyd.2004.03.009
- [47]. Arlov Ø. et al. Heparin-like properties of sulfated alginates with defined sequences and sulfation degrees. *Biomacromolecules*, 2014, vol. 15, № 7, pp. 2744–2750.
DOI: 10.1021/bm500602w
- [48]. Gomez C. G., Rinaudo M., Villar M. A. Oxidation of sodium alginate and characterization of the oxidized derivatives. *Carbohydrate Polymers*, 2007, vol. 67, № 3, pp. 296–304.
DOI: 10.1016/j.carbpol.2006.05.025
- [49]. Huamani-Palomino R. G. et al. Functionalization of an alginate-based material by oxidation and reductive amination. *Polymers*, 2021, vol. 13, № 2, p. 255.
DOI: 10.3390/polym13020255
- [50]. Adoor S. G. et al. Aluminum-rich zeolite beta incorporated sodium alginate mixed matrix membranes for pervaporation

dehydration and esterification of ethanol and acetic acid. *Journal of Membrane Science*, 2008, vol. 318, № 1-2, pp. 233–246.

DOI: 10.1016/j.memsci.2008.02.043

[51]. Wong T. W. Alginate graft copolymers and alginate-co-excipient physical mixture in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, vol. 63, № 12, pp. 1497–1512.

DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01347.x

[52]. Arlov Ø., Skjåk-Bræk G. Sulfated alginates as heparin analogues: a review of chemical and functional properties. *Molecules*, 2017, vol. 22, № 5, pp. 778.

DOI: 10.3390/molecules22050778

[53]. Emami Z. et al. Controlling alginate oxidation conditions for making alginate-gelatin hydrogels. *Carbohydrate polymers*, 2018, vol. 198, pp. 509–517.

DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.080

[54]. Oltarzhevskaya N. D., Krichevsky G.E., Korovina M. A., Gusev I. V. Lechebnyye depo-materialy na osnove biopolimera al'ginata natriya. Printsipy sozdaniya i primeneniya. [Biopolymers in healthcare. Success, problems, future. Medical depot-materials on the basis of sodium alginate. Principles of the creation and application] *Biofarmatsevticheskiy zhurnal [Russian Journal of Biopharmaceuticals]*, 2017, vol. 9, № 2, pp. 3–25. (In Russ.)

[55]. Oltarzhevskaya N. D., Shvets V. I., Korovina M. A., Lupatova I. M., Khlystova T. S. Vybor sostava biopolimernoy lechebnoy depo-kompozitsii dlya ispol'zovaniya v razlichnykh oblastyakh meditsiny. [The choice of the composition of the biopolymer therapeutic depot composition for use in various fields of medicine]. *Biotehnologiya [Biotechnology]*, 2016, № 1, pp. 43–52. (In Russ.)

DOI: 10.21519/0234-2758-2016-1-43-52

[56]. Kolaeva A. V., Gusev I. V., Valueva M. I., Fenin A. A., et al. Razrabotka tekhnologii sterilizatsii gidrogelevykh lechebnykh materialov na osnove al'ginata natriya [Development of sterilization technology of hydrogel medical materials based on sodium alginate.] *Butlerovskiye soobshcheniya [Butlerov Communications]*, 2014, vol. 38, № 4, pp. 73–78. (In Russ.)

[57]. Fidorovskaya Yu. S., Medusheva E. O., Oltarzhevskaya N. D., Korovina M. A., Krichevskiy G. E. Osobennosti tekhnologii polucheniya ranevykh pokrytiy s proteoliticheskim i antimikrobnym deystviyem. [Features of the technology for obtaining wound coverings with proteolytic and antimicrobial action] *Izvestiya vuzov. Tekhnologiya tekstil'noy promyshlennosti [Textile Industry Technology. Series: Proceedings of Higher Educational Institutions]*, 2021, № 5, pp. 137–142. (In Russ.)

DOI: 10.47367/0021-3497_2021_5_137

Zakharova V. A. — Postgraduate Student, Department of Chemistry and Technology of Polymeric Materials and Nanocomposites, The Kosygin State University of Russia (Malaya Kaluzhskaya ul. 1, Moscow, 119071 Russian Federation).

Fidorovskaya Y. S. — Cand. Sc. (Eng.), Research Assistant, LLC «SPO Textilprogress» (Pavlovskaya st., 21, Moscow, 115093 Russian Federation).

Khlystova T. S. — Cand. Sc. (Eng.), Deputy General Director of LLC «Coletex» (Pavlovskaya st., 21, Moscow, 115093 Russian Federation).

Kildeeva N. R. — Dr. Sc. (Chem.), Professor, Head of the Department of Chemistry and Technology of Polymeric Materials and Nanocomposites, The Kosygin State University of Russia (Malaya Kaluzhskaya ul. 1, Moscow, 119071 Russian Federation).

Просьба ссылаться на эту статью следующим образом:

Производные альгиновой кислоты: особенности строения, свойства и перспективы использования в медицине / В. А. Захарова, Ю. С. Фидоровская, Т. С. Хлыстова, Н. Р. Кильдеева // Промышленные процессы и технологии. 2022. Т. 2. № 5(7). С. 64 – 79.
DOI: 10.37816/2713-0789-2022-2-5(7)-64-79.

Please cite this article as:

Zakharova V. A., Fidorovskaya Y. S., Khlystova T. S., Kildeeva N. R. Alginic acid derivatives: structural features, properties and prospects for medicine use. Industrial processes and Technologies, 2022, vol. 2. no. 5(7), pp. 64 – 79.
DOI: 10.37816/2713-0789-2022-2-5(7)-64-79