

# Полимерные комплексы амикацина с сульфосодержащими полимерами

А. Ю. СЕМИНА<sup>1</sup>, \*М. Ю. СМІРНОВА<sup>2</sup>, М. В. СОЛОВСКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт высокомолекулярных соединений РАН», Санкт-Петербург, Россия

## Polymer Complexes of Amikacin with Sulfur-Containing Polymers

ANASTASIA YU. SEMINA<sup>1</sup>, \*MARIANNA YU. SMIRNOVA<sup>2</sup>, MIKHAIL V. SOLOVSKII<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Institute of Technology, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

### Резюме

Синтезированы полимерные комплексы амикацина на основе двух сульфосодержащих полимеров: декстран-сульфоукислоты и поли-2-акриламидо-2-метилпропансульфоукислоты, содержащие, соответственно, 25 и 33 мас% антибиотика. Для полимеров-носителей были определены молекулярные массы и предельные ёмкости связывания. Образование полимерных комплексов было подтверждено методами ИК- и УФ-спектроскопии, а также методом ГПХ. Была исследована кинетика выделения амикацина из комплексов в воде при 37°C. Полученные комплексы проявляли высокую антибактериальную активность, близкую к контролю, и слабую противовирусную активность.

**Ключевые слова:** амикацин; декстрансульфоукислота; поли-2-акриламидо-2-метилпропансульфоукислота; полимерные комплексы; противовирусная активность; антимикробная активность

**Для цитирования:** Семина А. Ю., Смирнова М. Ю., Соловский М. В. Полимерные комплексы амикацина с сульфосодержащими полимерами. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (11–12): 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-4-9>.

### Abstract

Polymer complexes of amikacin based on two sulfonic polymers, dextran sulfonic acid and poly-2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid, containing 25 and 33 wt % of the antibiotic, respectively, have been synthesized. Molecular weights and limiting binding capacities were determined for carrier polymers. The formation of polymer complexes was confirmed by IR and UV spectroscopy, as well as by GPC. The kinetics of amikacin release from complexes was investigated in water at 37°C. The resulting complexes exhibited high antibacterial activity, close to control, and weak antiviral activity.

**Keywords:** amikacin; dextran sulphonic acid; poly-2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid; polymer complexes; antiviral activity; antibacterial activity

**For citation:** Semina A. Yu., Smirnova M. Yu., Solovskii M. V. Polymer complexes of amikacin with sulfur-containing polymers. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (11–12): 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-4-9>.

## Введение

Химия полимерных лекарственных препаратов, интенсивно развивающаяся область науки, позволила осуществить прорыв в лечении наиболее опасных вирусных и онкологических заболеваний. В соответствии с классической теорией, предложенной Х. Рингсдорфом в середине 1980-х годов, физиологически активные полимеры (ФАП) прививочного типа синтезируют путём

присоединения физиологически активного вещества (ФАВ) к инертному полимеру — носителю гидролизуемой химической связью. В условиях организма ФАВ выделяется в неизменном виде при гидролизе, а носитель, или продукты его деградации, выводятся, в большинстве случаев через почки за счёт клубочковой фильтрации. Этот подход помог решить множество задач в фармакологии, включая повышение терапевтического эффекта за счёт увеличения локальных концент-

© Коллектив авторов, 2023

\*Адрес для корреспонденции: Большой пр., д. 31, Институт высокомолекулярных соединений, г. Санкт-Петербург, Россия, 199004. E-mail: smirnova\_mariann@list.ru

© Team of Authors, 2023

\*Correspondence to: 31 Bolshoy Avenue of Vasilevskiy Ostrov, Institute of Macromolecular Compounds, Saint Petersburg, 199004 Russia. E-mail: smirnova\_mariann@list.ru

раций ФАВ на полимере-носителе; значительное снижение токсичности ФАВ; приобретение устойчивости к действию метаболизирующих ферментов и микроорганизмов, разрушающих ФАВ; обеспечение таргетной доставки ФАВ к поражённому органу [1–3].

В последнее время интерес представляют сульфосодержащие полимеры как природные, так и синтетические, обладающие противовирусной активностью. Эта активность возрастает с увеличением плотности отрицательно заряженных групп на цепи полимера. Сульфосодержащие полимеры могут выступать в качестве ингибиторов проникновения вируса в клетку, а также обладают низкой цитотоксичностью и низкой степенью формирования резистентных к этим соединениям штаммов вирусов [4].

Поли-2-акриламидо-2-метилпропансульфокислота (поли-ААМПСК) ранее применялась для модификации ФАВ только авторами статьи, а также известны лишь единичные работы, в которых сульфокислота использовалась в составе сополимеров-носителей [5, 6].

Производные декстрана широко использовались в качестве носителей ФАВ [7–10]. В настоящее время установлено, что натриевая соль декстрансульфокислоты (ДСК) усиливает противовирусную активность белка интерферона, а также является мощным и селективным ингибитором различных оболочечных вирусов *in vitro*, таких как ретро-, герпес-, парамиксовирусы и др. [11, 12]. Кроме этого, декстран сульфат ингибирует репликацию *in vitro* вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [13].

Вирусные заболевания часто сопровождаются возникновением бактериальной инфекции. Поэтому использование декстрансульфокислоты и поли-2-акриламидо-2-метилпропансульфокислоты в качестве полимеров-носителей антибиотиков является наиболее целесообразным. Ранее при создании ФАП не учитывалась собственная активность полимеров-носителей.

Цель работы — синтез полимерных комплексов (ПК) сульфосодержащих полимеров, обладающих собственной противовирусной активностью, с антимикробным веществом основного характера из группы аминогликозидов.

## Материал и методы

Для проведения исследований использовали коммерческий декстран сульфат LOVA, амикацин сульфат (ОАО «Синтез»).

Поли-ААМПСК получали методом радикальной гетерофазной полимеризации в этаноле при 60°C, используя в качестве инициатора АИБН (2,2'-азобис(изобутиронитрил)).

На предварительном этапе декстран сульфат натрия переводили в декстрансульфокислоту на колонке с катионообменной смолой Duolite C 20 С фирмы Auctel. Сульфат амикацина переводили в амикацин основание на колонке с анионитом ЭДЭ-10 П. Полимерные комплексы получали в воде при массовом соотношении антибиотик–полимер, равном 1:3–4.

ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре «Vertex 70» фирмы Bruker при комнатной температуре в диапазоне 400–4000 см<sup>-1</sup>. УФ-спектры антибиотика и его полимерных комплексов снимали на спектрофотометре СФ-256 УВИ (ЛОМО Фотоника) при длине волны  $\lambda = 341,9$  нм. Содержание амикацина в полимерных солях определяли спектрофотометрически в комплексе с 2,4,6-тринитробензолсульфокислотой (ТНБС) по методике [14]. Препаративную гель-проникающую хроматографию низкого давления амикацина основания и полимерных комплексов проводили в дистиллированной воде на колонке (l = 20 см, d = 2 см) с гелем Сефадекс G-75. Скорость элюции составила 20 мл/ч. Фракции элюата анализировали в комплексе с ТНБС [14] при длине волны  $\lambda = 341,9$  нм. В контрольном опыте была исследована элюция из колонки свободного амикацина. В колонку вводили пробу амикацина основания с концентрацией 5 мг/мл и собирали фракции элюата объёмом по 4 мл.

Антимикробную активность ПК амикацина на основе ДСК и поли-ААМПСК изучали методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде (бульоне Мюллера–Хинтона). Использовали тест-культуры — штаммы *Staphylococcus aureus* VT 209 Р или ATCC 6538-Р и *Escherichia coli* ATCC 25922.

Противовирусную активность полимерных комплексов с амикацином исследовали в отношении респираторно-синцитиального вируса человека, штамм А2 (RSV А2).

Скорость высвобождения амикацина из полимерных комплексов оценивали методом диализа через полупроницаемую мембрану. В левую ячейку установки для диализа вносили раствор ПК амикацина определённой концентрации (8–9 мг/мл) в дистиллированной воде, в правую ячейку вносили дистиллированную воду. Установку помещали в термостат с температурой 37°C и отмечали время начала гидролиза ПК. Затем через 2, 4, 6, 24, 48, 96 ч отбирали пробы из правой ячейки и определяли в них содержание свободного амикацина, прошедшего через мембрану, методом УФ-спектроскопии в комплексе с ТНБС при длине волны  $\lambda = 341,9$  нм.

## Результаты и обсуждение

Из сульфосодержащих полимеров в качестве полимеров-носителей антибиотика амикацина были выбраны ДСК и поли-ААМПСК с высокой плотностью сульфогрупп на полимерной цепи.

Декстрансульфокислота — почти идеальный носитель для создания ФАП прививочного типа. У неё есть биodeградирующая жёсткая основная цепь и реакционноспособные группы, способные связывать ФАВ с образованием ионных связей, гидролизуемых в организме без участия ферментов (рис. 1).

Поли-ААМПСК также является полимером с высокой плотностью заряжённых групп в макромолекулярной цепи, однако, в отличие от ДСК,

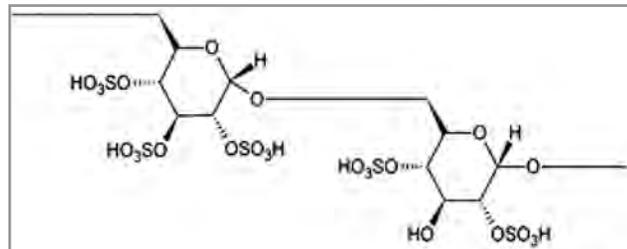


Рис. 1. Декстрансульфокислота.  
Fig. 1. Dextran sulfonic acid.

она относится к гибкоцепным бионедеградируемым полимерам (рис. 2).

Кроме этого, у поли-ААМПСК сульфогруппа отделена от основной цепи мостиковой связью. Эти различия могут сказаться на образовании и стабильности ПК.

В качестве носителей антибиотика амикацина были использованы ДСК с молекулярной массой  $M_M = 90000$  и поли-ААМПСК ( $M_M = 33000$ ).

Для этих образцов нами была определена противовирусная активность в отношении вируса простого герпеса человека (HSV1). Уникальным по своей безопасности, эффективности и избирательности действия является препарат ацикловир (зовиракс), созданный в 70-х гг. в США, выпущенный компанией «Wellcome Foundation Ltd» — «GlaxoSmithKline». За прошедшие годы значимость препарата не снизилась, а, напротив, он стал общепризнанным «золотым стандартом» противогерпетической терапии. Установлено, что поли-ААМПСК, ДСК и зовиракс проявляют одинаковую противогерпетическую активность ( $MПК = 100$  мкг/мл).

Антибиотик амикацин (АО) содержит в своём составе 4 первичные аминогруппы, которые могут взаимодействовать с сульфогруппами полимера-носителя, образуя полимерный комплекс (рис. 3).

Для подтверждения электростатического характера связывания амикацина с полимерами-носителями методом потенциометрического титрования были определены предельные ёмкости связывания, которые составили 341 мг АО на 1 г поли-ААМПСК и 841 мг АО на 1 г ДСК. Различие связано с количеством сульфогрупп на звене полимера: в случае ДСК на одном звене располагаются 3 сульфогруппы, в то время как на звене поли-ААМПСК располагается лишь одна сульфогруппа.

Для получения препаративных количеств полимерных солей комплексобразование проводили в водных растворах, при массовом соотношении антибиотик–полимер, равном 1:3–4. Содержание АО в полученных комплексах, по данным УФ-спектроскопии ( $\lambda = 341,9$  нм), составило 33 масс% и 25 масс% для поли-ААМПСК и ДСК, соответственно.

Об отсутствии в полимерных комплексах несвязанного амикацина судили по данным препаративной гель-проникающей хроматографии низкого давления (рис. 4). Из хроматограмм видно, что исходный амикацин выходит из колонки объёмом с 72 по 104 мл, с максимумом при 84 мл. Полимерный комплекс выходит в диапазоне от 40 до 60 мл, т. е. намного раньше, чем свободный амикацин, что подтверждает образование полимерного комплекса и отсутствие примесей несвязанного антибиотика. Два максимума на

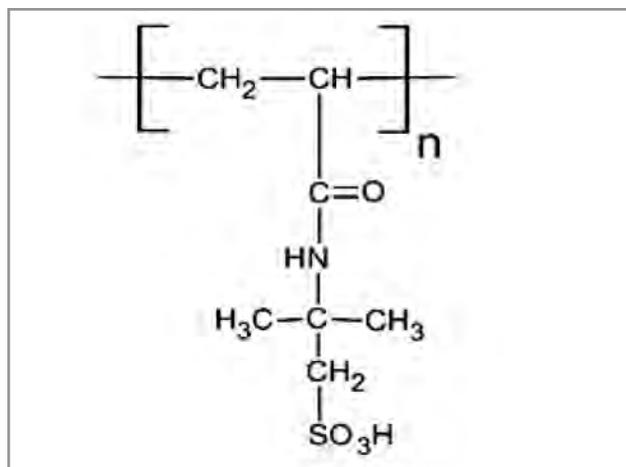


Рис. 2. Поли-2-акриламидо-2-метилпропансульфокислота.

Fig. 2. Poly-2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid.

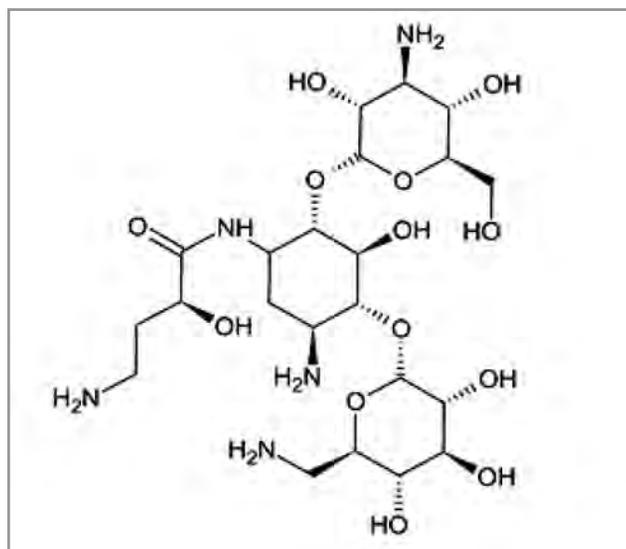


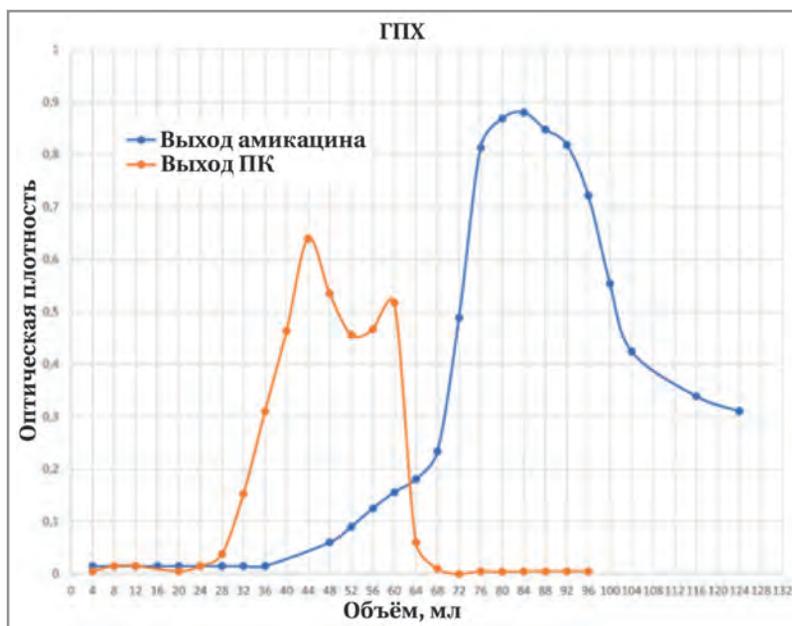
Рис. 3. Амикацин основание.

Fig. 3. Amikacin base.

кривой элюции полимерного комплекса могут объясняться неоднородностью исходной поли-ААМПСК по  $M_M$ .

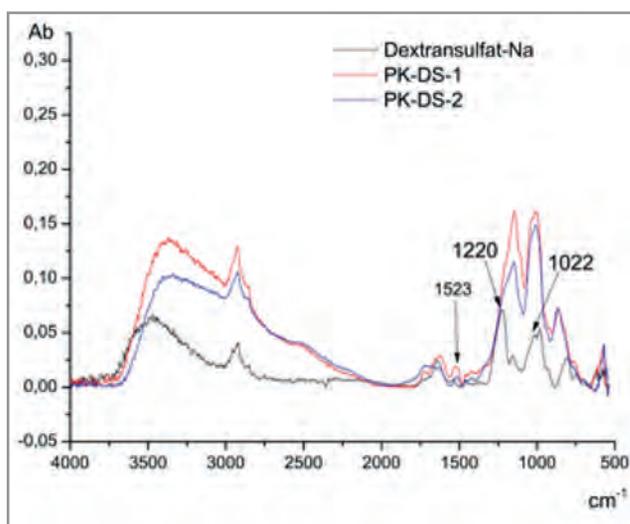
Строение полученных полимерных комплексов подтверждалось методом ИК-спектроскопии. На ИК-спектре полимерного комплекса АО с ДСК (рис. 5) были обнаружены полосы поглощения сульфогрупп в области  $1200$   $см^{-1}$ ,  $1020$   $см^{-1}$  и  $650$   $см^{-1}$ . Солевая связь антибиотика с полимером подтверждается полосой  $1525$   $см^{-1}$ , характерной для  $NH_3^+$  иона. На ИК-спектре комплекса АО с поли-ААМПСК (рис. 6) строение полимера подтверждается наличием полос поглощения  $C=O$  в области  $1645$   $см^{-1}$  и  $1538$   $см^{-1}$ , относящимися к валентным колебаниям  $NH$  группы и полосами  $1150$   $см^{-1}$ ,  $1037$   $см^{-1}$  и  $625$   $см^{-1}$ , которые относятся к группе  $SO_3H$ .

Противомикробную активность АО и его полимерных комплексов определяли методом дву-



**Рис. 4.** Выходные кривые элюции амикацина основания и полимерного комплекса на основе поли-ААМПСК из колонки.  
**Fig. 4.** Output curves for the elution of amikacin base and a polymer complex based on poly-AMPS from the column.

кратных разведений на тест-культурах *Staphylococcus aureus* VT 209P и *Escherichiae coli* ATCC 25922. Анализ значений минимальных подавляющих концентраций (МПК), представленных в табл. 1,



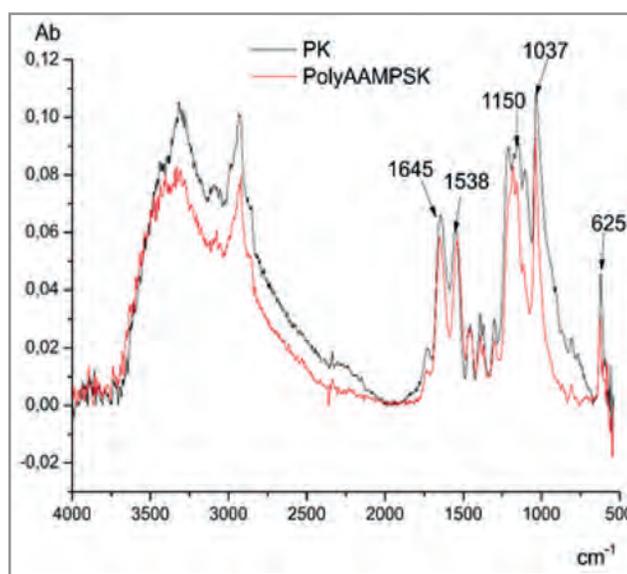
**Рис. 5.** ИК-спектр ПК на основе ДСК.  
**Fig. 5.** IR spectrum of the DSA-based polymer complex.

показывает, что полученные полимерные соли проявляют активность против данных штаммов бактерий.

Из табл. 1 видно, что антибактериальная активность полимерных комплексов в отношении кишечной палочки оказалась значительно ниже, чем в отношении стафилококка. При этом значения МПК для комплекса АО с ДСК оказались выше, чем для комплекса АО с поли-ААМПСК, что, вероятно, связано с меньшим содержанием амикацина в образце.

Полимерные комплексы амикацина также были исследованы на активность в отношении респираторного синцитиального вируса человека штамма А2. Полученные результаты приведены в табл. 2.

Обнаружено, что цитотоксичность и химиотерапевтический индекс ПК АО зависят от характера использованного полимерного носителя. ПК АО на основе ДСК оказался менее токсичным и характеризовался большим значением ХТИ, чем ПК АО на основе поли-ААМПСК, что, вероятно, связано с различной природой полимера-носителя.



**Рис. 6.** ИК-спектр ПК на основе поли-ААМПСК.  
**Fig. 6.** IR spectrum of poly-AMPS-based polymer complex.

**Таблица 1.** Значения МПК полимерных комплексов в отношении *S.aureus* и *E.coli* по сравнению с контролем  
**Table 1.** MIC values of polymer complexes against *S.aureus* and *E.coli* compared to control

Название	Содержание АО, %	МПК, мкг/мл*	
		<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>
Амикацин основание (контроль)	100	1,5	3,1
ПК с поли-ААМПСК	33	1,5	17
ПК с ДСК	25	3,1	25

**Примечание.** \* — значение МПК указаны в пересчёте на содержание АО в полимерной форме.

**Note.** \* — MIC values are indicated in terms of the amikacin content in polymer form.

**Таблица 2. Противовирусная активность полимерных комплексов****Table 2. Antiviral activity of polymer complexes**

Комплекс	ЦТД <sub>50</sub> , МКГ/МЛ	ЭД <sub>50</sub> , МКГ/МЛ	ХТИ
АО на основе поли-ААМПСК	67,7	44	2
АО на основе ДСК	333,9	66,5	6,5

**Примечание.** ЦТД<sub>50</sub> — цитотоксическая доза — концентрация, вызывающая гибель 50% клеток в монослое. ЭД<sub>50</sub> — эффективная доза — доза вещества, обеспечивающая развитие желаемого лечебного эффекта у 50% клеток монослоя. Максимально возможное значение ЭД<sub>50</sub> равно значению ЦТД<sub>50</sub>. ХТИ — химиотерапевтический индекс, равен отношению ЦТД к ЭД. Индекс меньше единицы показывает неэффективность препарата, т. е. любая доза, которая вызывает положительный эффект, токсична. Средним пороговым значением считается 10, лучшие лекарства (из всего множества) имеют 100+. Препараты исследуемой группы имеют пороговое значение ХТИ, хоть ЭД достаточно низка.

**Note.** ЦТД<sub>50</sub> — cytotoxic dose — concentration causing death of 50% of cells in a monolayer. ЭД<sub>50</sub> — effective dose — a dose of a substance that ensures the development of the desired therapeutic effect in 50% of the monolayer cells. The maximum possible value of ЭД<sub>50</sub> is equal to the value of ЦТД<sub>50</sub>. ХТИ — chemotherapy index, equal to the ratio of ЦТД to ЭД. An index less than one indicates the ineffectiveness of the drug, i. e. any dose that produces a positive effect is toxic. The average threshold value is 10, the best medicines (from the whole set) have 100+. The medicines in the study group have a threshold value for ХТИ, although ЭД is quite low.

**Таблица 3. Кинетика высвобождения амикацина из полимерных комплексов в воде, 37°C****Table 3. Kinetics of amikacin release from polymer complexes in water at 37°C**

Время, ч	Количество высвободившегося АО, %	
	ПК с поли-ААМПСК	ПК с ДСК
2	14,2	46,7
4	16,3	73,0
6	19,9	84,0
24	35,1	89,5
48	46,6	90,4
96	67,6	97,3

Для полученных полимерных комплексов была исследована кинетика выделения амикацина методом диализа через полупроницаемую мембрану. Из табл. 3 видно, что антибиотик постепенно высвобождается из полимерных комплексов.

При этом скорость выделения амикацина из комплекса на основе поли-ААМПСК значительно ниже, чем из комплекса на основе ДСК. Этот результат обусловлен тем, что ПК на основе поли-ААМПСК в растворе имеет конформацию рыхлой глобулы, в которой полимерные цепи обволаки-

вают антибиотик вместе с солевой связью, препятствуя, тем самым его быстрому высвобождению. В случае ДСК картина иная, заряженные сульфогруппы жестко фиксированы на полимерной цепи, что облегчает разрыв солевых связей и переход антибиотика в раствор. Данные кинетики гидролиза позволяют сделать вывод о том, что на основе поли-ААМПСК получена пролонгированная форма амикацина.

Таким образом, на основе ДСК и поли-ААМПСК получены комплексы амикацина, обладающие антимикробной и слабой противовирусной активностью. Противовирусная активность полимера-носителя может возрасти после отщепления антибиотика, в результате освобождения всех сульфогрупп. Комплекс на основе поли-ААМПСК обладает пролонгированным антимикробным действием.

#### Дополнительная информация

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Рег. №НИОКР АААА-А20-120022090044-2.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература/References

1. Ушаков С.Н. Синтетические полимеры медицинского назначения. Л.: Медицина, 1962; 42. [Ushakov S.N. Sinteticheskie polimery meditsinskogo naznacheniya. L.: Meditsina, 1962; 42. (in Russian)]
2. Копечек Й. Полимеры с управляемой биодegradируемостью как носители биологически активных веществ. Журнал Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева. 1985; 30 (4): 372–377. [Kopchek J. Polimery s upravlyaej biodegradiruemoj' ju kak nositeli biologicheski aktivnykh veshchestv. Zhurnal Vsesojuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva. 1985; 30 (4): 372–377. (in Russian)]
3. Хомяков К.П., Вирник А.Д., Rogovin З.А. Пролонгирование действия лекарственных препаратов путём использования их в смеси с полимерами или присоединения к полимерам. Успехи химии. 1964; 33 (9): 1051–1061. [Khomjakov K.P., Virnik A.D., Rogovin Z.A. Prolongirovanie dejstviya lekarstvennykh preparatov putem ispol'zovaniya ikh v smesi s polimerami ili prisoadineniya k polimeram. Uspekhi Khimii. 1964; 33 (9): 1051–1061. (in Russian)]
4. Тучная О.А., Горлачук О.В., Лившиц В.А., Каширичева И.И., Шастина Н.С., Юркевич А.М., Швец В.И. Синтез анионных производных миоинозита и других полиолов и исследование их противовирусной активности. Химико-фармацевтический журнал. 2008; 42 (1): 6–12. [Tuchnaya O.A., Gorchuchuk O.V., Livshits V.A., Kashiricheva I.I., Shastina N.S., Jyurkevich A.M., Shvets V.I. Sintez anionnykh proizvodnykh mioinozita i drugikh polioloov i issledovanie ikh antivirusnoj aktivnosti. Khimiko-Farmatsevticheskij Zhurnal. 2008; 42 (1): 6–12. (in Russian)]
5. Соловский М.В., Борисенко М.С., Смирнова М.Ю., Еропкина М.Ю., Еропкина Е.М., Тарабукина Е.Б. Полимерные комплексы антибиотика рифампицина на основе поли-2-акриламидо-2-метилпропансульфокислоты. Химико-фармацевтический журнал. 2022; 56 (8). doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-8-17-20>. [Solovskij M.V., Borisenko M.S., Smirnova M.Jyu., Eroпкиn M.Jyu., Eroпкиnа E.M., Tarabukina E.B. Polimernye komplekсы antibiotika rifampitsina na основе poli-2-akrilamido-2-metilpropansul'fokisloty. Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal. 2022; 56 (8). doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-8-17-20>. (in Russian)]

6. Еропкин М.Ю., Соловский М.В., Тихомирова О.М., Брызжикова Т.С., Смирнова М.Ю., Еропкина Е.М., Смирнова Т.С. Получение и биологическая активность комплексов сульфосодержащих полимерных анионов и гентамицина. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 72 (5): 38–42. [Eropkin M.Yu., Solovskij M.V., Tikhomirova O.M., Bryazhnikova T.S., Smirnova M.Yu., Eropkina E.M., Smirnova T.S. Polucheniye i biologicheskaya aktivnost' kompleksov sul'fosoderzhashchikh polimernykh anionov i gentamitsina. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2012; 72 (5): 38–42. (in Russian)]
7. Соловский М.В. Модификация физиологически активных веществ полимерами: учебное пособие. СПб. : Изд-во Политехнического университета. 20124; 115. [Solovskij M.V. Modifikatsiya fiziologicheskii aktivnykh veshchestv polimerami: uchebnoye posobie. SPb. : Izd-vo Politehnicheskogo universiteta. 20124; 115. (in Russian)]
8. Guarino V.A., Blau A., Alvarenga J., Loscalzo J., Zhang Y. A crosslinked dextran sulfate-chitosan nanoparticle for delivery of therapeutic heparin-binding proteins. Int J Pharm. 2021; 610: 121287. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121287. Epub 2021 Nov 11.
9. Kikuchi T., Matsuura K., Shimizu T. Non-coating method for non-adherent cell culture using high molecular weight dextran sulfate and bovine serum albumin. J Biosci Bioeng. 2021; 132 (5): 537–542. doi: 10.1016/j.jbiosc.2021.08.006.
10. Снежко В.А., Комар В.П., Хомяков К.П., Вирник А.Д., Жбанков Р.Г., Розенберг Г.Я., Роговин З.А. Синтез водорастворимых производных декстрана, содержащих химически присоединённые антибиотики. Высокомолекулярные соединения. 1974; 16 А (10): 2233–2238. [Snezhko V.A., Komar V.P., Khomyakov K.P., Virnik A.D., Zhbantkov R.G., Rozenberg G.Ya., Rogovin Z.A. Sintez vodorastvorimykh proizvodnykh dekstrana, soderzhashchikh khimicheskii prisoedinennye antibiotiki. Vysokomolekulyarnye Soedineniya. 1974; 16 A (10): 2233–2238. (in Russian)]
11. Панарин Е.Ф. Полимерные лекарства и биологически активные вещества. Итоги полувековых исследований и перспективы. Полимеры и медицина. 2005; 1: 20–24. [Panarin E.F. Polimernye lekarstva i biologicheskii aktivnye veshchestva. Itogi poluvekovykh issledovaniy i perspektivy. Polimery i Meditsina. 2005; 1: 20–24. (in Russian)]
12. Herrmann A., Korte T., Arnold K., Hillebrecht B. The influence of dextran sulfate on influenza A virus fusion with erythrocyte membranes. Antiviral Res. 1992; 19 (4): 295–311. doi: 10.1016/0166-3542(92)90011-s.
13. Ito M., Baba M., Sato A., Pauwels R., De Clercq E., Shigeta S. Inhibitory effect of dextran sulfate and heparin on the replication of human immunodeficiency virus (HIV) in vitro. Antiviral Res. 1987; 7: 361–367. doi: 10.1016/0166-3542(87)90018-0.
14. <https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/D00386-.pdf>

## Информация об авторах

*Семина Анастасия Юрьевна* — Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

*Смирнова Марианна Юрьевна* — к. х. н, научный сотрудник лаборатории № 2 ИВС РАН ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии Наук, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2471-297X. ResearcherID: N-3040-2016

*Соловский Михаил Васильевич* — ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии Наук, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7950-0873. ResearcherID: I-9072-2017

## About the authors

*Anastasiya Yu. Semina* — Saint-Petersburg State Institute of Technology, Saint Petersburg, Russia

*Marianna Yu. Smirnova* — Ph. D. in Chemistry, Researcher at the Laboratory No. 2, Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2471-297X. ResearcherID: N-3040-2016

*Michail V. Solovskij* — Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7950-0873. ResearcherID: I-9072-2017