

УДК 547.458.6

## ДЕКСТРАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

А. Д. Вирник, К. П. Хомяков, И. Ф. Скокова

Обзор посвящен исследованию физико-химических свойств декстрана, синтезу различных типов его производных, изучению их свойств и возможных областей применения.

Рассмотрен синтез декстранатов щелочных и щелочно-земельных металлов, комплексных соединений декстрана с поливалентными металлами, продуктов окисления декстрана и их производных, дезоксипроизводных декстрана, сложных и простых эфиров декстрана, производных декстрана с сетчатой пространственной структурой, привитых сополимеров декстрана, производных декстрана, содержащих химически присоединенные лекарственные вещества.

Показано, что синтез многих из указанных выше производных декстрана существенно расширяет возможности его применения.

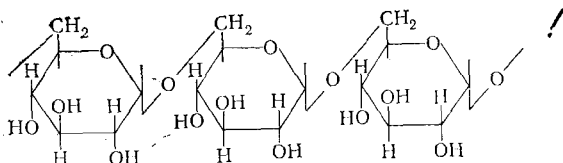
Библиография — 335 наименований.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1280
II. Физико-химические свойства декстрана и его применение . . . . .	1281
III. Декстранаты щелочных и щелочно-земельных металлов и комплексные соединения декстрана с поливалентными металлами . . . . .	1284
IV. Синтез продуктов окисления декстрана и их производных . . . . .	1285
V. Дезоксипроизводные декстрана . . . . .	1286
VI. Сложные эфиры . . . . .	1287
VII. Простые эфиры . . . . .	1291
VIII. Производные декстрана с сетчатой пространственной структурой . . . . .	1294
IX. Привитые сополимеры . . . . .	1296
X. Производные декстрана, содержащие присоединенные лекарственные вещества . . . . .	1298

## I. ВВЕДЕНИЕ

Декстран — групповое название полисахаридов, получаемых методом микробиологического синтеза, основная молекулярная цепь которых состоит из ангидро-*D*-глюкопиранозных звеньев, соединенных преимущественно  $\alpha$ -1,6-гликозидными связями.



Кроме  $\alpha$ -1,6-гликозидных связей в макромолекулах разных препаратов декстрана может содержаться различное количество  $\alpha$ -1,2-,  $\alpha$ -1,3- или  $\alpha$ -1,4-гликозидных связей, при помощи которых обычно осуществляется присоединение к основной цепи боковых цепей. Получены декстраны, молекулы которых являются практически неразветвленными, а элементарные звенья на 95% соединены  $\alpha$ -1,6-гликозидными связями.

Декстран получают при культивировании микроорганизмов *Leuconostoc mesenteroides*, *Leuconostoc dextranicum*, *Streptobacterium dextranicum* и др. в среде, содержащей сахарозу или другие углеводы, в со-

став которых входят ангидро-*D*-глюкопиранозные звенья, в том числе и низкомолекулярный декстран. Продуктом микробиологического синтеза является так называемый нативный декстран.

Существует много штаммов названных выше микроорганизмов, и декстраны, образованные различными штаммами, отличаются по строению и свойствам, т. е. по величине молекулярного веса, степени разветвленности макромолекул, относительному содержанию тех или иных типов гликозидных связей, растворимости, оптической активности, физиологическому действию. Для снижения молекулярного веса нативный декстран подвергают обычно кислотному гидролизу. При этом одновременно уменьшается, как правило, и степень разветвленности макромолекул полимера.

Широкую известность полисахарид декстран приобрел в связи с тем, что водные растворы некоторых препаратов этого полимера с молекулярным весом 35—70 тыс. и низкой степенью разветвленности являются эффективными заменителями плазмы крови. Преимущество декстрана перед карбоцепными полимерами (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт), также применяющимися для этой цели, заключается в том, что декстран в отличие от карбоцепных полимеров постепенно гидролизуеться в организме ферментами. Это исключает опасность накопления полимера в органах макроорганизма. Очень важным оказалось использование декстрана в качестве исходного вещества при получении сефадексов, широко применяющихся в гель-хроматографии. Декстран и его производные находят все возрастающее применение и для других целей.

Микробиологический синтез, строение, биологические свойства и применение в медицине этого полисахарида подробно описаны в обзорах и монографиях<sup>1-13</sup>. Однако отсутствуют систематические обзоры, в которых рассматривались бы физико-химические свойства декстрана, синтез и свойства его производных. Данный обзор посвящен этим проблемам и охватывает работы, опубликованные в основном в последнее десятилетие.

## II. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДЕКСТРАНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Нативный декстран представляет собой полимер с высоким, достигающим нескольких десятков миллионов, молекулярным весом и высокой степенью полидисперсности ( $M_w/M_n = 10^2-10^3$ )<sup>14</sup>. Определению молекулярного веса нативного декстрана посвящены работы<sup>15, 16</sup>.

Снижение молекулярного веса нативного декстрана может быть осуществлено путем кислотного гидролиза<sup>17, 18</sup>, ферментативной деполимеризации<sup>19</sup>, алкоголиза<sup>20</sup>, термической деструкции<sup>21</sup>, обработки перекисью водорода<sup>22</sup>,  $\gamma$ -облучения<sup>23-26</sup>, ультрафиолетового и рентгеновского облучения<sup>27, 28</sup>, действия ультразвука<sup>29</sup>. В промышленных условиях для указанной цели применяется кислотный гидролиз. Характер кислоты —  $\text{HCl}$ ,  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  — мало влияет на количественное соотношение продуктов гидролиза<sup>17</sup>. Гидролиз и последующее фракционирование позволяет уменьшить величину отношения  $M_w/M_n$  до 1,2—1,5. В результате кислотного гидролиза происходит также уменьшение степени разветвленности макромолекул декстрана, что обусловлено относительно высокой устойчивостью к кислотному гидролизу  $\alpha$ -1,6-гликозидной связи. Систематическое исследование методом ЭПР характера радикалов, образующихся при облучении декстрана УФ-светом, рентгеновскими и  $\gamma$ -лучами, а также кинетики их накопления и гибели проведено в работах<sup>24, 25, 27</sup>.

Для фракционирования частично гидролизованного декстрана и определения его полидисперсности применяют метод фракционного осаждения декстрана из растворов при добавлении осадителей<sup>30, 31</sup>, гель-фильтрацию с использованием сефадексов<sup>32-35</sup> и других гелей<sup>36-39</sup>, фильтрацию через микропористые мембраны<sup>40</sup>, турбидиметрическое титрование<sup>41</sup>. Частично гидролизованный декстран растворяется в воде, формамиде, диметилсульфоксиде. Различные спирты и ацетон не растворяют декстран и осаждают его из растворов.

Большое число физико-химических исследований посвящено установлению связи между свойствами препаратов декстрана и их строением. В работе<sup>42</sup> было показано, что в ИК-спектрах декстранов, образованных разными микроорганизмами, интенсивность полосы поглощения  $794\text{ см}^{-1}$ , обусловленной присутствием в макромолекулах декстрана  $\alpha$ -1,3-гликозидных связей, различна. Измерение интенсивности полосы поглощения при  $794\text{ см}^{-1}$  было использовано для определения содержания этого типа гликозидной связи в различных препаратах декстрана<sup>43</sup>. Конформация элементарного звена углеводов оказывает существенное влияние на ИК-спектр в области  $700\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ . На основании исследования этой области ИК-спектра декстрана и его производных в работе<sup>44</sup> высказано предположение, что наиболее вероятной конформацией ангидро-*D*-глюкопиранозных звеньев в макромолекулах декстрана является конформация *C*1. Спектры ЯМР и спектры Рамана для декстрана приведены в<sup>45-47</sup>.

✓ В работах<sup>48, 49</sup> для исследования строения декстрана был применен термогравиметрический метод. На термограммах всех исследованных препаратов декстрана обнаруживаются эндотермические пики в области  $130\text{--}310^\circ\text{C}$ . Пик в области  $200^\circ$  характерен для декстранов, в макромолекулах которых содержатся в основном  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи, пик в области  $245^\circ$  наблюдался на термограммах декстранов, содержащих значительное количество  $\alpha$ -1,3-гликозидных связей. Строение макромолекул декстрана оказывает влияние и на характер сорбции полимером паров воды<sup>50, 51</sup>.

Количество воды, сорбированное образцами декстрана, содержащими наряду с  $\alpha$ -1,6-гликозидными связями значительное число  $\alpha$ -1,3- и  $\alpha$ -1,4-связей, монотонно возрастало при увеличении относительной упругости паров воды. В случае препаратов с высоким содержанием  $\alpha$ -1,6-гликозидных связей, количество сорбированной воды возрастало при увеличении относительной упругости паров воды до  $75\text{--}85\%$ , а затем снижалось. Авторы этих работ полагают, что описанное явление связано с кристаллизацией декстрана. Кристаллизоваться могут, по-видимому, препараты декстрана, макромолекулы которых слабо разветвлены, а ответвления состоят преимущественно из одного-двух ангидро-*D*-глюкопиранозных звеньев. Такой препарат декстрана изучен в работе<sup>52</sup>, где с помощью оригинального метода определения длины боковых цепей было установлено, что в исследованном препарате декстрана приблизительно 40% боковых ответвлений содержали один остаток глюкозы, 45% — два остатка и только 15% имели более длинную цепь. При исследовании 8 различных препаратов декстрана рентгенографическим методом было установлено<sup>53</sup>, что все изученные полимеры находятся в аморфном состоянии.

В последние годы в работах<sup>54, 55</sup> были исследованы некоторые физико-химические свойства выпускаемого в СССР декстрана, полученного путем частичного кислотного гидролиза нативного декстрана, образованного штаммом *Leuconostoc mesenteroides* СФ-4 (молекулярный вес = 55 000). Рентгенографические и термомеханические исследования по-

казали, что декстран, высушенный в распылительной сушилке, находится в аморфном состоянии ( $T_c=140^\circ$ ,  $T_r=180^\circ$ ), но способен кристаллизоваться при определенных температурно-временных режимах термообработки (при относительно медленном охлаждении от  $190$  до  $20^\circ$  или при медленном нагревании), а также при обработке жидкостями, в которых он набухает (вода, формамид) <sup>55</sup>.

Возможность перевода декстрана в высокоэластическое и вязкотекучее состояния является интересным фактом, который обнаружен у полисахаридов впервые. Кристаллизация декстрана при термообработке, а также при обработке водой или формамидом приводит к появлению в ИК-спектре полисахарида новых полос поглощения и к избирательному увеличению относительной интенсивности отдельных полос поглощения. Это явление можно объяснить преобладанием определенных типов поворотных изомеров, благоприятных для осуществления процесса кристаллизации. Теплота взаимодействия с водой для аморфного образца декстрана составляет  $29,5$  кал/г, а вычисленная по изотерме сорбции паров воды «водная поверхность» равна  $228$  м<sup>2</sup>/г <sup>54</sup>.

Большое число работ посвящено изучению растворов декстрана. Важной физической характеристикой, связанной с особенностями строения макромолекул декстрана, является оптическая активность его растворов. Она зависит от содержания в макромолекуле декстрана  $\alpha$ -1,3-гликозидных связей и от характера растворителя. Величина  $[\alpha]_D$  водных растворов различных препаратов декстрана колеблется от  $+199^\circ$  до  $+235^\circ$ . Экстраполированием до нулевого содержания  $\alpha$ -1,3-гликозидных связей установлено, что в этом случае величина  $[\alpha]_D$  должна быть равна  $194,6^\circ$  <sup>56, 57</sup>. Присутствие  $\alpha$ -1,4-гликозидных связей не влияет на оптическую активность растворов декстрана <sup>56, 57</sup>. В работе <sup>58</sup> исследовано влияние растворителя на величину  $[\alpha]_D$ . Изучение оптического вращения декстрана в медноаммиачном растворе позволило предположить, что элементарные звенья макромолекул декстрана имеют конформацию C1 <sup>59</sup>. Аналогичные выводы сделаны в работе <sup>60</sup> при изучении раствора декстрана в диметилсульфоксиде методом ЯМР.

Предметом исследования ряда работ, выполненных в последнее время, явилось взаимодействие макромолекул декстрана с растворителем. В работе <sup>61</sup> показано, что макромолекулы некоторых препаратов нативных декстранов образуют структурные ассоциаты с растворителем. Возможность образования ассоциатов рассмотрена в указанной работе с учетом спиральной структуры нативного декстрана, стабилизированной внутримолекулярными водородными связями, и характера водородных связей, образующихся в растворе. Присутствие в водных растворах декстрана других веществ влияет на форму макромолекул декстрана и на вязкость растворов. Показано, что в водных растворах мочевины, глюкозы и в концентрированных растворах солей степень асимметрии макромолекул нативного декстрана больше, а в водно-метанольном растворе — меньше, чем в воде <sup>15</sup>.

При изучении реологических свойств водных растворов декстрана ( $M_w=120\,000$ ) в широком интервале концентраций было установлено, что резкое изменение этих свойств наблюдается при концентрации 40—43% <sup>62</sup>. Авторы связывают это явление со строением гидратной оболочки макромолекул полимера: скачкообразное изменение вязкости раствора происходит тогда, когда его состав соответствует образованию 1,5 слоя молекул воды вокруг каждой макромолекулы декстрана. Для изучения взаимодействия воды с макромолекулами растворенного в ней декстрана был использован метод ЯМР <sup>63</sup>, а для определения размеров и конфигурации агрегатов макромолекул в растворе — электронная микроскопия <sup>64</sup>.

Вискозиметрия как метод определения молекулярного веса декстрана имеет известные ограничения. В выражении  $[\eta] = KM^\alpha$  постоянные  $K$  и  $\alpha$  различны для препаратов декстрана, отличающихся по степени разветвленности или по соотношению различных типов гликозидных связей в макромолекулах. Исследование различных препаратов декстрана методом светорассеяния позволило установить<sup>65</sup>, что в том случае, когда число  $\alpha$ -1,6-гликозидных связей, приходящихся на одну гликозидную связь другого типа, равно 15—20, молекулярный вес декстрана может быть рассчитан по формуле  $[\eta] = 2,18 \cdot 10^{-3} M^{0,43}$ ; в случае большей разветвленности макромолекул, когда указанное число равно 2—3, коэффициенты  $K$  и  $\alpha$  равны соответственно  $4,4 \cdot 10^{-3}$  и 0,34. Для препаратов советского декстрана (полиглюкина) в интервале молекулярных весов 40 000—100 000 справедливо выражение  $[\eta] = 9,66 \cdot 10^{-4} M^{0,5}$ <sup>66</sup>.

Характеристическая вязкость водных растворов гидролизованного декстрана при добавлении в раствор KSCN и CaCl<sub>2</sub> увеличивается, а при добавлении LiCl и KCl — уменьшается<sup>67</sup>. В работе<sup>68</sup> показано, что характеристическая вязкость водных растворов декстрана зависит от pH раствора. Авторы предполагают, что изменение вязкости в этом случае обусловлено изменением характера и числа внутримолекулярных водородных связей. Изучению связи между степенью разветвленности макромолекул декстранов и других природных полимеров и вязкостью их растворов посвящены работы<sup>69, 70</sup>. В работе<sup>71</sup> исследовано влияние природы растворителя (вода, формамид, метанол—вода, диметилформамид—вода), молекулярного веса декстрана ( $M_n = 4100$ —32 000) и температуры на характеристическую вязкость растворов. Различные аспекты использования вискозиметрического метода для определения молекулярного веса декстрана рассмотрены также в работах<sup>72—76</sup>.

В последние годы выполнен также ряд работ, посвященных исследованию конформационных переходов макромолекул декстрана в растворе<sup>77</sup>, определению вириальных коэффициентов<sup>72, 78</sup>, инкрементов показателей преломления водных растворов декстрана<sup>79</sup>, теплоты и энтропии смещения декстрана с водой в широком диапазоне концентраций<sup>78</sup>, изучению осмотического давления и рассеяния света в водных растворах декстрана<sup>72, 78, 80, 81, 82</sup>.

**Применение декстрана.** Как указывалось выше, декстран широко используется для изготовления наиболее эффективных при кровопотере и шоке заменителей плазмы, которые производятся в различных странах под названием Полиглюкин, *Dextran*, *Macrodex*, *Expanolex*, *Intradex*, *Dextraven*<sup>7</sup>. Применение декстрана при синтезе сефадексов рассмотрено в разделе VIII. Описано также использование декстрана и для других целей: для изготовления различных лекарственных форм (таблеток, оболочек фармацевтических препаратов, глазных капель)<sup>83—85</sup>; в пищевой промышленности<sup>86</sup>; при проведении буровых работ; при изготовлении косметических средств<sup>87</sup>. В патентной литературе описано получение из декстрана волокон. Как указывалось выше, декстран гидролизуются в организме ферментами<sup>88—92</sup>, поэтому получение из декстрана постепенно рассасывающихся в организме волокон или других изделий (например, штифтов для соединения костей при переломах), предназначенных для применения в хирургии, представляет значительный интерес.

### III. ДЕКСТРАНАТЫ ЩЕЛОЧНЫХ И ЩЕЛОЧНО-ЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ И КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЕКСТРАНА С ПОЛИВАЛЕНТНЫМИ МЕТАЛЛАМИ

С щелочными и щелочно-земельными металлами декстран образует алкоголяты, называемые декстранатами. Декстранат натрия образуется при взаимодействии декстрана с раствором натрия в жидком аммиа-

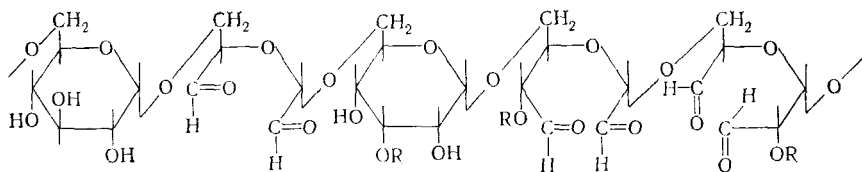
ке<sup>93, 94</sup>; декстранат кальция, содержащий до 20% кальция, согласно патентным данным, можно получить при обработке декстрана алкоголем кальция низкомолекулярного спирта<sup>95</sup>. Декстранаты используются как промежуточные продукты при синтезе других производных декстрана, например его привитых сополимеров<sup>94</sup> и простых эфиров<sup>93</sup>.

Описаны комплексные соединения декстрана с куоксеном  $[\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2](\text{OH})_2$  и кадоксеном  $[\text{Cd}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3] \cdot (\text{OH})_2$ <sup>96</sup>. В научной и патентной литературе имеются сведения об образовании соединений декстрана (вероятно, комплексных) с гидроокисями ряда поливалентных металлов:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ <sup>97-99</sup>, а также  $\text{Fe}^{3+}$ <sup>100-108</sup>. Строение большинства из указанных соединений точно не установлено; их получают, как правило, при взаимодействии декстрана с солями металлов в щелочной среде (иногда в присутствии других низкомолекулярных соединений, в частности, обладающих комплексообразующими свойствами). В некоторых случаях декстран предварительно обрабатывают восстановителями (например,  $\text{NaBH}_4$ ) или окислителями ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Наибольшее число патентов и научных работ посвящено получению и изучению соединения декстрана и гидроокиси трехвалентного железа, которое применяется для лечения анемии в ветеринарной практике и производится в ряде стран. Имеются также данные о биологических свойствах соединений декстрана с гидроокисями других поливалентных металлов<sup>97, 99</sup>.

#### IV. СИНТЕЗ ПРОДУКТОВ ОКИСЛЕНИЯ ДЕКСТРАНА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Основными направлениями развития этого раздела химии декстрана за последнее десятилетие является расширение числа окислителей, применяющихся для получения карбонилсодержащих производных декстрана, и синтез на основе продуктов окисления декстрана ряда его новых производных.

Полное окисление декстрана иодной кислотой наряду с другими методами давно используется для изучения строения макромолекул декстрана. Влияние условий окисления декстрана иодной кислотой на содержание в водорастворимом продукте реакции (который по аналогии с «диальдегидцеллюлозой» может быть условно назван «диальдегиддекстраном») альдегидных групп изучено в работе<sup>109</sup>, где показано, что в гомогенной среде эта реакция протекает с высокой скоростью (при введении в реакцию 1 моля  $\text{HIO}_4$  на 1 элементарное звено окисление заканчивается за 25 минут). Строение продукта частичного окисления декстрана иодной кислотой может быть представлено схемой:



Однако, поскольку интенсивность полосы  $1740\text{ см}^{-1}$  в ИК-спектре этого полимера очень мала<sup>110</sup>, можно сделать вывод, что альдегидные группы в нем находятся преимущественно не в свободном состоянии, а участвуют, по-видимому, в образовании ацетальных, полуацетальных и гемиацетальных связей или находятся в гидратированной форме. На возможность образования гемиацетальных структур в диальдегиддекстране указано в работе<sup>110</sup>.

При изучении устойчивости окисленного иодной кислотой декстрана в щелочной среде ( $\text{pH} \geq 10$ ) было установлено, что в этих условиях на-

ряду с гидролизом гликозидных связей протекает реакция Канниццаро, приводящая к образованию из двух альдегидных групп одной карбоксильной и одной гидроксильной <sup>111, 112</sup>.

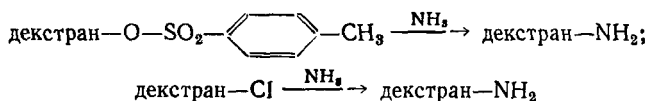
В работе <sup>113</sup> было показано, что окисление декстрана тетраацетатом свинца в диметилсульфоксиде, которое также приводит к получению диальдегиддекстрана, протекает быстрее, чем окисление периодатом натрия в водном растворе. При окислении декстрана смесью диметилсульфоксида и уксусного ангидрида получен полимер, содержащий кетонные группы <sup>114, 115</sup>. В работе <sup>114</sup> показано, что окислению в этих условиях подвергаются в основном гидроксильные группы углерода в положении 3 элементарного звена декстрана. Побочным процессом при окислении декстрана системой диметилсульфоксид — уксусный ангидрид является образование метилтиометилового эфира декстрана. Растворимость в воде препаратов этого производного декстрана зависит как от степени окисления, так и от содержания в них серы <sup>115</sup>. Недавно было описано получение водорастворимых кетопроизводных декстрана окислением декстрана хлорбензотриазолом <sup>115</sup>. В отличие от диальдегиддекстрана описанные выше кетопроизводные декстрана обладают достаточно высокой устойчивостью к щелочному гидролизу (при pH 9,5; 20°С) <sup>115</sup>.

Диальдегиддекстран использовали для синтеза производных декстрана, содержащих карбоксильные и аминокгруппы. Первое из них получено окислением декстрана хлоритом натрия <sup>109</sup>, второе — обработкой диальдегиддекстрана жидким аммиаком в присутствии никеля Ренея под давлением <sup>116</sup>. Показано также, что при взаимодействии диальдегиддекстрана с водным раствором аммиака при повышенной температуре в результате деструкции происходит образование имидазола и 4(5)-метилимидазола <sup>117</sup>. На основе описанных выше производных декстрана, содержащих альдегидные, карбоксильные и кето-группы, синтезированы производные декстрана, содержащие химически присоединенные лекарственные вещества (тубазид, новокаин, стрептоцид, серотонин, морфин, промедол, различные антибиотики) <sup>118–124</sup>. ИК-спектры некоторых из указанных соединений приведены в <sup>110, 115, 121</sup>. В работах <sup>125, 126</sup> было показано, что внутрибрюшинное введение диальдегиддекстрана повышает резистентность мышей к заражению патогенными штаммами кишечной палочки.

## V. ДЕЗОКСИПРОИЗВОДНЫЕ ДЕКСТРАНА

В последние годы начато изучение синтеза галоген-, amino- и тиол-дезоксипроизводных декстрана. Иоддезоксипроизводные декстрана синтезированы <sup>115</sup> по реакции нуклеофильного замещения при взаимодействии декстрана с иодметилатом трифенилфосфита и при обработке тозилата или нитрата декстрана иодистым натрием.

Получение из тозилата декстрана иоддезоксидекстрана со степенью замещения 0,71 показывает возможность замещения на галоген тозил-оксигрупп, расположенных у вторичных углеродных атомов элементарного звена ангидро-*D*-глюкопиранозы. Водорастворимый хлордезоксидекстран синтезирован путем обработки декстрана тионилхлоридом в среде диметилформамида <sup>115, 127</sup>. Аминодезоксипроизводные декстрана получены <sup>115, 127</sup> по реакции нуклеофильного замещения по схемам:



При пиролизе продукта окисления ксантогената декстрана нитритом натрия и последующей щелочной обработке полученного полимера получено тиолдезоксипроизводное декстрана<sup>128</sup>.

#### VI. СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ ДЕКСТРАНА

Характерными особенностями развития этого раздела химии декстрана в последние годы являются изучение новых методов синтеза известных ранее эфиров декстрана; разработка методов синтеза новых типов сложных эфиров декстрана (в том числе эфиров, содержащих остатки природных соединений:  $\alpha$ -аминокислот, гетероциклических оснований, входящих в состав РНК и ДНК); исследование свойств и возможных областей применения сложных эфиров декстрана.

*Эфиры декстрана и неорганических кислот.* Из сложных эфиров декстрана наиболее полно изучен сульфат декстрана. Обычно его получают обработкой декстрана хлорсульфоновой кислотой в среде абсолютного пиридина. Кроме хлорсульфоновой кислоты, для синтеза сульфата декстрана используют серный ангидрид, хлористый сульфурил, олеум, концентрированную серную кислоту, пиперидин-N-сульфоновую кислоту<sup>129-134</sup>. Реакция может быть проведена в среде диметилформамида, формамида, пиколина, диоксана, диметилсульфоксида. В работе<sup>133</sup> показано, что обработка декстрана пиперидин-N-сульфоновой кислотой в растворе диметилсульфоксида позволяет получать равномерно замещенный сульфат декстрана без существенного снижения степени полимеризации. На неравномерность распределения сульфатных групп в макромолекуле сульфата декстрана, синтезированного в гетерогенной среде, указывалось в работе<sup>135</sup>.

При щелочном омылении сульфата декстрана и последующем полном кислотном гидролизе продукта наряду с глюкозой были обнаружены альтроза, манноза и гулоза<sup>135, 136</sup>. Такие элементарные звенья образуются в макромолекулах полисахарида вследствие изменения конфигурации гидроксильных групп, происходящего при раскрытии в кислой среде  $\alpha$ -окисных циклов, образовавшихся при омылении сульфатных групп.

В работе<sup>137</sup> на основании данных, полученных при определении вязкости растворов сульфата декстрана при различной ионной силе раствора, сделан вывод, о высокой гибкости макромолекул сульфата декстрана. Взаимодействие сульфата декстрана с различными неорганическими катионами и низкомолекулярными органическими катионами изучено в работах<sup>138-142</sup>.

Способность сульфата декстрана образовывать соединения с различными биополимерами позволяет использовать его для разделения, выделения и очистки белков, нуклеиновых кислот, липопротеидов, вирусов<sup>143</sup>, а также является причиной разнообразных проявлений его биологической активности. Большое количество работ было посвящено исследованию возможности применения сульфата декстрана в качестве антикоагулянта крови. Однако, несмотря на выраженный антикоагулянтный эффект, достигнутый при использовании сульфата декстрана с большим молекулярным весом, этот препарат не нашел практического применения в качестве антикоагулянта из-за сильного токсического действия на организм.

В последние годы, однако, вновь увеличился интерес к синтезу менее токсичных препаратов сульфата декстрана, изучению возможности применения его в качестве антикоагулянта крови<sup>133, 144, 145</sup> или для других целей в биологии, биохимии и медицине. Ниже кратко приведены результаты, полученные при исследовании медико-биологических свойств сульфата декстрана. Сульфат декстрана усиливает антивирусную актив-



ность интерферона в опытах *in vitro*<sup>146, 147</sup>; сам сульфат декстрана также обладает антивирусной активностью в опытах *in vitro*<sup>148–150</sup>, однако он не был активен при экспериментальной гриппозной инфекции в опытах на белых мышах<sup>148, 151</sup>. Сульфат декстрана ингибирует активность ферментов из группы протеиназ<sup>152–153</sup> и липопротеид липазу<sup>154</sup>, при этом его молекулярный вес оказывает существенное влияние на степень ингибирования. В связи с этим полагают<sup>152</sup>, что сульфат декстрана можно применять для лечения язвы желудка. В патентах<sup>155, 156</sup> для этой цели предложено использовать продукты взаимодействия сульфата декстрана с солями алюминия. Сульфат декстрана обладает антилипемической активностью<sup>130, 133</sup>, ингибирует матричную активность ДНК<sup>157</sup>, дыхательную активность митохондрий клеток печени крыс в среде с низкой ионной силой<sup>158</sup>. Авторы последней работы полагают, что сульфат декстрана препятствует поступлению нуклеотидов в митохондрии. В опытах на клетках селезенки мышей сульфат декстрана ингибировал образование антител, вызываемое введением эритроцитов овцы<sup>159</sup>. Сульфат декстрана предложено также использовать для синтеза полимерных лекарственных соединений<sup>160</sup> и изготовления фотопленки<sup>161</sup>.

Согласно патентным данным, фосфаты декстрана могут быть синтезированы при взаимодействии декстрана с хлорокисью фосфора в среде пиридина с последующей обработкой продукта реакции едким натром или непосредственно в присутствии едкого натра. Недавно описан синтез фосфатов декстрана при обработке декстрана смесью полифосфорной кислоты с триалкиламином<sup>162</sup>. Фосфаты декстрана образуют комплексы с липопротеидами<sup>163</sup>, они могут быть использованы для получения полимерных лекарственных соединений и фотографических материалов<sup>164</sup>.

Влияние условий реакции на состав азотнокислых эфиров декстрана, образующихся при нитровании декстрана концентрированной азотной кислотой и нитрующими смесями различного состава, изучено в работах<sup>55, 165–167</sup>. Нитрование декстрана смесью 64%  $\text{HNO}_3$ , 26%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  и 10%  $\text{P}_2\text{O}_5$  протекает без снижения степени полимеризации<sup>168</sup>. Высокозамещенные нитраты декстрана растворимы в ацетоне, диметилформамиде, циклогексаноне, тетрагидрофуране. Анализ ИК-спектров нитрата декстрана в области  $700\text{--}1000\text{ см}^{-1}$  позволил сделать вывод, что элементарные звенья макромолекул этого эфира декстрана находятся в той же конформации (C1), что и элементарные звенья макромолекулы декстрана<sup>55, 167</sup>. Тринитрат декстрана является аморфным полимером<sup>55</sup>, сорбция им паров воды изучена в работе<sup>54</sup>. Описано получение ксантогенов декстрана<sup>169</sup>, которые предложено использовать для получения волокна, обработки изделий из бумаги и тканей. В работе<sup>170</sup> изучен синтез метилксантогената декстрана и его пиролиз при  $160^\circ$ .

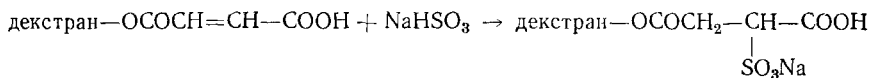
*Эфиры декстрана и органических кислот.* В последние годы подробно исследовано ацетилирование декстрана различными ацетилирующими смесями. При этом были получены ацетаты декстрана со степенью замещения до 3,0<sup>55, 167, 171–173</sup>. Скорость ацетилирования декстрана существенно зависит от условий его предварительной активации. Резкое увеличение скорости ацетилирования декстрана наблюдалось после предварительной активации его переосаждением из воды в ледяную уксусную кислоту<sup>55, 167</sup>. Следует отметить, что ИК-спектр декстрана, активированного переосаждением из воды в ледяную уксусную кислоту, в области  $1270\text{--}1420\text{ см}^{-1}$  существенно отличается от спектров неактивированного декстрана и декстрана, обработанного для активации ледяной уксусной кислотой<sup>55, 167</sup>.

При исследовании распределения заместителей в частично замещенных ацетатах декстрана было показано, что при ацетилировании дек-

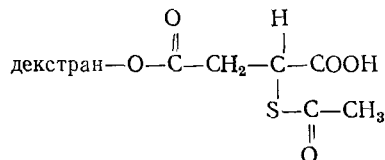
страна уксусным ангидридом в присутствии уксуснокислого натрия гидроксильные группы при атомах углерода в положениях 2, 3, 4 обладают примерно равной реакционной способностью, а при этерификации декстрана уксусным ангидридом в смеси формамид — пиридин (1 : 1) наиболее реакционноспособными оказались гидроксильные группы при С(2) <sup>172</sup>. Поскольку ИК-спектр триацетата декстрана в области 700—1000 см<sup>-1</sup> не отличается от спектра декстрана, можно полагать, что элементарные звенья в макромолекулах декстрана и триацетата декстрана находятся в одинаковой конформации (C1). Для триацетатов различных препаратов декстранов в настоящее время известен только один растворитель — симметричный тетрахлорэтан <sup>167, 171, 173, 174</sup>. Для определения молекулярного веса триацетата декстрана вискозиметрическим методом в растворе симметричного тетрахлорэтана предложена <sup>171</sup> формула  $[\eta] = 1 \cdot 10^{-3} \cdot M^{0,5}$ .

Исследование триацетата декстрана термомеханическим и рентгенографическим методами позволило сделать вывод, что триацетат декстрана является кристаллическим полимером (температура плавления 210°) <sup>55</sup>. Нагревание триацетата декстрана в тетрахлорэтано с последующим испарением растворителя приводит к совершенствованию кристаллической структуры полимера. Теплота взаимодействия триацетата декстрана с водой 3,0 кал/г, с диметилформамидом — 9,4 кал/г, а вычисленная по изотерме сорбции паров воды «водная поверхность» равна 45 м<sup>2</sup>/г <sup>54</sup>.

Эфиры декстрана и ароматических карбоновых кислот (бензойной, ацетилсалициловой, коричной, нитробензойной) были синтезированы при обработке полисахарида хлорангидридами кислот в среде абсолютного пиридина <sup>175</sup> и по реакции нуклеофильного замещения при взаимодействии нитрата декстрана с натриевыми солями этих кислот в водном диметилформамиде <sup>176</sup>. Последняя реакция протекает по механизму S<sub>N</sub>2. Трифенилкарбамат декстрана синтезирован при взаимодействии декстрана с фенилизотиоцианатом <sup>177</sup>. Обладающие комплексообразующими свойствами сукцинат, малеинат и фталат декстрана получены при взаимодействии декстрана с ангидридами кислот в среде формамида и пиридина <sup>178, 179</sup>. При обработке малеината декстрана бисульфитом натрия синтезирован сложный эфир декстрана, содержащий карбоксильную и сульфогруппу:



При взаимодействии декстрана с ангидридом S-ацетилмеркаптоянтарной кислоты синтезирован S-ацетилмеркапто-сукцинат декстрана <sup>180</sup>:



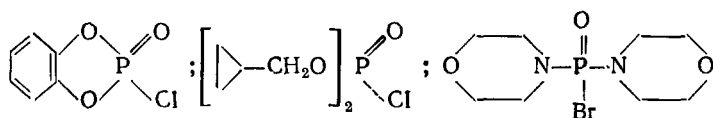
В работах <sup>181-188</sup> систематически исследован синтез сложных эфиров декстрана и N-замещенных α-аминокислот, а также возможность получения из них производных декстрана, содержащих свободную аминогруппу. Указанные эфиры были получены при взаимодействии декстрана с N-замещенными α-аминокислотами в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида <sup>181, 182</sup> по методу, предусматривающему образование

смешанных ангидридов N-замещенных  $\alpha$ -аминокислот<sup>183–185</sup> (последние образуются при обработке указанных кислот хлорэтилформиатом, хлор-окисью фосфора, *n*-толуолсульфохлоридом или бензолсульфохлоридом в присутствии органических оснований); при обработке декстрана имидазолидами N-протонированных  $\alpha$ -аминокислот (последние были получены при взаимодействии трифторацетатов или хлоргидратов  $\alpha$ -аминокислот с тионил- или карбонилдиимидазолом)<sup>186, 187</sup>, а также по реакции переэтерификации при взаимодействии *n*-нитрофениловых эфиров N-замещенных  $\alpha$ -аминокислот с декстраном в диметилсульфоксиде в присутствии избытка имидазола<sup>188</sup>.

Из различных групп, использованных для защиты аминогрупп  $\alpha$ -аминокислот, легче других удаляется нитрофенилсульфенильная группа — обработкой тиофенолом в смеси диметилсульфоксид — пиридин или системой  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ —KI в водном растворе<sup>183</sup>. В работе<sup>186</sup> показано, что при обработке декстрана N-протонированными имидазолидами  $\alpha$ -аминокислот к макромолекуле декстрана присоединяются полиаминокислотные остатки. Для введения в макромолекулу декстрана остатков аденина, тимина и урацила последние карбоксиметилировали, и полученными соединениями обрабатывали декстран в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида<sup>189</sup>; синтезированные сложные эфиры декстрана образуют соединения с полинуклеотидами.

Эфиры различных полисахаридов с *n*-толуолсульфокислотой (тозилаты) и метансульфокислотой (мезилаты) широко применяются как промежуточные вещества для синтеза производных этих полисахаридов по реакции нуклеофильного замещения. В связи с этим значительный интерес представляет осуществленный недавно при взаимодействии декстрана с *n*-толуолсульфохлоридом и метансульфохлоридом синтез тозилатов<sup>115</sup> и мезилатов декстрана<sup>190</sup>. Описан также синтез по аналогичной схеме эфира декстрана с 1-диметиламинонафталин-5-сульфокислотой (обладающего свойством флуоресценции)<sup>191</sup> и *n*-иодбензолсульфокислотой<sup>192</sup>. Последний предложено использовать при приготовлении препаратов тканей различных органов животных, предназначенных для изучения методом электронной микроскопии.

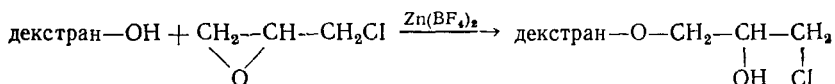
В работе<sup>193</sup> описан синтез фосфорсодержащих сложных эфиров декстрана, полученных при взаимодействии декстрана с соединениями вида:



При взаимодействии декстрана с флуоресцеинизотиоцианатом получено соединение, которое предложено использовать для обнаружения специфических иммуноглобулиновых рецепторов на поверхности опухолевых клеток<sup>194</sup>. К сложным эфирам декстрана относится также водорастворимый продукт взаимодействия декстрана с активным синим монохлор-триазиновым красителем (так называемый «Синий декстран-2000»), который может быть использован для определения свободного объема при колоночной гель-фильтрации, проверки правильности набивки колонки, в качестве субстрата при оценке активности ферментов, гидролизующих декстран<sup>195–202</sup>. В работах<sup>203, 204</sup> предложено использовать при тонко-слойной гель-фильтрации декстран, окрашенный активным оранжевым красителем.

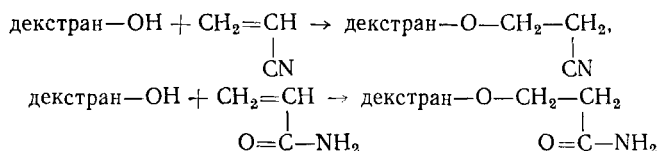


синтез водорастворимого 2-окси-3-хлорпропилового эфира декстрана, осуществленный обработкой декстрана эпихлоргидрином в присутствии тетрафторбората цинка<sup>209</sup> по схеме:



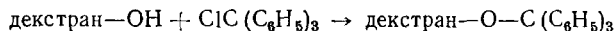
2-Окси-3-хлорпропиловый эфир декстрана является исходным веществом при синтезе других простых эфиров декстрана<sup>210-212</sup> и полимерных лекарственных соединений<sup>115, 119, 121, 123, 124</sup>. Для получения производного декстрана, меченного радиоактивным иодом, декстран обрабатывали сначала бромистым аллилом, а затем иодировали полученный аллиловый эфир декстрана радиоактивным иодом<sup>213, 214</sup>.

Цианэтиловый и карбамоилэтиловый эфиры декстрана с различной степенью замещения были синтезированы по реакции нуклеофильного присоединения при действии на декстран акрилонитрила и акриламида в присутствии едкого натра<sup>167, 168, 210, 211, 215</sup>:



При исследовании препаратов цианэтилового эфира декстрана с низкими степенями замещения было установлено, что цианэтилирование одной из вторичных гидроксильных групп элементарного звена декстрана уменьшает скорость цианэтилирования других вторичных гидроксильных групп в этом элементарном звене<sup>55, 167</sup>. В начальной стадии цианэтилирования в реакцию с акрилонитрилом вступают в основном гидроксильные группы, расположенные у углерода в положении 2 и 4 элементарного звена декстрана<sup>55</sup>. Цианэтиловый эфир декстрана со степенью замещения 3,0 находится в кристаллическом состоянии (температура плавления 80°)<sup>55</sup>. Нагревание его в диметилформамиде с последующим испарением растворителя приводит к совершенствованию кристаллической структуры. Данные о сорбции паров воды, теплотах взаимодействия с водой и диметилформамидом для цианэтилового эфира декстрана со степенью замещения 3,0 приведены в работе<sup>54</sup>, а ИК-спектры цианэтиловых эфиров декстрана различной степени замещения — в работах<sup>167, 216</sup>.

Описан<sup>168, 217</sup> синтез трифенилметилового (трителивого) эфира при взаимодействии декстрана с трифенилхлорметаном в присутствии пиридина:

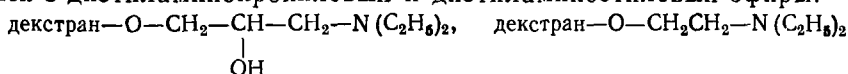


Синтезирован также эфир декстрана и 2-окситетрагидропирана<sup>218</sup>, присоединение к декстрану D-маннозы и D-ксилозы описано в работе<sup>219</sup>.

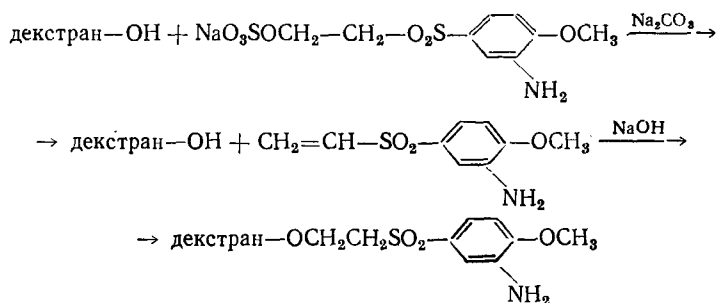
*Простые эфиры декстрана, содержащие ионогенные, комплексообразующие или электронообменные группы.* В последние годы все возрастающий интерес вызывают синтез и исследование свойств и областей применения простых эфиров декстрана, содержащих ионогенные, комплексообразующие или электронообменные группы. Значительное число научных работ и патентов посвящено синтезу и применению карбоксиметилового эфира декстрана<sup>220-222</sup>. Этот эфир был получен обработкой



При обработке декстрана в щелочной среде 1-(N,N-диэтиламино)-2,3-эпоксипропаном и 1-хлор-2-диэтиламиноэтаном синтезированы<sup>233, 234</sup> 2-окси-3-диэтиламинопропиловый и диэтиламиноэтиловый эфиры:



Описана<sup>235</sup> кватернизация диэтиламиноэтилового эфира декстрана хлористым бензилом. Результаты исследования простых эфиров декстрана, содержащих первичные и третичные алифатические аминогруппы, методом потенциометрического титрования приведены в<sup>121, 236-238</sup>. Была определена вязкость растворов карбоксиметилового, диэтиламиноэтилового и кватернизованного диэтиламиноэтилового эфира декстрана при различной ионной силе<sup>137</sup>; на основании полученных результатов сделан вывод о высокой гибкости макромолекул указанных эфиров декстрана. Водорастворимый простой эфир декстрана, содержащий ароматические аминогруппы, синтезирован<sup>210</sup> при взаимодействии декстрана в щелочной среде с сернокислым эфиром 4-β-оксиэтилсульфонил-2-аминоанизола по схеме:



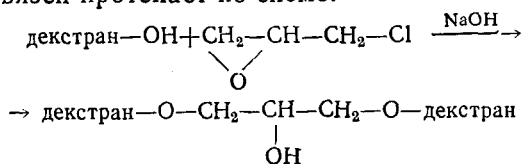
Полученный 2-(3'-амино-4'-метокси-фенил)сульфонилэтиловый эфир был использован для синтеза привитых сополимеров декстрана<sup>214, 239, 240</sup>. Описано<sup>241</sup> взаимодействие декстрана с триалкил(арил) хлорсиланами и гексаалкилдисилазанами.

В ряде работ показано, что диэтиламиноэтиловый эфир декстрана усиливает образование интерферона и антивирусную устойчивость, которые вызываются введением животным или в клеточную культуру полинуклеотидов<sup>242-244</sup>. Предварительная (перед введением полинуклеотидов) обработка клеток диэтиламиноэтиловым эфиром декстрана также увеличивает сопротивляемость к действию вируса. Аналогичными свойствами обладает и 2-окси-3-диэтиламинопропиловый эфир декстрана<sup>245</sup>. В то же время диэтиламиноэтиловый эфир декстрана увеличивает инфекционную активность вирусов<sup>246-249</sup>. Эти явления обусловлены, во-первых, тем, что указанный эфир декстрана защищает нуклеиновые кислоты и полинуклеотиды (образуя с ними соединения) от деструктирующего действия ферментов из группы нуклеаз и, во-вторых, реагируя с клеточной оболочкой, способствует проникновению полинуклеотидов и нуклеиновых кислот в клетки<sup>242, 246, 248-250</sup>. Однако в работах<sup>251, 252</sup> указывается, что диэтиламиноэтиловый эфир декстрана может и подавлять развитие вирусов.

#### VIII. ПРОИЗВОДНЫЕ ДЕКСТРАНА С СЕТЧАТОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРОЙ

Для получения производных декстрана с сетчатой пространственной структурой, известных под общим названием сефадексы, декстран обрабатывают эпихлоргидрином в щелочной среде<sup>253-256</sup>. Образование меж-

молекулярных связей протекает по схеме:

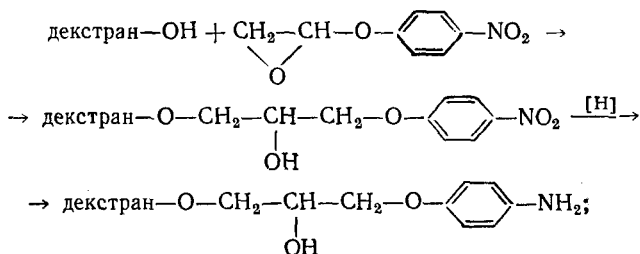


Варьируя концентрацию декстрана и эпихлоргидрина в реакционной среде, а также молекулярный вес декстрана, получают сефадексы разной степени сшивки, обладающие различной способностью к набуханию в воде и различными размерами пор геля. В настоящее время выпускается несколько марок сефадексов типа «G», которые широко применяются при гель-фильтрации в водных средах для препаративных и аналитических целей<sup>257-260</sup>. При синтезе производных декстрана сетчатой структуры в качестве сшивающих агентов наряду с эпихлоргидрином могут быть использованы также 1,4-бутандиолглицидиловый эфир<sup>261</sup>, 1,2-3,4-диэпоксидбутан<sup>262</sup>. Производные декстрана сетчатой структуры могут быть использованы в парфюмерии и косметике<sup>262</sup>.

Алкилированием или ацилированием гидроксильных групп макромолекул декстрана в сефадексах получают их производные, которые хорошо набухают в органических растворителях и сохраняют при этом способность фракционировать вещества по размерам молекул. Для блокирования гидроксильных групп декстрана сефадексы подвергают ацетилованию<sup>263, 264</sup>, бензоилированию<sup>265</sup>, метилированию<sup>266</sup>, обработке алифатическими изоцианатами<sup>267</sup> или алифатическими  $\alpha$ -окисями<sup>268</sup>. Так, сефадекс LH-20 — это сефадекс G-25, обработанный алифатическим эпексидом.

Описано получение производных декстрана сетчатой структуры, содержащих аминоэтильные<sup>269</sup>, сульфэтильные<sup>270</sup> и сульфопропильные, карбоксиметильные<sup>270, 271</sup>, диэтиламиноэтильные<sup>270, 272</sup> и четвертичные аммониевые группы<sup>273</sup>; четыре последних выпускаются под названиями соответственно SP-сефадекс, CM-сефадекс, DEAE-сефадекс и QAE-сефадекс<sup>274</sup>. Эти сефадексы, обладающие ионообменными свойствами, широко применяются для разделения биологически активных веществ, таких, как белки, гормоны, нуклеиновые кислоты и др.

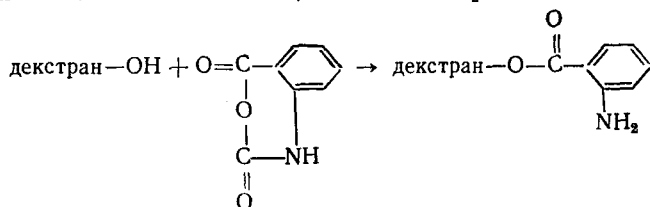
Простые эфиры декстрана сетчатой структуры, содержащие ароматическую аминогруппу, синтезировали по трем схемам: обработкой производного декстрана сетчатой структуры 1-(*n*-нитрофенокси)-2,3-эпоксипропаном с последующим восстановлением нитрогрупп до аминогрупп<sup>275, 276</sup>.



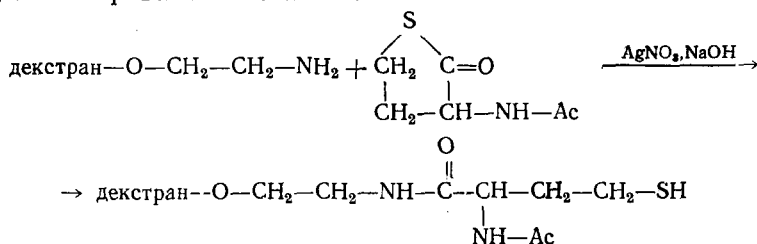
второй способ получения — при взаимодействии производного декстрана сетчатой структуры с сернокислым эфиром 4- $\beta$ -оксиэтилсульфонил-2-аминоанизола<sup>277</sup>; третий — при обработке декстрана ангидридом N-кар-



боксиантраниловой кислоты с отщеплением  $\text{CO}_2$ <sup>278</sup>:



Производное, содержащее изотиоцианатные группы, было получено при обработке 2-окси-3-(*n*-аминофенокси)-пропилового эфира декстрана сетчатой структуры тиофосгеном<sup>275</sup>. Указанные выше полимеры, содержащие изотиоцианатные или ароматические аминогруппы, использованы для синтеза нерастворимых производных ферментов и антигенов. Производное декстрана сетчатой структуры, содержащее тиольные группы, синтезировано<sup>269</sup> по схеме:



Этот полимер может быть использован для предотвращения окисления соединений, содержащих тиольные группы<sup>279, 280</sup>.

Производное декстрана сетчатой структуры, содержащее остаток ртутиорганического соединения (которое может быть использовано для выделения белков, содержащих тиольные группы), получено<sup>281</sup> алкилированием декстрана 1-аллилокси-2,3-эпоксипропаном с последующим меркурированием ацетатом ртути. В патентах и научных работах<sup>282-284</sup> описано получение производных декстрана сетчатой структуры, обладающих комплексообразующими свойствами. Окрашенное активным красителем нерастворимое производное декстрана сетчатой структуры может быть использовано в качестве субстрата при изучении активности ферментов, гидролизующих декстран<sup>261</sup>. В работе<sup>285</sup> показано, что скорость окисления сефадексов йодной кислотой не намного меньше скорости окисления декстрана в растворе.

#### IX. СИНТЕЗ ПРИВИТЫХ СОПОЛИМЕРОВ ДЕКСТРАНА

В настоящее время описан синтез привитых сополимеров декстрана с карбоцепными полимерами, крахмалом, полипептидами и биологически активными белками (ферментами, антигенами и гормонами). Синтез привитых сополимеров декстрана с полиакриловой кислотой и поли-2-метил-5-винилпиридином был подробно исследован в работах<sup>214, 239, 240</sup>. В этих работах для инициирования реакции привитой сополимеризации были использованы окислительно-восстановительные системы, в которых окислителями являлись соединения  $\text{Ce}^{4+}$  или  $\text{V}^{5+}$ , а восстановителями соответственно декстран или 2-(3'-амино-4'-метоксифенил)-сульфонилэтиловый эфир декстрана. Применение указанных методов синтеза привитых сополимеров позволило регулировать длину прививаемой цепи и получить водорастворимые привитые сополимеры декстрана с полиакриловой кислотой или с поли-2-метил-5-винилпиридином, содержащие до 30—40% привитого полимера, без одновременного образования карбоцепного гомополимера.

Характерными особенностями изученных методов синтеза привитых сополимеров являются высокая скорость реакции, образование привитых сополимеров со сравнительно короткими привитыми цепями, высокая степень участия в реакции привитой сополимеризации макромолекул 2-(3'-амино-4'-метоксифенил)-сульфонилэтилового эфира декстрана (до 70% при прививке полиакриловой кислоты). Эти особенности объясняются тем, что синтез привитых сополимеров декстрана осуществляется в гомогенной среде. Синтез привитых сополимеров декстрана и полиакриламида со сравнительно короткими привитыми цепями при использовании для иницирования привитой сополимеризации соединений  $\text{Ce}^{4+}$  описан в работе <sup>286</sup>. Привитой сополимер декстрана и полиметилметакрилата был синтезирован недавно по реакции анионной полимеризации при обработке декстраната метилметакрилатом в присутствии диметилсульфоксида <sup>287</sup>. Описано получение привитого сополимера декстрана и политирозина при обработке аминоксильного эфира декстрана N-карбоксихидридом L-тирозина <sup>288</sup>. Привитые сополимеры декстрана и полипептидов синтезированы также при обработке декстраната натрия N-карбоксихидридами других  $\alpha$ -аминокислот <sup>184</sup>, при взаимодействии карбоксиметилового эфира декстрана с пептидом в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодимида и путем ацилирования декстрана сукцинил-депептидом в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодимида <sup>289</sup>.

При синтезе привитого сополимера декстрана и крахмала в качестве исходного продукта использовали циклический карбонат декстрана, полученный при обработке декстрана хлороформом, сложноэфирные группы которого вступали во взаимодействие с крахмалом <sup>290</sup>. Большой интерес представляют работы <sup>291, 292</sup>, где описано присоединение инсулина к декстрану, предварительно обработанному бромистым цианом. В этих работах было показано, что активность такого водорастворимого и малотоксичного соединения в опытах *in vitro* и *in vivo* близка к активности исходного инсулина; иммунохимическая активность полученного соединения ниже, чем у свободного инсулина, а липогликемическое действие выражено сильнее и длительнее. Привитой сополимер декстрана и инсулина (при введении в меньших по сравнению с исходным инсулином дозах) индуцировал образование некоторых ферментов в печени животных, больных диабетом. В то же время в другой работе <sup>293</sup> указывается, что биологическая активность полученного по такому методу производного инсулина значительно ниже, чем у исходного.

В последние годы все возрастающий интерес привлекает синтез нерастворимых производных биологически активных белков (ферментов, антигенов, антител), которые могут быть использованы в качестве специфических катализаторов, иммуносорбентов или сорбентов для аффинной хроматографии <sup>294–298</sup>. В качестве исходных продуктов для присоединения ферментов были использованы производные декстрана сетчатой структуры, содержащие карбоксильные <sup>299</sup>, диэтиламиноэтильные <sup>300, 301</sup>, изотиоцианатные <sup>275, 276</sup> группы или ароматические аминогруппы <sup>302, 303</sup>, а также сефадексы, обработанные фенилизотиоцианатом <sup>304</sup> или бромистым цианом <sup>305–310</sup>. В этих нерастворимых производных макромолекулы ферментов присоединены к макромолекулам декстрана ионными <sup>300, 301</sup> или ковалентными связями <sup>275, 276, 302–310</sup>.

Интересные результаты получены в работе <sup>309</sup>, где показано, что при присоединении к сефадексу, предварительно обработанному бромистым цианом, активность трипсина составляет 15–35% от активности исходного фермента. Однако, если декстран в этом соединении подвергнуть ферментативному гидролизу декстранглюкозидазой, то активность образующегося водорастворимого производного трипсина составляет 60–100% от активности исходного фермента. Описанная выше методика

может быть, по-видимому, широко использована в будущем для анализа причин снижения активности ферментов, присоединенных к нерастворимым производным декстрана. Привитой сополимер декстрана сетчатой структуры и трипсина, как показано в <sup>310</sup>, может быть использован также в аффинной хроматографии для выделения гликопротеида овомуккоида. Свойства ферментов из группы нуклеаз могут быть улучшены при присоединении их к растворимым производным декстрана <sup>311</sup>.

В работах <sup>312, 313</sup> показано, что при иммунизации животных путем введения подкожно, внутримышечно или внутривенно нерастворимого привитого сополимера декстрана сетчатой структуры и антигена синтез антител в организме животных происходит в течение более длительного времени, чем при иммунизации их растворимым антигеном. При повторной иммунизации растворимым антигеном животных, которым предварительно вводился указанный привитой сополимер, наблюдался чрезвычайно интенсивный синтез антител, количество которых в 10—20 раз превосходило количество антител, образующихся в случае, если первую иммунизацию проводили растворимым антигеном. В этих работах было установлено, что введенный в организм животного указанный нерастворимый привитой сополимер декстрана и антигена постепенно рассасывается, по-видимому, вследствие действия присутствующего в организме животного фермента декстран-глюкозидазы.

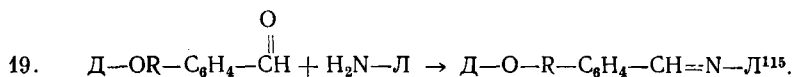
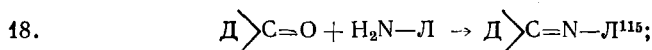
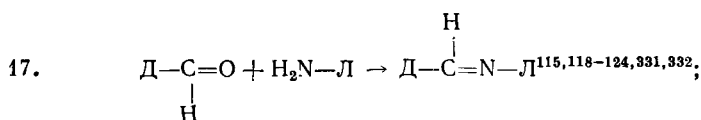
#### Х. ПРОИЗВОДНЫЕ ДЕКСТРАНА, СОДЕРЖАЩИЕ ХИМИЧЕСКИ ПРИСОЕДИНЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

В последнее десятилетие достижения химии высокомолекулярных соединений все чаще и шире используются для решения проблем медицины <sup>314—321</sup>. Одним из актуальных направлений в этой области исследований является синтез полимерных лекарственных соединений, осуществляемый путем присоединения к растворимым или нерастворимым в воде полимерам низкомолекулярных лекарственных веществ. Синтез таких соединений осуществляется с целью улучшения свойств лекарственных веществ: пролонгирования действия и повышения активности, снижения токсичности, изменения распределения в организме, улучшения растворимости, повышения устойчивости к действию разрушающих их ферментных систем организма.

При синтезе полимерных лекарственных соединений, предназначенных для введения в организм, особенно путем инъекций, необходимо учитывать способность полимера ассимилироваться в организме и выделяться из него после выполнения своих функций. С этой точки зрения значительный интерес представляет использование для синтеза полимерных физиологически активных соединений декстрана, который постепенно гидролизруется в организме ферментами, что исключает опасность накопления полимера в тканях различных органов. Постепенно протекающее в организме ферментативное расщепление декстрана, возможно, не позволит достигнуть таких сроков пролонгирования действия лекарственных веществ, какие достигаются при использовании не расщепляющихся в организме синтетических карбоцепных полимеров, но во многих случаях этого и не требуется — достаточно увеличить сроки действия лекарственных веществ до нескольких часов или суток. Ниже приведены схемы \* реакций, использованных для получения на основе декстрана и его производных полимерных лекарственных соединений:

\* В этих схемах Д обозначает макромолекулу декстрана, а Л — остаток молекулы лекарственного вещества.





**Краткие сведения об эффектах, достигнутых при присоединении к декстрану низкомолекулярных лекарственных веществ**

Схема реакции	Производное декстрана, использованное для присоединения лекарственного вещества	Присоединенное лекарственное вещество	Эффект, достигнутый при присоединении	Ссылки на литературу
1	декстран	пелентановая кислота	придание растворимости в воде	121, 322
2	то же	ацетилсалициловая кислота	снижение токсичности	175
2	»	никотиновая кислота	продлонгирование действия	9
3	»	депсипептидный аналог эледиозина	продлонгирование действия	289
5	сульфат декстрана	антибиотики стрептомицин и неомицин	продлонгирование действия, увеличение концентрации антибиотика в лимфатической системе	160, 325
5	»	митомицин	увеличение противоопухолевой активности	326
6	сульфопропиловый эфир декстрана	цистамин	продлонгирование действия, увеличение эффективности	121, 231
7	сульфоэтиловый эфир декстрана сетчатой структуры	папаверин, кодеин	улучшение вкуса, снижение токсичности	329
8	карбоксиметилловый эфир декстрана	тубазид	продлонгирование действия	119, 121
8	то же	канамицин	продлонгирование действия	115
11	»	серотонин	снижение токсичности	120, 121
12	»	пептидный аналог эледиозина	продлонгирование действия	289
17	диальдегиддекстран	канамицин	продлонгирование действия	115
17	то же	тубазид	продлонгирование действия, снижение токсичности	119, 121, 122
17	»	серотонин	продлонгирование действия, снижение токсичности	120, 121
17	»	4-метилтиосемикарбазид	противоопухолевая активность	331
Вероятно, комплексные соединения	декстран	тетрациклин	продлонгирование действия	333, 334
	декстран	гормон тирокальцитонин	продлонгирование действия	335

В таблице кратко приведены описанные в научной литературе сведения об эффектах, достигнутых при химическом присоединении к производным декстрана низкомолекулярных лекарственных веществ.

В ряде работ показано, что характер химической связи между производным декстрана и присоединенным к нему лекарственным веществом оказывает существенное влияние на биологические свойства полимерных лекарственных соединений, например на антибактериальную активность полимерных производных тубазида<sup>119, 121</sup> и антибиотиков (канамицина, ампициллина, тетрациклина)<sup>115, 123, 124</sup>, на токсичность полимерных производных серотонина<sup>120, 121</sup>. Имеющиеся экспериментальные данные показывают, что присоединение к декстрану и его производным может рассматриваться как один из методов улучшения свойств лекарственных веществ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. B. W. Neely, Adv. in Carbohydr. Chem., 15, 341 (1961).
2. C. R. Ricketts, Progr. in Organ. Chem., 5, 73 (1961).
3. В. Б. Козинер, Успехи соврем. биол., 62, 197 (1966).
4. Н. К. Кочетков, А. Ф. Бочков, Б. А. Дмитриев, А. И. Усов, О. С. Чижов, В. Н. Шубаев, Химия углеводов, «Химия», 1967, стр. 547.
5. A. Jeans, Methods in Carbohydrate Chem., ed. R. L. Whistler, M. L. Wolfrom, Acad. Press, N. Y.—L., 1965, v. 5, p. 118, 127.
6. F. H. Foster, Process Biochem., 3, 55, 62 (1968).
7. Сб. Препараты крови и кровозаменители, под ред. А. Е. Киселева, М., 1969, стр. 44.
8. B. Ingelman, Polski tygod lekar., 24, 1030 (1969).
9. J. Z. Mioduszewski, Polski tygod lekar., 24, 1048 (1969).
10. B. Görlich, Arch. Pharmaz. und Ber. Deutsch. pharmaz. Ges., 302, № 7, 1969, Mitt. Deutsch. Pharmaz. Ges., 39, № 7, 149 (1969).
11. U. Behrens M. Ringpfeil, Microbielle Polysaccharide, Berlin, Akademie — Verlag, 1964.
12. B. Ingelman, Acta Acad. Scient. Upsal, 1969, № 12, 9.
13. Фармация, 21, № 5, 88 (1972).
14. I. A. Riddick, E. Toops, R. L. Wieman, R. H. Cundiff, Analyt. Chem., 26, 1149 (1954).
15. E. Antonini, L. Bellelli, M. R. Bruzzesi, A. Caputo, E. Chiancone, A. Rossi-Fanelli, Biopolymers, 2, 27 (1964).
16. K. H. Ebert G. Schenk, G. Rupprecht, M. Brosche, H. W. Weng, D. Heinicke, Makromol. Chem., 96, 206 (1966).
17. A. Liptak, L. Janossy, Acta Univ. Debrecen., Ser. biol., 1969—1970, № 7—8, 11.
18. С. А. Богданов, Пищевая пром. Межведомств. респ. научно-техн. сб., вып. 5, 1967, стр. 25.
19. H. Berg, U. Beger, J. Pharmacol., 11, 462 (1956).
20. E. Hultin, L. Nordstram, Acta Chem. Scand., 8, 1296 (1954).
21. B. Bailey, S. Barker, E. Bourne, M. Stacey, F. G. Paulard, Chem. and Ind., 1952, 1058.
22. K. Yagi, Agr. und Biol. Chem., 36, 1835 (1972).
23. J. H. Flynn, L. A. Wall, W. L. Morrow, J. Res. Nat. Bur. Standards, A71, No. 1, 25, (1967).
24. С. И. Гольдин, В. А. Шарпаты, С. В. Маркевич, ДАН, 201, 133 (1971).
25. С. И. Гольдин, С. В. Маркевич, В. Ф. Стельмах, В. П. Стригуцкий, ЖФХ, 47, 2087 (1973).
26. A. Behzadi, U. Borgwardt, A. Henglein, E. Schamberg, W. Schnabel, Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 74, 649 (1970).
27. С. И. Гольдин, С. В. Маркевич, деп. редколлегией ж. Химия высоких энергий (№ 3600—71 деп.); РЖХим., 1972, 11Б1368.
28. С. И. Гольдин, Н. Т. Бондаренко, С. В. Маркевич, Изв. АН БССР, сер. хим. н., 1971, № 2, 57.
29. K. Ebert, M. Muller, N. Suppanz, Naturwissenschaften, 57, 671 (1970).
30. M. Zebec, N. Derehic, G. Dezechic, J. Kratochvil, Acta Pharm. Yugoslav., 21, No. 2, 59 (1971).
31. G. Langhammer, H. Seide, Plaste und Kautsch., 17, 486 (1970).
32. P. Luby, L. Kamak, D. Berec, J. Chromatogr., 59, 79 (1971).
33. C. Frontali, A. Araco, S. Notargiacomo, Rapp. Lab. fis. Inst. super sanita, 1972, No. 15, 42; РЖ Биохим., 1973, 24Ф2089.
34. G. Arturson, K. Gransth, Clin. Chem. Acta, 37, 300 (1972).
35. E. Farkas, E. Pandula, Acta pharm. Hung., 40, 280 (1970).

36. M. Kubin, P. Spacek, R. Chromecek, Collect. Czechosl. Chem. Commun., 32, 3881 (1967).
37. L. E. Maley, W. B. Richman, K. J. Bombangh, Amer. Chem. Soc. Polymer. Preprints, 8, 1250 (1967).
38. S. A. Barker, B. W. Hatt, J. B. Marsters, P. J. Somers, Carbohydr. Res., 9, 374 (1969).
39. S. C. Churms, A. N. Stephen, P. Van der Bijl, J. Chromatogr., 47, 97 (1970).
40. R. Baker, J. Appl. Polym. Sci., 13, 369 (1969).
41. J. Hollo, M. Toth, E. Laszlo, Stärke, 20, 366 (1968).
42. S. C. Burket E. H. Melvin, Science, 115, 576 (1952).
43. J. C. Rankin, A. Jeanes, J. Am. Chem. Soc., 76, 4435 (1954).
44. В. П. Комар, Кандид. диссерт. АН БССР, Отдел физ.-мат. наук, Минск, 1969.
45. Ю. С. Оводов, А. К. Дзиденко, ДАН, 178, 1338 (1968).
46. W. M. Pasika, L. H. Cragg, Canad. J. Chem., 41, 293 (1963).
47. P. D. Vasko, J. Blackwell, J. L. Koenig, Carbohydr. Res., 19, 297 (1971).
48. H. Morita, J. Am. Chem. Soc., 78, 1397 (1956).
49. H. Morita, Analyt. Chem., 28, 64 (1956).
50. N. W. Taylor, H. F. Zobel, N. N. Hellman, R. R. Senti, J. Phys. Chem., 63, 599 (1959).
51. N. W. Taylor, J. E. Cluskey, F. R. Senti, J. Phys. Chem., 65, 1810 (1961).
52. O. Larm, B. Lindberg, S. Svensson, Carbohydr. Res., 20, 39 (1971).
53. A. Ciferri, G. Schippra, Ann. Chimica, 46, 988 (1956).
54. И. Ф. Скокова, Л. Я. Курдюмова, О. А. Бондаренко, Э. З. Файнберг, А. Д. Вирник, Н. В. Михайлов, Э. А. Роговин, Высокомолекул. соед., 15А, 2733 (1973).
55. И. Ф. Скокова, Кандид. диссерт. Моск. текстильный ин-т, М., 1972.
56. A. Jeanes, W. Haynes, J. Am. Chem. Soc., 76, 5041 (1954).
57. C. E. Rowe, Chem. and Ind. 1957, 816.
58. F. R. Dintzis, R. Tobin, G. E. Babcock, Biopolymers, 10, 379 (1971).
59. T. A. Scott, F. R. Senti, J. Am. Chem. Soc., 77, 3816 (1955).
60. B. Casci, M. Reggiani, G. G. Gallo, A. Vigevani, Tetrahedron, 22, 3061 (1966).
61. K. Ebert, Monatsch. Chem., 98, 1128 (1967).
62. M. Joly, D. Bourgoin, E. Volf, Biorheology, 10, 165 (1973).
63. J. Cerbon, Biochim. biophys. acta, 144, 1 (1967).
64. W. T. Becker, P. A. Milch, Johns Hopkins Hed. J., 121, № 4, 254 (1967); РЖБиохим., 1968, 20 Ф 100.
65. A. Grönwall, Dextran and its use in colloidal infusion solutions, Stockholm, 1957.
66. В. Я. Черняк, Т. В. Полушина, Мед. пром. СССР, 1961, № 8, 39.
67. E. Bianchi, G. Conio, A. Ciferri, J. Phys. Chem., 71, 4563 (1967).
68. H. Elmgren, J. Chim. Phys. et phys.-chim. Biol., 65, 206 (1968).
69. S. Tomita, K. Terajima, J. Technol. Soc. Starch, 17, 191 (1969); РЖ Биохим., 1970, 10Ф69.
70. S. Tomita, K. Terajima, Repts. Govt. Chem. Ind. Res. Inst. Tokyo, 66, No. 1, 1 (1971); РЖХим, 1972, 3С34.
71. K. Gekko, Makromol. Chem., 148, 229 (1971).
72. K. Nakagaki, Y. Sano, J. Pharm. Soc. Jap., 93, 214 (1973).
73. J. Vavra, Zb. Radova, Technol. fak. Jugosl. inst. prehramb. Novi Sada, 1967, No. 1, 19; РЖХим, 1972, 21С29.
74. O. Smidsrod, A. Hang, B. Larsen, Carbohydr. Res., 5, 482 (1967).
75. C. Bruce, W. H. Schwarz, Amer. Chem. Soc. Polymer Preprints, 10, 152 (1969).
76. L. C. Cerny, J. Mc Tiernan, D. M. Stasiw, Prepr. Int. Symp. Macromol. Helsinki, v. 5, Sec. 4—5, 1972, p. 149. РЖХим., 1972, 24Н495.
77. K. Gekko, J. Sci. Hiroshima Univ., Ser. A—2, 35, No. 2, 111 (1971); С. А., 77, 19916 (1972).
78. H. Vink, Eur. Polym. J., 7, 1411 (1971).
79. H. Vink, G. Dahetrom, Makromol. Chem., 109, 249 (1967).
80. G. Beke, T. Cilanyi, Ann. Univ. Sci. Budapest Sec. Chim., 12, 95 (1971).
81. M. Nakagaki, Y. Sano, J. Pharm. Soc. Jap., 93, 214 (1973); РЖБиохим., 1973, 21Ф60.
82. R. Charmasson, C. r. Acad. Sci., C269, 1448 (1969); РЖ Биохим., 1970, 11Ф292.
83. B. Calas, J. P. Masse, Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 32, № 2, 143 (1972); С. А., 77, 79490 (1972).
84. П. Томасина, Д. Наплатанова, Т. Харизанова, В. Огилнова, Б. Симова, Формация, 20, № 3, 22 (1970).
85. L. Chwialkowska, E. Pawlak, Z. Pawlak, W. Chrzaszcz, Acta Pol. Pharm., 24, No. 2, 165 (1967).
86. G. F. Bethencourt, Ind. Alim., 1, No. 2, 36 (1968); РЖХим., 1969, 23Р46.
87. O. Pohe, Seifen — Ole — Fette — Wachse, 98, 638 (1972).
88. J. C. Jancon, Acta univ. Upsala, Uppsala Diss. Sci., 1972, No. 5, 163.
89. М. Е. Преображенская, Е. Л. Розенфельд, Биохимия, 35, 759 (1970).
90. Е. Л. Розенфельд, А. И. Шубина, А. А. Кузнецов, ДАН, 104, 115 (1955).
91. Е. Л. Розенфельд, И. С. Лукомская, Биохимия, 23, 261, (1958).

92. Е. Л. Розенфельд, Биохимия, 21, 84 (1956).
93. J. W. Van Cleve, W. C. Schaefer, C. E. Rist, J. Amer. Chem. Soc., 78, 4435 (1956).
94. E. Cohen, A. Zilkha, J. Polym. Sci., A-1, 7, 1881 (1969).
95. Англ. пат. 944186 (1961), РЖХим., 1966, 3р359.
96. H. Vink, Makromol. Chem., 76, 66 (1964).
97. A. Haddow, E. S. Norning, J. Nat. Cancer Inst., 24, 109 (1960).
98. B. J. Miles, A. R. Thomson, Strahlentherapie. Sonderbände, 45, 102 (1960).
99. H. Selye, B. Tuchweber, G. Gabbiani, J. Am. Geriatr. Soc., 12, 207 (1964).
100. I. Bremner, J. S. G. Cox, G. F. Moss, Carbohydr. Res., 11, 77 (1969).
101. J. Malek, A. Bell, Cuba aruc., 1970, abz — junio, 26.
102. C. R. Ricketts, J. S. G. Cox, G. Fitzmaurice, G. F. Moss, Nature, 208, 237 (1965).
103. J. E. M. Evers, E. Corthout, Nederl. tijdschr. geneeskunde, 113, No. 4, 153 (1969).
104. J. S. G. Cox, R. E. King, G. F. Reynolds, Nature, 207, 1202 (1965).
105. A. Müller, Arzneim — Forsch., 17, 921 (1967).
106. J. S. G. Cox, G. R. Kennedy, J. King, P. R. Marshall, D. Rutherford, J. Pharm. Pharmacol., 24, 513 (1972).
107. P. R. Marshall, D. Rutherford, J. Colloid Interface Sci., 37, 390 (1971).
108. С. И. Плищенко, Д. П. Иванов, А. Ф. Трофимов, Изв. АН БССР, сер. с/х наук, 1966, № 4, 65.
109. К. П. Хомяков, М. А. Пененжик, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Высокомол., соед., 7, 1030 (1965).
110. К. П. Хомяков, В. П. Комар, А. Д. Вирник, Р. Г. Жбанков, З. А. Роговин, Высокомол. соед., 8, 287 (1966).
111. H. Launer, Y. Tomimatsu, Analyt. Chem., 31, 1385, 1569 (1959).
112. H. Launer, Y. Tomimatsu, J. Org. Chem., 26, 541 (1961).
113. V. Zitko, C. Lishop, Canad. J. Chem., 44, 1749 (1966).
114. A. N. Belder, Acta Chem. Scand., 22, 949 (1968).
115. В. А. Снежко, Кандид. диссерт., Моск. текстильный ин-т, М., 1973.
116. Японск. пат. 16676 (1962); РЖХим., 1968, 6Н397.
117. E. L. Richards, Aust. J. Chem., 23, 1033 (1970).
118. К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, С. Н. Ушаков, З. А. Роговин, Высокомол. соед., 7, 1035 (1965).
119. Т. Н. Козлицына, К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, А. Б. Ляшиц, З. А. Роговин, Вopr. мед. химии, 14, 375 (1968).
120. Г. А. Чернов, А. Н. Шевченко, К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Фармакология и токсикология, 34, 328 (1971).
121. К. П. Хомяков, Кандид. диссерт., Моск. текстильный ин-т, М., 1967.
122. P. Wolf, W. D. Wiesorek, A. Gabert, F. Kretzschmann, Deutsche Gesundheitswesen, 20, 1160 (1965).
123. К. П. Хомяков, В. А. Снежко, А. Д. Вирник, Г. Я. Розенберг, С. М. Навашин, З. А. Роговин, Тезисы докладов 3-его симпозиума по физиологически активным синтетическим полимерам и макромолекулярным моделям биополимеров, изд. «Зинатне», Рига, 1971, стр. 29.
124. В. А. Снежко, Л. Н. Самойлова, К. П. Хомяков, А. И. Валаханович, Р. В. Зарецкая, А. Д. Вирник, Г. Я. Розенберг, З. А. Роговин, Антибиотики, 1972, № 1, 48.
125. М. Е. Преображенская, Кандид. диссерт., М., 1969.
126. В. М. Кузнецова, М. Е. Преображенская, Е. Л. Розенфельд, ДАН, 178, 492 (1968).
127. В. А. Снежко, К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Известия ВУЗов, Химия и хим. технолог., 16, 309 (1973).
128. D. Timmell, B. S. Shaska, W. M. Doane, C. R. Russell, J. Appl. Polym. Sci., 17, 1607 (1973).
129. Франц. пат. 1586898 (1968); РЖХим., 1971, 7Н322.
130. Франц. пат. 8157М (1968); РЖХим., 1972, 10Н218.
131. Амер. пат. 3498972 (1967); РЖХим., 1971, 8Н208.
132. Японск. пат. 20117 (1971); С. А., 78, 4485 (1972).
133. N. Nagasawa, H. Harada, S. Hayashi, T. Misawa, Carbohydr. Res., 21, 420 (1972).
134. K. Nagasawa, Y. Tohira, Y. Inone, N. Tanaura, Carbohydr. Res., 18, 95 (1971).
135. C. R. Ricketts, J. Chem. Soc., 1956, 3752.
136. W. G. Overend, C. R. Ricketts, Chem. and Ind., 1957, 632.
137. O. Smidsrod, Acta Chem. Scand., 25, 2770 (1971).
138. A. Yamauchi, H. Kimizuka, Mem. Fac. Sci. Kyushi. Univ., C6, No. 1, 1 (1967); РЖ Биохим., 1968, 8Ф48.
139. S. Ohkuma, K. Fukawa, T. Furuhashi, Proc. Jap. Acad., 46, 717, 798 (1970).
140. J. Satake, M. Fukuda, T. Ohta, K. Nakamura, N. Fujita, A. Yamauchi, H. Kimizuka, J. Pol. Sci. Polym. Phys. Ed., 10, 2343 (1972).
141. H. Kimizuka, A. Yamauchi, T. Mori, Bull. Chem. Soc. Jap., 40, 1281 (1967).
142. H. Noguchi, K. Gekko, S. Makino, Macromolecules, 6, 438 (1973).
143. Dextran fractions, dextran sulphate, DEAE-dextran defined polymers for biological researches, Uppsala, 1971.



144. M. Hiramazu, Nippon Ketsueki Gakkai Rassh., 33, 652 (1970); С. А., 76, 68237 (1972).
145. J. Pares, L. Drobnie, M. Margarit, F. Taxonera, J. Subater-Tobella, Therapie, 24, 1071 (1969).
146. В. П. Ложя, Я. М. Смилга, Э. М. Пландере, Сб. Ингибиторы вирусов, Рига, Изд. «Зинатне», 1969, стр. 21.
147. H. A. Blough, C. H. Tuded, Federat. Proc., 26, 363 (1967).
148. N. Scharamm-Thiel, R. Freiskorn, M. Kettner, Arzneimittelforschung, 21, 1389 (1971).
149. В. Н. Тарасов, Л. Б. Трухманова, В. А. Кропачев, В. К. Болдасов, Н. Е. Горев, А. Т. Первомайский, З. К. Колб, Г. А. Башмаков, Новое в диагностике и течении вирусных заболеваний, Л., 1967, стр. 227.
150. B. Styk, B. Rada, Acta Virol., 8, 200, 312 (1964).
151. B. Styk, F. Zink, Z. Hana, P. Albrecht, Acta virol., 8, 327 (1964).
152. A. Ishimori, Tohoku, J. Exp. Med., 103, No. 2, 141 (1971); РЖ Биохим., 1972, 3Ф1636.
153. W. Anderson, A. J. Baillie, J. E. Harthile, J. Pharmacy and Pharmacol., 20, 715 (1968).
154. Y. Shigeto, K. Nakamura, M. Hoshi, M. Kim, H. Abe, Diabetes, 16, 238 (1967).
155. Японск. пат. 46792 (1969); РЖХим., 1973, 1Н268.
156. Японск. пат. 25020 (1968); С. А., 75, 121411 (1971).
157. R. J. Kraemer, D. S. Coffey, Biochim. biophys. acta, 224, 553 (1970).
158. F. Ogato, K. Kondo, J. Biochem., 71, 423 (1972).
159. A. Wachter, P. Chandra, J. Haenzel, D. Geriche, Z. Physiol. chem., 351, 1273 (1970).
160. П. Малек, И. Гофман, М. Герольд, Я. Кольц, Антибиотики, 1958, № 1, 45.
161. Пат. ФРГ 2116037 (1970); С. А., 76, 8919 (1972).
162. R. L. Whistler, G. A. Toule, Arch. Biochem. Biophys., 135, 396 (1969).
163. A. Gallo, Giorn. Biochim., 10, 357 (1961).
164. Японск. пат. 40149 (1967), РЖХим., 1971, 21Н751.
165. A. Mastafa, A. F. Dawoud, A. Marawan, Staerke, 22, 17 (1970).
166. W. Asker, A. F. Dawoud, A. Marawan, Staerke, 22, 231 (1970).
167. И. Ф. Скокова, В. П. Комар, К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, Р. Г. Жбанков, З. А. Роговин, Cell. Chem. Techn., 5, 569 (1971).
168. О. П. Лалетина, Кандид. диссерт. Моск. текстильный ин-т, М., 1968.
169. C. R. Russell, R. A. Bouchanan, C. E. Rist, B. T. Hofreiter, A. J. Ernst, Tappi, 45, 557 (1962).
170. L. Brasard, M. Morales, JCJDCA, 5, No. 3, 3 (1971); РЖХим., 1972, 19Р294.
171. J. H. Flynn, L. A. Wall, W. L. Morrow, J. Res. Nat. bur. Stand., A71, 25 (1967).
172. A. N. De Belder, B. Norrman, Carbohydr. Res., 8, 1 (1968).
173. И. Ф. Скокова, К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Высокомолек. соед., 13Б, 24 (1971).
174. A. Jeanes, C. A. Wilham, J. Am. Chem. Soc., 74, 5393 (1952).
175. P. Papini, M. Feroci, G. Auzzi, Ann. Chim., 59, 1043 (1969).
176. L. Brossard, E. Oliva, Sobre. Deriv. Cana Azucar., 6, No. 1, 33 (1972); С. А., 78, 30108 (1973).
177. W. Burchard, B. Pfannmueller, Makromol. Chem., 121, 18 (1969).
178. A. Gallo, Giorn. biochim., 10, 373 (1961).
179. G. Bonlardieri, G. Rotilio, C. Crijo, C. De Marco, Arch. Biochem. Biophys., 127, 766 (1968).
180. C. De Marco, G. Bomburdieri, M. R. Bruzzesi, A. Rossi-Fanelli, Giorn. Biochim., 14, 39 (1965).
181. Н. К. Кочетков, А. А. Хачатурьян, А. Е. Васильев, Г. Я. Розенберг, Хим. прир. соед., 1969, 427.
182. А. Е. Васильев, А. А. Хачатурьян, Физиологически и оптически активные полимерные вещества, Изд. «Зинатне», Рига, 1971, стр. 166.
183. А. Е. Васильев, А. А. Хачатурьян, Г. Я. Розенберг, Хим. пром. соед., 1971, 698.
184. А. А. Khachaturyan, L. A. Balikova, Bibl. Haematol., 38, 773 (1971).
185. А. А. Хачатурьян, А. Е. Васильев, Г. Я. Розенберг, Тезисы V Всесоюзной конференции по химии и биохимии углеводов, М., «Наука», 1972, стр. 154.
186. Г. Н. Кольцова, А. А. Хачатурьян, Т. Н. Доронина, А. Е. Васильев, Г. Я. Розенберг, Хим. прир. соед., 1972, 266.
187. Г. Н. Кольцова, А. А. Хачатурьян, Т. Н. Доронина, А. Е. Васильев, Г. Я. Розенберг, см. 185, стр. 84.
188. А. А. Хачатурьян, М. А. Паршина, А. Е. Васильев, ЖОХ, 42, 1875 (1972).
189. A. S. Jones, P. Lewis, S. F. Withers, Tetrahedron., 29, 2293 (1973).
190. B. Ernst, D. Tessmann, P. Stöhlmacher, Wiss. Z. Univ. Rostock. Math-natur. wiss. R., 20, 623 (1971).
191. B. Ernst, H. Schill, Acta biol. et med. german., 15, 527 (1965).
192. B. Ernst, N. Bostelmann, C. Engelmann, Acta biol. et med. german., 23, 345 (1969).

193. R. L. Whistler, *Dempun Kogyo Gakkaishi*, 17, No. 1, 41 (1969); C. A., 72, 113020 (1970).
194. V. K. Ghanta, M. Hamlin, R. N. Hiramoto, *Immunochem.*, 10, 51 (1973).
195. K. G. Blume, R. W. Hofpauer, D. Busch, *Biochim. et biophys. acta*, 227, 364 (1971).
196. G. E. J. Staal, J. F. Koster, H. Kamp, Там же, 227, 86 (1971).
197. G. E. J. Staal, J. Visser, C. Velger, Там же, 185, 39 (1969).
198. T. Y. Koh, B. T. Khouw, *Can. J. Biochem.*, 48, 225 (1970).
199. R. Heeckel, B. Hess, W. Lauterborn, K. H. Wuester, *Z. physiol. Chem.*, 349, 699 (1968).
200. K. K. Makinen, J. K. Paurio, *Analyt. Biochem.*, 39, 202 (1971).
201. H. Berg, K. Granath, B. Nygard, J. Strassburger, P. Weist, *J. Electroanal. Chem.*, 36, No. 1, 167 (1972).
202. G. Kopperschlaeger, W. Diezel, B. Fregir, S. Liebe, E. Hofmann, *Eur. J. Biochem.*, 22, 40 (1971).
203. I. N. Miller, *J. Chromatogr.*, 74, 355 (1972).
204. C. T. Bishop, *Canad. J. Chem.*, 46, 3079 (1968).
205. B. A. Lewis, M. J. S. Cyr, F. Smith, *J. organic. Chem.*, 33, 3136 (1968).
206. G. Keilish, P. Salminen, F. Husemann, *Makromol. Chem.*, 141, 117 (1971).
207. B. Norrman, *Acta Chem. Scand.*, 22, 1381 (1968).
208. A. N. de Belder, B. Norrman, *Carbohydr. Res.*, 10, 391 (1969).
209. К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, *Хим. прир. соед.*, 1966, 213.
210. А. Д. Вирник, О. П. Лалетина, М. А. Пененжик, К. П. Хомяков, З. А. Роговин, Г. Я. Розенберг, *Высокомол. соед.*, 10А, 362 (1968).
211. Z. A. Rogovin, A. D. Virnik, K. P. Khomiakov, O. P. Laletina, M. A. Penenik, *J. Macromol. Sci. Chem.*, A—6, 569 (1972).
212. О. П. Лалетина, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, *Высокомол. соед.*, 10Б, 709 (1968).
213. C. R. Ricketts, *Nature*, 210, 1113 (1966).
214. M. Tubis, K. Parsons, J. S. Endow, S. S. Rowalay, P. H. Crandall, *J. Nucl. Med.*, 8, 551 (1967).
215. В. А. Снежко, Т. Н. Петрова, К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, *Изв. вузов, Химия и хим. технол.*, Деп в ВИНИТИ, № 7701—73.
216. В. П. Комар, Р. Г. Жбанков, О. П. Лалетина, К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, *Ж. прикл. спектр.*, 16, 764 (1973).
217. J. Hollo, E. Laszlo, A. Hosenke, *Periodica polytechnica*, 12, 277 (1968).
218. Швед. пат. 332068 (1967); РЖХим., 1272, 2Н293.
219. B. Lindberg, S. Svensson, *Acta Chem. Scand.*, 24, 711 (1970).
220. Е. Антоници, Л. Беллели, М. Р. Бруццези, А. Капуто, Е. Чанконе, Б. Мондови, А. Росси-Фанелли, Р. Дзито, *Сб. Проблемы эволюцион. и техн. биохимии, «Наука»*, М., 1964, стр. 296.
221. Т. В. Полушина, В. А. Жестков, Г. Я. Розенберг, *Авт. свид. СССР 371250* (1971); *Бюлл. изобр.* № 12 (1973); РЖХим., 1974, 5Н241.
222. А. Е. Васильев, А. Б. Лившиц, *Физиологически и оптически активные полимерные вещества*, изд. «Зинатне», Рига, 1971, стр. 170.
223. J. Chwialkowska, I. Krowszynski, *Acta polon. pharmas.*, 25, 577, 583 (1968).
224. I. Chwialkowska, I. Krowszynski, *Acta polon. pharmas.*, 26, 45, 51 (1969).
225. А. Е. Васильев, А. Б. Лившиц, Г. Я. Розенберг, Н. К. Кочетков, *Химия природн. соед.*, 1969, 525.
226. А. В. Livshits, V. M. Shlimak, *Bibl. Haematol.*, 38, 770 (1971).
227. А. Б. Лившиц, Г. Н. Колокольцова, А. Е. Васильев, Г. Я. Розенберг, *Тезисы V Всес. конф. по химии и биохимии углеводов, «Наука»*, М., 1972, стр. 92.
228. А. Б. Лившиц, А. Е. Васильев, *ЖОХ*, 43, 219 (1973).
229. К. П. Хомяков, О. А. Завада, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, *Химия природн. соед.*, 1966, 436.
230. К. П. Хомяков, О. А. Завада, В. П. Комар, А. Д. Вирник, Р. Г. Жбанков, З. А. Роговин, *Высокомол. соед.*, 10А, 1164 (1968).
231. М. Н. Трушина, К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, В. Д. Рогозкин, *Вопр. мед. химии*, 16, 195 (1970).
232. В. А. Снежко, Е. Ф. Шаркова, А. Д. Вирник, *Известия вузов, Химия и хим. технол.*, 14, 771 (1971).
233. J. W. Wood, P. T. Mora, *J. Pol. Sci.*, A—1, 3511 (1963).
234. J. Feitelson, R. Joseph, *Biopolymers*, 1, 331 (1963).
235. Канад. пат. 916694 (1970); C. A., 78, 137294 (1973).
236. K. Bolenski, M. Chrranowska, Z. Walkowiak, *Pr. Komis. farm. PTPN*, 1973, No. 10, 81; РЖХим., 1973, 20Г187.
237. F. Jubensek, S. Lapanje, *J. Macromol. Sci.-Chem.*, A—2, 1045 (1968).
238. F. Jubensek, S. Lapanje, *Biopolymers*, 5, 351 (1967).
239. О. П. Лалетина, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, *Высокомол. соед.* 10Б, 693 (1968).

240. М. А. Пененжик, Н. И. Гарбуз, З. А. Роговин, Р. Г. Жбанков, А. Д. Вирник, Известия вузов, химия и хим. технол., 14, 431 (1971).
241. B. A. Kuszmanne, B. K. Palossyne, Z. E. Hegedüsne, Koloert, 14, No. 7—8. 205 (1972); РЖХим., 1973, 6С439.
242. F. Dianzani, S. Baron, C. Buckler, H. B. Levi, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 136, 1111 (1971).
243. J. Tilles, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 133, 1334 (1970).
244. J. Rice, W. Turner, M. A. Chirigos, N. R. Rice, Appl. Microbiol., 19, 867 (1970).
245. О. А. Аксенов, Б. П. Головин, А. А. Смородинцев, Вестник Акад. Мед. наук СССР, 25, № 8, 51 (1970).
246. C. R. Rossi, A. M. Watrach, Appl. Microbiol., 19, 932 (1970).
247. Л. К. Шехтман, Б. П. Головин, В сб. Пробл. патогенеза и иммунол. респираторн. вирусн. инф., № 1, Л., 1969, стр. 208.
248. B. V. Howard, M. K. Esters, J. S. Pagano, Biochim. biophys. acta, 228, 228 (1971).
249. R. Hull, J. Gen. Virol., 11, No. 2, 111 (1971).
250. F. Dianzani, S. Gagnoni, P. Cantogalli, Ann. N.—Y. Acad. Sci., 173, 727 (1970).
251. А. С. Новохатский, С. С. Григорян, Вопросы мед. вирусолог., 1971, № 11, 37.
252. А. С. Новохатский, С. С. Григорян, Ф. Н. Ершов, Вопросы вирусологии, 16, 317 (1971).
253. J. Porath, Svensk. Kem. Tidskr., 74, 306 (1962).
254. J. Porath, P. Flodin, Nature, 183, 1657 (1959).
255. J. Porath, Advan. Protein Chem., 17, 209 (1962).
256. Англ. пат. 974054 (1962); С. А., 62, 4175 (1965).
257. Г. Детерман, Гель-хроматография, «Мир», М., 1970.
258. G. K. Ackers, Advan. Protein Chem., 24, 343 (1970).
259. А. М. Селиа, Lab. Pract., 16, 863 (1967).
260. С. Б. Макарова, И. Н. Мурашко, Л. Г. Тошкова, Е. В. Егоров, Сб. Методы получения хим. реактивов и препаратов, вып. 18, «Химия», М., 1969, стр. 56.
261. M. Ceska, Experientia, 27, 1263 (1971).
262. K. Doerffel, Tenside, 3, No. 4, 119 (1966).
263. H. Determan, Angew. Chem., 76, 635 (1964).
264. H. Wand, H. Seide, A. Gabert, Plaste und Kautschuk, 14, 572 (1967).
265. J. J. Michniewicz, O. S. Bhanot, J. Goodchild, S. K. Dheer, R. N. Wightman, S. A. Narang, Biochim. et biophys. acta, 224, 226 (1970).
266. E. Nyström, J. Sjovall, Anal. Biochem., 12, 235 (1965).
267. W. Heitz, H. Ullner, H. Hocker, Makromol. Chem., 98, 42 (1966).
268. Англ. пат. 1242735 (1967); С. А., 76, 35431 (1972).
269. L. Eldjarn, E. Jellum, Acta chem. Scand., 17, 2610 (1963).
270. Англ. пат. 1013585 (1963); С. А., 64, 8418 (1966).
271. H. M. Orther, O. Packer, J. Chromatogr., 71, 55 (1972).
272. P. Ockerman, Biochem. biophys. acta, 74, 588 (1963).
273. Франц. пат. 1473582 (1965); С. А., 67, 74142 (1967).
274. Sephadex ion exchangers, Uppsala, 1970.
275. R. Axen, J. Porath, Acta Chem. Scand., 18, 2193 (1964).
276. R. Axen, J. Porath, Nature, 210, 367 (1966).
277. А. Е. Гуревич, О. Б. Кузовлева, Г. Е. Орлов, Лаб. дело, 12, 732 (1967).
278. Пат. ФРГ 2047496 (1969); С. А., 75, 22975 (1971).
279. B. O. Christophersen, Biochem. J., 100, 95 (1966).
280. E. Jellum, Acta Chem. Scand., 18, 1884 (1964).
281. J. R. Shainoff, J. Immunol., 100, 187 (1968).
282. Г. В. Мясоедова, С. Б. Саввин, М. Н. Урянская, ЖАХ, 26, 1820 (1971).
283. Г. В. Мясоедова, С. Б. Саввин, С. Б. Макарова, ЖАХ, 25, 1859 (1970).
284. B. Voigt, A. Gabert, E. Leibnitz, J. Prakt. Chem., 37, 283 (1968).
285. J. Szeitli, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 49, 205 (1966).
286. R. H. Wallace, D. G. Jonyg, J. Pol. Sci., A—1, 4, 1179 (1966).
287. E. Cohen, A. Zilkha, Там же, A—1, 7, 1881 (1969).
288. C. Sorg, E. Riide, O. Westphal, Europ. J. Biochem., 17, No. 1, 85 (1970).
289. А. Е. Васильев, Г. Ф. Жукова, Г. А. Равдель, Г. Я. Розенберг, Л. А. Шукина, ЖОХ, 43, 2529 (1973).
290. W. M. Doane, B. S. Shasha, E. J. Stout, C. R. Russell, C. E. Rist, Carbohydr. Res., 8, 266 (1968).
291. F. Suzuki, Y. Daikuhara, M. Ono, Y. Takeda, Endocrinology, 90, 1220 (1972).
292. K. G. Armstrong, M. W. Noall, G. E. Stauffer, Biochem. Biophys. Res. Commun., 47, 354 (1972).
293. L. Kagedal, S. Akerstrom, Acta Chem. Scand., 25, 1855 (1971).
294. А. М. Оловников, Ж. ВХО им. Д. И. Менделеева, 13, 445 (1968).
295. I. Gryszkiewicz, Folia biologica, 19, 119 (1971).

296. В. К. Антонов, 3-й Симпозиум по физиолог. активным полим. и макромолек. моделям биополимеров, Пленарн. докл., изд. «Зинатне», Рига, 1973, стр. 65.
297. А. И. Кестнер, М. И. Крезн, Производство и применение иммобилизованных ферментов, Таллин, 1973.
298. И. А. Черкасов, Усп. хим., 41, 1911 (1972).
299. S. Shaltiel, R. Mizzaki, Y. Stupp, M. Sella, Eur. J. Biochim., 14, 509 (1970).
300. T. Tosa, T. Mori, N. Fuse, J. Chabata, Enzymolog., 31, 214 (1966).
301. S. Ogino, Agr. Biol. Chem., 34, 1268 (1970).
302. L. Wide, J. Porath, Biochim. biophys. acta, 130, 257 (1966).
303. J. L. Lee, Там же, 235, 435 (1971).
304. L. Kagedal, S. Akerstrom, Acta Chem. Scand., 24, 1601 (1970).
305. R. Bohnsack, W. Augustin, E. Hofman, Experientia, 25, 348 (1969).
306. R. Kolsch, J. Jasch, H. Hauson, Acta biol. med. grem., 24, 833 (1970).
307. D. Gabel, P. Vrethblad, R. Axen, J. Porath, Biochim. biophys. acta, 214, 561 (1970).
308. R. Axen, S. Ernback, Eur. J. Biochem., 18, 351 (1971).
309. R. Axen, R. A. Myrin, J. C. Janson, Biopolymers, 9, 401 (1970).
310. J. G. Beeley, Biochem. J., 117, No. 3, 70p (1970).
311. Р. Б. Пономарева, Н. В. Глазова, Г. А. Докина, Г. В. Самсонов, Всес. симпозиум «Синтетические полимеры медицинского назначения, Изд. «Фан», Ташкент, 1973, стр. 22.
312. Г. Е. Орлов, Кандид. диссерт., Инст. эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, 1968.
313. Г. Е. Орлов, А. Е. Гурвич, Вопросы мед. химии, 15, 150 (1969).
314. С. Н. Ушаков, Синтетические полимеры лекарственного назначения, Медгиз, Л., 1962.
315. К. П. Хомяков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Усп. химии, 33, 1054 (1964).
316. Н. А. Платэ, Т. Т. Даурова, см. <sup>296</sup>, стр. 23.
317. Полимеры в медицине, перевод с англ. под ред. Н. А. Платэ, «Мир», М., 1969.
318. И. М. Рабинович, Применение полимеров в медицине, «Медицина», Л., 1972.
319. В. А. Кабанов, в сб. Успехи химии и физики полимеров, «Химия», М., 1973, стр. 283.
320. Е. Ф. Разводовский, там же, стр. 302.
321. И. Илиев, М. Георгиева, В. Каиванов, Усп. химии, 43, 134 (1974).
322. К. П. Хомяков, С. Н. Ушаков, А. Д. Вирник, З. А. Роговин, Хим. прир. соед., 1965, 245.
323. Японск. пат. 17582 (1971); С. А., 78, 164099 (1973).
324. Японск. пат. 28707 (1965); РЖХим., 1970, 19Н368П.
325. П. Малек, Я. Кольц, Антибиотики, 1958, № 4, 34.
326. H. Niitani, T. Taniguchi, C. Konda, A. Sazuki, K. Kimina, Jap. J. Cancer Clin., 17, 700 (1971).
327. Пат. ФРГ 1951822 (1969); С. А., 75, 40413 (1971).
328. Японск. пат. 472 (1971); С. А., 78, 97965 (1973).
329. B. Spross, M. Ryde, B. Nystrom, Acta Pharm. Suecica, 2, 1 (1965).
330. Ам. пат. 3425962 (1966); РЖХим., 1970, 14Н556.
331. V. C. Barry, M. Canally, J. E. McCormick, R. S. McElhinney, J. F. O'Sullivan, Proc. Roy. Irish. Acad., Sect. B, 64, 335 (1966).
332. Пат. ГДР 49846 (1965); РЖХим., 1968, 6Н596.
333. Г. И. Гришин, Тр. Ленинградского Хим-фарм. ин-та, вып. 27, Л., 1969, стр. 113.
334. Л. А. Вишкер, Уч. зап. Казанского ветеринарного ин-та им. Н. Баумана, т. 104, Казань, 1970, стр. 153.
335. Л. Н. Стекольников, С. Б. Катковский, А. Н. Брискин, О. М. Тепелена, В. М. Копонацкая, А. Абдукаримов, Э. А. Рындина, М. Н. Баяндурова, Биохимия, 34, № 1, 115 (1969).