

**РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ
ГРАФТ-СОПОЛИМЕРА НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ
ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО БИМЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ****А. П. Антипова¹, А. В. Сорокин^{1,2}, М. С. Лавлинская^{1,2}**¹ ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет² ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет инженерных технологий

Поступила в редакцию 01.09.2022 г.

Аннотация. В современной биомедицине все большее внимание уделяется созданию низкотоксичных лекарственных препаратов, преимущественно на основе биосовместимых природных соединений, в качестве которых могут рассматриваться полисахариды. Наиболее часто они используются как различные матрицы или носители биологически активных веществ, что обусловлено их неимунногенностью и способностью к биодеструкции. Однако существуют полисахариды, обладающие собственной биологической активностью, например, альгинат натрия. Под термином «альгинат натрия» понимается семейство линейных блок-сополимеров, состоящих из остатков уроновых кислот – β -D-маннуровой (М-звенья) и α -L-гулуровой (G-звенья), включенных в полигликозидную цепь в различных пропорциях. Соотношение M/G существенно влияет на биологическую активность полимера: так, например, при разработке современных раноукривных материалов, используют альгинаты с высоким содержанием М-блоков, способных индуцировать выработку цитокинов моноцитами человека, способствующих заживлению хронических ран. Для повышения эффективности процесса необходимо также обеспечивать защиту раны и раневого ложа и оказывать значительный антибактериальный эффект. В связи с этим существует необходимость в поиске путей модификации природных полисахаридов, улучшения или изменения свойств и получении новых материалов на их основе. Целью настоящего исследования является выявление оптимальных условий синтеза графт-сополимеров N-винилпирролидона с альгинатом натрия растворной радикальной полимеризацией. Графт-сополимеры альгината натрия и N-винилпирролидона были получены методом свободной растворной радикальной полимеризацией с веществным иницированием. Разработана методика синтеза с иницированием полимеризации при помощи персульфата калия, а также соинициатора метабисульфита натрия. Установлено, что иницирующая смесь обладает наибольшей эффективностью в условиях относительно низких температур, соответствующих условиям получения привитых сополимеров, а также оказывает меньший деструктивный эффект на полисахаридную матрицу по сравнению с персульфатом калия без соинициатора. В ходе исследования были установлены оптимальные параметры процесса прививочной полимеризации: температура реакции, концентрации полисахарида и мономера N-винилпирролидона, состав и количество иницирующей системы, время проведения синтеза. Максимальная эффективность прививки составила 30%. Структура полученных графт-сополимеров была подтверждена методами ¹H ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: полимеризация, альгинат натрия, графт-сополимеры, N-винилпирролидон

В настоящее время в современной медицине довольно остро стоит вопрос о лечении и уходе за хроническими ранами, подразумевающий как внесение активных субстанций, так и защиту раневого ложа от внешних воздействий. При использовании традиционных перевязочных ма-

териалов, таких как марли, бинты и ватные тампоны, происходит их вращание в образующиеся гранулярные ткани, сопровождающееся нарушением целостности последних, замедляя выздоровление и снижая качество жизни пациентов [1]. Более того, они не соответствуют современной концепции влажного заживления ран (англ.

moist wound healing) – использованию влагоудерживающих адгезивных пленочных покрытий для лечения ран [2].

Решением описанной выше проблемы может являться создание инновационных раноукрывных материалов на основе биосовместимых полимеров. Наиболее перспективными кандидатами для подобных разработок выступают природные полисахариды. Эти биополимеры широко распространены, доступны, являются возобновляемым сырьем и уже успешно применяются в различных биомедицинских целях [3-7]. Значительное число исследовательских работ о полимерах в биомедицине посвящено альгинату натрия – полигликозиду, выделяемому из бурых водорослей, и представляющему собой блок-сополимер β -D-маннуриновой и α -L-гулуриновой кислот [8]. Благодаря его солевой форме он растворим в воде, образует коллоидные растворы с высокой вязкостью, при высыхании которых образуются прочные эластичные пористые пленки. Более того, этот полимер нетоксичен и давно применяется в пищевой промышленности в качестве загустителя [9].

Однако материал, используемый для создания «умного» раноукрывного покрытия, должен также быть способен конъюгировать лекарственные средства и контролируется их выпускать в область поражения. Для достижения этих характеристик целесообразно использовать не чистые полисахариды, а их сополимеры, содержащие комплексобразующие звенья в боковых заместителях, например, циклические поли-N-виниламиды. Особое место в этом ряду занимает поли-N-винилпирролидон. Этот полимер характеризуется способностью к образованию конъюгатов как с высоко-, так и низкомолекулярными соединениями органической и неорганической природы, а также широко применяется в фармацевтике для создания пролонгированных и быстро всасывающихся форм известных лекарственных субстанций [10].

Наиболее доступными способами модификации водорастворимых полисахаридов для их дальнейшего биомедицинского применения является их сополимеризация в растворе. В зависимости от условий, при которых протекает процесс, возможно получение макромолекул различной архитектуры: в жестких условиях, при повышенных температурах и кислой среде, наблюдается образование блок-сополимеров [11]. В случае осуществления реакции при невысоких температурах и использовании окислительно-восстановительных инициаторов происходит образование при-

витых сополимеров [12]. Второй способ наиболее предпочтителен для получения продуктов, предлагаемых для биомедицинского использования: в жестких условиях полисахариды подвергаются гидролизу до олиго- и моносахаридов, способных окисляться в токсичные соединения, например, канцерогенный оксиметилфурфурол [13].

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования является выявление оптимальных условий синтеза графт-сополимеров N-винилпирролидона с альгинатом натрия реактивной радикальной полимеризацией.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве объекта исследования был выбран альгинат натрия (АН) (low viscosity, соотношение блоков маннуриновой к гулуриновой кислоты ~1.56 Sigma Aldrich, Германия), который перед использованием сушили на анализаторе влажности A&D MX-50 (A&D, Япония) при 95 °C до постоянной массы. Мономер N-винилпирролидон (ВП) производства Sigma Aldrich, Германия перегоняли в вакууме, отбирали фракцию с $T_{\text{кип}} = 100$ °C (14 мм рт. ст.). Реакцию прививочной полимеризации проводили в 0.1 М фосфатном буферном растворе с pH=7.4. В качестве инициатора использовали смесь персульфата калия (ПСК) и метабисульфита натрия (МБС) (Вектон, Россия). ПСК перед использованием перекристаллизовывали из воды, МБС не подвергался дополнительным очисткам.

Прививочную сополимеризацию проводили в гомогенной среде при постоянном перемешивании. Навеску альгината натрия массой 0.5 г растворяли фосфатном буфере, после чего вносили предварительно рассчитанное количество растворенного в 5 см³ фосфатного буфера персульфата калия (Табл. 1). Полученную смесь дегазировали трехкратным повторением циклов замораживание-вакуумирование-оттаивание, затем вносили под током аргона навеску сухого метабисульфита натрия. Реакционную массу термостатировали в течение 20–30 минут. Отдельно проводили вакуумную дегазацию N-винилпирролидона, после чего вносили в реактор под током аргона. Итоговый объем реакционной смеси составил 50 см³. Реакцию вели в течение 30 часов при различных температурах в диапазоне 30–50 °C. По завершении времени процесса продукт осаждали в ацетон (Вектон, Россия), центрифугировали и сушили в вакуумном шкафу до постоянной массы. Образовавшиеся пленки очищали от примесей и гомополимера на экстракторе Сокслета этиловым спиртом (Вектон, Россия) в качестве растворителя.

Таблица 1

Условия синтеза графт-сополимеров альгината натрия и *N*-винилпирролидона ($n(\text{АН}) - n(\text{ВП}) = 1-5$)

T, °C	[ПСК], моль×л ⁻¹	$n(\text{ПСК})-n(\text{МБС})$	Конверсия ВП, %	GE, %
30	2×10^{-3}	1-1	13	5
40	2×10^{-3}	1-1	49	30
50	2×10^{-3}	1-1	61	24
40	2×10^{-2}	1-1	58	17
40	2×10^{-4}	1-1	28	11
40	2×10^{-3}	1-0.5	31	16
40	2×10^{-3}	1-2	16	7

Для подтверждения образования привитого сополимера были использованы методы ИК-Фурье и ¹H ЯМР-спектроскопии. ИК-спектры для альгината натрия и привитых сополимеров регистрировали на ИК-спектрофотометре Bruker Vertex 70 (Bruker Optics, Германия) в диапазоне от 400 см⁻¹ до 4000 см⁻¹ с разрешением 2 см⁻¹ и обрабатывали посредством ПО OriginPro 19.0.

¹H ЯМР спектры были записаны с помощью спектрометра AVANCE II 600 (Bruker Corporation, Германия), в качестве растворителя использовалась D₂O, внутренним стандартом служил ТМС, спектры регистрировались при частоте 600 МГц.

Конверсия мономера, K , была определена как разность масс продукта реакции до очистки m_1 , г, и исходного альгината натрия m_{SA} , г, отнесенная к массе исходного мономера m_{mon} , г:

$$K = \frac{m_1 - m_{SA}}{m_{mon}} \times 100\%, \quad (1)$$

Массу гомополимера поли-*N*-винилпирролидона, M_h , в образцах определяли согласно следующему уравнению:

$$M_h = m_1 - m_2, \quad (2)$$

где m_1 – масса продукта синтеза до очистки от гомополимера, г, а m_2 – масса чистого привитого сополимера, г.

Эффективность прививки, GE , определяли как разность масс очищенного продукта реакции, m_2 , г, и загруженного альгината натрия, m_{SA} , г отнесенную к массе загруженного *N*-винилпирролидона, m_{mon} , г:

$$GE = \frac{m_2 - m_{SA}}{m_{mon}} \times 100\%, \quad (3)$$

Кинетика прививочной полимеризации изучалась гравиметрическим методом. В процессе синтеза, осуществляемого под током аргона, отбирались пробы, которые осаждались в ацетон, осадок сушился в вакуумном сушильном шкафу до постоянной массы и взвешивался с точностью до 0.0002 г.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Графт-сополимеры натриевой соли альгиновой кислоты и *N*-винилпирролидона с различным

содержанием звеньев ВП и его привитых цепей были получены радикальной полимеризацией в водной среде при вещественном иницировании смесью ПСК-МБС.

Выбор инициатора обусловлен рядом различных факторов. Применение классических иницирующих систем на основе металлов с переменной валентностью (Ce⁴⁺, Fe²⁺-H₂O₂ и т.д.) невозможно, ввиду особенностей строения молекул альгиновой кислоты – при введении в раствор многозарядных катионов происходит ионотропное гелеобразование, т.е. образование пространственно сшитой структуры. Избежать подобной проблемы позволяет использование вещественных инициаторов, например, таких как персульфат калия. Известно, что использование только персульфата калия в качестве инициатора процесса с участием полисахаридов приводит к их деструкции, а также требует высоких температур, что приводит к снижению выхода целевого продукта [14]. Использование иницирующей смеси, содержащей метабисульфит натрия, снижает температуру распада персульфата, а также «защищает» полисахарид от деструкции, что повышает эффективность прививочной полимеризации. [15].

В результате осуществленного нами исследования установлено, что в случае состава иницирующей смеси $n(\text{МБС}) < n(\text{ПСК})$ происходит снижение степени прививки как при температуре ниже температуры распада персульфата (50 °C), так и при температуре выше нее. В первом случае это может быть связано с недостаточной концентрацией радикалов, обусловленной лишь частичным распадом персульфата, во втором – наиболее вероятно происходит деструкция основной полисахаридной цепи. Снижение эффективности прививки также наблюдается при использовании иницирующей системы, в которой содержание метабисульфита превышает количество персульфата ($n(\text{МБС}) > n(\text{ПСК})$). Вероятным объяснением этого факта может быть накопление значительного количества сульфат ион-радикалов, что, согласно литературным данным [16], приводит к обрыву растущих прививаемых

мых цепей. В результате проведенных экспериментов, найдено, что наиболее оптимальным является составом иницирующей смеси является практически равное мольное соотношение компонентов, т.е. $n(\text{МБС}) > n(\text{ПСК})$. В этом случае наблюдается наибольшая степень прививки. (Табл. 1).

Значительное влияние на скорость полимеризации и характеристики получаемых графт-сополимеров имеет концентрация инициатора. При использовании его низких концентраций значительно снижается скорость процесса, а также конверсия мономера. При проведении синтеза с высокой концентрацией инициатора возрастает вероятность протекания побочных процессов, таких как деструкция полисахаридов и продуктов реакции, а также образование гомополимера прививаемого мономера.

Для получения продукта с равномерным распределением привитых цепей на основной матрице критически важно обеспечить стерическую доступность полисахаридных цепей. Согласно литературным данным [17] критическая концентрация переплетения клубков для используемого альгината натрия составляет $0.021 \pm 0.005 \text{ г} \times \text{мл}^{-1}$, а критическая концентрация перекрытия клубков – $0.006 \pm 0.001 \text{ г} \times \text{мл}^{-1}$. Низкая концентрация альгината натрия приводит к значительному замедлению процесса полимеризации, а относительно высокая вызывает развитие побочных процессов и обрыв растущих привитых цепей. В связи с этим, для проведения синтеза графт-сополимеров была выбрана концентрация $0.01 \text{ г} \times \text{мл}^{-1}$.

Исследование влияние температуры на процесс графт-сополимеризации показало, что при температурах ниже $40 \text{ }^\circ\text{C}$ происходит распад инициатора, однако, скорость процесса крайне низкая, следствием чего является низкая степень конверсии мономера [18]. При температуре выше $40 \text{ }^\circ\text{C}$, происходит рост степени конверсии, но основной прирост приходится на гомополимерную фракцию, эффективность прививки уменьшается. Вследствие вышесказанного, наиболее оптимальная температура синтеза привитых сополимеров составляет $40 \text{ }^\circ\text{C}$.

Исследование кинетики графт-сополимеризации подтвердило, что процесс протекает по свободнорадикальному механизму, кривые характерны для такого процесса и включают стадии роста и выхода на плато. Однако, в отличие от классического процесса, в данном исследовании наблюдается дополнительная стадия, в ходе которой наблюдается снижение эффективности прививки. Данное явление можно объяснить пре-

валированием скорости деструкции полисахаридной цепи над скоростью роста новых полимерных цепей, поэтому дальнейшее продолжение процесса полимеризации затруднено (рис. 1). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что оптимальное мольное соотношение альгината натрия и *N*-винилпирролидона составляет 1-10, увеличение количества мономера нецелесообразно, так как приводит к увеличению количества образующегося гомополимера, практически не влияя на выход графт-сополимера.

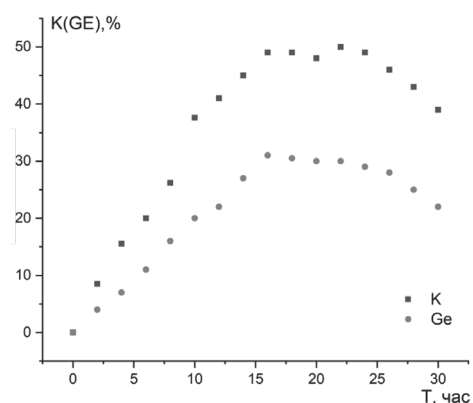


Рис. 1. Исследование кинетики полимеризации графт-сополимера, $n(\text{АН}) - n(\text{ВП}) = 1-10$, $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$, $[\text{ПСК}] = 2 \times 10^{-3} \text{ моль} \times \text{л}^{-1}$

Для подтверждения образования графт-сополимера применялись методы ^1H -ЯМР- и ИК-спектроскопии. В процессе пробоподготовки непрореагировавший мономер, гомополимер и прочие примеси были удалены при помощи экстракции в аппарате Сокслета, в качестве растворителя был использован этиловый спирт. Альгинат натрия нерастворим в этаноле, в то время как поли-*N*-винилпирролидон – побочный продукт реакции – растворим, исходя из этого можно сделать вывод о том, что после процесса очистки весь гомополимер является привитым к основной полисахаридной цепи. Наличие поли-*N*-винилпирролидона в продукте после экстракции подтверждено методами ^1H ЯМР- и ИК-спектроскопии. На ^1H ЯМР-спектре образца графт-сополимера (рис. 2Б) присутствует широкий сигнал в диапазоне 3.5-4.5 м.д., который можно отнести к множеству накладывающихся сигналов протонов групп полисахаридных звеньев ($-\text{CH}_2$ и $-\text{OH}$) (рис. 2А), в то же время появляются новые сигналы в диапазонах 1.9-2.4 и 3.3-3.5 м.д., которые относятся к протонам кольца ПВП и метиленовым группам углеродного скелета прививаемой цепи [19].

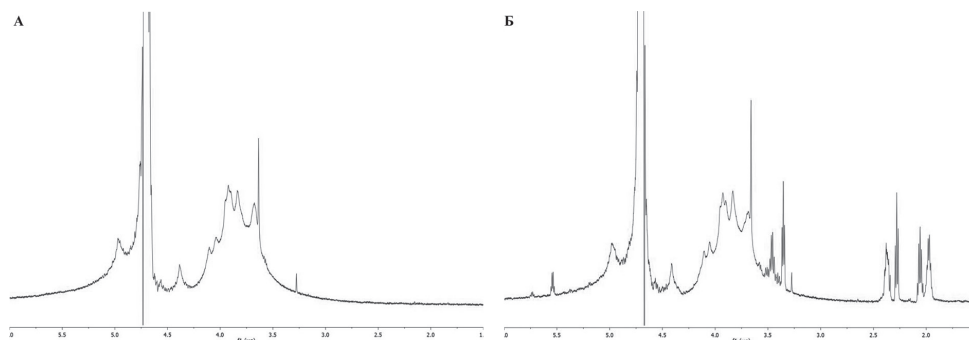


Рис. 2. ^1H ЯМР-спектр альгината натрия (А) и его графт-сополимера с N-винилпирролидоном (Б), $n(\text{АН})$ - $n(\text{ВП}) = 1$ -10, $T = 40$ °С, $[\text{ПСК}] = 2 \times 10^{-3}$ моль \times л $^{-1}$

На ИК-спектре графт-сополимера (рис.3) присутствуют характеристические полосы поглощения, относящиеся к функциональным группам исходного альгината натрия: при 1596, 1408 и 1025 см^{-1} , которые отвечают колебаниям COO^- - (асимм), COO^- - (симм) и C-O-C , соответственно, в то же время наблюдаются новые полосы поглощения, в частности: при 2952 см^{-1} валентные колебания $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}$ групп звеньев ПВП, валентные колебания $-\text{C-N}$ при 1286 см^{-1} . Полосы поглощения ПВП, относящиеся к деформационным колебаниям C-N связей при 1424 см^{-1} перекрываются с симметричными колебаниями группы $-\text{COO}^-$ исходного альгината натрия, приводя к увеличению волнового числа и изменению интенсивности полосы. Результаты хорошо согласуются с литературными данными [20] и могут служить доказательством образования графт-сополимера.

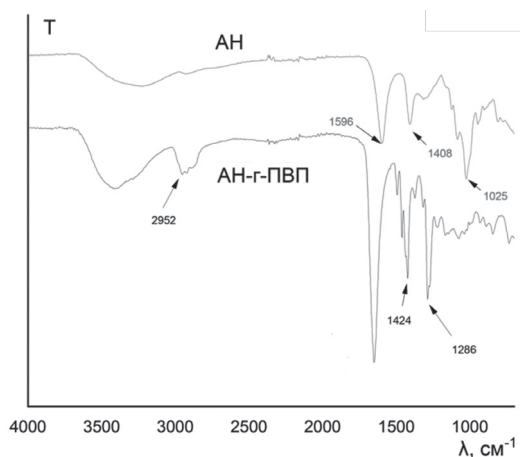


Рис. 3. ИК-спектры исходного альгината натрия и графт-сополимера, $n(\text{АН})$ - $n(\text{ВП}) = 1$ -10, $T = 40$ °С, $[\text{ПСК}] = 2 \times 10^{-3}$ моль \times л $^{-1}$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного показана эффективность использования иницирующей системы персульфат калия–метабисульфит натрия для

прививочной полимеризации с участием альгината натрия с N-винилпирролидоном. Выявлено, что наиболее эффективно процесс протекает при практически равном мольном соотношении МБС и ПСК при 40 °С. При этом максимальная степень эффективности прививки составила 30 %, а конверсия мономера – 58 %. Продукт с подобными характеристиками может иметь большой потенциал для дальнейшего применения в биомедицине, например, в качестве основы для создания ранозаживляющих покрытий.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук, номер гранта МК-2517.2022.1.3.

Данные ИК-спектроскопии получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием Воронежского государственного университета. Данные ^1H ЯМР-спектроскопии получены с использованием оборудования Распределенного коллективного спектро-аналитического центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bishop S.M., Walker M., Rogers A.A., Chen W.Y.J. // J. Wound Care. 2003. Vol. 12, pp. 125-128.
2. Svensjö T., Pomahac B., Yao F., Slama J., Eriksson E. // Plast. Reconstr. Surg. 2000. Vol. 106, pp. 602-612.
3. Liua C., Leib F., Lib P., Wanga K., Jiang J. // Int. J. Biol. Macromol. 2021. Vol. 182, pp. 1179-1191.
4. Seidi F., Jenjob R., Phakkeeree T., Crespy D. // J. Control. Release. 2018. Vol. 284, pp. 188-212.
5. Arun K., Prabhakar O. // J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2021. Vol. 63, Article No 102431.
6. Pooyan M., Matineh G., Milad A. // Carbohydr. Polym. 2020. Vol. 250, Article No 116952.
7. Fariona I., Burdukovskii V., Kholkhoeva B., Timashev P. // Carbohydr. Polym. 2021. Vol. 259, Article No 117735.

8. Varaprasada K., Jayaramudub T., Kanikireddy V., Toroa C., Sadikud E. // Carbohydr. Polym. 2020. Vol. 236, Article No 116025
9. Raus R., Fazli W., Nawawi W., Nasaruddin R. // Asian J. Pharm. Sci. 2021. Vol. 16, pp. 280-306.
10. Kirsh Y.E. Water soluble poly-N-vinylamides: synthesis and physicochemical properties. Chichester, Wiley, 1998, 198 p.
11. Bhattacharya A., Misra B. // Prog. Polym. Sci. 2004. Vol. 29, pp. 767-814.
12. Bhattacharyya S.N., Maldas D. // Prog. Polym. Sci. 1984. Vol. 10, pp.171-270.
13. Duan J., Kasper D. // Glycobiology. 2011. Vol. 21, pp. 401-409.
14. Kuznetsov, V.A., Sorokin, A.V., Lavlinskaya, M.S. // Polym. Bull. 2019. Vol. 76, pp. 4929-4949.
15. Sorokin A.V., Olshannikova S.S., Lavlinskaya M.S., Holyavka M.G., Faizullin D.A., Zuev Y.F., Artukhov V.G. // Polymers. 2022. Vol.14, Article No 2279.
16. Кисиленко В.Н., Берлин А.А. // Высокомолекулярное соединение. Сер. Б. 1987. Т. 29, № 2. С. 109-113.
17. Rodríguez-Rivero C., Hilliou L., Martín del Valle E.M. // Rheol. Acta. 2014. Vol. 53, pp. 559–570.
18. Hsu S., Don T., Chiu W. // J. Appl. Polym. Sci. 2002. Vol. 86, pp. 3047-3056.
19. Song J., Yu R., Wang L., Zheng S., Li X. // Polymer. 2011. Vol. 52, pp. 2340-2350.
20. Chauhan G., Singh B., Kumar S. // J. Appl. Polym. Sci. 2005. Vol. 98, pp. 372-82.

*Воронежский государственный университет
Антипова А. П., магистрант кафедры высокомолекулярных соединений и коллоидной химии
E-mail: aap.vveb@gmail.com*

*Voronezh State University
Antipova A. P., Master department of Polymer Science and Colloid Chemistry
E-mail: aap.vveb@gmail.com*

*Сорокин А. В., аспирант кафедры высокомолекулярных соединений и коллоидной химии; младший научный сотрудник кафедры биофизики и биотехнологии ; младший научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий, Воронежский государственный университет инженерных технологий
E-mail: andrew.v.sorokin@gmail.com*

*Sorokin A. V., Postgraduate Student, department of Polymer Science and Colloid Chemistry; Junior Researcher, Department of Biophysics and Biotechnology, Junior Researcher of Meta-genomics and Food Biotechnologies Laboratory, Voronezh State University of Engineering Technologies
E-mail: andrew.v.sorokin@gmail.com*

*Лавлинская М. С., к.х.н., старший научный сотрудник кафедры биофизики и биотехнологии; старший научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий, Воронежский государственный университет инженерных технологий
E-mail: maria.lavlinskaya@gmail.com*

*Lavlinskaya Maria S., PhD, Senior Researcher, Department of Biophysics and Biotechnology; Senior Researcher of Meta-genomics and Food Biotechnologies Laboratory, Voronezh State University of Engineering Technologies
E-mail: maria.lavlinskaya@gmail.com*

DEVELOPMENT OF AN OBTAINING METHOD FOR A GRAFT COPOLYMER BASED ON SODIUM ALGinate FOR POTENTIAL BIOMEDICAL APPLICATIONS

A. P. Antipova¹, A. V. Sorokin^{1,2}, M. S. Lavlinskaya^{1,2}

¹ Voronezh State University

² Voronezh State University of Engineering Technologies

ABSTRACT. In modern biomedicine, more attention is paid to the creation of low-toxic medicines, mainly based on biocompatible natural compounds such as polysaccharides. Most often they are used as various matrices or carriers of biologically active substances, due to their non-immunogenicity and ability

to biodegrade. However, there are polysaccharides that have their own biological activity, such as sodium alginate. The term "sodium alginate" refers to a family of linear block copolymers consisting of uronic acid residues named β -D-mannuronic (M-links) and α -L-guluronic (G-links) included in the polyglycoside chain in various proportions. The M/G ratio significantly affects the biological activity of the polymer. Therefore, in the development of modern wound healing materials, alginates with a high content of M-blocks are used due to their ability to induce the cytokine production by human monocytes promoting the healing of chronic wounds. To increase the efficiency of the process, it is also necessary to protect the wound and provide a significant antibacterial effect. In this regard, there is a need to find ways to modify natural polysaccharides, improve or change properties, and obtain new materials based on them. The aim of this study is to identify the optimal conditions for the synthesis of graft copolymers of *N*-vinylpyrrolidone with sodium alginate by solution radical polymerization. Graft copolymers of sodium alginate and *N*-vinylpyrrolidone were obtained by free solution radical polymerization with substance initiation. A synthesis procedure with initiation of polymerization using potassium persulfate, as well as co-initiator sodium metabisulphite, has been developed. It has been established that the initiating mixture has the highest efficiency at relatively low temperatures, corresponding to the conditions for obtaining graft copolymers, and also has a smaller destructive effect on the polysaccharide matrix compared to potassium persulfate without a co-initiator. In the course of the study, the optimal parameters of the graft polymerization process were established: the reaction temperature, the concentration of the polysaccharide and *N*-vinylpyrrolidone monomer, the composition and amount of the initiating system, and the time of the synthesis. The maximum vaccination efficiency was 30%. The structure of the resulting graft copolymers was confirmed by ¹H NMR and FTIR.

Keywords: polymerization, sodium alginate, graft copolymers, *N*-vinylpyrrolidone

REFERENCES

1. Bishop S.M., Walker M., Rogers A.A., Chen W.Y.J., *J. Wound Care*, 2003, Vol. 12, pp. 125-128.
2. Svensjö T., Pomahac B., Yao F., Slama J., Eriksson E., *Plast. Reconstr. Surg.*, 2000, Vol. 106, pp. 602-612.
3. Liua C., Leib F., Lib P., Wanga K., Jiang J., *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, Vol. 182, pp. 1179-1191.
4. Seidi F., Jenjob R., Phakkeeree T., Crespy D., *J. Control. Release*, 2018, Vol. 284, pp. 188-212.
5. Arun K., Prabhakar O., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2021, Vol. 63, Article No 102431.
6. Pooyan M., Matineh G., Milad A., *Carbohydr. Polym.*, 2020, Vol. 250, Article No 116952.
7. Fariona I., Burdukovskii V., Kholkhoeva B., Timashev P., *Carbohydr. Polym.*, 2021, Vol. 259, Article No 117735.
8. Varaprasada K., Jayaramudub T., Kanikireddy V., Toroa C., Sadikud E., *Carbohydr. Polym.*, 2020, Vol. 236, Article No 116025.
9. Raus R., Fazli W., Nawawi W., Nasaruddin R., *Asian J. Pharm. Sci.*, 2021, Vol. 16, pp. 280-306.
10. Kirsh Y.E. *Water soluble poly-N-vinyl-amides: synthesis and physicochemical properties*. Chichester, Wiley, 1998, 198 p.
11. Bhattacharya A., Misra B., *Prog. Polym. Sci.*, 2004, Vol. 29, pp. 767-814.
12. Bhattacharyya S.N., Maldas D., *Prog. Polym. Sci.*, 1984, Vol. 10, pp.171-270.
13. Duan J., Kasper D., *Glycobiology*, 2011, Vol. 21, pp. 401-409.
14. Kuznetsov, V.A., Sorokin, A.V., Lavlinskaya, M.S., *Polym. Bull.*, 2019, Vol. 76, pp. 4929-4949.
15. Sorokin A.V., Olshannikova S.S., Lavlinskaya M.S., Holyavka M.G., Faizullin D.A., Zuev Y.F., Artukhov V.G., *Polymers*, 2022, Vol.14, Article No 2279.
16. Kislenko V.N., Berlin A.A., *Vysokomolekulyarnye soedineniya. Seria B*, 1987, Vol. 29, No 2, pp. 109-113.
17. Rodríguez-Rivero C., Hilliou L., Martín del Valle E.M., *Rheol. Acta*, 2014, Vol. 53, pp. 559–570.
18. Hsu S., Don T., Chiu W., *J. Appl. Polym. Sci.*, 2002, Vol. 86, pp. 3047-3056.
19. Song J., Yu R., Wang L., Zheng S., Li X., *Polymer*, 2011, Vol. 52, pp. 2340-2350.
20. Chauhan G., Singh B., Kumar S., *J. Appl. Polym. Sci.*, 2005, Vol. 98, pp. 372-82.