

На правах рукописи



МАЛИНКИНА Ольга Николаевна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ
И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
L- И *D*-АСКОРБАТОВ ХИТОЗАНА**

1.4.4. Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Саратов 2026

Работа выполнена на кафедре полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ» Института химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель: Шиповская Анна Борисовна
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: Деркач Светлана Ростиславовна
доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Мурманский арктический университет», главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Химия и технология морских биоресурсов»

Шуршина Анжела Саматовна
кандидат химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», доцент кафедры высокомолекулярных соединений и общей химической технологии ИХЗЧС

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук

Защита состоится 29 июня 2026 года в 12 часов 00 мин на заседании диссертационного совета 24.2.392.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» (410601, г. Саратов, ул. Университетская, 42) и на сайте: <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-03/kandidatskaya-dissertaciya-malinkina-o-n>

Автореферат разослан «__» апреля 2026 года.

И.о. ученого секретаря диссертационного совета 24.2.392.03,
д.х.н., доцент



Н.А. Бурмистрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Аминополисахарид хитозан (ХТЗ) относится к классу *D*-аминоглюканов и, вследствие катионногенной природы, имеет значительный потенциал при создании материалов медицинского и агрохимического назначения. Согласно современным представлениям, биологическая активность ХТЗ определяется молекулярной массой полисахарида и совокупным зарядом, снижающимся с понижением степени деацетилирования макроцепей или при их ковалентном сшивании. В практическом плане для получения препаратов агро-медико-биологического применения наиболее перспективны водорастворимые солевые комплексы ХТЗ–кислота. Для получения последних традиционно используется уксусная, реже – янтарная или молочная кислоты, либо ацетатный буфер. С целью расширения спектра полезных свойств ионных солей ХТЗ проводится активный поиск альтернативных источников донора H^+ из класса аминокислот или фармакопейных органических кислот, в частности, хиральной аскорбиновой (АК). Мы полагаем, что в зависимости от природы используемой кислоты (*pK*, полярность, функциональность, объем аниона) такие солевые формы могут значимо отличаться от традиционных солей ХТЗ конформационным состоянием и гидродинамическим поведением макромолекул в растворе, их способностью к ассоциации и, соответственно, степенью упорядочения в конденсированной фазе (количеством кристаллизационной воды, размерами элементарной ячейки кристаллитов, полиморфной модификацией), а также хирооптическими характеристиками. Совокупность данных факторов, в свою очередь, будет определять функциональные характеристики хитозансодержащих материалов.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на существование как *L*-, так и *D*-изомерных форм АК, в исследованиях используют преимущественно *L*-изомер (витамин С), выбранный по принципу его более высокой биологической активности. Между тем, взаимодействие *D*-аминоглюкопиранозных звеньев ХТЗ с *L*-АК приводит к формированию гетерохирального комплекса полимер–кислота (*D*–*L*), не соответствующего принципам гомохиральности (*L*–*L* или *D*–*D*) биологической формы живой материи. Мы полагаем, что различия в молекулярной конфигурации *L*- и *D*-АК могут существенно влиять на общую хиральность полимерной системы и физико-химические свойства получаемых на ее основе материалов с наиболее выраженными биологическими эффектами для гомохирального комплекса *D*-глюкана с *D*-изомером АК. Данное предположение и предопределило постановку настоящего исследования.

Цель исследования: выявление закономерностей влияния изомера аскорбиновой кислоты при получении солевой формы хитозана на энергетику формирования, конформационные особенности, спектральные, термодинамические и физико-химические характеристики хиральных

солевых комплексов аминополисахарид–кислота, перспективных для получения биоматериалов и агробιοпрепаратов.

Для достижения поставленной цели в работе сформулированы и решены следующие задачи:

1. оценка термодинамических характеристик взаимодействия хитозана с *L*- и *D*-диастереомерами аскорбиновой кислоты при донорно-акцепторном солеобразовании полимер–кислота, комплексное исследование физико-химических свойств и структурных особенностей *L*- и *D*-аскорбатов хитозана;

2. построение изотерм сорбции паров воды хиральными солями *L*- и *D*-аскорбата хитозана, анализ термодинамических и кинетических параметров сорбции с применением моделей Ленгмюра и Флори-Хаггинса, термического уравнивания сорбции и уравнения Гиббса-Дюгема;

3. изучение влияния стереоизомерии кислотного остатка на хирооптические и конформационные характеристики макромолекул *L*- и *D*-аскорбата хитозана в водной среде;

4. получение концентрационной и температурной зависимости вязкости растворов хитозана в *L*- и *D*-аскорбиновой кислоте в широкой области мольного соотношения полимер–кислота, ионной силы среды и температуры;

5. сравнительный анализ гелеобразования смесевых композиций на основе солевых комплексов хитозана с *L*- и *D*-аскорбиновой кислотой;

6. оценка прикладного потенциала хиральных солей хитозана с *L*- и *D*-диастереомерами аскорбиновой кислоты на широком круге биообъектов.

Научная новизна. На основании комплексного анализа влияния диастереомерной формы АК на термодинамику взаимодействия, пространственную структуру, надмолекулярное упорядочение, сорбционные свойства, конформационные особенности и биологическую функциональность гетеро- (*D*–*L*) и гомохиральных (*D*–*D*) солевых комплексов хитозан–кислота впервые установлено, что:

– взаимодействие хитозана с *D*-аскорбиновой кислотой энергетически и стерически более выгодно чем с *L*-диастереомером кислоты;

– пространственное упорядочение и конформация макроцепей солевой формы хитозана с *L*- и *D*-диастереомерами аскорбиновой кислоты определяются стереоконфигурацией хирального лиганда;

– абсолютные значения энергии Гиббса смешения, термодинамическое сродство компонентов и устойчивость системы хиральная соль + вода увеличиваются в ряду *D*–*D* → *D*–*L*-солей;

– стереоизомерия кислотного лиганда влияет на кинетику формирования органо-неорганических глицерогидрогелей, морфоструктуру и прочность взаимопроникающих гибридных сеток в золь-гель материале.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Обнаруженные особенности донорно-акцепторного взаимодействия хитозана с изомерами аскорбиновой кислоты, обеспечивающие эффекты

соле- и структурообразования, физико-химических свойств, хирооптических характеристик и биологической активности *L*- и *D*-аскорбата хитозана, открывают принципиальные возможности управления хиральной структурой полимерной системы для разработки комплементарно-селективных и субстрат-специфичных биоматериалов, а также многофункциональных агробиопрепаратов.

На основе водных растворов *L*-(*D*)-аскорбата хитозана и глицериновых растворов тетраглицеролата кремния (фармакологически активного золь-гель предшественника) разработаны биорезорбируемые гелеобразные композиции широкого спектра биологического действия и с высоким терапевтическим эффектом, перспективные для регенеративной медицины, фармакологии, косметологии. Получены порошкообразные препараты солевых комплексов ХТЗ с *L*-(*D*)-АК с выраженной ростостимулирующей активностью в отношении тест-растений, перспективные для агробиотехнологий. По результатам работы получено 4 патента РФ.

Материалы диссертации используются в учебном процессе при чтении лекций, выполнении лабораторных и учебно-исследовательских работ дисциплины «Биоразлагаемые полимеры» для студентов Института химии СГУ, специализирующихся по направлению подготовки 04.03.01 «Химия», профиль «Химия низко- и высокомолекулярных соединений».

Положения, выносимые на защиту.

1. Взаимодействие хитозана с *L*- или *D*-аскорбиновой кислотой в водной среде сопровождается образованием диастереомерных солевых комплексов и энергетически/стерически более выгодно для *D*-антипода кислоты. Гомохиральные (*D*-*D*)-соли, в отличие от гетерохиральных (*D*-*L*)-солей, характеризуются меньшим количеством кристаллизационной воды, высокой степенью кристалличности и более уплотненной надмолекулярной структурой с развитой системой меж- и внутримолекулярных контактов.

2. Изотермы сорбции *L*- или *D*-аскорбатом хитозана паров воды удовлетворительно аппроксимируются суперпозицией изотерм Ленгмюра/Флори-Хаггинса и термическим уравнением сорбции. Гидрофильность, термодинамическое сродство и устойчивость системы сорбент + вода, идентифицированные по предельной величине и энергии сорбции, константе адсорбционного равновесия, сорбционной емкости локализованной моды воды и энергии Гиббса смешения, увеличиваются в ряду (*D*-*D*) → (*D*-*L*)-солей.

3. Хирооптические эффекты диастереомерных солей определяются стереоконфигурацией хирального лиганда. *L*- и *D*-изоформы хитозана различаются значениями молярной эллиптичности эффекта Коттона ($\pi \rightarrow \pi^*$ переход), длиной волны максимума дихроичной полосы, числовыми характеристиками дисперсии удельного оптического вращения и типом морфоструктур при стереоспецифической хиральной кристаллизации.

4. Температурный коэффициент предельного числа вязкости,

термодинамическое качество растворителя и гидродинамический объем макроклабков уменьшаются в ряду $(D-D) \rightarrow (D-L)$ -солей, вследствие чего D -аскорбат хитозана характеризуется меньшей вязкостью концентрированных растворов, более уплотненной конденсированной фазой и возможностью формирования более прочных гибридных гидрогелевых структур.

Личный вклад автора заключался в формировании направлений исследования, поиске и анализе литературных источников, выборе объектов и методов, постановке и выполнении основных экспериментов по ключевым направлениям работы, обобщении и анализе полученных результатов, их обсуждении, а также написании публикаций и диссертации. Математическую обработку результатов паросорбционного анализа проводили совместно с к.х.н. Шмаковым С.Л. (Институт химии).

Автор выражает признательность сотрудникам Центра коллективного пользования СГУ за получение СЭМ-изображений и ИБФРМ РАН г. Саратов – за предоставление данных ТЭМ-микроскопии и КД-спектроскопии.

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием комплекса современных взаимодополняющих методов и аппаратуры, многоплановостью исследования и использованием статистической обработки экспериментальных данных, соответствием полученных результатов основным закономерностям физико-химических свойств полимерных систем, отсутствием противоречий с литературными источниками, а также публикацией основных положений диссертационного исследования в профильных высокорейтинговых реферируемых журналах.

Публикации. Основные положения диссертации отражены в 19 публикациях, из них 12 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, библиографические базы данных *Web of Science* и *Scopus*, 3 статьи в книжных периодических научных изданиях, 4 патента РФ.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы представлены на всероссийских и международных конференциях: Всероссийской Каргинской конференции «*Полимеры*» (2024, 2020), Общероссийской конференции «*Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана*» (2025, 2021), XXXI Симпозиуме по реологии (2024), VI Всероссийской конференции «*Фундаментальная гликобиология*» (2023), Всероссийской конференции «*Поверхностные явления в дисперсных системах*» (2023), International School and Conference «*Saint-Petersburg OPEN*» (2020, 2019), V Международной конференции стран СНГ «*Золь-гель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных функциональных материалов и дисперсных систем*» (2018), International Conference «*Saratov Fall Meeting*» (2017–2015) и др.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, изложения

полученных результатов и их обсуждения (6 подглав), заключения, списка литературных источников из 250 наименований и приложения. Работа изложена на 155 страницах, включает 52 рисунка и 21 таблицу.

Финансовая поддержка работы осуществлялась в рамках госзадания Минобрнауки России в сфере научной деятельности № 4.1212.2014/К (2014–2016), грантов РФФИ № 17-73-10076 (2017–2019) и № 22-23-00320 (2022–2023), ФСИ № 3161ГС1/48642 (2019–2020).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обоснована актуальность проведенных исследований, сформулированы цель и задачи работы, описаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, изложены основные положения, выносимые на защиту. Сформулирована научная гипотеза, подлежащая проверке в рамках диссертационного исследования.

В **Главе 1** представлен обзор литературы, затрагивающий физико-химические, спектральные и структурные особенности солевой формы хитозана с традиционными кислотами-растворителями (донорами H^+), а также с биологически активными кислотами (включая АК) – имеющих потенциал для агро-медико-биологического использования. Рассмотрены современные подходы к оценке конформации, гидродинамических параметров и реологического поведения макромолекул хитозана в растворах, термодинамики и кинетики сорбционных процессов в твердофазном состоянии, кинетики формирования гибридных гидрогелевых систем. Отдельное внимание уделено влиянию изомерии хирального органического лиганда на свойства хитозансодержащих материалов.

В **Главе 2** описаны используемые вещества, объекты и методы исследования. Использовали хитозан со средневязкостной молекулярной массой 40 и 200 кДа (ХТЗ-40 и -200) с близкой степенью дезацетилирования ~82 мольн.% (ЗАО «Биопрогресс»). Поскольку промышленный ХТЗ-40 был в форме гидрохлорида (ХТЗ-40·HCl), в отдельных экспериментах для сравнения использовали лабораторный образец ХТЗ-200·HCl. В качестве донора протонов выбраны водные растворы *L*- (ЗАО «Мелиген») и *D*-АК (ЗАО «База химреактивов №1»). Для формирования гибридных сеток использовали тетраглицеролат кремния $Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 3 C_3H_8O_3$ (ИОС УрО РАН).

Объекты исследования: солевые комплексы *L*-(*D*-)аскорбатов ХТЗ в виде разбавленных ($C_{ХТЗ}=0.02-1.0$ г/дл), умеренно-концентрированных ($C_{ХТЗ}=1.0-8.0$ г/дл) и концентрированных ($C_{ХТЗ}=15.0$ г/дл) растворов (ХТЗ-40(-200)+*L*-(*D*-)АК), воздушно-сухого порошка (ХТЗ-40(-200)·*L*-(*D*-)АК) и глицерогидрогеля (ХТЗ-40(-200)+*L*-(*D*-)АК+Si).

Методы исследования: калориметрия (Термохимия), УФ (Shimadzu UV-2550), ЯМР (Bruker Avance II 600, VARIAN-400) и ИК-Фурье спектроскопия (Nicolet 6700), потенциометрическое титрование (Mettler Toledo G20),

рентгеноструктурный (ДРОН-3) и элементный анализ (Vario Micro Cube), электронная (СЭМ, TESCAN MIRA\LMU), трансмиссионная электронная (ТЭМ, Libra 120) и поляризационная оптическая микроскопия (ПОМ, ЛабоПол-2), сорбционно-диффузионный метод (ANDMX-50, OHAUS SC 2020), круговой дихроизм (КД, Chirascan), дисперсия оптического вращения (ДОВ, PolAAr 3001, СПУ-Е), капиллярная (вискозиметр Уббелоде) и ротационная вискозиметрия (Rheotest RN-4.1, Anton Paar Physica MCR 302).

Подглава 3.1 посвящена исследованию влияния диастереомерной формы АК на энергетику формирования, структуру и надмолекулярное упорядочение гетеро- (*D-L*) и гомохиральных (*D-D*) солевых комплексов ХТЗ-кислота. Используемые изомеры АК отличаются конфигурацией заместителей при С5 и, как следствие, системой меж/внутримолекулярных контактов и pK_{a1} (рис. 1 а).

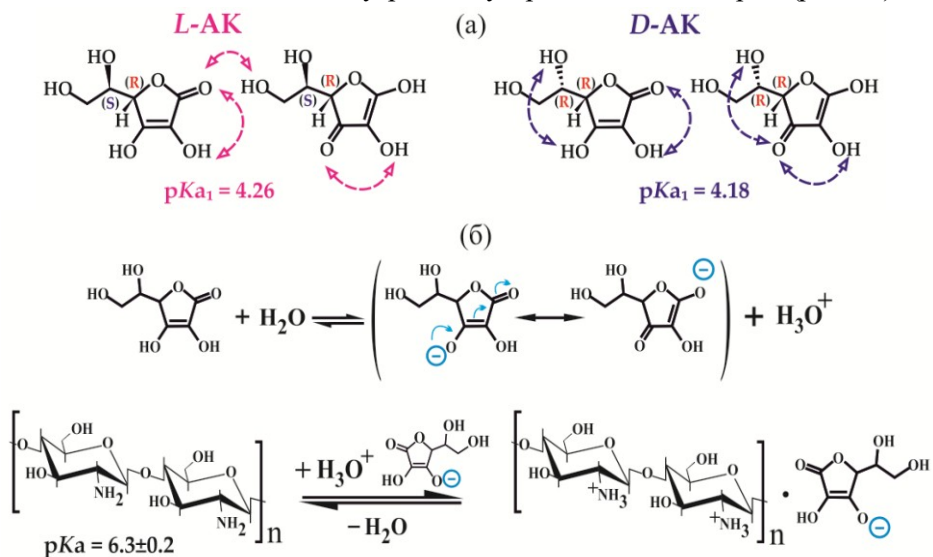


Рис. 1. (а) – Образование меж- и внутримолекулярных водородных связей в диастереомерах АК. (б) – Равновесные реакции формирования резонансно-стабилизированного сопряженного основания АК (аскорбат-аниона) и аскорбата ХТЗ.

Установлено, что наиболее сильное энергетическое взаимодействие при формировании *L*- и *D*-аскорбатов ХТЗ реализуется для гомохиральных солевых комплексов *D*-глюкан–*D*-диастереомер АК (табл. 1). При этом абсолютное значение энтальпии растворения (ΔH , кДж/моль) и степень протонирования (α' , молн.%) аминогрупп ХТЗ в водном растворе *L*-АК меньше, чем при растворении в среде *D*-АК. В условиях максимальной протонизации (в среде HCl) доля ($-NH_3^+$)_{max} групп ХТЗ не превышает 75 молн.%, а степень связывания аминогрупп полимера с *D*-АК выше, чем с *L*-АК для образцов обеих молекулярных масс.

Таблица 1 – Физико-химические параметры *L*-(*D*)-аскорбатов хитозана,
 $[-\text{NH}_2]/[\text{AK}] = 1.0$ осново-моль/моль

Параметр	ХТЗ-40		ХТЗ-200	
	<i>L</i> -АК	<i>D</i> -АК	<i>L</i> -АК	<i>D</i> -АК
<i>Водные растворы ХТЗ + АК</i>				
pH	3.0±0.1	2.9±0.1	4.4±0.1	4.3±0.1
ΔH , кДж/моль	-23.1±2.1	-31.0±2.4	-16.3±1.4	-19.8±1.7
α' , мольн.% *	72.6±0.3 (58.5±0.3 + 14.1±0.2)	74.0±0.3 (57.4±0.3 + 16.6±0.2)	69.8±0.3 (54.6±0.3 + 15.2±0.2)	69.6±0.3 (52.3±0.3 + 17.3±0.2)
<i>Параметры КД- и ДОВ-спектроскопии</i>				
λ_0 , нм	250	240	250	240
$[\theta]_{\lambda_0} \cdot 10^{-5}$ **	+20.7	+34.4	+49.0	+50.0
$[\alpha]_{589 \text{ нм}}^{25^\circ \text{C}}$ **	+18.9	-16.8	+94.2	+94.4
$K_{405 \text{ нм}} \cdot 10^{-1}$ ***	+0.25	-0.47	+1.62	+1.61
<i>Воздушно-сухие порошки ХТЗ · АК</i>				
Брутто-формула	$\text{C}_{6.4}\text{H}_{11.4}\text{NO}_{4.2}\text{Cl}_{0.5}$ × 0.3 <i>L</i> - $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ × 3.0 H_2O	$\text{C}_{6.4}\text{H}_{11.4}\text{NO}_{4.2}\text{Cl}_{0.5}$ × 0.4 <i>D</i> - $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ × 2.3 H_2O	$\text{C}_{6.4}\text{H}_{11.4}\text{NO}_{4.2}$ × 0.9 <i>L</i> - $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ × 1.7 H_2O	$\text{C}_{6.4}\text{H}_{11.4}\text{NO}_{4.2}$ × 0.4 <i>D</i> - $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ × 1.4 H_2O
χ , %	28.3±3.3	34.4±3.1	36.8±2.5	43.9±3.6
<i>Параметры термического уравнения сорбции TES</i>				
a_0 , г/г	1.38±0.16	1.78±0.15	1.03±0.14	0.72±0.13
E , кДж/моль	0.82±0.24	0.31±0.17	2.36±0.44	0.38±0.19
<i>Параметры изотерм сорбции Ленгмюра</i>				
W_m , г/г	0.56±0.04	0.46±0.04	0.57±0.04	0.25±0.04
K_S , кПа^{-1}	1.7±0.3	1.0±0.2	2.0±0.4	1.1±0.3

* – Суммарная степень протонирования в условиях $(-\text{NH}_3^+)_{\text{max}}$, в скобках – степень связывания NH_2 -групп полимера в среде HCl и АК, ** – град·мл/дм·г, *** – град·мл·нм²/дм·г

Оценка химического взаимодействия методами ИК- и ЯМР-спектроскопии показала появление в ИК-спектрах солей ХТЗ·АК составной полосы Амид II ($1525\text{--}537 \text{ см}^{-1}$), характерной для ассоциированных первичных аминогрупп. Обнаружены низкочастотные сдвиги в области валентных колебаний O–H и N–H, обусловленные образованием меж/внутримолекулярных H-связей и в наибольшей степени выраженные для *D*-аскорбатов ХТЗ. В ¹H ЯМР-спектрах растворов ХТЗ+АК на наличие $-\text{NH}_3^+$ косвенно указывает полоса кольцевого протона H2 при $\delta \sim 3.19\text{--}3.24$ м.д. 2D [¹H, ¹H] ROESY диполь-дипольный кросс-пик 3.83/4.89 м.д. показывает пространственную сближенность протона H4 молекулы АК и кольцевых протонов при C3–C6 глюкопиранозного кольца. Таким образом спектроскопические исследования подтверждают, что образование диастереомерных солевых комплексов *L*- и *D*-аскорбатов ХТЗ в водной среде осуществляется посредством донорно-акцепторного взаимодействия полимер–кислота (рис. 1 б).

По совокупности изменений профилей рентгеновской дифракции

выделенной твердой фазы можно заключить, что в структуре солей ХТЗ·АК присутствуют полиморфы гидратированной ($2\theta \sim 11.3-12.5$) и безводной формы ($2\theta \sim 15.2-16.5$) полимера (рис. 2). Степень кристалличности (χ , %) исследованных солей (табл. 1) превышает аналогичные показатели традиционных солей ХТЗ с монокарбонowymi кислотами, для которых χ , как правило, не превышает 25%. Наряду с этим, ХТЗ·D-АК характеризуется большим значением χ и меньшим количеством кристаллизационной воды в сравнении с L-солевыми комплексами (табл. 1). Твёрдая фаза L-солей ХТЗ-40(-200) имеет регулярную структуру из разнонаправленных борозд, а D-солей состоит из ячеек сферической формы (рис. 3 а, б, д, е).

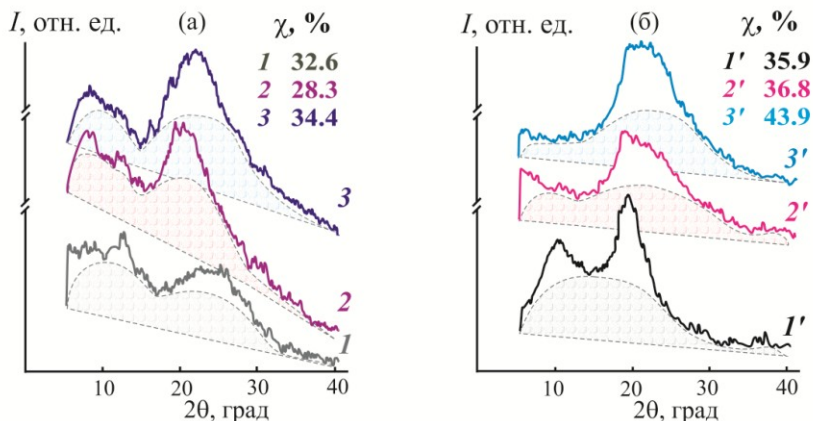


Рис. 2. Рентгеновские дифрактограммы исходного порошка ХТЗ (I , I') и его солей с L- (2 , $2'$) и D-АК (3 , $3'$) для образцов ХТЗ-40 (а) и ХТЗ-200 (б). Оконтурированная пунктиром заштрихованная область соответствует диффузному рассеянию.

Изомерия кислотного остатка значимо отражается и на надмолекулярном упорядочении хиральных солевых комплексов. Например, при высаживании ХТЗ-40+L-АК с использованием этанольного раствора L-ментола (специфический оптически активный осадитель) или его смесь с ацетоном (традиционный осадитель) формируется структура с преимущественно анизометрическими надмолекулярными образованиями (рис. 3 в, г), а ХТЗ-40+D-АК – с плотноупакованными конфокальными доменами овоидной формы (рис. 3 ж, з).

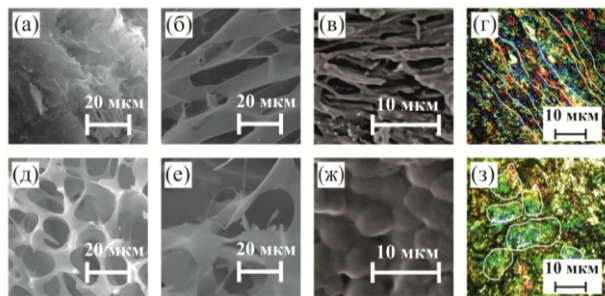


Рис. 3. СЭМ- (а-в, д-ж) и ПОМ-микроскопия (г, з) твердой фазы, выделенной из растворов ХТЗ-40 (а, в-д, ж, з) и ХТЗ-200 (б, е) в L- (а-г) и D-АК (д-з) лиофильной сушкой (а, б, д, е), водно-спиртовым раствором L-ментола (в, ж) и его смесь с ацетоном (г, з).

В Подглаве 3.2 рассматриваются сорбционные свойства порошков диастереомерных солей ХТЗ в диапазоне относительного давления водяного пара $p/p_s=0.34\div 0.92$ при $20\pm 1^\circ\text{C}$. Квазиравновесное состояние определяли изопиестическим методом и характеризовали степенью сорбции (W_{eq} , г/г). Экспериментальные изотермы сорбции $W_{\text{eq}}=f(p/p_s)$ паров воды порошками солей, построенные на основе зависимостей $W=f(t)$, где $t\sim 20$ сут для ХТЗ-40 и ~ 15 сут для ХТЗ-200, имеют S-образную форму и типичны для частично кристаллических гидрофильных биополимерных сорбентов в стеклообразном состоянии (рис. 4 а, б, маркеры).

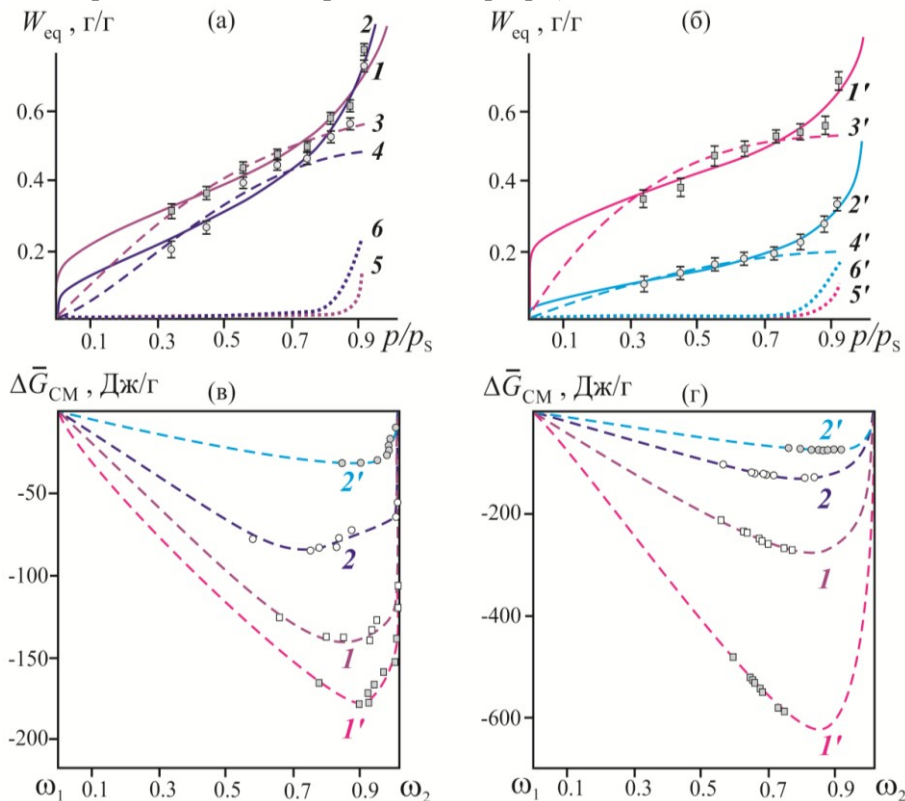


Рис. 4. (а-б) – Изотермы сорбции паров воды порошками солей ХТЗ-40 (а) и ХТЗ-200 (б) с *L*- (1, 1', 3, 3', 5, 5', 7, 7') и *D*-АК (2, 2', 4, 4', 6, 6', 8, 8'): маркеры – эксперимент, кривые 1, 1', 2, 2' – расчёт по ТЕС (1), кривые 3, 3', 4, 4' – расчёт по уравнению Ленгмюра (2), кривые 5, 5', 6, 6' – расчёт по уравнению Флори-Хаггинса (3); $20\pm 1^\circ\text{C}$. (в-г) – Концентрационная зависимость средней свободной энергии Гиббса смешения (4-6) *L*-(*D*-)аскорбат ХТЗ + вода для порошков солей ХТЗ-40 (1, 2)-и ХТЗ-200 (1', 2') с *L*- (1, 1') и *D*-АК (2, 2'), рассчитанная из ТЕС (в) и изотермы Флори-Хаггинса (г).

Математическую обработку изотерм проводили двумя способами. В первом использовали термическое уравнение сорбции (TES, 1):

$$a = a_0 \exp \left[- \left(\frac{\Delta\mu_1}{E} \right)^n + \alpha(T - T_0) \right], \quad (1)$$

где a и a_0 – количество сорбированного пара при p и p_s (г воды/г соли); E – характеристическая энергия сорбции (Дж/моль); $\Delta\mu_1$ – разность химического потенциала растворителя (Дж/моль); $n = 0.3-0.33$ – диапазон распределения Вейбулла; α – коэффициент термосорбции (K^{-1}), $T_0 = T$. Теоретические изотермы демонстрируют высокую степень соответствия экспериментальным данным (рис. 4 а, б, кривые 1, 1', 2, 2').

Во втором способе расчеты проводились в рамках модели двойной сорбции, включающей изотермы Ленгмюра (2) и Флори – Хаггинса (3). Для обработки экспериментальной изотермы сорбции по уравнению Ленгмюра использовали значения сорбционной ёмкости порошков (W_m , г/г) и константы сорбционного равновесия (K_s , Па⁻¹), предварительно определенные в координатах $p/W_{eq} = f(p)$ (см. рис. 4 а, б, кривые 3, 3', 4, 4'):

$$\frac{p}{W_{eq}} = \frac{1}{W_m \cdot K_s} + \frac{p}{W_m}. \quad (2)$$

Изотерму Флори–Хаггинса (мода нелокализованной воды) получали вычитанием расчётной изотермы Ленгмюра (мода локализованной воды) из экспериментальной изотермы и обрабатывали по уравнению:

$$\omega_1 = \frac{\varphi}{1-\varphi} \cdot \frac{\rho_w}{\rho_p}, \quad \varphi = \lg \frac{\varphi}{p/p_s} + (1-\varphi)^2 \chi_{12} + 1, \quad (3)$$

где ω_1 – массовая доля растворенной воды; φ – объемная доля воды, сорбированной полимером; ρ_w и ρ_p – плотность воды и полимера; χ_{12} – параметр Хаггинса парного взаимодействия (см. рис. 4 а, б, кривые 5, 5', 6, 6').

Среднюю свободную энергию Гиббса смешения ($\Delta\bar{G}_{CM}$, Дж/г) рассчитывали интегрированием уравнения Гиббса–Дюгема с использованием TES (рис. 4 в) и полученной изотермы Флори–Хаггинса (рис. 4 г):

$$\Delta\bar{G}_{CM} = \omega_1 \cdot \Delta\mu_1 + \omega_2 \cdot \Delta\mu_2, \quad (4)$$

где $\omega_2 = 1 - \omega_1$ – массовая доля полимера в образующемся при сорбции растворе; $\Delta\mu_2$ – разность химического потенциала полимера (Дж/моль). Значения $\Delta\mu_1$ и $\Delta\mu_2$ определяли по следующим соотношениям:

$$\Delta\mu_1 = \frac{1}{M_1} RT \ln \frac{p}{p_s}, \quad (5)$$

$$\Delta\mu_2 = - \int_{\Delta\mu_1'}^{\Delta\mu_1} \frac{\omega_1}{\omega_2} d(\Delta\mu_1) - \int_{-\infty}^{\Delta\mu_1'} \frac{\omega_1}{\omega_2} d(\Delta\mu_1), \quad (6)$$

где $\Delta\mu_1'$ – наименьшее экспериментально полученное значение потенциала (Дж/моль); M_1 – молекулярная масса растворителя (г/моль).

Концентрационные зависимости $\Delta\bar{G}_{CM}$ находятся в отрицательной области (рис. 4 в, г), что указывает на устойчивость L- и D-аскорбатов ХТЗ в водных растворах и неизбежный переход сорбции в растворение. Кривые $\Delta\bar{G}_{CM} = f(\omega_2)$ имеют асимметричный характер, минимум сдвинут в сторону больших концентраций ХТЗ, что обусловлено значительной разницей в

размерах взаимодействующих молекул. Абсолютные значения $\Delta\bar{G}_{\text{см}}$, термодинамическое сродство компонентов и устойчивость системы соль+вода в обоих случаях (TES, изотерма Флори–Хаггинса) увеличиваются в ряду $(D-D) \rightarrow (D-L)$ комплексов. Данная закономерность обусловлена более интенсивным взаимодействием и стерическим соответствием D -глюкана с D -диастереомером АК, которые сохраняются и в набухшей системе. В наибольшей степени этот эффект проявляется для образца ХТЗ-200.

В Подглаве 3.3 представлены результаты исследования хирооптических свойств солевых комплексов ХТЗ+ L -(D -)АК. Выявлено, что КД-спектры растворов L - и D -солей ХТЗ (в отличие от водного раствора ХТЗ-40·HCl) характеризуются положительным эффектом Коттона ($\pi \rightarrow \pi^*$ переход) вследствие взаимодействия протонированных ауксохромных групп $-\text{NH}_3^+$ полисахаридной цепи с аскорбат-анионами и формирования аминокорбатного хромофора, различаются длиной волны максимума дихроичной полосы (λ_0 , нм) и значениями молярной эллиптичности ($[\theta]_{\lambda_0}$, град·мл/дм·г; рис. 5 а, б; табл. 1). Спектральные характеристики водных растворов ХТЗ-200+ L -(D -)АК+HCl аналогичны ХТЗ-200+ L -(D -)АК и различаются лишь значениями $[\theta]_{\lambda}$. Снижение мольного соотношения $[-\text{NH}_2]/[\text{АК}]$ повышает интенсивность дихроичного поглощения.

Кривые ДОВ L -(D -)солей ХТЗ отличаются типом вращательной дисперсии (нормальная, аномальная), знаком (+, -) и значениями удельного оптического вращения ($[\alpha]_{\lambda}$, град·мл/дм·г; рис. 5 в, г; табл. 1). Так, водные растворы ХТЗ-40+ L -АК и ХТЗ-40+ D -АК, как и растворы индивидуальных L - и D -АК, характеризуются противоположным направлением вращения плоскости поляризации (правым и левым). В тоже время водные растворы гидрохлоридов ХТЗ-40 и ХТЗ-200 показывают левое вращение и нормальную дисперсию. Диастереомерные соли как на основе ХТЗ-40, так и ХТЗ-200 различаются значениями $[\alpha]_{\lambda}$, модуль которых повышается с уменьшением $[-\text{NH}_2]/[\text{АК}]$. Абсолютные значения вращательной константы ($K=[\alpha]_{\lambda} \cdot (\lambda^2 - \lambda_0^2)$, град·мл·нм²/дм·г; табл. 1), определенные по данным КД и ДОВ, увеличиваются в ряду $(D-L) \rightarrow (D-D)$ солей.

Выявленные различия в хирооптических характеристиках диастереомерных форм аскорбатов хитозана показывают, что взаимодействие ХТЗ с D -АК пространственно отличается как от взаимодействия с L -АК, так и с неорганическими и органическими кислотами, традиционно используемыми для растворов аминополисахарида. На основании увеличения эллиптичности $[\theta]_{\lambda_0}$ эффекта Коттона и степени связывания α' аминогрупп ХТЗ с анионами L -(D -)АК в солевых комплексах (определено потенциометрическим титрованием, см. подглаву 3.1), сделан вывод, что гомохиральные ($D-D$) соли содержат большее количество оптически активных аминокорбатных хромофоров и их вращательная способность выше.

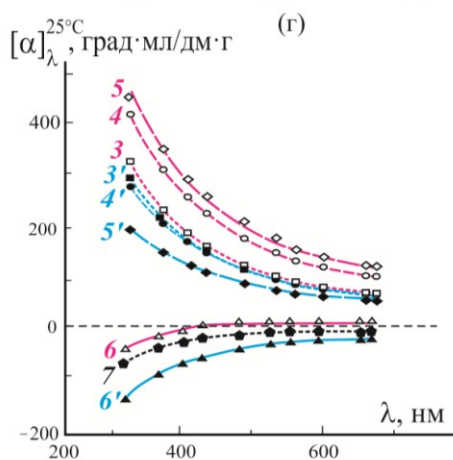
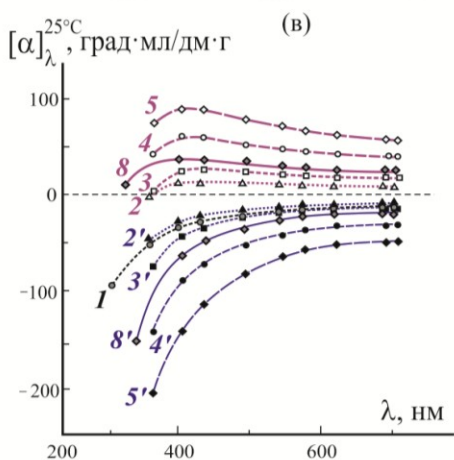
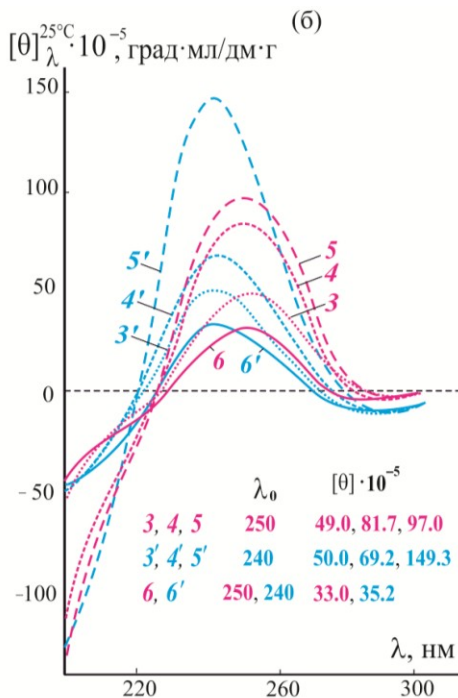
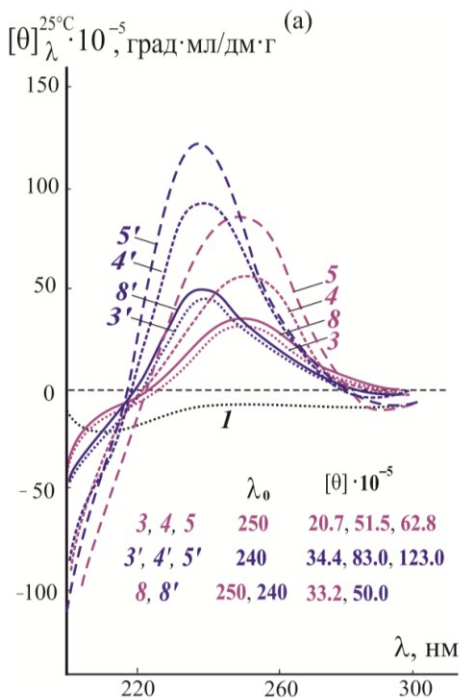


Рис. 5. Спектры КД (а, б) и кривые ДОВ (в, г) растворов ХТЗ-40 (а, в) и ХТЗ-200 (б, г) в H_2O (1), *L*-АК (2–5), *D*-АК (2'–5'), *L*-(*D*-)АК+HCl (6, 6'), HCl (7), а также водных растворов *L*- (8) и *D*-АК (8'); $[-NH_2] : [AK] = 1.0 : 0.6$ (2, 2'), 1 : 1 (3, 3'), 1 : 2 (4, 4'), 1 : 3 осново-моль/моль (5, 5'), $[-NH_2] : [AK] : [HCl] = 1 : 1 : 1$ осново-моль/моль/моль (6, 6'), $[-NH_2] : [HCl] = 1 : 1$ осново-моль/моль (7); 25°C.

В Подглаве 3.4 исследовано влияние изомерной формы АК на вязкостные свойства растворов ХТЗ-40(-200)+L-(D-)АК при варьировании температуры (25–40°C) и ионной силы растворяющей смеси (I , мМ), задаваемой концентрацией АК ($C_{AK}=0.03\text{--}0.51$ М) и введением NaCl – сильного электролита нейтрального типа ($C_{NaCl}=0.005\text{--}1.0$ М).

В зависимости от C_{AK} макромолекулы L- и D-аскорбатов ХТЗ в водном растворе демонстрируют свойства полиэлектролита с максимальной степенью разбухания или частично компенсированным зарядом, либо ионогенного полимера с практически полностью экранированным зарядом макроцепей (рис. 6).

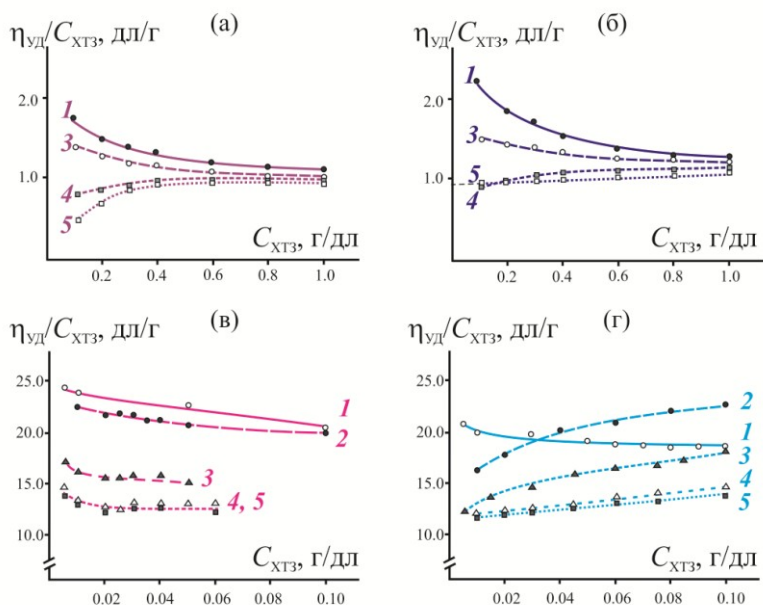


Рис. 6. Концентрационная зависимость числа вязкости водно-кислотных растворов ХТЗ-40 (а, б) и ХТЗ-200 (в, г) в L- (а, в) и D-АК (б, г) при $C_{AK}=0.03$ (1), 0.06 (2), 0.11 (3), 0.34 (4) и 0.51 М (5); 25°C.

Обнаружено влияние изоформы противоиона кислотного остатка на предельное число вязкости ($[\eta]$, дл/г) водно-кислотных растворов. Для ХТЗ-40·HCl в D-АК значения $[\eta]$ существенно больше, чем в L-АК, а для ХТЗ-200 – выше в L-АК, что указывает на различия в совокупном объемном заряде молекул полимера и обусловлено, вероятно, влиянием конкурирующего хлорид-иона. В водно-кислотно-солевых растворах с добавкой NaCl наблюдается компактизация макромолекулярных клубков и, в условиях нейтрализации заряда полииона, значения числа вязкости растворов для обоих образцов ХТЗ-40(-200) выше в среде D-АК (рис. 7).

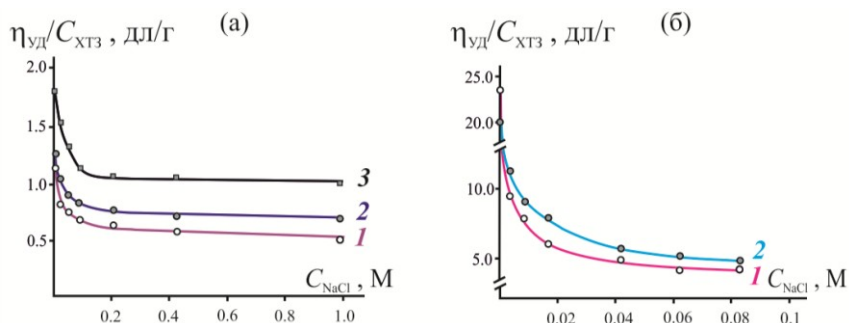


Рис. 7. Зависимость числа вязкости раствора ХТЗ-40 (а) и ХТЗ-200 (б) в *L*-АК (1), *D*-АК (2) и в воде (3) от концентрации NaCl при $C_{ХТЗ-40}=1.0$ г/дл, $C_{ХТЗ-200}=0.01$ г/дл, $C_{АК}=0.03$ М; 25°C.

Зависимости $[\eta]=f(T)$ и $k_X=f(T)$ свидетельствуют об ухудшении термодинамического качества растворяющей смеси при повышении T (табл. 2). Для растворов ХТЗ-40+*D*-АК реализуются более высокие значения $[\eta]$, но более низкие значения k_X и температурного коэффициента предельного числа вязкости $\delta_T=d\ln[\eta]/dT$ по сравнению с растворами ХТЗ-40+*L*-АК. Следовательно, гомохиральные (*D-D*) соли ХТЗ характеризуются большим количеством меж- и внутримолекулярных контактов, стабилизирующих макромолекулярную конформацию данного полимерного вещества, как в твердофазном состоянии (см. подглаву 3.1), так и в растворе.

Таблица 2 – Влияние температуры на гидродинамические параметры* растворов ХТЗ-40

$T, ^\circ\text{C}$	$\text{H}_2\text{O} + 0.50 \text{ M NaCl}$			$\text{H}_2\text{O} + 0.03 \text{ M АК} + 0.50 \text{ M NaCl}$					
	$[\eta], \text{дл/г}$	k_X	$\delta_T \cdot 10^2, \text{K}^{-1}$	<i>L</i> -АК			<i>D</i> -АК		
				$[\eta], \text{дл/г}$	k_X	$\delta_T \cdot 10^2, \text{K}^{-1}$	$[\eta], \text{дл/г}$	k_X	$\delta_T \cdot 10^2, \text{K}^{-1}$
25	0.94	0.86		0.56	0.52		0.69	0.48	
30	0.74	1.03		0.53	0.55		0.64	0.50	
35	0.63	1.31	-3.4 ± 0.2	0.48	0.64	-1.5 ± 0.1	0.61	0.52	-0.8 ± 0.1
40	0.57	1.34		0.45	0.69		0.59	0.55	
45	0.44	2.80		0.43	0.74		0.58	0.57	

* – определены по уравнению Хаггинса, коэффициент корреляции 0.95–0.99

k_X – безразмерная константа Хаггинса

Установленные закономерности объясняют и более низкую вязкость (η) концентрированных растворов *D*-аскорбата ХТЗ по сравнению с *L*-аскорбатом. Повышение ионной силы среды введением NaCl ($C_{\text{NaCl}}=0.1-0.7$ М) не влияет на значения η , поскольку течение растворов таких $C_{ХТЗ}$ осуществляется по рептационному механизму с топологическими ограничениями самостоятельного перемещения макроцепей. В тоже время, в области малых $C_{ХТЗ}$, когда массоперенос осуществляется посредством движения независимых макроклабков, и в переходной области умеренно-концентрированных растворов, η снижается в тем большей степени, чем меньше $C_{ХТЗ}$.

В Подглаве 3.5 проведен сравнительный анализ гелеобразования смесевых композиций на основе умеренно-концентрированных растворов ХТЗ-40(-200) в *L*-(*D*-)АК и тетраглицеролата кремния (фармакологически активного прекурсора неорганической фазы) при варьировании массового соотношения $C_{ХТЗ}/C_{Si}=0.8-10$ (C_{Si} – концентрация Si в полимерной смеси), добавки соли-активатора NaCl и условий проведения процесса: 4, 20 и 37°C, pH=2.0–5.7 (рис. 8). Во всем исследуемом диапазоне составов наблюдается общая тенденция замедления гелеобразования (6–28 сут) с увеличением $C_{ХТЗ}/C_{Si}$, наиболее выраженная при $C_{ХТЗ}/C_{Si} \geq 5.0$, т.е. превышении эквимольного соотношения ХТЗ/Si($C_3H_7O_3$)₄. Ускоряющее действие оказывают повышение температуры, pH (изоэлектрическая точка силанола при pH 4.1±0.1) и добавка NaCl. Так, при $C_{ХТЗ}/C_{Si} < 5.0$, 37°C, pH=5.6±0.1 без/с NaCl золь-гель переход протекает в течение часа.

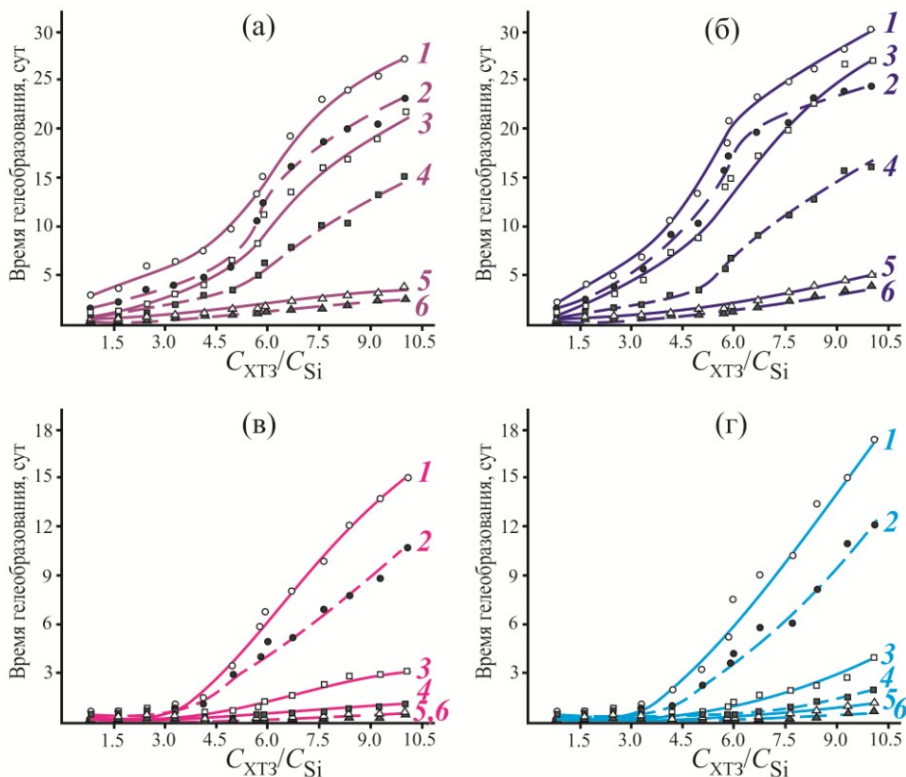


Рис. 8. Зависимость времени гелеобразования от $C_{ХТЗ}/C_{Si}$ для систем на основе ХТЗ-40 (а, б) и ХТЗ-200 (в, г) в *L*- (а, в) и *D*-АК (б, г) при 4 (1, 2), 20 (3, 4) и 37°C (5, 6) без (1, 3, 5) и с добавлением 0.3 М NaCl (2, 4, 6) и массовом соотношении ХТЗ : Si($C_3H_7O_3$)₄ = 1:1 – 13:1, $[-NH_2]/[AK] = 1.0$ осново-моль/моль.

Для всех исследуемых систем вне зависимости от молекулярной массы полимера обнаружено существенное влияние изомера АК на время и реокинетику гелеобразования, структурно-механические свойства глицерогидрогелей и надмолекулярное упорядочение их полимерной фазы. При любом соотношении $C_{ХТЗ}/C_{Si}$ гомохиральный *D*-аскорбат ХТЗ оказывает замедляющее действие на кинетику золь-гель перехода. По сравнению с гетерохиральным *L*-аскорбатом ХТЗ, глицерогидрогели на основе *D*-солевых комплексов ХТЗ–АК имеют более высокий предел прочности, что коррелирует с более развитой системой Н-связей и уплотненной конформацией цепей *D*-солей (подглавы 3.1 и 3.4). *L*-аскорбаты ХТЗ обнаруживают более разветвленные надмолекулярные структуры с меньшей шириной ветвей, чем *D*-аскорбаты (рис. 9 а, г), что согласуется с гидродинамическими параметрами макро клубков аминополисахарида в водных растворах *L*- и *D*-АК (подглава 3.4)

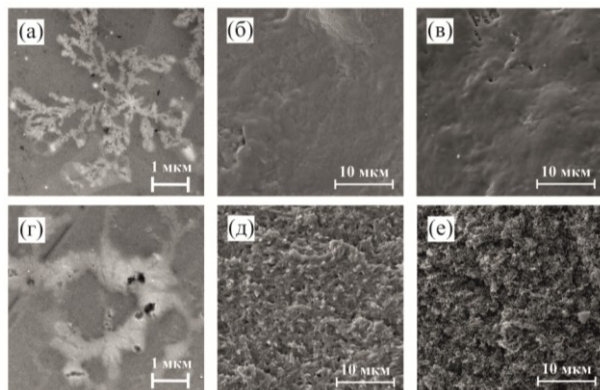


Рис. 9. ТЭМ-микроскопия ультратонкого среза глицерогидрогелей (а, г) и СЭМ-микроскопия морфологии поверхности ксерогелей (б, в, д, е) на основе ХТЗ-40 (а, б, г, д) и ХТЗ-200 (в, е) в *L*- (а–в) и *D*-АК (г–е), $C_{ХТЗ}/C_{Si} = 4.0$, $[-NH_2]/[AK] = 1.0$ осново-моль/моль.

Кроме того, хиральность ХТЗ·*L*-(*D*-)АК определяет морфоструктуру поверхности ксерогелей – твердой фазы глицерогидрогелей, полученной исчерпывающей холодной экстракцией C_2H_5OH в сочетании с криообработкой (рис. 9 б, в, д, е). Так, ксерогели ХТЗ·*L*-АК обладают сравнительно однородной поверхностью, в то время как ксерогели ХТЗ·*D*-АК характеризуются рыхлой и развитой поверхностной морфоструктурой.

В Подглаве 3.6 оценивается прикладной потенциал солевых комплексов ХТЗ с *L*- и *D*-диастереомерами АК посредством сравнительного анализа их биологических эффектов в модельных экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Культивирование *in vitro* нормальных человеческих дермальных фибробластов в присутствии терапевтических доз растворов и глицерогидрогелей ХТЗ+*L*-(*D*-)АК показало отсутствие цитотоксичности со статистически значимым повышением жизнеспособности клеток в среде ХТЗ+*D*-АК. Микробиологические *in vitro* исследования антибактериальной активности показали, что *D*-аскорбат ХТЗ оказывает большее деструктивное

действие на клеточные стенки патогенных и условно-патогенных бактерий *S. aureus* и *E. Coli* – возбудителей раневых инфекций. При оценке *in vivo* ранозаживляющей активности зафиксирован более высокий темп заживления ожоговой и резаной ран у лабораторных животных при однократной обработке глицерогидрогелем ХТЗ+D-АК в сравнении с ХТЗ+L-АК и традиционным медикаментозным препаратом. Биотестирование *in vitro* L- и D-аскорбатов ХТЗ на примере низших (*S. quadricauda*) и высших растений (*Linum usitatissimum*) в стрессовых условиях, индуцированных отсутствием минеральных веществ и света, соответственно, выявило наилучшее ростостимулирующее действие для гомохиральных (D–D)-солевых комплексов ХТЗ–АК.

Проведенные эксперименты на широком круге биообъектов указывают на высокую регуляторную роль гомохиральности солевой формы хитозана в биологической функциональности получаемых на его основе материалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что взаимодействие хитозана с L-(D)-аскорбиновой кислотой в водной среде протекает с переносом протона и образованием диастереомерных солевых комплексов между протонированными аминогруппами макромолекул хитозана и аскорбат-анионами. При этом формирование гомохиральных солей D-глюкан – D-изомер кислоты энергетически и стерически более выгодно.

2. Анализ спектроскопических характеристик показал, что структура и пространственное упорядочение L-(D)-аскорбата хитозана определяются стереоконфигурацией хирального лиганда. Гомохиральные (D–D)-соли в отличие от гетерохиральных (D–L)-солей характеризуются меньшим количеством кристаллизационной воды, высокой степенью кристалличности и более уплотненной надмолекулярной структурой с развитой системой меж- и внутримолекулярных контактов.

3. Изотермы сорбции хиральных солей паров воды S-образны и удовлетворительно аппроксимируются термическим уравнением сорбции и суперпозицией изотерм Ленгмюра и Флори–Хаггинса. Абсолютные значения энергии Гиббса смешения, полученные интегрированием уравнения Гиббса–Дюгема, термодинамическое сродство компонентов и устойчивость системы хиральная соль + вода увеличиваются в ряду (D–D) → (D–L) солевых комплексов.

4. Диастереообогащенные соли различаются значениями молярной эллиптичности эффекта Коттона, длиной волны максимума дихроичной полосы в УФ-области спектра и параметрами дисперсии оптического вращения в видимой, а также вращательной силой оптически активных электронных переходов. При стереоспецифической кристаллизации L-аскорбата хитозана в среде L-ментола образуются оптически анизотропные фибриллярные структуры, D-аскорбата хитозана – плотно упакованные

конфокальные домены близкой к сферической формы.

5. Изомерная форма кислоты влияет на вискозиметрические параметры ($D-L$) и ($D-D$)-солей, гидродинамический объем макромолекул и проявление ими полиэлектролитных свойств. Независимо от ионной силы среды и мольного соотношения полимер–кислота наиболее разбухшие клубки характерны для ($D-D$)-солей, что подтверждает гипотезу формирования гомохирального комплекса с более высокой степенью переноса заряда. Повышение температуры приводит к ухудшению термодинамического качества растворяющей смеси и уплотнению макроклубков.

6. D -аскорбат хитозана, в сравнении с L -диастереомерным комплексом, оказывает ингибирующее действие на поликонденсацию золь-гель предшественника, что способствует формированию глицерогидрогелевых систем с повышенной прочностью, развитой поверхностной и надмолекулярной структурой.

7. Сравнительный анализ биологической активности изомерных солей хитозана на широком круге биообъектов показал, что наиболее эффективное биологическое действие проявляют ($D-D$)-солевые комплексы полимер–кислота. Полученные результаты дают основание предположить, что принципам функциональной организации биообъектов наиболее отвечают гомохиральные соли D -глюкан– D -кислота.

Список наиболее значимых публикаций автора

Статьи в журналах из перечня ВАК и библиографических баз Web of Science, Scopus

1. **Malinkina O.N.**, Shmakov S.L., Shipovskaya A.B. Structure, the energy, sorption and biological properties of chiral salts of chitosan with L - and D -ascorbic acid // Int. J. Biol. Macromol. – 2024. – Vol. 257. – Article ID 128731. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128731 **Q1**

2. **Малинкина О.Н.**, Шиповская А.Б. Энергетика солеобразования и надмолекулярное упорядочение L - и D -аскорбатов хитозана // Высокомолек. Соед. Сер. А. – 2023. – Т. 65. – № 5. – С. 351–361. DOI: 10.31857/S2308112023600059.

3. **Малинкина О.Н.**, Журавлёва Ю.Ю., Шиповская А.Б. Ранозаживляющая активность *in vivo* глицерогидрогелевых пластин на основе аскорбата хитозана, *Алоэ Вера* и полиолата кремния // Прикл. биохим. микробиол. – 2022. – Т. 58. – № 2. – С. 179–184. DOI: 10.31857/S0555109922020143

4. Шиповская А.Б., **Малинкина О.Н.**, Гегель Н.О., Зудина И.В., Луговицкая Т.Н. Структура и свойства солевых комплексов хитозана с диастереомерами аскорбиновой кислоты // Изв. АН. Сер. хим. – 2021. – № 9. – С. 1765–1774. DOI: 10.1007/s11172-021-3281-5

5. Shipovskaya A.B., Zhuravleva Yu.Yu., Khonina T.G., **Malinkina O.N.**, Gegel N.O. Influence of the ascorbic acid isoform on the sol–gel synthesis kinetics and properties of silicon–chitosan-containing glycerohydrogel plates // J. Sol-Gel Sci. Technol. – 2019. – Vol. 92. – P. 349–358. DOI: 10.1007/s10971-019-04963-y **Q2**

6. **Malinkina O.N.**, Gegel N.O., Shipovskaya A.B. Hydrodynamic behavior of chitosan hydrochloride macromolecules in aqueous solutions of *D*- and *L*-ascorbic acid // *J. Mol. Liq.* – 2019. – Vol. 284. – P. 75-81. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.03.164 **Q1**

7. **Малинкина О.Н.**, Гегель Н.О., Шиповская А.Б. Влияние изоформы аскорбиновой кислоты на гидродинамическое поведение макромолекул аскорбата хитозана в водных растворах // *Изв. Саратов. ун. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 152-164. DOI: 10.18500/1816-9775-2019-19-2-152-164

8. Гегель Н.О., Зудина И.В., **Малинкина О.Н.**, Шиповская А.Б. Влияние изомерной формы аскорбиновой кислоты на антибактериальную активность ее солей с хитозаном // *Микробиология.* – 2018. – Т. 87. – № 5. – С. 618-623. DOI: 10.1134/S0026365618050105

9. Журавлева Ю.Ю., **Малинкина О.Н.**, Гегель Н.О., Голядкина А.А., Шиповская А.Б. Физико-механические свойства кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин на основе *L*- и *D*-аскорбата хитозана // *Изв. Саратов. ун. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* – 2018. – Т. 18. – № 2. – С. 154-162. DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-2-154-162

10. Gegel N.O., Zhuravleva Yu.Yu., Shipovskaya A.B., **Malinkina O.N.**, Zudina I.V. Influence of chitosan ascorbate chirality on the gelation kinetics and properties of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels // *Polymers.* – 2018. – Vol. 10. – No. 3. – P. 259. DOI: 10.3390/polym10030259 **Q1**

11. **Malinkina O.N.**, Sobolev A.M., Shipovskaya A.B. Hybrid nanogels based on chitosan hydrochloride-ascorbate derived by sol-gel biomimetic synthesis // *BioNanoScience.* – 2016. – Vol. 6. – No. 2. – P. 157-161. DOI: 10.1007/s12668-016-0195-z **Q3**

12. Шадрина Е.В. **Малинкина О.Н.**, Хонина Т.Г., Шиповская А.Б., Фомина В.И., Ларченко Е.Ю., Попова В.А., Зырянова И.Г., Ларионов Л.П. Исследование процесса образования и фармакологической активности кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей, полученных методом биомиметической минерализации // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2015. – № 7. – С. 1633-1639. DOI: 10.1007/s11172-015-1053-9

Патенты РФ

13. Журавлева Ю.Ю., **Малинкина О.Н.**, Шиповская А.Б., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Мурдак Д.А. Биодegradуемая лечебно-профилактическая гидрогелевая пластина и способ её получения (варианты). Патент № 2732241 РФ // *Б.И.* – 2020. – № 26. – 19 с.

14. Журавлева Ю.Ю., **Малинкина О.Н.**, Шиповская А.Б., Хонина Т.Г. Гидрогелевый материал на основе соли хитозансодержащего вещества и способ его получения. Патент № 2707973 РФ // *Б.И.* – 2019. – № 34. – 16 с.

15. Журавлева Ю.Ю., **Малинкина О.Н.**, Шиповская А.Б., Хонина Т.Г. Гидрогелевый материал на основе соли хитозансодержащего вещества и способ его получения. Патент № 2695223 РФ // *Б.И.* – 2019. – № 21. – 27 с.

16. Фомина В.И., **Малинкина О.Н.**, Шиповская А.Б., Гегель Н.О., Зудина И.В., Токмакова Е.В. Гидрогель на основе комплексной соли хитозана и способ его получения. Патент № 2617501 РФ // *Б.И.* – 2017. – № 12. – 19 с.