

На правах рукописи

Бадыкова Лилия Абдулхаевна

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРАБИНОГАЛАКТАНА СИБИРСКОЙ
ЛИСТВЕННИЦЫ С 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ,
4-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ И ГИДРАЗИДОМ
ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа-2007

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук
доцент
Борисов Иван Михайлович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Прочухан Юрий Анатольевич

кандидат химических наук
Иванов Сергей Петрович

Ведущая организация: Ивановский государственный
химико-технологический университет

Защита диссертации состоится 9 ноября 2007 года в 14⁰⁰ ч. на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, 71, зал заседаний. E-mail: chemorg@anrb.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат разослан « » 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Ф.А.Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одним из современных и перспективных направлений развития макромолекулярной химии является синтез полимерных лекарственных соединений комплексного действия, которые можно рассматривать как препараты нового поколения с пролонгированным терапевтическим эффектом. В качестве матрицы для иммобилизации лекарственных средств перспективным представляется использование природного полисахарида – арабиногалактана. Высокомолекулярная природа, растворимость в воде, многогранная биологическая активность матрицы арабиногалактана позволяют получить новые препараты, обладающие не только специфическим биологическим действием введенной группы, но еще и иммуномодулирующими, мембранотропными свойствами. Также в качестве полимерных матриц целесообразным представляется использование окисленных фракций арабиногалактана: высокомолекулярной и низкомолекулярной, которые обладают большей физиологической активностью по сравнению с исходным биополимером.

К настоящему времени подробно изучено комплексообразование арабиногалактана с различными металлами и некоторыми лекарственными соединениями. Однако сведения по комплексообразованию этого полисахарида с лекарственными препаратами не являются полными, так как носят, в основном, прикладной характер. В связи с этим актуальной становится проблема исследования взаимодействия арабиногалактана и его окисленных фракций с фармакологически значимыми аминокислотными соединениями, что позволит выявить основные закономерности и специфические особенности данного взаимодействия и изучить биологическую активность полученных соединений

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ИОХ УНЦ РАН по теме: «Дизайн полимеров с заданными молекулярными характеристиками путём каталитической полимеризации диенов и модификации природных полисахаридов» (Гос. рег. № 01.20.0013592) и «Регулирование эффективности действия каталитических иницирующих систем полимеризации непредельных соединений и окислительной модификации гидроксилсодержащих водорастворимых полимеров» (Гос. рег. № 0120.0601542), при поддержке проекта УР.05.01.008 по научной программе Федерального агентства по образованию "Развитие научного потенциала высшей школы" и Государственной научно-технической программы Республики Башкортостан на 2005-2007 годы (контракт 419-Х) и фонда поддержки научных школ (гранты НШ-728.2003.3).

Цель работы. Исследование взаимодействия арабиногалактана и его окисленных фракций с рядом аминокислотных соединений. В соответствии с поставленной целью представлялось целесообразным решить следующие задачи:

- определение состава и констант устойчивости образующихся соединений;
- изучение влияния природы реагирующих компонентов на процесс комплексообразования;
- исследование ряда свойств выделенных продуктов реакции;
- определение биологической активности полимерных комплексов.

Научная новизна. и практическая значимость. Исследовано взаимодействие арабиногалактана и его окисленных фракций с 5-аминосалициловой кислотой, 4-аминосалициловой кислотой и гидразидом изоникотиновой кислоты. Определены состав, константы устойчивости образующихся соединений. Выявлена связь между донорной способностью аминогрупп лекарственных соединений и устойчивостью продуктов реакции. Предложена схема взаимодействия компонентов системы при комплексообразовании с участием карбоксильных групп полимерных матриц и аминогрупп лекарственных соединений. Установлена взаимосвязь между количеством функциональных групп в поли- и олигосахаридах и содержанием лекарственного соединения в продукте реакции. Обнаружена зависимость между молекулярной массой полисахаридов и их физиологической активностью.

Показана высокая противоязвенная активность комплексов арабиногалактана и его окисленных фракций с 5-аминосалициловой кислотой. Комплексы арабиногалактана и его окисленных фракций с 4-аминосалициловой кислотой и гидразидом изоникотиновой кислоты проявляют высокую противотуберкулезную активность. Установлено, что арабиногалактан и его окисленные фракции в составе комплексов усиливают физиологическое действие лекарственных соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены на III Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры – 2004» (Москва, МГУ, 2004); научно-практической конференции, посвященной 95-летию БГУ (Уфа, 2005); Международной конференции «Ломоносов – 2005» (Москва, 2005); V Всероссийском научном семинаре и Молодежной научной школе «Химия и медицина» (Уфа, 2005); Санкт-Петербургской конференции молодых ученых «Современные науки о полимерах» (Санкт-Петербург, 2005); Международной научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2006); Международной конференции «Ломоносов – 2007» (Москва, 2007); XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии, посвященном 100-летию Менделеевских съездов (Москва, 2007).

Публикации. По материалам работы опубликовано 4 статьи и тезисы 8 докладов.

Объем работы. Диссертационная работа изложена на 145 страницах, содержит 14 таблиц, 32 рисунка. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, выводов, списка литературы (159 ссылок) и приложения.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность академику Монакову Ю.Б. и старшему научному сотруднику Мударисовой Р.Х. за помощь при выполнении работы и обсуждении полученных результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Природный полисахарид арабиногалактан (АГ), выделяемый водной экстракцией из древесины сибирской лиственницы является объектом фундаментальных и прикладных исследований, благодаря таким свойствам, как хорошая растворимость в воде и биологическая активность. В результате окисления¹ арабиногалактана получены высокомолекулярная (АГ_{ВМ}) и низкомолекулярная (АГ_{НМ}) фракции, также обладающие биологической активностью. Окисленные фракции и арабиногалактан охарактеризованы содержанием гексоз (реакция с антроновым реактивом), белка (по Лоури), углерода и водорода (по элементному анализу) (табл. 1). Из таблицы видно, что в окисленных фракциях незначительно возрастает доля кислорода, при этом существенно снижается содержание гексоз и отсутствует белок. Содержание уроновых кислот (GluA) в АГ – 4,7 %, в АГ_{ВМ} – 12%, в АГ_{НМ} – 76 % (по Дише).

Таблица 1

Характеристика арабиногалактана и его окисленных высокомолекулярной и низкомолекулярной фракций.

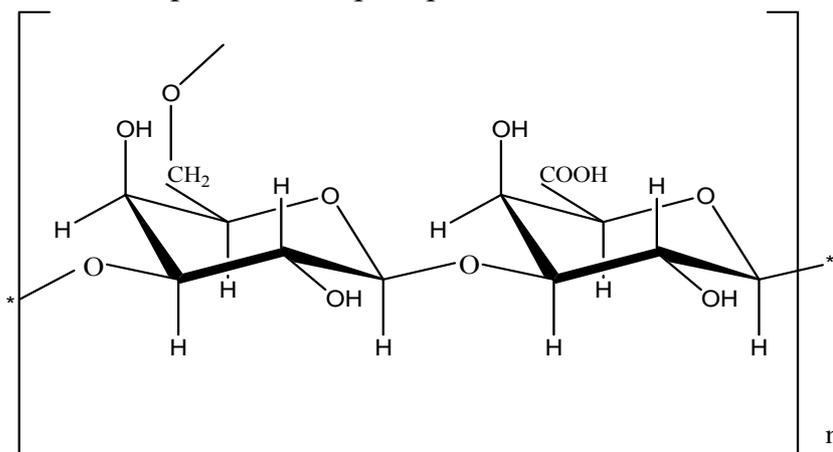
| Вещество | АГ | Фракции окисленного АГ | |
|------------------------|-------|------------------------|-------------------|
| | | высокомолекулярная | низкомолекулярная |
| C _{эксп.} , % | 40.2 | 38.8 | 37.7 |
| H _{эксп.} , % | 7.5 | 7.2 | 6.2 |
| O, % | 52.0 | 54.1 | 56.2 |
| Гексозы, % | 71.8 | 46.3 | 20.0 |
| белок, % | 1.2 | - | |
| ММ | 38500 | 22100 | 4100 |

В окисленных фракциях значительно увеличивается содержание карбоксильных групп. Анализ ¹³C ЯМР спектра высокомолекулярной фракции показывает, что фракция состоит из структурных фрагментов не подверженных окислению моносахаридных звеньев и заметного количества фрагментов, содержащих карбоксильные группы. В ¹³C ЯМР спектрах низкомолекулярной фракции наблюдается снижение, по сравнению с высокомолекулярной фракцией, интенсивностей сигналов атомов моносахаридных остатков, и рост интенсивностей сигналов уроновых кислот.

Таким образом, в окисленных фракциях арабиногалактана присутствует большее количество уроновых кислот, что служит

¹ Широкова Е.Н. Окисление арабиногалактана под действием пероксида водорода и персульфата калия в водной среде // Дисс.канд. хим. наук. –Уфа: Ин-т органической химии Уфимского науч. центра РАН. – 2003. – 140 с.

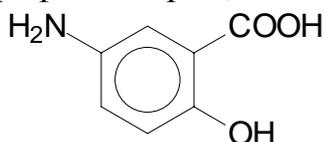
предпосылкой повышения их реакционной способности во взаимодействии с аминоксодержащими препаратами.



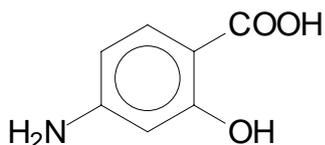
АГ ($P_n=120-130$), АГ_{ВМ} ($P_n=70-80$), АГ_{НМ} ($P_n=12-15$)
 ...Gal(1→3)GluA(1→3) ...

1. Исследование взаимодействия арабиногалактана с лекарственными препаратами

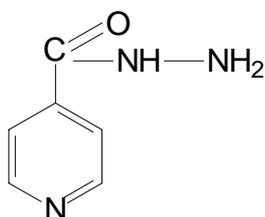
Взаимодействие полимерных матриц с 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК), 4-аминосалициловой кислотой (4-АСК или ПАСК) и гидразидом изоникотиновой кислоты (ГИНК) исследовали, используя методы спектрофотометрии, вискозиметрии и денсиметрии.



5-аминосалициловая кислота



4-аминосалициловая кислота



гидразид изоникотиновой кислоты

1.1. Взаимодействие арабиногалактана и его окисленных фракций с 5-аминосалициловой кислотой

5-АСК, как и салициловая кислота, является относительно слабой кислотой и в водной среде подвергается частичной диссоциации. Константы

диссоциации (K_a) карбоксильной и гидроксильной групп салициловой кислоты соответственно равны $1 \cdot 10^{-3}$ и $1.5 \cdot 10^{-14}$. Видимо, и в 5-АСК эти функциональные группы слабо диссоциируют. Наличие аминогруппы в 5-АСК характеризует ее и как органическое основание, способное акцептировать собственные протоны, образующиеся при диссоциации. Вследствие этого, очевидно, степень диссоциации карбоксильной группы 5-АСК должна возрасти. Поэтому в водных растворах 5-АСК должны содержаться не только молекулы кислоты, но и биполярные ионы ${}^+H_3NC_6H_3(OH)COO^-$. При диссоциации натриевых солей 5-АСК в нейтральной среде дополнительно будут образовываться и ионы $H_2NC_6H_3(OH)COO^-$. В кислой среде будут преобладать ионы ${}^+H_3NC_6H_3(OH)COOH$, а в щелочной – $H_2NC_6H_3(OH)COO^-$.

Изучение электронных спектров 5-АСК показало, что их характер меняется с изменением pH растворов. Спектр 5-АСК при концентрации в водном растворе $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л и pH 3.8-4.9 характеризуется наличием одного максимума поглощения при 300 нм, который можно связать с поглощением ионов ${}^+H_3NC_6H_3(OH)COOH$. При $pH > 5.6$ максимум поглощения 5-АСК сдвигается в область 330 нм.

В кислой среде (pH 3.8-5.3) УФ спектр водных растворов смеси АГ и его окисленных фракций с 5-АСК идентичен спектру 5-АСК ($\lambda = 300$ нм). Это говорит об отсутствии взаимодействия между ними при данных значениях pH. Действительно, в кислой среде диссоциация карбоксильных групп арабиногалактана и его окисленных фракций подавляется, и формирование комплекса (полимер + 5-АСК) не наблюдается. Спектральные изменения в растворах наблюдаются, начиная с $pH > 5.6$, и сопровождаются гипсохромным сдвигом полосы поглощения смеси АГ и 5-АСК до 327 нм, в отличие от 5-АСК, имеющей при тех же pH полосу поглощения 330 нм. Также увеличивается и интенсивность пика. Рост интенсивности сигнала и сдвиг максимума поглощения при взаимодействии полимерных матриц с 5-АСК в области $pH > 5.6$ являются свидетельством протекающей между ними реакции и образования, скорее всего, комплексного соединения. Поэтому взаимодействие биополимеров с 5-АСК изучалось при длине волны 327 нм и pH 7.

Для определения состава образующихся соединений использованы методы изомолярных серий и мольных отношений.

Зависимости для комплексов АГ+5-АСК, АГ_{ВМ}+5-АСК, АГ_{НМ}+5-АСК построенные по измерениям изомолярных растворов, показывают, что состав образующегося комплекса в разбавленном водном растворе близок 1:1.

Подтверждением состава соединений, образующихся в растворе, являются данные метода молярных отношений. Графическая зависимость оптической плотности растворов от концентрации арабиногалактана и 5-АСК также показывает присутствие в растворе комплексов состава 1:1.

Кроме того, состав комплекса арабиногалактана и его окисленных фракций с 5-АСК был определен методами денсиметрии и вискозиметрии. Зависимости кажущегося мольного объема $\Phi_{V(AГ)}$ от концентрации АГ для

бинарных систем (АГ + вода) и трехкомпонентных систем (АГ + вода + 5-АСК) при фиксированной концентрации 5-АСК представлены на рис. 1.

Как видно из этого рисунка, способность АГ к комплексообразованию с 5-АСК отражается на объемных свойствах растворов. Так, зависимость кажущегося молярного объема арабиногалактана от его концентрации при фиксированном содержании 5-АСК имеет максимум, соответствующий отношению АГ:5-АСК=1:1. Для водных растворов АГ экстремумы не обнаружены.

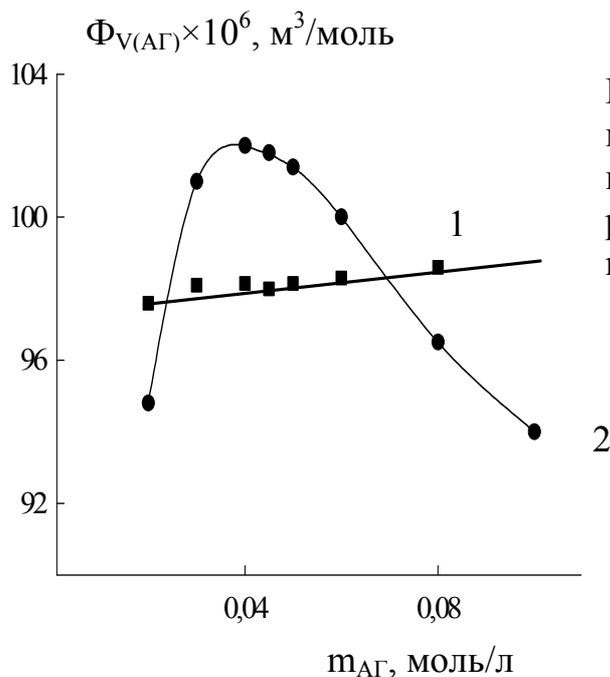


Рис.1. Зависимость кажущегося молярного объема АГ от его концентрации в воде (1) и водном растворе 5-АСК (2) при 25°C, $m_{5-АСК}=0.04$ моль/л.

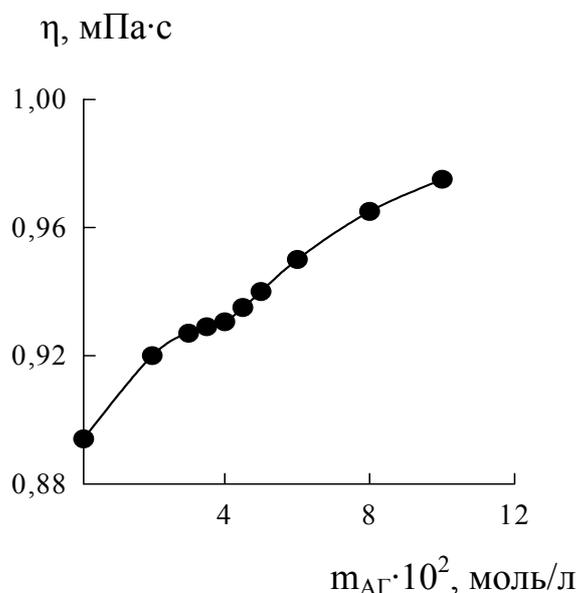


Рис.2. Зависимость динамической вязкости раствора АГ от его концентрации в водном растворе 5-АСК при 25°C, $m_{5-АСК}=0.04$ моль/л.

Зависимость динамической вязкости растворов 5-АСК от концентрации полисахарида для системы (АГ + вода + 5-АСК) имеет сложный характер с явно выраженной точкой перегиба при соотношении АГ:5-АСК=1:1 (рис. 2).

Однако, наиболее информативными являются зависимости первой производной вязкости растворов от их состава. С этой целью зависимость $\eta=f(m_{AG})$ для системы (АГ + вода + 5-АСК) была описана полиномом третьей степени. На рисунке 3. представлена зависимость $d\eta/dm_{AG}=f(m_{AG})$ для этой системы.

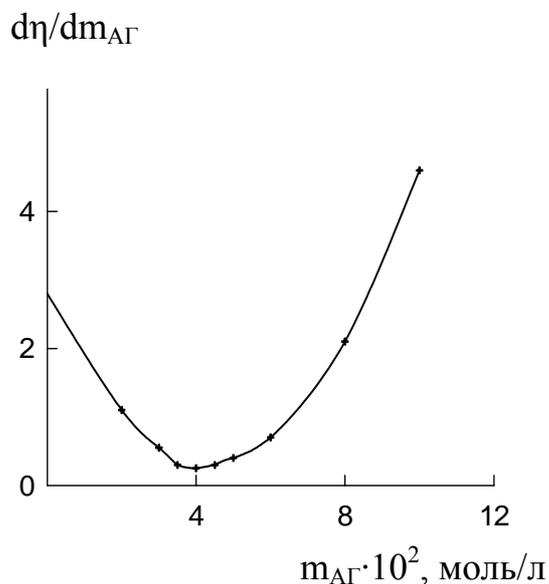


Рис. 3. Зависимость первой производной вязкости от концентрации АГ в водном растворе 5-АСК при 25°C, $m_{5-АСК}=0.04$ моль/л

Как видно из рисунка 3, скорость изменения вязкости растворов проходит через минимум при концентрации АГ, соответствующей стехиометрическому составу комплекса, 1:1.

Таким образом, денсиметрические, вискозиметрические и спектральные исследования показывают, что арабиногалактан и его окисленные фракции образуют стабильный комплекс с 5-АСК в разбавленном водном растворе состава 1:1.

Формирование комплексов полисахаридов с 5-АСК подтверждают данные ЯМР спектроскопии. В спектре ^1H ЯМР, зарегистрированного при смешении АГ ($\text{АГ}_{\text{ВМ}}$, $\text{АГ}_{\text{НМ}}$) и 5-АСК, сигналы протонов ароматических колец сильно уширяются и сдвигаются в слабое поле (рис.4). В то же время в спектре ^1H ЯМР происходит и трансформация некоторых сигналов. Сигнал протонов при С(6), вместо дублета (7.35 м.д.) выходит в виде уширенного синглета (7.40 м.д.). Также изменяется сигнал протонов при С(4) (7.02 м.д.), вместо дублета дублетов он выходит в виде синглета при 7.16 м.д. Таким образом, в ЯМР спектрах изменяются сигналы двух протонов, находящихся в *орто*-положении к аминогруппе. Причем, чем выше концентрация карбоксильных групп в полисахариде, тем большее наблюдается уширение и смещение сигналов протонов в слабое поле. Эти изменения свидетельствуют о том, что взаимодействие АГ и его окисленных фракций протекает с участием аминогруппы 5-АСК.

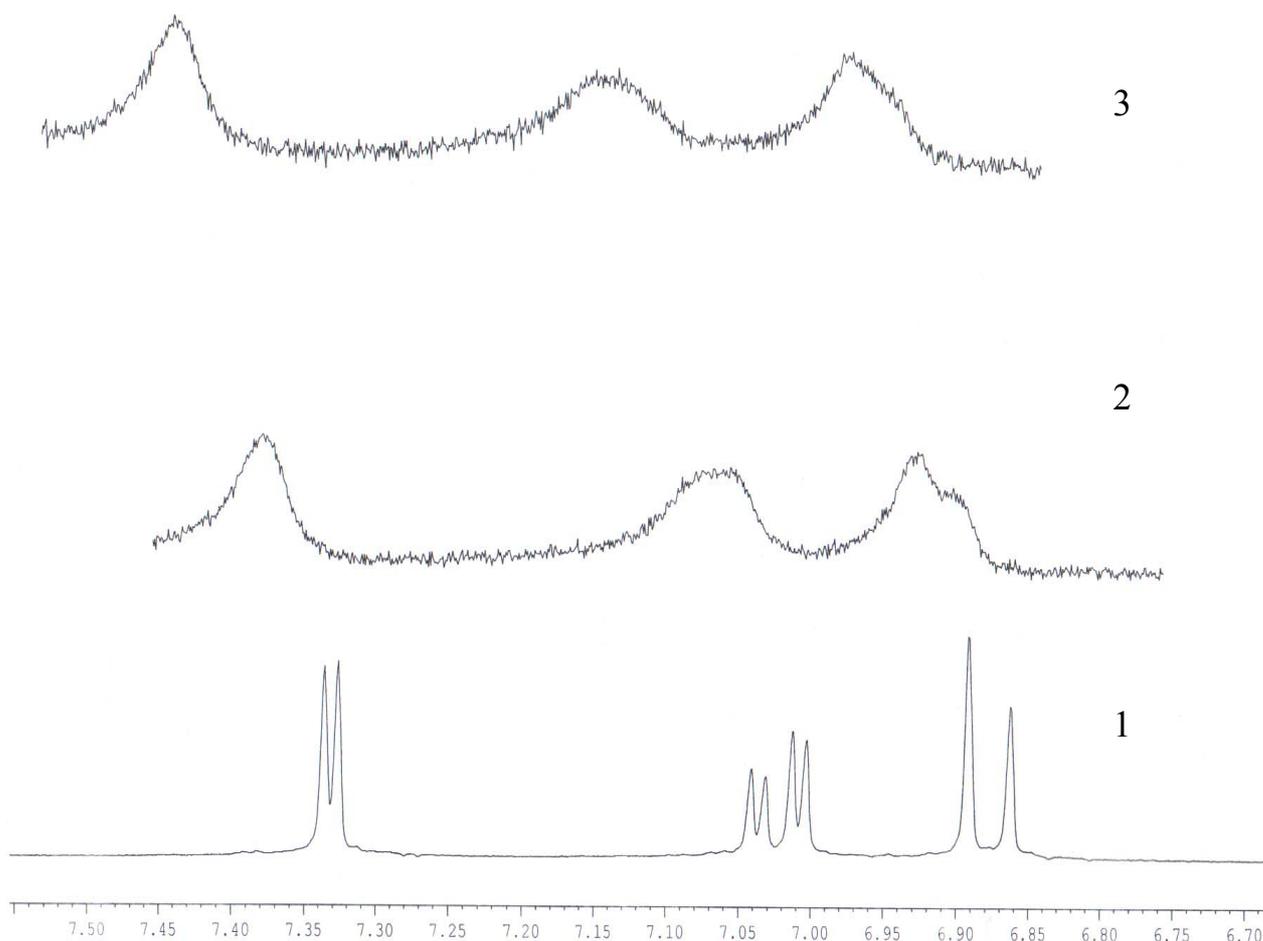


Рис. 4. Спектры ^1H ЯМР растворов 5-АСК (1), смеси АГ и 5-АСК (2), смеси АГ_{НМ} и 5-АСК (3). D_2O , $C = 5.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

С целью выяснения природы функциональной группы полимерной матрицы, участвующей во взаимодействии с аминоксодержащими соединениями, были проделаны модельные опыты. В качестве моделей были взяты галактоза и глюкуроновая кислота. Результаты спектральных исследований показали, что только глюкуроновая кислота, имеющая карбоксильные группы, взаимодействует с лекарственными препаратами. И поэтому можно полагать, что комплексообразование арабиногалактана и его окисленных фракций с лекарственными соединениями протекает в основном по карбоксильным группам полисахаридов.

При взаимодействии арабиногалактана и его окисленных фракций с 5-АСК в спектре ^{13}C ЯМР наблюдается сдвиг сигналов атомов углерода С(4), С(5) и С(6) (рис.5). Причем наиболее сильный сдвиг в слабое поле на 0.5 м.д. наблюдается у сигнала атома С(5), находящегося в *ipso*-положении к аминогруппе.

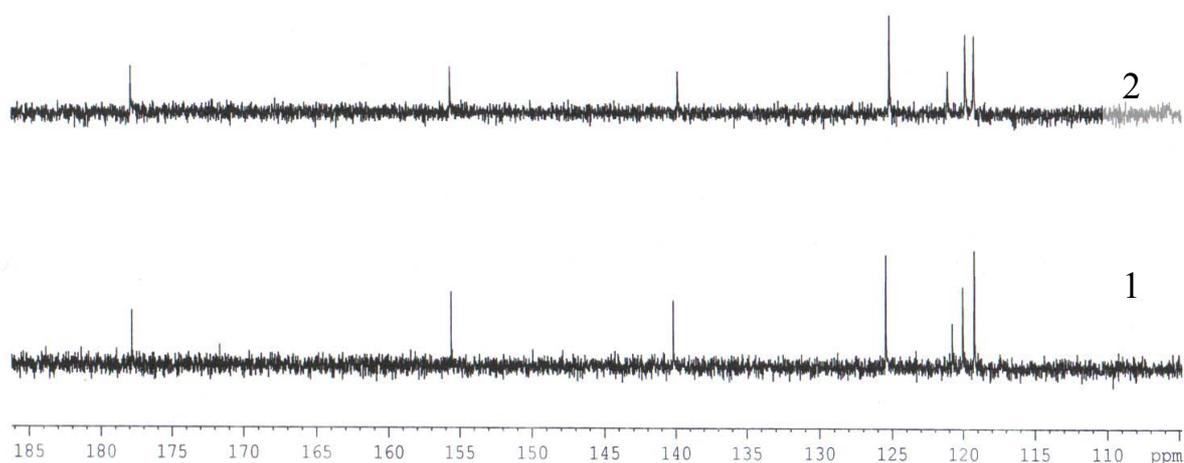


Рис. 5. Спектры ^{13}C ЯМР растворов 5-АСК (1), и смеси АГ и 5-АСК (2). D_2O , $C = 5.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

Таким образом, величины химических сдвигов протонов, находящихся в *орто*-положении к аминогруппе, в спектрах ^1H ЯМР, а также величины химических сдвигов соответствующих углеродных атомов в спектрах ^{13}C ЯМР данных комплексных соединений определяют функциональные группы этих соединений, участвующих во взаимодействии. При комплексообразовании АГ и его окисленных фракций с 5-АСК могут происходить следующие процессы: во-первых, взаимодействие аминогруппы 5-АСК и карбоксильной группы полимерной матрицы; во-вторых, возникновение водородной связи, которая дополнительно стабилизирует образующиеся комплексы.

1.2. Взаимодействие арабиногалактана и его окисленных фракций с 4-аминосалициловой кислотой

Динамику формирования комплексов арабиногалактана и его окисленных фракций с 4-АСК проследили, используя метод электронной спектроскопии. 4-АСК обладает характеристическим спектром, имеющим две полосы поглощения (266 и 296 нм). Спектры растворов 4-АСК, не содержащие АГ, показали, что при увеличении pH происходит гипсохромный сдвиг этих полос (табл. 3).

Таблица 3

Зависимость положения полос поглощения 4-АСК от pH среды.

$$[4\text{-АСК}] = 1 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$$

| pH растворов 4-АСК | A_1 , нм | A_2 , нм |
|--------------------|------------|------------|
| 3.5 | 270 | 300 |
| 5.0 | 268 | 298 |
| 6.5 | 268 | 298 |
| 7.3 | 266 | 296 |
| 7.9 | 266 | 296 |

При добавлении АГ или его окисленных фракций в спектрах растворов наблюдаются изменения: интенсивности пиков поглощения 4-АСК заметно возрастают, а максимумы поглощения до 262 и 294 нм сдвигаются в коротковолновую область. Увеличение интенсивности и сдвиг максимумов поглощения при данном взаимодействии вызвано, скорее всего, образованием комплексного соединения.

Состав комплексов изучали в растворах с рН 7 и при длине волны 262 нм. Для определения состава использованы методы изомолярных серий и мольных отношений. Характерные кривые, построенные по измерениям изомолярных растворов и данные метода молярных отношений, указывают на образование комплексов (в разбавленном водном растворе), состава 1:1.

В спектре ^1H ЯМР, зарегистрированного при смешении АГ и 4-АСК, сигналы протонов при С(5) и С(6) уширяются и трансформируются. Сигнал протонов при С(3), вместо дублета дублетов (6.42 м.д., 1.57 Гц и 6.44 м.д., 1.58 Гц) он обнаруживается в виде дублета (6.43 м.д., 8.43 Гц). При этом интенсивности всех сигналов уменьшаются.

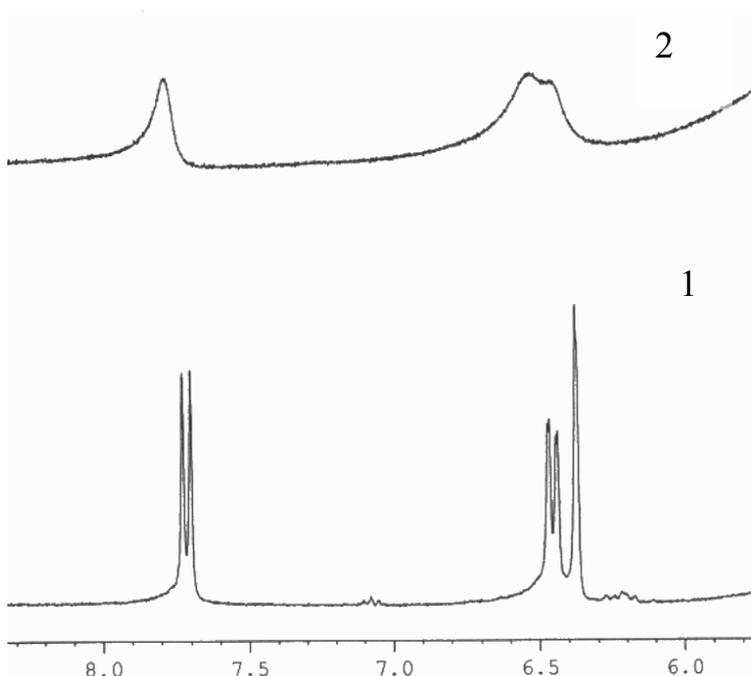


Рис. 6. Спектры ^1H ЯМР растворов 4-АСК (1), и смеси АГ_{НМ} и 4-АСК. D₂O, C=5.5·10⁻² моль/л, 25°С.

При взаимодействии АГ_{НМ} с 4-АСК наблюдаются дальнейшие изменения в спектрах (рис. 6). Сигнал протонов при С(6) вместо дублета (7.7 м.д., 8.3 Гц) выходит в виде уширенного синглета (7.75 м.д.). Сигналы протонов при С(3) (6.45 м.д., 8.43 Гц) и С(5) (6.38 м.д.), находящиеся в *орто*-положении к аминогруппе, трансформируются в сглаженный дублет (6.5 м.д., 12.37 Гц) и сдвигаются в слабое поле на 0.2-0.3 м.д. Из сопоставления зарегистрированных спектров видно, что наиболее сильные сдвиги и изменения в спектрах наблюдаются при взаимодействии 4-АСК с окисленной низкомолекулярной фракцией АГ, имеющей наибольшее количество карбоксильных групп. Изменения сигналов протонов при С(3) и С(5) указывают также на участие аминогруппы 4-АСК во взаимодействии с биополимерами.

На рис.7 представлен спектр ^{13}C ЯМР 4-АСК. При взаимодействии арабиногалактана и 4-АСК в спектре наблюдается сдвиг сигналов атома С(2) на 0.2 м.д. и сдвиг сигнала атома углерода С(4) на 0.1 м.д. (рис.8).

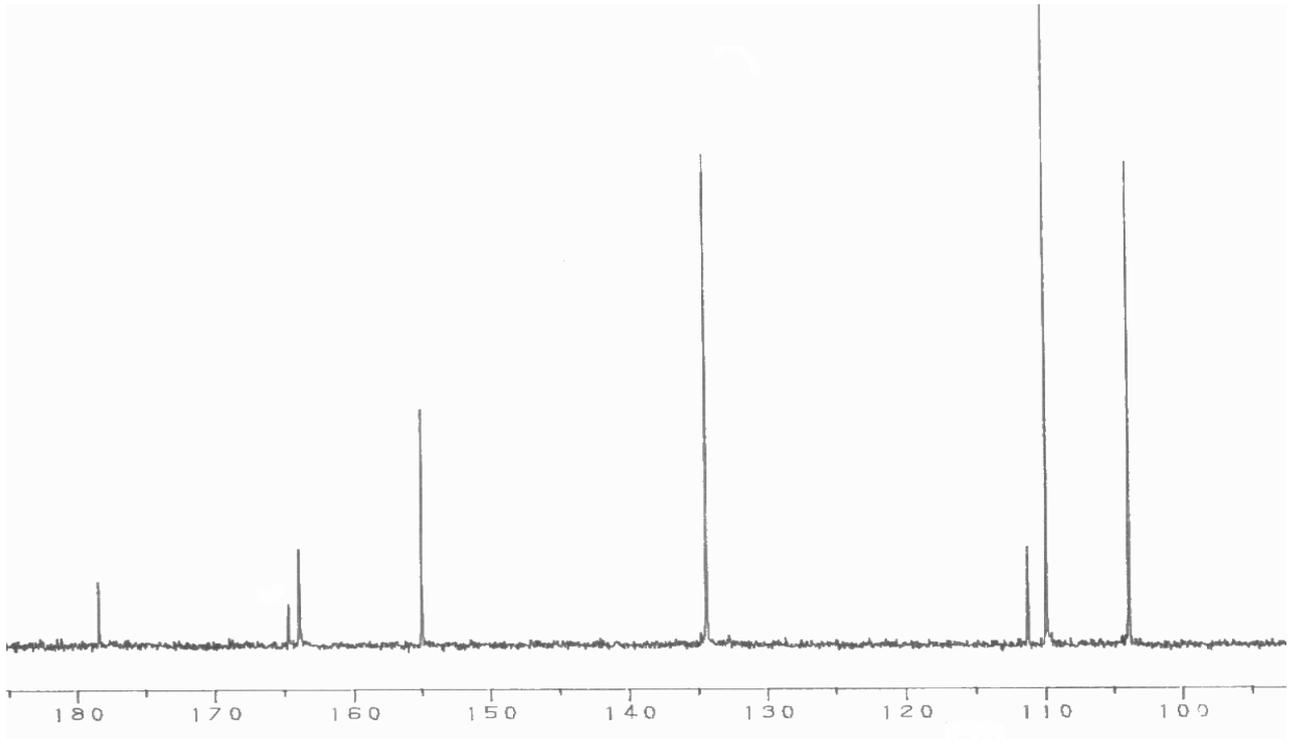


Рис. 7. Спектр ^{13}C ЯМР раствора 4-АСК. D_2O , $\text{C}=5.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

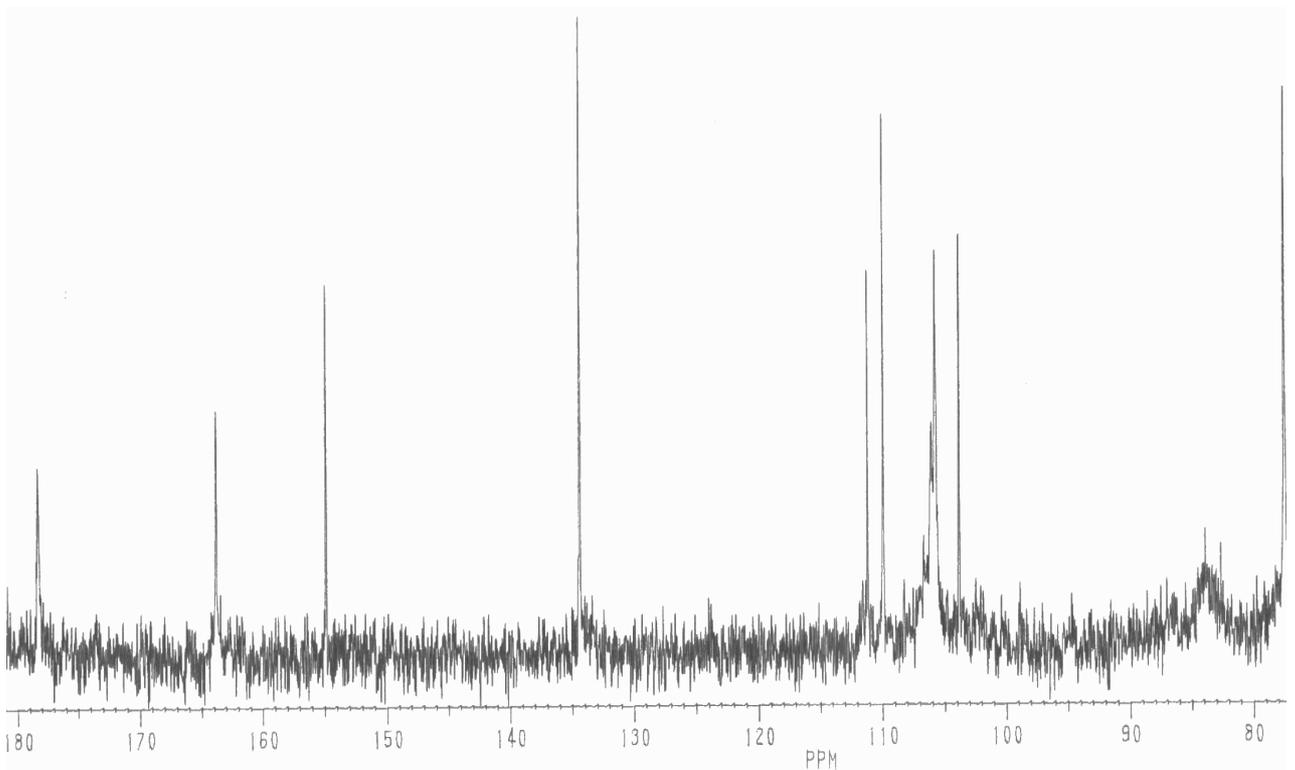


Рис. 8. Спектр ^{13}C ЯМР смеси AG_{HM} и 4-АСК. D_2O , $\text{C}=5.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

Происходящие изменения величин химических сдвигов указанных сигналов в спектрах ^{13}C ЯМР данного комплексного соединения возможны только для атомов, находящихся в непосредственной близости от места присоединения аминоксодержащего препарата к АГ или его окисленным фракциям.

Таким образом, при комплексообразовании АГ с 4-АСК, как и с 5-АСК, происходит взаимодействие аминогруппы 4-АСК и карбоксильной группы полимерной матрицы и дополнительная стабилизация комплекса межмолекулярными водородными связями.

1.3. Взаимодействие арабиногалактана и его окисленных фракций с гидразидом изоникотиновой кислоты

ГИНК в нейтральной водной среде обладает характеристическим электронным спектром, имеющим одну интенсивную полосу поглощения ($\lambda=266$ нм), представляющую собой результат наложения «бензольной» и $n-\pi^*$ -полос. При переходе к кислому раствору наблюдается сильный гиперхромный эффект, при этом полоса поглощения не сдвигается. Следует подчеркнуть, что указанный эффект имеет место, несмотря на исчезновение (из-за протонирования атома азота) полосы $n-\pi^*$ -перехода.

В кислой среде вид спектров смеси АГ и его окисленных фракций с ГИНК идентичен спектру ГИНК ($\lambda=266$ нм). С повышением pH полоса поглощения смеси сдвигается в коротковолновую область до $\lambda=263$ нм, т.е. наблюдается гипсохромный сдвиг, интенсивность сигнала увеличивается. Изменение интенсивности и сдвиг максимума поглощения при взаимодействии полимерных матриц с ГИНК свидетельствуют об образовании комплексного соединения.

Состав комплексов изучали в водных растворах с pH 7 и при длине волны 263 нм. Для определения состава использованы методы изомольных серий и мольных отношений. Характерные кривые, построенные по измерениям изомольных растворов, и данные метода мольных отношений указывают на образование комплексов АГ и его окисленных фракций с ГИНК в разбавленном водном растворе состава 1:1.

Образование комплекса подтверждают данные ЯМР спектроскопии. При взаимодействии АГ и его окисленных фракций с ГИНК в спектре ^1H ЯМР, сигналы протонов полученного соединения сильно уширяются (рис.9) и трансформируются. Сигнал протонов пиридинового кольца при C(6) и C(2) вместо дублета (8.74 м.д., 6.1 Гц) обнаруживается в виде уширенного синглета (8.75 м.д.). Также изменяется сигнал протонов при C(3) и C(5) (7.75 м.д., 6.2 Гц), вместо дублета он проявляется в виде уширенного синглета при 7.77 м.д. Величины химических сдвигов протонов пиридинового кольца свидетельствуют о происходящем взаимодействии между полимерными матрицами и ГИНК.

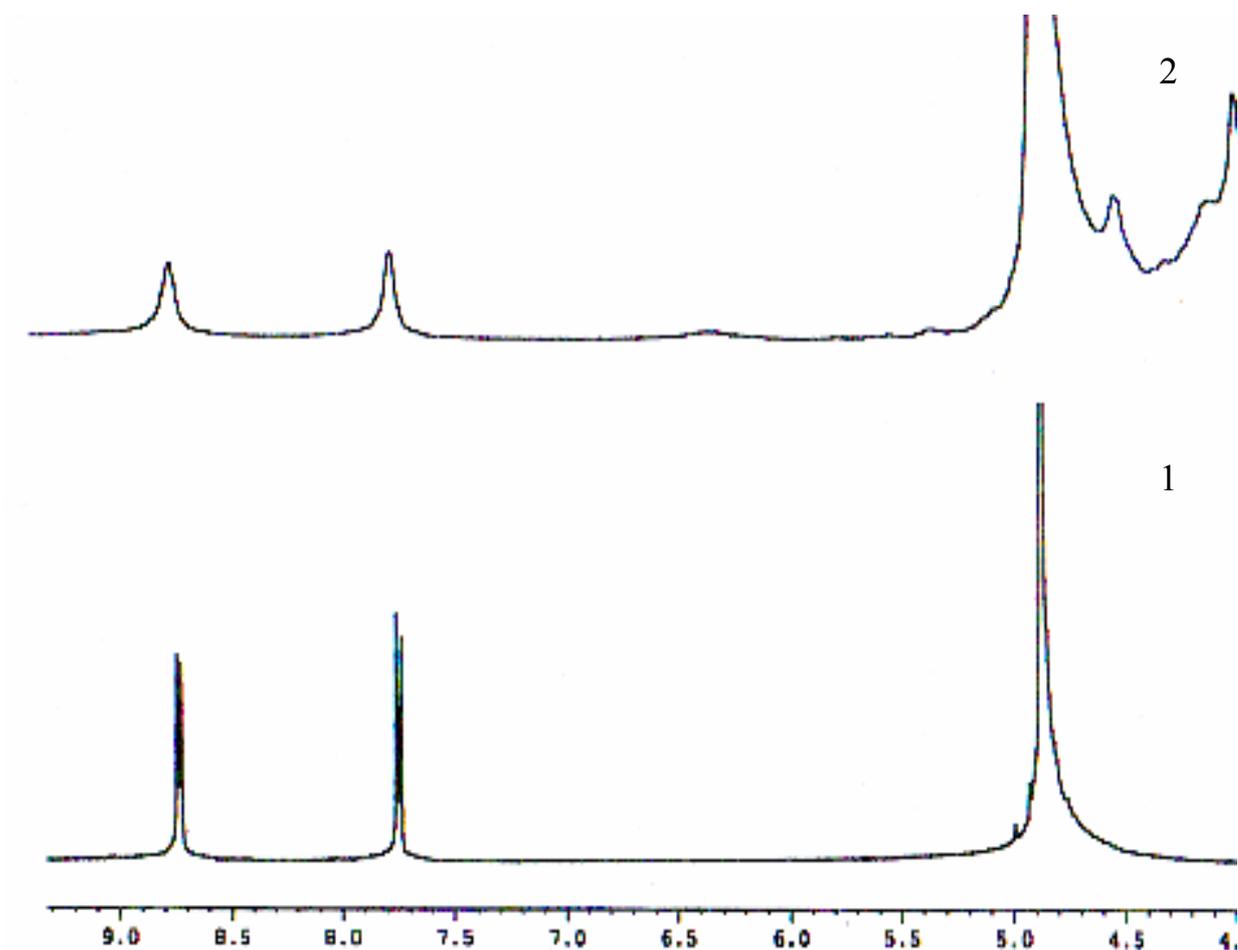


Рис. 9. Спектр ^1H ЯМР растворов ГИНК (1) и смеси АГ и ГИНК (2). D_2O , $\text{C}=5.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

На рис.10 представлен спектр ^{13}C ЯМР гидразида изоникотиновой кислоты. При взаимодействии полимерных матриц с ГИНК в спектре наблюдаются сдвиги сигналов атомов углерода пиридинового кольца С(2), С(6) и С(3), С(5) на 0.1-0.15 м.д. и сдвиг сигнала атома С(4) на 0.2 м.д. (рис.11). Наиболее сильный сдвиг в слабое поле на 0.3 м.д. наблюдается у сигнала атома углерода С(7), непосредственно связанного с гидразинной группой ГИНК.

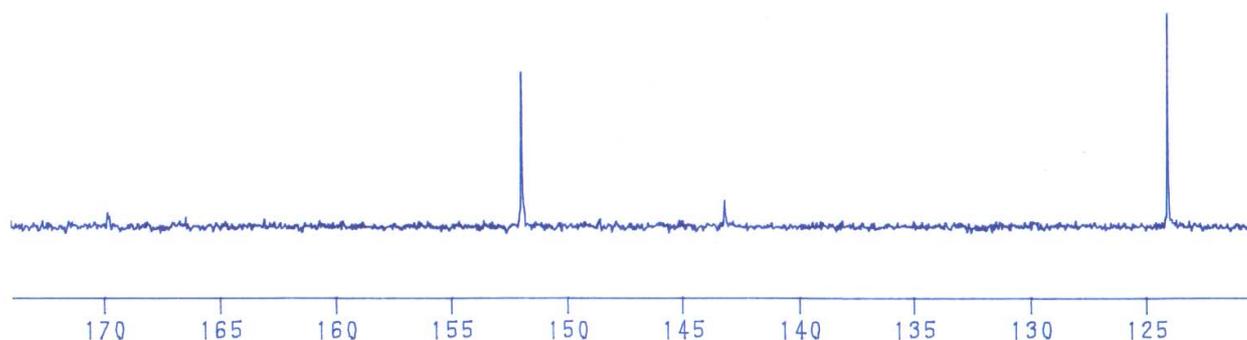


Рис.10. Спектр ^{13}C ЯМР раствора ГИНК. D_2O , $\text{C}=5.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

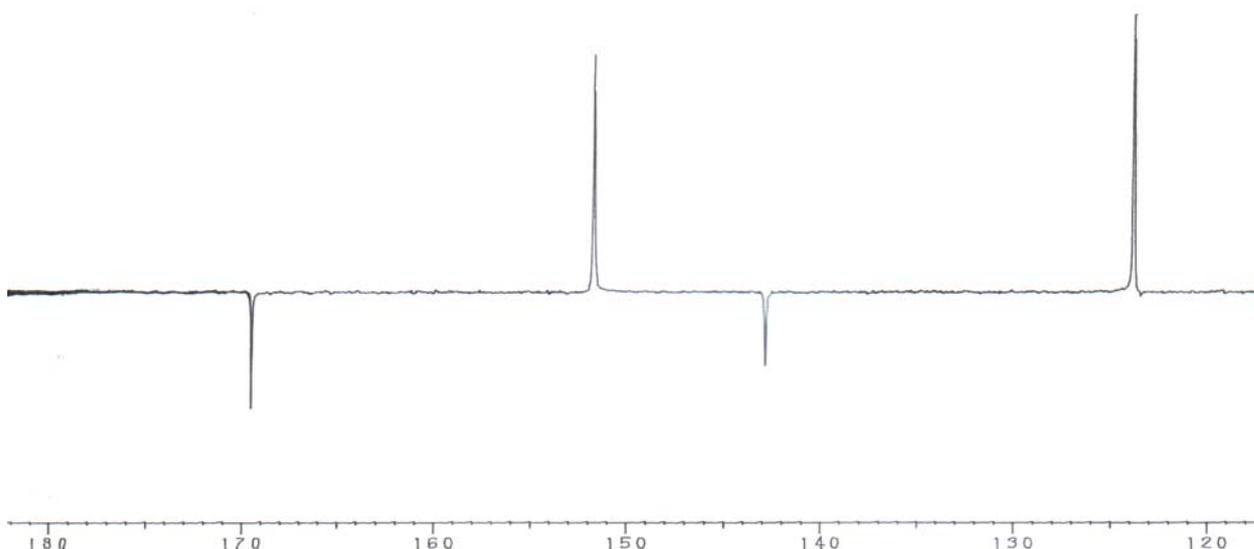


Рис.11. Спектр ^{13}C ЯМР раствора АГ с ГИНК. D_2O , $C=5.5 \cdot 10^{-2}$ моль/л, 25°C .

Таким образом, в спектре ^{13}C ЯМР комплекса АГ и его окисленных фракций с ГИНК в результате происходящего между ними взаимодействия химические сдвиги сигналов атомов углерода пиридинового кольца, а также сигналы атомов углерода карбонильной и гидразинной групп существенно отличаются от их стандартных значений в спектре ГИНК. Эти изменения указывают на участие гидразинной группы ГИНК во взаимодействии с арабиногалактаном и его окисленными фракциями.

1.4. Влияние структуры взаимодействующих компонентов системы на константы устойчивости комплексов.

На основании данных метода молярных отношений был сделан расчет констант устойчивости полученных соединений.

Таблица 4

Константы устойчивости комплексов ($\beta_k \cdot 10^{-4}$)

| Соединение | АГ | АГ _{ВМ} | АГ _{НМ} |
|------------|----------------|------------------|------------------|
| 5-АСК | 0.5 ± 0.07 | 0.2 ± 0.05 | 0.9 ± 0.1 |
| 4-АСК | 1.1 ± 0.2 | 0.5 ± 0.1 | 3.8 ± 0.3 |
| ГИНК | 5.5 ± 0.4 | 7.4 ± 0.5 | 8.2 ± 0.6 |

Как видно из таблицы, наиболее устойчивый комплекс образуется при использовании низкомолекулярной фракции. Это, вероятно, связано с наличием в низкомолекулярном образце большего числа карбоксильных групп (76%). В то же время, в случае с 5-АСК и 4-АСК, АГ, содержащий меньшее количество уроновых кислот, по сравнению с окисленной высокомолекулярной фракцией, имеет большую константу устойчивости. Это явление может быть объяснено с точки зрения возможности образования большего или меньшего числа водородных связей с участием

гидроксильных, карбоксильных и гликозидных групп молекул биополимера и лекарственного соединения.

Данные ИК спектров подтверждают это предположение. В спектре комплекса исходного АГ, как с 5-АСК, так и с 4-АСК, наблюдается смещение максимумов поглощения ОН-групп ($3550-3020\text{ см}^{-1}$) на $80-100\text{ см}^{-1}$ и групп С-О гликозида ($1135-1070\text{ см}^{-1}$) на $10-15\text{ см}^{-1}$ в низкочастотную область. Это может говорить об образовании межмолекулярных водородных связей за счет гидроксильных, карбоксильных и гликозидных групп молекул полимерной матрицы и лекарственного соединения. По-видимому, при образовании водородной связи между гидроксильными группами полисахарида с заместителями ароматического ядра имеет место значительное удлинение связи О-Н.

В ИК спектре комплекса на основе окисленной высокомолекулярной фракции положение полос, характеризующих водородные связи, меняется незначительно. Максимум поглощения ОН- групп смещается лишь на $5-15\text{ см}^{-1}$ в низкочастотную область. Это связано со строением макромолекул биополимера. В отличие от исходного арабиногалактана, обладающего сильноразветвленной структурой, его окисленная фракция имеет менее разветвленное строение и, следовательно, образует меньшее количество водородных связей, что и приводит к меньшим значениям констант устойчивости образуемого комплекса

При использовании ГИНК константа устойчивости зависит от природы полисахаридной фракции и возрастает в ряду $АГ_{НМ} > АГ_{ВМ} > АГ$.

Таким образом, из представленных результатов следует, что комплексы поли- и олигосахаридов с 4-АСК и с ГИНК характеризуются более высокими значениями констант устойчивости по сравнению с 5-АСК. Можно предположить, что 4-АСК и ГИНК обладают более сильными донорными свойствами, и поэтому образуют более прочный комплекс с атомами кислорода карбоксильной группы полимерной матрицы.

Квантово-химические расчеты подтвердили это предположение. Заряды на атомах водорода аминогрупп в соединениях изменяются в следующей последовательности (табл. 5).

Таблица 5

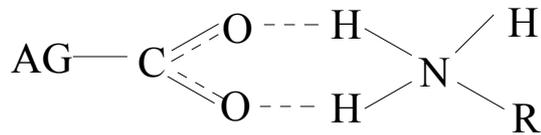
Данные расчетов электронного строения 5-АСК, 4-АСК, ГИНК.

| Соединение | Заряд на атомах водорода, \bar{e} | $\beta_k \cdot 10^{-4}$ |
|------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 5-АСК | +0.031 +0.030 | 0.99 |
| 4-АСК | +0.036 +0.034 | 3.80 |
| ГИНК | +0.047 +0.045 | 8.20 |

Действительно, из таблицы видно, что у 4-АСК и ГИНК положительный заряд на атомах водорода аминогруппы больше, чем на аналогичных атомах водорода 5-АСК, т.е. электронная плотность у 4-АСК и

ГИНК в большей степени смещается с атомов водорода. Поэтому эти препараты образуют более прочные комплексы с полимерными матрицами.

Также методами квантовой химии был исследован процесс взаимодействия АГ и его окисленных фракций с аминокислотными соединениями. При оптимизации геометрического строения комплексов во всех трех случаях был получен шестичленный цикл. Согласно расчетам, наиболее стабильной является следующая структура:



где AG-COO⁻ - арабиногалактан или его окисленные фракции
⁺NH₃ - R – 5-АСК, 4-АСК, ГИНК.

О координационном взаимодействии между полимерной матрицей и лекарственными препаратами можно судить, исходя из следующих фактов.

Во-первых, в аминокислотах лекарственных соединений атомы водорода имеют различные заряды. Это приводит к тому, что прочность связи в циклах возрастает в ряду (АГ+ГИНК)>(АГ+4-АСК)>(АГ+5-АСК), что также коррелирует с экспериментально найденными константами устойчивости образующихся соединений.

Во-вторых, каждая из образующихся связей O...H намного прочнее классической водородной связи, но слабее, чем полярная ковалентная связь.

Таким образом, анализ спектральных данных и результаты квантово-химических расчетов подтверждают образование комплексов посредством взаимодействия карбоксильных групп полимерных матриц с электроположительными центрами лекарственных веществ. При комплексообразовании АГ и его окисленных фракций с лекарственными соединениями могут происходить следующие процессы: во-первых, взаимодействие аминокислотной группы и карбоксильной группы полимерной матрицы с образованием циклической структуры; во-вторых, возникновение водородной связи, которая дополнительно стабилизирует образующиеся комплексы.

Полученные значения констант устойчивости комплексов поли- и олигосахаридов с аминокислотными соединениями могут свидетельствовать о прочной связи карбоксильных групп полимера с аминокислотными группами данных соединений.

2. Влияние условий получения комплексов на их состав

При оптимизации условий получения комплексов арабиногалактана и его окисленных фракций с лекарственными препаратами было рассмотрено влияние температурных режимов реакции, ее продолжительности и соотношения реагентов на состав получаемых продуктов.

Полученные данные суммированы в таблицах 6-8.

Влияние условий комплексообразования на содержание 5-АСК в продукте реакции.

| Мольное соотношение АГ : 5-АСК | τ , ч | T, C° | Содержание 5-АСК, моль на осново-моль полимера |
|-----------------------------------|------------|-------|---|
| АГ | | | |
| 1:1 | 0.5 | 20 | 0.01 |
| 1:1 | 3 | 20 | 0.01 |
| 1:1 | 6 | 20 | 0.02 |
| 1:1 | 24 | 20 | 0.02 |
| 1:0.1 | 24 | 20 | 0.01 |
| 1:0.5 | 24 | 20 | 0.02 |
| 1:1 | 3 | 40 | 0.02 |
| 1:1 | 3 | 60 | 0.02 |
| АГ _{ВМ} | | | |
| 1:1 | 3 | 20 | 0.04 |
| 1:1 | 6 | 20 | 0.04 |
| 1:1 | 10 | 20 | 0.05 |
| 1:1 | 24 | 20 | 0.05 |
| 1:0.5 | 24 | 20 | 0.03 |
| 1:0.1 | 24 | 20 | 0.02 |
| 1:1 | 3 | 40 | 0.04 |
| 1:1 | 3 | 60 | 0.04 |
| АГ _{НМ} | | | |
| 1:0,1 | 24 | 20 | 0.12 |
| 1:1 | 24 | 20 | 0.34 |

Влияние условий комплексообразования на содержание 4-АСК в продукте реакции.

| Мольное соотношение АГ : ПАСК | τ , ч | T, C° | Содержание 4-АСК, моль на осново-моль полимера |
|----------------------------------|------------|-------|---|
| АГ | | | |
| 1:1 | 0.5 | 20 | 0.01 |
| 1:1 | 2 | 20 | 0.02 |
| 1:1 | 4 | 20 | 0.02 |
| 1:0.5 | 24 | 20 | 0.01 |
| 1:1 | 24 | 20 | 0.02 |
| 1:1 | 3 | 60 | 0.02 |
| 1:1 | 3 | 90 | 0.02 |
| АГ _{ВМ} | | | |
| 1:0.1 | 4 | 20 | 0.07 |
| 1:1 | 4 | 20 | 0.12 |

| АГ _{HM} | | | |
|------------------|---|----|------|
| 1:0.1 | 4 | 20 | 0.12 |
| 1:1 | 4 | 20 | 0.21 |

Таблица 8

Влияние условий комплексообразования на содержание ГИНК в продукте реакции.

| Молярное соотношение АГ : ГИНК | τ , ч | T, °C | Содержание ГИНК, моль на осново-моль полимера |
|-----------------------------------|------------|-------|--|
| АГ | | | |
| 1:1 | 3 | 20 | 0.01 |
| 1:1 | 10 | 20 | 0.01 |
| 1:1 | 24 | 20 | 0.02 |
| 1:0.5 | 24 | 20 | 0.01 |
| 1:2 | 24 | 20 | 0.02 |
| 1:3 | 24 | 20 | 0.03 |
| 1:1 | 3 | 60 | 0.01 |
| 1:1 | 3 | 90 | 0.02 |
| АГ _{BM} | | | |
| 1:1 | 4 | 20 | 0.11 |
| 1:2 | 4 | 20 | 0.12 |
| 1:3 | 4 | 20 | 0.12 |
| АГ _{HM} | | | |
| 1:1 | 4 | 20 | 0.40 |
| 1:3 | 4 | 20 | 0.41 |

Полученные результаты показывают, что температурный режим и продолжительность реакции оказывают незначительное влияние на содержание лекарственного препарата в комплексе. При возрастании молярного соотношения арабиногалактан - лекарственное соединение до 1:3, количество присоединяемого препарата несколько возрастает. Дальнейшее увеличение количества введенного аминоксодержащего соединения не приводит к повышению содержания его в комплексе.

Существенное влияние на состав продуктов реакции оказывает изменение природы полисахаридной фракции. Количество лекарственного препарата в комплексе возрастает при переходе от АГ к его окисленным фракциям примерно в 10 раз. Максимальное содержание препаратов наблюдается в комплексах на основе АГ_{HM}, что связано с увеличением концентрации карбоксильных групп в окисленных фракциях АГ.

3. Физико-химические и спектральные характеристики выделенных комплексов

Синтезированные соединения были выделены путем осаждения спиртом из водного раствора, очищены и исследованы спектральными методами.

Все полученные комплексы хорошо растворимы в воде и практически нерастворимы в спирте, ацетоне, эфире.

Значения характеристической вязкости полученных соединений почти не отличаются от характеристической вязкости исходных биополимеров, что может указывать на отсутствие деструкции цепей поли- и олигосахаридов в процессе реакции комплексообразования. Были получены комплексы с $[\eta]=0.030-0.036$ дл/г.

Таблица 9

Спектральные характеристики выделенных комплексов.

| Соединение | ИК спектр, ν , cm^{-1} | УФ спектр, λ , нм | α_{D}^{20} , (с 0.01; H_2O) |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--|
| АГ | - | - | +11.9 |
| АГ _{ВМ} | - | - | +8.4 |
| АГ _{НМ} | - | - | +5.3 |
| 5-АСК | 1580 (Ph) | 330 | - |
| АГ+5-АСК | 1580 (Ph) | 317 | +12.0 |
| АГ _{ВМ} +5-АСК | 1580 (Ph) | 315 | +13.0 |
| АГ _{НМ} +5-АСК | 1580 (Ph) | 315 | +16.0 |
| 4-АСК | 1580 (Ph) | 262 | - |
| АГ+4-АСК | 1580 (Ph) | 270 | +13.0 |
| АГ _{ВМ} +4-АСК | 1580 (Ph) | 270 | +9.0 |
| АГ _{НМ} +4-АСК | 1580 (Ph) | 270 | +10.0 |
| ГИНК | 1550 (Pr) | 263 | - |
| АГ+ГИНК | 1550 (Pr) | 250 | +14.0 |
| АГ _{ВМ} +ГИНК | 1550 (Pr) | 250 | +20.0 |
| АГ _{НМ} +ГИНК | 1550 (Pr) | 250 | +39.0 |

Образование комплексов подтверждается сравнением ИК и УФ спектров исходных веществ и полученных соединений (табл. 9). Об изменении качественного состава продуктов комплексообразования также свидетельствует изменение величины удельного вращения полученных полимерных комплексов (табл. 9).

Таким образом, ИК и УФ спектры комплексов АГ и его окисленных фракций с данными лекарственными препаратами по положению и интенсивности наблюдаемых сигналов показывают, что между реагентами происходит химическое взаимодействие с образованием комплексного соединения.

4. Биологическая активность арабиногалактана, его окисленных фракций и комплексов на их основе

Известно, что существует прямая взаимосвязь между физиологической активностью и молекулярными массами арабиногалактанов высших растений. С целью изучения зависимости между молекулярной массой АГ сибирской лиственницы и его противоязвенной активностью было проведено методом дробного осаждения фракционирование АГ. В результате фракционирования выделены пять фракций. Определена характеристическая вязкость и молекулярная масса всех образцов (табл. 10).

Для определения молекулярной массы АГ и фракционированных образцов было использовано сочетание методов скоростной седиментации и вискозиметрии. Из таблицы 10 видно, что характеристическая вязкость фракций варьирует в пределах $0.021 \div 0.049$ дл/г, а молекулярная масса $27.5 \div 48.7$ кДа, тогда как молекулярная масса окисленных олигомеров АГ находится в пределах $4.1 \div 22.1$ кДа.

Таблица 10

Сравнительная характеристика и противоязвенная активность фракционированных образцов АГ

| Образец | η , дл/г | ММ | Гексозы, % | Уроновые кислоты, % | Количество деструкций слизистой желудка |
|----------|---------------|-------|------------|---------------------|---|
| АГ | 0.040 | 38500 | 71.8 | 4.8 | 8.4 ± 0.96 $p < 0.01$ |
| 1 | 0.049 | 48700 | 72.0 | 5.0 | 9.2 ± 1.50 $p < 0.05$ |
| 2 | 0.030 | 41200 | 71.9 | 4.9 | - |
| 3 | 0.029 | 35500 | 71.8 | 4.9 | - |
| 4 | 0.024 | 31800 | 72.0 | 5.0 | - |
| 5 | 0.021 | 27500 | 71.9 | 4.9 | 4.5 ± 0.34 $p < 0.05$ |
| Омез | - | - | - | - | 7.1 ± 0.83 $p < 0.01$ |
| Вентер | - | - | - | - | 14.4 ± 1.9 |
| Контроль | - | - | - | - | 19.2 ± 2.4 |

Содержание гексоз во фракционированных образцах практически одинаково (табл.10). Кроме того, в состав арабиногалактана и всех выделенных фракций АГ входят уроновые кислоты. Из приведенных результатов видно, что полученные фракции по составу практически однородны.

В лаборатории новых лекарственных средств ИОХ УНЦ РАН была исследована противоязвенная активность АГ и фракционированных образцов. Как видно из таблицы 10, наибольший эффект по способности предотвращать развитие индометациновых язв наблюдается у пятой фракции АГ, с наименьшей молекулярной массой.

Сопоставление ^{13}C ЯМР спектров АГ и его фракционированных образцов показало, что во всех рассмотренных спектрах наблюдаются

идентичные сигналы атомов углеродов звеньев арабиногалактана. Следовательно, структура всех выделенных фракций и исходного АГ идентична. Однако, биологическая активность пятой, самой низкомолекулярной, фракции значительно выше биологической активности первой фракции. На основании полученных данных можно предположить, что биологическая активность выделенных фракций полисахарида обусловлена, прежде всего, их молекулярной массой.

Арабиногалактан, его окисленные фракции и комплексы на их основе с 5-АСК были исследованы в Новосибирском ИОХ им. Н.Н.Ворожцова СО РАН на противовоспалительную, анальгетическую и противоязвенную активности. Противовоспалительная активность изучалась на мышах на модели отека, вызванного введением в апоневроз 1% раствора каррагинена. Эффект оценивался по проценту уменьшения отека лапок (табл. 12). Анальгетическая активность была изучена на моделях «уксусные корчи» и «горячая пластинка». Противоязвенное действие тестировалось на модели экспериментальной язвы, вызванной индометацином. Острая токсичность АГ и окисленных фракций составила более 5000 мг/кг, комплексов с 5-АСК на их основе – 1000 мг/кг, т.е. исследуемые вещества относятся к умеренно и слаботоксичным соединениям 3-4 группы.

Установлено, что среди изученных веществ только окисленная низкомолекулярная фракция оказывает противовоспалительное действие, сопоставимое с эффектом вольтарена (табл.11). Обезболивающий эффект, аналогичный анальгину, обнаружил исходный АГ. Все остальные соединения обладают слабой анальгетической активностью.

Из результатов физиологических испытаний видно, что высокую противоязвенную активность проявляют практически все соединения, причем и АГ, и его окисленные фракции выступают как синергисты 5-АСК, что, вероятно, связано с образованием прочной шестичленной структуры в комплексах. Комплексные соединения по противоязвенной активности превосходят исходные в среднем в 2-7 раз (в зависимости от структуры).

Для изучения противоязвенной активности были получены соединения, отличающиеся друг от друга типом связи, посредством которой 5-АСК связана с полимерной матрицей. В дополнение к комплексам АГ+5-АСК, АГ_{ВМ}+5-АСК и АГ_{НМ}+5-АСК было проведено, по известной методике, ковалентное связывание АГ и его окисленных фракций с 5-АСК в присутствии 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил] карбодиимида (КДИ). Из таблицы 11 видно, что при ковалентном связывании полимерной матрицы с 5-АСК активность полученного комплекса снижается. Вероятно, это связано с тем, что при модификации происходит более прочное связывание функциональных групп реагентов, отвечающих за биологическую активность исследуемых соединений. Таким образом, важным фактором для проявления противоязвенной активности является тип связи, посредством которой лекарственное вещество присоединено к полимерной матрице.

Противовоспалительная, анальгетическая и противоязвенная активность продуктов взаимодействия АГ и его окисленных фракций с 5-аминосалициловой кислотой²

| Соединение | Укусные корчи, (кол-во) | «Горячая пластинка», (с) | Средний % увеличения массы лапки | Количество деструкций слизистой желудка |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|---|
| АГ | 7.0±1.5 | 17.0±1.2* | 65.0±5.1 | 7.5± 1.0 p<0.05 |
| АГ _{ВМ} | 6.0±1.0 | 14.0±1.3 | 65.5±3.4* | 10.5± 1.4 p<0.05 |
| АГ _{НМ} | 4.0±0.7 | 12.0±1.0 | 53.0±2.5* | 5.5± 0.9 p<0.05 |
| АГ+ 5-АСК | 4.7±1.1 | 11.0±1.2 | 62.0±2.0 | 2.2±1.3 p<0.02 |
| АГ _{ВМ} +5-АСК | 5.8±0.7 | 14.5±1.1 | 63.0±2.8* | 1.5±1.0 p<0.01 |
| АГ _{НМ} +5-АСК | 4.3±0.6 | 13.0±1.1 | 62.0±1.4 | 2.7±1.4 p<0.02 |
| АГ _{ВМ} +5-АСК +КДИ | - | - | - | 6,8±0,91 p<0.01 |
| 5-АСК | 5,8±1,3 | 12,0±1,1 | 72,0±4,3 | 6,2±1,1 |
| Анальгин | 3.0±1.0* | 17.0±0.7* | - | - |
| Вольтарен | - | - | 55.0±1.5* | - |
| Контроль | 6.2±0.9 | 13.0±1.1 | 64.0±4.3 | 9,0±1,2 |

* p< 0.05 – достоверно по отношению к контролю

Изучение противотуберкулезной активности арабиногалактана, его окисленных фракций и комплексов на их основе с 4-аминосалициловой кислотой и гидразидом изоникотиновой кислоты с использованием культур микобактерий *Mycobacterium tuberculosis* человеческого типа показали, что арабиногалактан обладает противотуберкулезной активностью, однако наибольший эффект наблюдается у соединений АГ+4-АСК и АГ_{НМ}+4-АСК. Они полностью подавляют рост культур микобактерий, даже нечувствительных к свободному 4-АСК. Окисленные фракции лишь частично угнетают рост микроорганизмов. Комплексы на основе АГ и его окисленных фракций с ГИНК обладают активностью на уровне свободного препарата.

Таким образом, АГ, его окисленные фракции и полученные комплексы с 5-АСК, 4-АСК и ГИНК являются веществами малотоксичными, обладают высокой противоязвенной и противотуберкулезной активностью.

²Автор выражает благодарность зав. лабораторией фармакологических исследований НИОХ СО РАН д.б.н. Толстиковой Т.Г.

Очевидно, что физиологическая активность во многом зависит от особенностей тонкой структуры полисахарида, т.е. от строения боковых цепей, их расположения вдоль главной цепи, конформации макромолекул и типа связи, при помощи которой лекарственное вещество присоединено к биополимеру.

Создание комплексов АГ и его окисленных фракций с различными лекарственными соединениями позволило усилить их исходную биологическую эффективность и придать новые полезные свойства. Эти свойства определяют возможность применения данных комплексов для лечения воспалительных и туберкулезных заболеваний.

ВЫВОДЫ

Исследовано комплексообразование АГ и его окисленных фракций с некоторыми аминосодержащими низкомолекулярными соединениями. Получены данные о составе образующихся комплексов, рассчитаны константы устойчивости комплексов, выявлены общие закономерности поведения данных аминосодержащих препаратов в комплексообразовании с АГ и его окисленными фракциями. Проведены физиологические испытания полученных соединений.

1. Установлено, что при взаимодействии арабиногалактана и его окисленных фракций с 5-аминосалициловой кислотой, 4-аминосалициловой кислотой и гидразидом изоникотиновой кислоты, происходит образование комплексных соединений. Спектрофотометрическими, денсиметрическими и вискозиметрическими методами определен их состав, равный 1:1.
2. Рассчитаны константы устойчивости продуктов реакции. Показано, что с увеличением донорной способности аминогруппы лекарственного соединения константа устойчивости комплексов возрастает. На основании спектральных методов исследования и квантово-химических расчетов предложена схема взаимодействия компонентов системы с образованием циклической структуры. Показано, что взаимодействие протекает по карбоксильным группам поли- и олигосахаридов и аминогруппам лекарственных соединений.
3. Показано, что температурный режим, продолжительность реакции и молярное соотношение реагентов не оказывают существенного влияния на содержание лекарственного вещества в комплексе. Количество аминосодержащего соединения в комплексе зависит от природы полисахаридной фракции и возрастает в 10 раз при переходе от исходного арабиногалактана к его окисленным фракциям.
4. Выявлена высокая противоязвенная активность соединений поли- и олигосахаридов с 5-аминосалициловой кислотой, причем арабиногалактан и его окисленные фракции выступают как синергисты лекарственного соединения. Показано, что комплексы на основе

арабиногалактана и его окисленных фракций с 4-аминосалициловой кислотой обладают высокой (арабиногалактан+4-АСК и низкомолекулярная фракция+4-АСК) противотуберкулезной активностью. Комплексы с гидразидом изоникотиновой кислоты проявляют умеренную активность.

5. Определена молекулярная масса фракций исходного и окисленного арабиногалактана. Обнаружена взаимосвязь между молекулярной массой фракционированных образцов и их противоязвенной активностью.

Основное содержание работы изложено в публикациях:

- 1). Мударисова Р.Х., Широкова Е.Н., Бадыкова Л.А., Борисов И.М., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Долгих М.П., Монаков Ю.Б. Синтез и фармакологическая активность окисленных фракций арабиногалактана лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) // Химико-фармацевтический журнал. - 2005. Т.39, №8. – С. 25-28.

- 2). Бадыкова Л.А., Мударисова Р.Х., Толстикова Т.Г., Борисов И.М., Монаков Ю.Б. Модификация поли- и олигосахаридов на основе арабиногалактана 5-аминосалициловой кислотой // Химия природных соединений. - 2005. - №3. – С. 219-222.

- 3). Мударисова Р.Х., Бадыкова Л.А., Толстикова Т.Г., Александрова Г.П., Борисов И.М., Монаков Ю.Б. Модификация арабиногалактана и его окисленных форм 5-аминосалициловой кислотой // Журнал прикладной химии. – 2005. – Т.78, №10. – С. 1721-1724.

- 4). Бадыкова Л.А., Мударисова Р.Х., Хамидуллина Г.С., Аминев Х.К., Борисов И.М., Монаков Ю.Б. Модификация арабиногалактана и его окисленных форм п-аминосалициловой кислотой // Журнал прикладной химии. - 2006. – Т.79, №10. – С. 1647-1649.

- 5). Мударисова Р.Х., Бадыкова Л.А., Борисов И.М., Монаков Ю.Б. Комплексообразование арабиногалактана с п-аминосалициловой кислотой // Тезисы докладов III Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры – 2004» - М.: МГУ. – 2004. – С.325.

- 6). Мударисова Р.Х., Бадыкова Л.А. Комплексообразование арабиногалактана с гидразидом изоникотиновой кислоты // Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 95-летию БГУ. – Уфа. – 2005. – С. 95.

- 7). Бадыкова Л.А. Модификация арабиногалактана и его окисленных фракций ароматическими аминокислотами // Тезисы докладов Международной конференции "Ломоносов-2005". Химия. Т. 1. – М.: МГУ.- 2005. – С. 59.

- 8). Мударисова Р.Х., Бадыкова Л.А., Толстикова Т.Г., Борисов И.М., Монаков Ю.Б. Физиологическая активность комплексов поли - и олигосахаридов на основе арабиногалактана сибирской лиственницы с 5-аминосалициловой кислотой // Тезисы докладов V Всероссийского научного

семинара и Молодежной научной школы «Химия и медицина». – Уфа: Изд-во «Гилем». - 2005. – С. 156-157.

9). Бадыкова Л.А., Мударисова Р.Х., Володина В.П., Ю.Б.Монаков. Исследование физико–химических свойств арабиногалактана. Тезисы докладов II Санкт–Петербургской конференции молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах». Ч.2. - С.–Пб.: ИВС РАН. – 2006. - С.83.

10). Бадыкова Л.А., Мударисова Р.Х., Борисов И.М., Монаков Ю.Б. Взаимодействие арабиногалактана с п–аминосалициловой кислотой. Тезисы докладов международной научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий».- Т. 2. - Томск. - 2006.- С. 334-335.

11). Бадыкова Л.А., Мударисова Р.Х. Применение арабиногалактана в качестве матрицы и пролонгатора действия 5-аминосалициловой кислоты. Материалы XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов – 2007». Химия. М.: МГУ. – 2007. – С. 507.

12). Мударисова Р.Х., Бадыкова Л.А., Монаков Ю.Б. Синтез и биологическая активность модифицированного арабиногалактана сибирской лиственницы. Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, посвященном 100-летию Менделеевских съездов. – Москва. - 2007. – С. 372.