

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный  
исследовательский технический университет имени К. И. Сатпаева»

Институт Геологии и нефтегазового дела им. Турысова

Кафедра Химической и биохимической инженерии

Залиева Анель Рустемовна

«Разработка технологии изготовления изделий медицинского назначения с экстрактом  
Пармелии и Пиона Уклоняющегося»

**ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

Специальность 6В05101- «Химическая и биохимическая инженерия»

Алматы 2024

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казакский национальный  
исследовательский технический университет имени К.И. Сатпаева»

Институт геологии и нефтегазового дела им. К. Турысова

Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»



**ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

На тему: «Разработка технологии изготовления изделий медицинского назначения с  
Экстрактном Пармелии и Пиона Уклоняющегося»

6B05101- Химическая и биохимическая инженерия

Выполнила

Залиева Анель Рустемовна

Рецензент  
Профессор, д.б.н. Кафедра биотехнологии  
КазНУ имени Аль-Фараби факультет  
биологии и биотехнологии  
  
Иващенко А.Т.  
(подпись)

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Научный руководитель  
доктор PhD,  
ассоциированный профессор  
Берилло Д.А.  
(подпись)



«\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Алматы 2024

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный  
исследовательский технический университет имени К.И. Сатпаева»

Институт Геологии и нефтегазового дела им. Турсыова

Кафедра Химической и биохимической инженерии

6B05101-«Химическая и биохимическая инженерия»



**ЗАДАНИЕ на выполнение дипломной работы**

Обучающемуся Залиевой Анель Рустемовне

Тема: «Разработка технологии изготовления изделий медицинского назначения с  
экстрактом Пармелии и Пиона Уклоняющегося»

Утверждена приказом Ректора Университета №125 МОН РК от «18» марта 2008 г. (с  
изменениями и дополнениями от 14.07.2023 года №208)

Срок сдачи законченной работы «14» июня 2024 г.

Исходные данные к дипломной работе: *оптимизация составов криогелей, анализ  
экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося, результаты СЭМ-снимков образцов*

Краткое содержание дипломной работы:

- а) обзор литературы;
- б) объект, материалы и методы исследования;
- в) результаты исследования.

Перечень графического материала: *представлены 1 слайдов презентации работы*





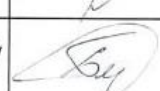
Рекомендуемая основная литература: *включает 48 наименований*

**ГРАФИК**  
подготовки дипломной работы

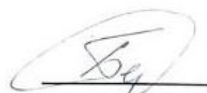
Наименование разделов, перечень разрабатываемых вопросов	Сроки представления научному руководителю	Примечание
Формулирование цели и задачи	20.11.2023	Выполнено
Обзор литературы	18.01.2024	Выполнено
Материалы и методика исследования	19.03.2024	Выполнено
Результаты исследования	24.4.2024	Выполнено
Обсуждение экспериментальных данных	30.05.2024	Выполнено

**Подписи**

консультантов и нормоконтролера на законченную дипломную работу с указанием относящихся к ним разделов работы

Наименования разделов	Консультанты, Ф.И.О. (уч. степень, звание)	Дата подписания	Подпись
Обзор литературы	доктор Ph.D., ассоциированный профессор Берилло Д. А.	18.01.2024	
Материалы и методика исследования	доктор Ph.D., ассоциированный профессор Берилло Д. А.	19.03.2024	
Результаты исследования	доктор Ph.D., ассоциированный профессор Берилло Д. А.	25.4.2024	
Подготовка презентации к предзащите	доктор Ph.D., ассоциированный профессор Берилло Д. А.	24.4.2024	
Проверка оформления работы по ГОСТу	доктор Ph.D., ассоциированный профессор Берилло Д. А.	12.06.2024	

Научный руководитель



Берилло Д.А.

Задание принял к исполнению обучающийся



Залиева А.Р.

Дата

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

## АННОТАЦИЯ

Тема дипломной работы: Разработка технологии изготовления изделий медицинского назначения с экстрактом Пармелии и Пиона Уклоняющегося.

Структура и объем дипломной работы. Текст дипломной работы изложен в 54 страницах. Включает в себя введение (1 стр.), 3 раздела (40 стр.), заключение (1 стр.). Имеется библиографический список литературы, состоящий из 48 наименований. В данной работе содержится 33 рисунка и 12 таблиц.

Объект исследования. Криогели, разрабатываемые с использованием экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося.

Цель работы. Разработка и оптимизация технологии изготовления медицинских изделий с использованием экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося.

Результат исследования. Оптимизированы составы криогелей и получены образцы. Исследованы свойства полученных криогелей, т.е. кинетика набухания образцов, морфологические характеристики, а также вычислены средний размер пор. Исследована адсорбционная активность криогелей с использованием экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося, а также антимикробная активность образцов.

## АНДАТПА

Диплом жұмысының тақырыбы: Пармелия және Бүйірінен қайың (Пион Уклоняющийся) сығындысы қосылған медициналық бұйымдарды өндіру технологиясын әзірлеу.

Диплом жұмысының құрылымы мен көлемі: Диплом жұмысының мәтіні 54 беттен тұрады. Ол кіріспеден (1 бет), 3 бөлімнен (40 бет) және қорытындыдан (1 бет) тұрады. Әдебиеттер тізімі 48 атаудан тұрады. Бұл жұмыста 33 сурет және 12 кесте бар.

Зерттеу объектісі: Пармелия және Бүйірінен қайың сығындылары қолданылған криогельдер.

Жұмыстың мақсаты: Пармелия және Бүйірінен қайың сығындыларын қолдана отырып, медициналық бұйымдарды өндіру технологиясын әзірлеу және оңтайландыру.

Зерттеу нәтижелері: Криогельдердің құрамдары оңтайландырылды және үлгілері алынды. Алынған криогельдердің қасиеттері, яғни үлгілердің ісіну кинетикасы, морфологиялық сипаттамалары зерттеліп, орташа кеуек өлшемі есептелді. Пармелия және Бүйірінен қайың сығындылары қолданылған криогельдердің адсорбциялық белсенділігі және үлгілердің антимикробтық белсенділігі зерттелді.

## ANNOTATION

Thesis Topic: Development of Manufacturing Technology for Medical Products with Extracts of *Parmelia* and *Paeonia anomala*.

Structure and Volume of the Thesis: The thesis text is presented on 54 pages. It includes an introduction (1 page), 3 chapters (40 pages), and a conclusion (1 page). There is a bibliography consisting of 48 sources. The work contains 33 figures and 12 tables.

Object of Study: Cryogels developed using extracts of *Parmelia* and *Paeonia anomala*.

Objective: Development and optimization of the manufacturing technology for medical products using extracts of *Parmelia* and *Paeonia anomala*.

Research Results: The compositions of the cryogels were optimized, and samples were obtained. The properties of the obtained cryogels were studied, including the swelling kinetics of the samples, morphological characteristics, and the average pore size was calculated. The adsorption activity of cryogels with extracts of *Parmelia* and *Paeonia anomala*, as well as the antimicrobial activity of the samples, were studied.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	9
1. Обзор литературы	10
1.1 Характеристика и распространение Пиона Уклоняющегося	10
1.2 Химический состав и биологическая активность соединений рода <i>Paeonia</i>	10
1.4 Общая характеристика Пармелии	15
1.5 Химический состав Пармелии	16
1.6 Терапевтический потенциал Пармелии	20
1.7 Свойства и применение гидрогелей	22
1.8 Иммобилизация экстрактов растений в гидрогелевые матрицы	24
1.9 Свойства и применение криогелей	27
1.10 Иммобилизация экстрактов растений в криогели	29
2. Экспериментальная часть	30
2.1 Материалы	30
2.2 Методика исследования	30
3. Результаты и их обсуждение	34
3.1 Анализ экстрактов Пармелии Бороздчатой	34
3.2 Анализ экстракта Пиона Уклоняющегося	37
3.3 Образование криогелей в замороженных водных системах	38
3.4 Кинетика набухания	41
3.5 Морфологическая характеристика криогелей	43
3.6 Процесс сорбции криогелей	44
3.7 Результаты определения антимикробной активности криогелей	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	50
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	51



## ВВЕДЕНИЕ

**Общая характеристика работы.** Данная дипломная работа посвящена разработке и изучению технологии изделий медицинского назначения с экстрактом Пармелии и Пиона Уклоняющегося.

**Объект исследования.** Криогели, разрабатываемые с использованием экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося.

**Актуальность исследования.** Использование природных компонентов, таких как экстракты растений, имеет большой потенциал в разработке новых медицинских изделий благодаря их биологической активности и минимальным побочным эффектам. Пармелия и Пион Уклоняющийся известны своими полезными свойствами, такими как антимикробное, противовоспалительное и антиоксидантное действие, что делает их ценными компонентами для использования в медицинских целях.

Криогель, в качестве медицинского изделия, представляют собой носитель для доставки активных ингредиентов в организм. Их пористая структура обеспечивает высокую устойчивость и длительное высвобождение биологически активных веществ, что увеличивает их эффективность и снижает необходимость в частом применении.

Использование криогелей с экстрактами Пармелии и Пиона Уклоняющегося в медицинских целях может значительно улучшить их эффективность за счет повышения проникновения биологически активных веществ в кожу и длительного сохранения их биологической активности.

**Цель исследования.** Разработка и оптимизация технологии изготовления медицинских изделий с использованием экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося.

### **Задачи:**

1. Получение и исследование свойств криогелей;
2. Осуществить подбор сырья для получения экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося;
3. Исследование адсорбционной и антимикробной активности криогелей с использованием экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося.

## 1. Обзор литературы

### 1.1 Характеристика и распространение Пиона Уклоняющегося

Пион Уклоняющийся *Paeonia anomala* L. (пион необычайный, марьин корень) представляет собой многолетнее лекарственное растение, применяемое как в научной, так и в народной медицине. Его характеризуют выраженные седативные свойства, способствующие успокоению нервной системы [1]. Во многих исследованиях отмечают использование пиона среди населения Монголии. Сушеные на воздухе листья пиона составляют основу для различных травяных чаев. Настои на основе пионовых листьев применяются в народной медицине для лечения заболеваний печени и почек среди местного населения.

Характеризуя свои природные условия обитания, Пион Уклоняющийся находит свое место в природе на береговых линиях рек, опушках смешанных лесов, каменистых лугах, а также в горных и луговых степях. Его присутствие замечено в темнохвойных и светлохвойных лесах. Обычно Пион Уклоняющийся произрастает одиночно или формируют малочисленные группы. Однако, следует отметить, что данный вид внесен в Красную книгу Республики Казахстан как редкий, либо подвергшийся угрозе исчезновения из-за нецелесообразного использования природных ресурсов [2, 3].

Род *Paeonia* включает в себя 32 видов кустарников или многолетних трав. Он принадлежит к семейству *Paeoniaceae*, которое распространено в северном полушарии. В настоящее время идентифицированы три раздела в роде *Paeonia*: Sect. *Onaeria*, Sect. *Moutan* и Sect. *Paeonia* [4].

Род *Paeonia* встречается в умеренных районах Азии, южной Европы и западной части Северной Америки. Китай играет ключевую роль в истории, эволюции, развитии и разнообразии этого рода растений. Средний регион Китая является самой концентрированной зоной видов *Paeonia* в мире. [5]. Однако его распространение в Казахском Алтае ограничено, и оно постоянно уменьшается из-за необоснованного использования как лекарственного сырья.

### 1.2 Химический состав и биологическая активность соединений рода *Paeonia*

За последние шесть десятилетий было выделено приблизительно 262 соединения из различных частей растений рода *Paeonia*, таких как цветок, семя, лист, корень, корковый слой корня и корневище.

Изучена работа по выделению антиоксидантных компонентов из этанолового экстракта листьев Пиона Уклоняющегося, выращенных на территории Монголии, где отметили использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [6].

Следующие соединения были выделены при Rt (время удерживания) =7,3 мин, 8,8 мин и 10,5 мин:

1. Метилгаллат, метил-3,4,5-тригидроксибензоат;
2. Пентагаллоилглюкоза, 1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-β- d –глюкопираноза;
3. Теллимозид, кверцетин 3-О-(6"-О-галлоил)-β- d –глюкопиранозид.

Количественный анализ выявленных веществ из листьев Пиона Уклоняющегося проводился с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Антиоксидантные компоненты в листьях пиона идентифицировались путем сопоставления времени удерживания с эталонными соединениями.

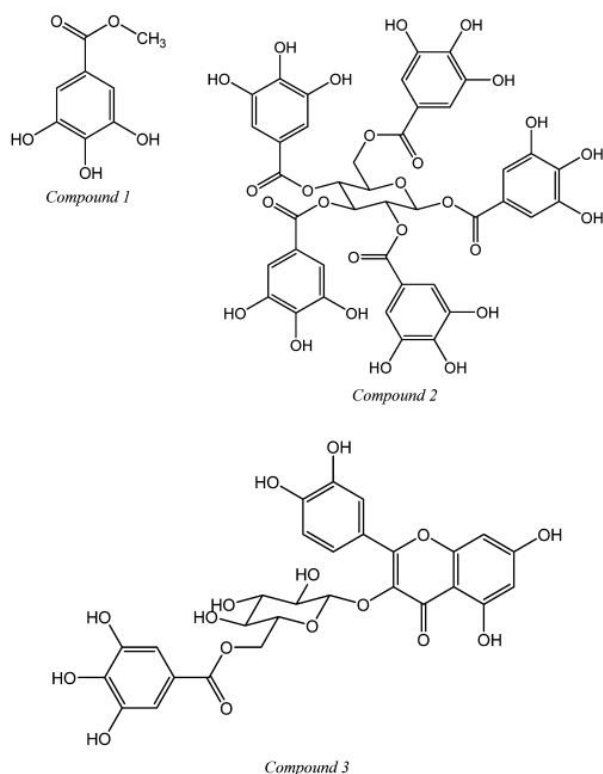


Рисунок 1- Химическая структура антиоксидантных соединений, выявленных в листьях пиона: 1- метилгаллат; 2- пентагаллоилглюкоза; 3- теллимозид [6]

Данные соединения обладают антиоксидантными свойствами, что способствует защите клеток от воздействия свободных радикалов. Это важно для предотвращения окислительных повреждений. Также обладают противовоспалительными свойствами, что может способствовать укреплению иммунной системы и снижению воспалительных процессов.

Химический состав экстрактов корня и плода *P. anomala* значительно отличается. Пеонифлорин и альбифлорин, основные компоненты общих глюкозидов пиона, были обнаружены в корневом экстракте *P. anomala* Корейскими исследователями. В плодовом экстракте в качестве основных компонентов выявлены фенольные соединения, такие как танины и флавоноиды. На основании этого исследователи предположили, что плодовой

и корневой экстракты *P. anomala* могут обладать различной степенью защитного эффекта против окислительного стресса [7].

Согласно исследованиям Ишмухаметова Л.С. и Лебедева Я.П., в метанольном экстракте семян *Paeonia anomala* L. были выявлены следующие соединения при использовании метода газовой хроматографии:

1. Бензойная кислота;
2. Мелицитоза;
3. Лактон 3 дезокси-D-манноиковой кислоты;
4. 29-метилизифукостерол.

Данные соединения имеют низкую токсичность. Бензойная кислота является противомикробным и фунгицидным средством. Многие из этих соединений имеют высокую антибактериальную активность. Также, в данном исследовании отмечают возможные проявления рвотных и слабительных свойств семян *Paeonia anomala* L.

Согласно исследованиям, проведенные Корейским институтом науки и технологии (KIST), было выявлено семнадцать соединений из *Paeonia anomala* с использованием методики LC-NMR/MS [8]. Для извлечения соединений из сухих растений *Paeonia anomala* (3,8 кг) проводили экстракцию 95% этанолом в течение 3 дней при комнатной температуре, а затем производилась фильтрация через бумагу Whatman № 1. Фильтраты были далее испарены в вакууме. Конечный вес полученных экстрактов составил 57 г. Из экстракта *Paeonia anomala* было выделено 17 соединений:

1. эллаговая кислота;
2. ресвератрол;
3. этилгаллат;
4. метилгаллат;
5. онопордин;
6. 30-O-метилонопордин;
7. фишерозид В;
8. пеонифлоригенон;
9. пеонифлорин;
10.  $\beta$ -ситостеролглюкозид;
11.  $\alpha$ -линоленовая кислота;
12. гнетин Н;
13. 1,2,3,4,6-пента-O-галлоил- $\beta$ -глюкопиранозид (PGG);
14. 6-м-дигаллоил-1,2,3,4-тетра-O-галлоил- $\beta$ -глюкопиранозид (HGG);
15. 3-O-( $\beta$ -глюкопиранозил) кверцетин;
16. 3-O-(6"-O-галлоил- $\beta$ -глюкопиранозил) кверцетин;
17. 3-O-(2"-O-галлоил- $\beta$ -арабинопиранозил) кверцетин [8].

Данные химические соединения являются фенольными соединениями, флавоноидами и гликозидами. Многие из них обладают антиоксидантными и

противовоспалительными свойствами, которые оказывают положительное влияние на здоровье человека.

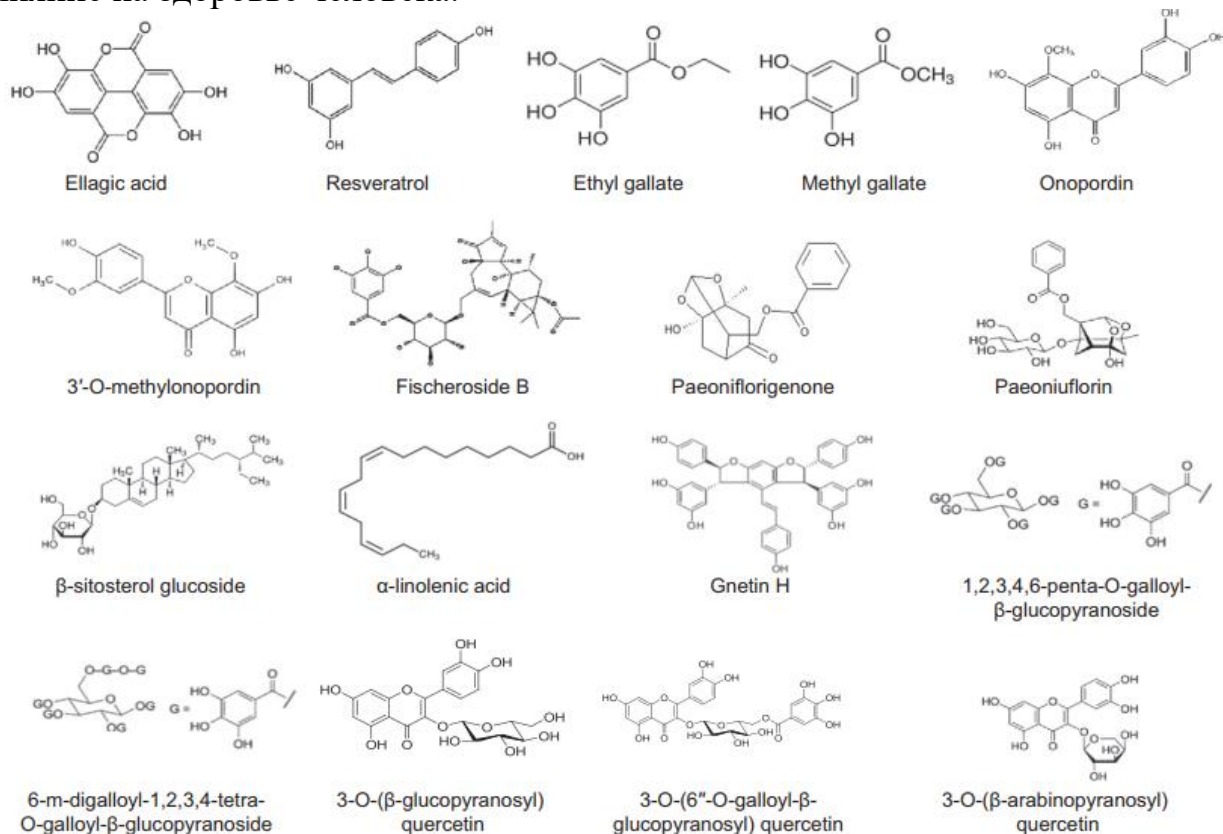


Рисунок 2- Химическая структура соединений, выявленных в *Paeonia anomala* [8].

Рассмотрено исследование, где анализировали содержание биологически активных веществ в образцах пионов по следующей методике: экстракт объемом 0.1 мл разделяли на две пробирки объемом 5 мл, где в одну из них добавляли 0.2 мл 2% этанолового раствора хлорида алюминия, а в другую добавляли 1–2 капли 30% уксусной кислоты. Оба раствора доводили до номинального объема 96% этанолом, перемешивали и через 40 минут измеряли оптическую плотность растворов при длине волны 450 нм на спектрофотометре [9]. В данном исследовании использовались следующие реакции:

1. Реакция комплексообразования флавонолов с хлоридом алюминия. При добавлении 2% этанолового раствора хлорида алюминия к экстракту наблюдается образование комплекса между флавонолами и алюминием. Это выражается в изменении цвета раствора или образовании осадка, что указывает на наличие флавонолов.

2. Реакция с уксусной кислотой: добавление 30% уксусной кислоты может вызвать изменение цвета раствора или образование осадка, что также может указывать на наличие определенных классов соединений, в том числе флавонолов.

Количество флавонолов в каждом образце определяли с использованием калибровочной кривой, построенной на основе рутина [9].

### 1.3 Медицинское применение *Paeonia anomala*

*Paeonia anomala* прошел медицинские исследования, подтверждающие его анксиолитические, антигипоксические и седативные свойства, а также противосудорожное действие. Вещества, содержащиеся в растении, обнаруживают антивирусную и противоопухолевую активность. Это делает его перспективным объектом для дополнительных исследований и возможного использования в медицинской практике.

Современные исследования в области фармакологии подтвердили, что соединения и экстракты, извлеченные из растений рода Пион, обладают разнообразным спектром биологической активности, включая антиоксидантные, противовоспалительные, антиопухолевые, гепатопротекторные, кардиопротективные и нейропротективные свойства. Этот род является одним из ключевых источников сырья для традиционной медицины в Европе и Азии, включая Россию, Монголию и Китай, где его применяют как средство против воспаления, боли и для успокоения. Повышенный интерес к потенциальным лечебным свойствам рода Пион наблюдается в настоящее время. Корень пиона, также известный как "Baishao", "Chishao" и "Danpi", используется в лечении деменции и синдрома застойной крови, а также как средство против повышения уровня глюкозы в крови, обезболивающее, противовоспалительное и спазмолитическое [10].

Рассмотрено исследование, проведенное Р.С. Романовой, Л.Н. Шантановой и А.Г. Мондодоевым, посвященное анализу противосудорожного эффекта сухого экстракта корней *Paeonia anomala* L. В их работе отмечается официальная форма препарата в виде спиртовой настойки (*Tinctura Paeoniae*), которая проявляет седативное действие. Также отмечается, что данный препарат оказывает положительный эффект при неврастении, бессоннице и вегетативно-сосудистых нарушениях [11]. Исследования проводили на белых мышцах линии СВА, имеющие массу тела от 18 до 20 г. Им однократно вводили внутривентрикулярно водный раствор экстракта пиона в дозе 150 мг/кг за 1 час до введения тиосемикарбазида. Результаты показывают, что введение тиосемикарбазида вызывало судороги, приводившие к гибели 100% животных в контрольной группе. Однако группы, которые получали экстракт пиона выжили в 30% случаев соответственно. Профилактическое введение водного раствора экстракта пиона в дозе 150 мг/кг проявило явное противосудорожное действие. Это выражается увеличением латентного периода развития судорожного приступа в 2 раза и отмечается тенденция к сокращению времени судорог (таблица 1).

Таблица 1- Влияние экстракта пиона на показатели латентного периода, длительности судорог, продолжительности жизни и выживаемости мышей в условиях судорог, вызванных тиосемикарбазидом [11]

Группа животных	Латентный период, сек	Длительность судорог, сек	Длительность жизни, сек	Выживаемость, %
Контрольная (конвульсант+вода)	28,0± 1,84	36,5± 4,51	146,2± 13,75	0
Опытная группа 1 (конвульсант+экстракт пиона)	56,5± 3,80	31,8± 3,38	215,6± 17,63	30

Конвульсант - вещество, вызывающий судорожную активность или конвульсии в организме. Конвульсии представляют собой непроизвольное сокращение мышц, которая сопровождается изменениями в электрической активности мозга. Введение в организм тиосемикарбазида может вызвать эпилептические припадки или судороги. Таким образом, результаты позволяют сделать вывод о потенциальном противосудорожном эффекте экстракта пиона в данном исследовании.

Исследователями Корейского института науки и технологии проводилась оценка гепатопротективного эффекта экстракта плода *P. anomala* в условиях хронических алкогольно-индуцированных повреждений печени у крыс, кормившихся жидкой диетой Либер-Декарли в течение 5 недель. *P. anomala* продемонстрировало способность смягчать повреждения печени, вызванные этанолом, путем подавления развития жировой дистрофии, уменьшения производства провоспалительных цитокинов и повышения антиоксидантной активности [12].

#### 1.4 Общая характеристика Пармелии

Пармелия (лат. *Parmelia*), также известная как лишайник, является долгоживущим растением из семейства Пармелиевые (*Parmeliaceae*). Более известные два вида:

1. Пармелия Борозчатая (*Parmelia sulcata*);
2. Пармелия Блуждающая (*Parmelia vagans*).

Оно представляет собой уникальный симбиоз двух организмов, принадлежащих к разным царствам: один из них относится к грибам, а другой - к зеленым водорослям, т. е. у лишайников тело состоит из двух компонентов-гетеротрофного гриба (микобионта) и автотрофной водоросли (фитобионт). *Parmeliaceae* (*Lecanoromycetes*, *Ascomycota*) является крупнейшим семейством лишайников, включающим около 2800 видов (приблизительно 15% от общего

числа известных видов) и объединенных в более чем 80 родах. Лишайники из семейства Parmeliaceae обладают сложной морфологией, преимущественно варьирующими от листовидных до ветвистых таллом [13].

Пармелия бороздчатая (*Parmelia sulcata*) – распространенный лишайник. Этот вид лишайника процветает в разнообразных экологических условиях, чаще всего на коре или стволах деревьев, но может также обитать на силикатных породах, особенно если они покрыты мхом. Его распространение обширно, и, возможно, он является одним из наиболее распространенных лишайников в Европе. В составе этого лишайника содержатся атранорин, хлороатранорин, салазиновая кислота и консалазиновая кислота [14]. Пармелия блуждающая (*Parmelia vagans*) — это вид лишайника, который характеризуется наличием надземных вильчатоветвящихся пластинок зеленовато-серого цвета [15].

Взаимодействие между грибным и водорослевым компонентами в лишайниках приводит к формированию симбиотических отношений, проявляющих свойства, уникальные для данного организма и отличные от характеристик его составляющих. Лишайники производят большое количество соединений. Существуют более 1000 "лихено-веществ" [16]. Лишайники синтезируют обширный спектр вторичных метаболитов, некоторые из которых присутствуют исключительно в лишайниках, в то время как другие частично обнаруживаются в других грибах или растениях. Интерес к этим веществам обусловлен разнообразием структурных классов соединений, таких как фенолы, дибензофураны, сахара, ксантоны и терпеноиды. Различные виды *Parmelia*, в частности *Parmelia vagans*, широко распространены в степях Северного Казахстана и используют в пищевых целях, в качестве красителя и БАДов. Этот вид не только придает цвет тканям, но также служит в качестве источника натурального и безопасного пищевого красителя [17].

Синтез метаболитов в лишайниках рода *Parmelia* происходит под воздействием различных экологических факторов, таких как освещение и эволюция плодородия почвы. Кроме того, этот процесс может быть стимулирован патологическими состояниями, такими как окислительный стресс. Есть несколько вариантов, способных вызвать окислительный стресс в эпифитных лишайнических симбиозах. Среди этих факторов можно выделить воздействие загрязнителей на основе металлов (например, SO<sub>2</sub>), высокие уровни освещения или обработку гербицидами. Лишайники являются организмами, которые чувствительны к изменениям воздуха. Поглощение элементов зависит от морфологических особенностей образца лишайника, химическая природа загрязнителя и различные окружающие факторы [16].

## 1.5 Химический состав Пармелии

Вторичные метаболиты лишайников проявляют высокую антиоксидантную активность благодаря содержанию фенольных групп, которые способны устранять токсичные свободные радикалы. Среди



крупнейших классов вторичных метаболитов лишайников выделяются депсиды и депсидоны. Молекулы депсидов состоят из двух до четырех остатков гидроксibenзойных кислот, связанных эфирными группами, в то время как у депсидонов имеется дополнительная эфирная связь между ароматическими кольцами, предположительно, образующаяся в результате окислительной циклизации депсидов. Исследования по определению химического состава лишайников *Parmelia conspersa* и *Parmelia perlata* показали, что депсидоны обладают более высокой эффективностью как антиоксиданты, чем депсиды. В процессе анализа образцов экстрактов обнаружены депсидоны, депсиды и дибензофураны как наиболее распространенные классы соединений. Кроме того, помимо основных вторичных метаболитов, таких как норстиктовая кислота и усниковая кислота, были выявлены стиктовая кислота и атранорин в ацетоновом экстракте *P. Conspersa* [17].

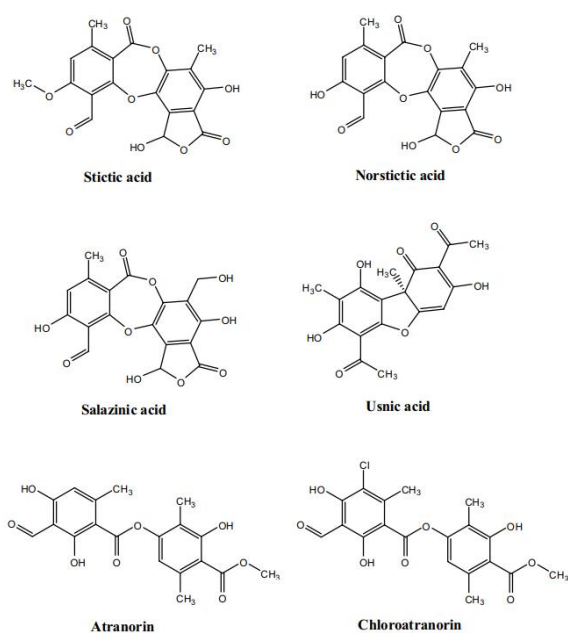


Рисунок 3- Химическая структура идентифицированных метаболитов лишайника [16]

До настоящего времени было идентифицировано более 1000 первичных и вторичных метаболитов, включая фенольные соединения, дибензофураны, депсиды, депсидоны, депсоны, лактоны, хиноны и производные пульвиновой кислоты, которые характерны для лишайников, и некоторые из них были изолированы.

Большое разнообразие специализированных продуктов/метаболитов, выявленных в представителях рода *Parmelia* (таблица 2), указывает на разнообразие биоактивных свойств с возможными перспективами терапевтического применения [18].

Таблица 2- Химический состав *Parmelia spp.* [18]

Виды лишайников	Химический состав
<i>Parmelia arseneana</i> Gyeln.	Атранорин, норстиктиевая кислота, стиктиевая кислота, усниновая кислота
<i>Parmelia asiatica</i> A. Crespo & Divakar	Атранорин, салазиновая кислота
<i>Parmelia caperata</i> (L.) Ach.	Атранорин, усниновая кислота, каператиновая кислота, протоцетрариновая кислота
<i>Parmelia cetrata</i> Ach.	Атранорин, салазиновая кислота
<i>Parmelia entotheiochroa</i> Hue.	Атранорин, леукотилин, леукотиловая кислота, зеорин
<i>Parmelia erumpens</i> Kurok.	2-гидрокси-4-метокси-3,6-диметилбензойная (аротиновая) кислота, атранорин, усниновая кислота
<i>Parmelia michauxiana</i> Zahlbr.	Гемагглютинин
<i>Parmelia nepalensis</i> Taylor.	Атранорин, этилгематоммат, метил $\beta$ -орцинолкарбоксилат, протолихестериновая кислота

Атранорин и усниновая кислота, являющиеся дидепсидами, наиболее широко распространены среди метаболитов в нескольких видах этого рода. Слоевиде в лишайнике *Parmelia* содержится усниновая кислота, естественный антибиотик. Некоторые виды *Parmelia* содержат биологически активные соединения, что может иметь значение в фармакологии. Химический состав *Parmelia* может использоваться для оценки загрязнения окружающей среды, так как лишайники реагируют на уровни загрязнения воздуха и воды, как было отмечено ранее.

Согласно работе Александрова Д. А., Мурзакпарова Г. О., Хомяка О. П. и Сартакова М. П. по определению крахмалсодержащих продуктов в лишайниках, они подтвердили наличие лишенина (10%) в составе пармелии и определили следующий химический анализ (таблица 3):

Таблица 3- Химический состав (элементный анализ) [19]

Лишайник	C%	H%	N%	O%	H/C	N/C	O/C
Пармелия	39,91	7,01	0,37	52,71	2,11	0,01	0,99

Отношения атомов водорода к углероду (H/C) имеют значение 2,11, что свидетельствует о алифатическом характере продукта [19]. Из таблицы 3 можно сделать вывод о химическом составе *Parmelia*, включающем соотношения основных элементов, что может быть важным для понимания его химических характеристик, а также для получения полной информации о степени окисленности, теплоте сгорания и пр.

Изучена работа по определению содержания фенольных соединений методом ВЭЖХ в таллиях *Parmelia sulcata* и *Parmelia vagans*, где в результате эксперимента были выявлены салициновая, фумаропротоцетраровая и усниковые кислоты, атранорин и хлороатранорин в таллиях *Parmelia sulcata* и

*Parmelia vagans*. Результаты ВЭЖХ определения количественного содержания фенольных соединений в таллиях *Parmelia sulcata* и *Parmelia vagans* приведены в таблице 4.

Таблица 4- Содержание фенольных соединений в таллиях *Parmelia sulcata* и *Parmelia vagans* [20]

Компонент	<i>Parmelia sulcata</i>		<i>Parmelia vagans</i>	
	Время удерживания, мин	Количественное содержание, г/моль	Время удерживания, мин	Количественное содержание, г/моль
Салициновая кислота	27.26	388.28±7.77	27.26	349.78±7.01
Протоцетраровая кислота	28.87	374.30±7.11	-	-
Фумаропротоцетраровая кислота	29.91	474.00±9.00	29.11	456.21±8.67
Усниковая кислота	30.19	344.32±7.23	29.99	375.31±7.53
Хлороатранорин	31.37	408.79±8.99	31.39	270.26±5.68
Атранорин	31.91	374.34±7.49	32.25	393.34±8.65
Общее содержание	-	2019.71±40.39	-	1754.18±34.77

Обе разновидности сырья накопили примерно одинаковое количество фенольных соединений: 2019.71±40.39 г/моль в таллиях *Parmelia sulcata* и 1754.18±34.77 г/моль в таллиях *Parmelia vagans*. Фумаропротоцетраровая кислота преобладала по количеству в таллиях *Parmelia sulcata* (474.00±9.00 г/моль) и *Parmelia vagans* (456.21±8.67 г/моль). Также значительное количество хлороатранорина наблюдалось в таллиях *Parmelia sulcata*, составляя 408.79±8.99 г/моль [20].

В сырье Пармелии блуждающей (*Parmelia vagans*) содержится 0,33% гидроксикоричных кислот, согласно исследованию Сергалиевой М. У. и Цибизовой А. А [21]. Эти соединения представляют интерес в связи с их потенциальными биологическими свойствами, такими как антимицробная, противовоспалительная и антиоксидантная активность. Гидроксикоричные кислоты могут иметь положительное воздействие на организм и находить применение в медицинской сфере.

Аналогичным методом определяли содержание аскорбиновой кислоты в сырье Пармелии Блуждающей в одном из исследований Сергалиевой М. У. и Киселевой А. А. По результатам данного исследования установлено, что аскорбиновая кислота присутствует в составе *Parmelia vagans* в количестве 1,37% [22]. Это соединение, также известное как витамин С, обладает выраженными антиоксидантными свойствами и играет важную роль в поддержании здоровья человека.

Титриметрическим методом определяли содержание аминокислот в составе *Parmelia vagans* [23]. Процентное содержание аминокислот в Пармелии Блуждающей составило 1,37 %. Аминокислоты играют важную роль в

организме человека и оказывают различные влияния на его здоровье и функции. Аминокислоты – это органические соединения, проявляющие муколитические свойства, т. е. способствует легкому удалению мокроты из дыхательных путей. Также данные соединения являются гемостатиками, которые предназначены для прекращения кровотечения [23].

Усниновая кислота, имеющая противовоспалительные и антимикробные свойства, содержится в большом количестве в Пармелии Блуждающей.

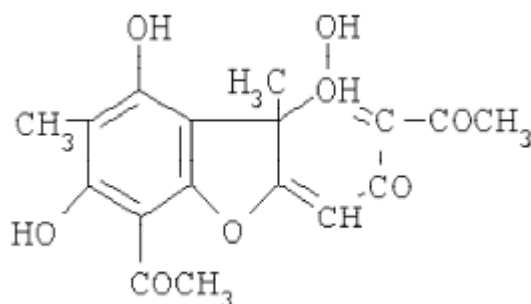


Рисунок 4- Усниновая кислота [24]

Как отмечают в одном из исследований, рассматривающая состав фиточая из лишайника, содержание усниновой кислоты составляет до 0,5% на сухой вес пармелии. Помимо усниновой кислоты, отмечают содержание минеральных веществ (N, P, K, Ca)- 0,5%, йода от 2 до 5% и органических кислот- 0,2% [24].

### 1.6 Терапевтический потенциал Пармелии

Исследование антимикробной активности лишайников имеет важное значение для выявления их потенциального использования в медицинских целях. Таблица 5 представляет данные об антимикробной активности экстрактов лишайников против различных микроорганизмов.

Таблица 5. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК mg/mL<sup>-1</sup>) ацетоновых экстрактов лишайников (вид *Parmelia*) [25]

Цель	<i>P. caerata</i>	<i>P. sulcata</i>	<i>P. saxatilis</i>	Стрептомицин	Кетоконазол
<b>Бактерии</b>					
<i>B. mycoides</i>	25	0.78	3.12	$7.81 \times 10^{-3}$	-
<i>B. subtilis</i>	25	1.56	3.12	$7.81 \times 10^{-3}$	-
<i>E. cloacae</i>	25	1.56	3.12	$1.95 \times 10^{-3}$	-
<i>E. coli</i>	25	6.25	-	$31.25 \times 10^{-3}$	-
<i>K. pneumoniae</i>	25	0.78	3.12	$1.95 \times 10^{-3}$	-
<i>S. aureus</i>	25	1.56	3.12	$31.25 \times 10^{-3}$	-
<b>Грибы</b>					
<i>A. flavus</i>	50	12.5	25	-	$3.9 \times 10^{-3}$

<i>A. fumigatus</i>	25	6.25	25	-	$3.9 \times 10^{-3}$
<i>B. cinerea</i>	25	1.56	3.12	-	$1.95 \times 10^{-3}$
<i>C. albicans</i>	0.78	0.78	3.12	-	$1.95 \times 10^{-3}$
<i>F. oxysporum</i>	25	1.56	25	-	$3.9 \times 10^{-3}$
<i>M. mucedo</i>	0.78	1.56	12.5	-	$31.25 \times 10^{-3}$
<i>P. variotii</i>	25	12.5	6.25	-	$1.95 \times 10^{-3}$
<i>P. purpurescens</i>	50	12.5	25	-	$3.9 \times 10^{-3}$
<i>P. verrucosum</i>	50	12.5	25	-	$3.9 \times 10^{-3}$
<i>T. harsianum</i>	50	6.25	12.5	-	$7.81 \times 10^{-3}$

Наибольшую антимикробную активность проявил ацетоновый экстракт *P. sulcata*, который при низких концентрациях подавлял все тестируемые бактерии и грибы. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для бактерий колебалась от 0,78 до 6,25 мг/мл, а для грибов — от 0,78 до 12,5 мг/мл, с самым низким значением МИК в 0,78 мг/мл для *B. tycoides*, *K. pneumoniae* и *C. Albicans* [25]. Сравнение антимикробной активности экстрактов лишайников с активностью стандартных антибиотиков стрептомицина (для бактерий) и кетоконазола (для грибов) показало, что стандартные препараты обладали более высокой активностью. Наблюдалась статистически значимая разница между экстрактами и стандартными антибиотиками ( $P < 0,05$ ) [25].

Согласно исследованиям С.Е. Бадмаева, Б.С. Намысова и Г.М. Эдлеева по работе изучения противовоспалительных свойств пармелии на ацетатной модели язвообразования. Исследования проводили на белых крысах обоих полов с весом 250 г. За 24 часа до индукции язв животных лишали пищи. В течение первых трех дней после индукции язв внутрижелудочно вводили водный экстракт лишайника в объеме 1 мл/200 г [26]. Ацетатные язвы вызывали согласно методике Окабе (S. Okabe, 2005). На четвертые сутки после проведения индукции язв производилась оценка состояния слизистой оболочки желудка, включая анализ ее общего состояния и измерение площади ацетатных язв [26]. По результатам была отмечена внешняя характеристика ацетатных язв, т. е. имела округлую форму и ее центр содержал гнойное содержимое.

Таблица 6- Результаты опытных групп [26]

Группа	Средняя площадь ацетатных язв, мм <sup>2</sup>
Контрольная группа	100,1 ± 9,1
Опытная группа	43,2 ± 4,1

Согласно таблице 6, водный экстракт лишайника проявил значительный протекторный противоязвенный эффект, снижая размеры ацетатных язв на 56,8% и смягчая воспалительные процессы в слизистой оболочке желудка. Таким образом, полученные результаты говорят о перспективности использования лишайника *Parmelia vagans* в качестве противоязвенного агента, обладающего противовоспалительными свойствами. Величина противоязвенного эффекта указывает на потенциальную эффективность лишайника *Parmelia vagans* в защите слизистой оболочки желудка и предотвращении развития воспалительных процессов [26].

Была рассмотрена работа, где изучили *in vitro* антиоксидантную активность метаноловых экстрактов десяти видов *Parmeliaceae*. Антиоксидантная активность лишайников была оценена с использованием различных химических методов, таких как ORAC (капацитет абсорбции кислородных радикалов), деактивация радикала DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразиль) и FRAP (способность восстановления железа). Для всех видов было выявлено умеренно положительное корреляционное соотношение между содержанием фенолов и антиоксидантными свойствами: 0,7430 для ORAC, 0,7457 для DPPH и 0,7056 для FRAP [27].

### 1.7 Свойства и применение гидрогелей

Гидрогели обладают уникальной структурой, представляющей собой трехмерную полимерную сеть. Эта сеть создает пространственную структуру, способную впитывать и удерживать большое количество воды. Гидрогели состоят из основной полимерной цепи, которая придает им механическую прочность, и гидрофильных функциональных групп, ответственных за взаимодействие с водой. Эти гидрофильные группы обеспечивают гидрогелю его способность к впитыванию воды.

Структура гидрогеля стабилизируется процессом пересвязывания. Это может происходить химическим путем, образованием ковалентных связей, или физическими процессами пересвязывания [28]. Гидрогели могут быть созданы из различных типов полимеров, включая натуральные (например, альгинаты или коллаген), синтетические или полусинтетические полимеры.

Синтетические гидрогели создаются из синтетических полимеров, таких как полиамиды или полиэтиленгликоль. Синтетические полимеры стали предпочтительнее природных из-за их долгого срока службы, прочности и

высокой водопоглощающей способности. Такие гидрогели на основе синтетических полимеров нашли применение в различных медицинских областях. Синтетические полимеры обладают гидрофобными свойствами и, с точки зрения механической структуры и химических характеристик, превосходят природные полимеры. Среди таких полимеров можно выделить полиакриламид и его производные, поливиниловый спирт и ПЭГ [29].

Полиакриламид- синтетический полимер, представляет собой полимер сшитой структурой, образующий непрерывную трехмерную макромолекулярную сеть. Эта особенность позволяет гидрогелям впитывать жидкость в значительных объемах [30].

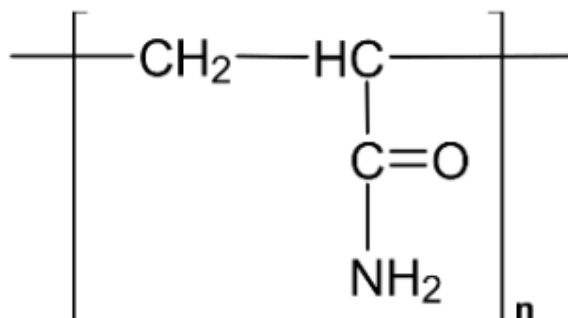


Рисунок 5- Полиакриламид [30]

Коллагеновые гидрогели являются природными материалами, известными своей широкой распространенностью в организме человека. Как ключевой компонент внеклеточного матрикса, коллаген обеспечивает упругую прочность и регулирует клеточную активность, адгезию, миграцию и тканевое развитие. Благодаря своей биологической функции коллагеновые гидрогели могут эффективно имитировать свойства организма. Предыдущие исследования показали, что коллаген способствует росту клеток, их адгезии и дифференцировке, а также формированию тканеподобных структур, таких как хондроциты. Эксперименты как *in vivo*, так и *in vitro* подтверждают важное значение коллагена в поддержании фенотипа хондроцитов и процессе хондриогенеза, что привлекает внимание к его использованию в трехмерной клеточной культуре [31].

Природные полимеры можно разделить на различные категории в зависимости от их химической структуры. В зависимости от химической структуры они относятся к различным классам:

1. полисахариды (хитин, хитозан, целлюлоза, крахмал, камеди, альгинат и каррагинан);
2. биологические полимеры (нуклеиновая кислота и ДНК);
3. полиамиды (коллаген);
4. полифенолы (лигнин);
5. органические полиэферы;
6. неорганические полиэферы (полифосфазен);
7. полиангидриды (полисебациновая кислота) [32].

Согласно работе Н. М. Курилова и А. П. Сафронова, посвященная поглощению воды гидрогелями альгината кальция, для синтеза гидрогелей альгината кальция использовали исходное вещество- альгинат натрия, а также 0,1 М водных растворов хлорида кальция. Отметим, что были приготовлены образцы гелей альгината кальция с различной изначальной степенью набухания, после чего часть воды была удалена при температуре 70 °С. Гели альгината кальция, после процесса высушивания, теряют свою способность восстанавливать равновесную степень набухания при погружении в воду.

Эффективность восстановления степени набухания заметно возрастает при уменьшении количества удаленной воды из геля [33].

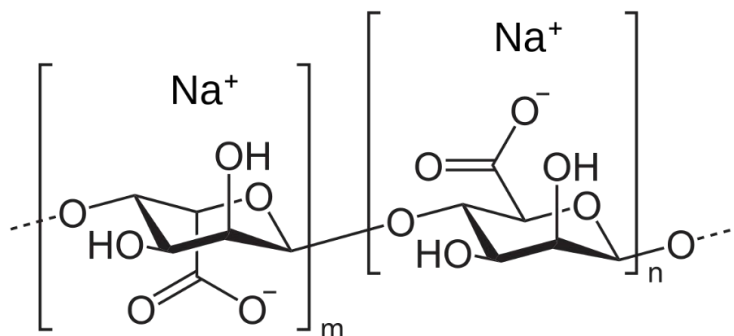


Рисунок 6- Альгинат натрия [33]

## 1.8 Иммобилизация экстрактов растений в гидрогелевые матрицы

Растительные продукты обладают различными терапевтическими свойствами, имеют антимикробную устойчивость, и применяют при терапиях различных заболеваний.

Например, была рассмотрена работа по разработке термореверсивного геля, т.е. гель, изменяющий свою физическую структуру в ответ на изменение температуры, на основе экстракта зеленого чая, который хорошо известен своим антимикробными и антиоксидантными свойствами. В данном случае, ингибировали рост микроорганизмов: *S. mutans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* и *A. actinomycetemcomitans*, которые часто связаны с пародонитом (заболеванием десен). Термореверсивные гели могут быть эффективным средством для устойчивой доставки активных антимикробных веществ в область кармана периодонта, учитывая постоянный поток слюны и жидкости в этой области. Значение антимикробной активности 1,25 w/v % (1,25 г экстракта зеленого чая на 100 мл раствора) указывает на минимальную концентрацию экстракта зеленого чая, при которой происходит остановка роста микроорганизмов [34].

Используемые полимеры для разработки термореверсивного геля:

1. Полоксамер 407 (19,5% w/v)- термочувствительный полимер, который играет роль в формировании геля при повышении температуры.

2. Карбопол 934 (0,4% w/v)- мукоадгезивный полимер, который способствует прилипанию геля к слизистой оболочке.



Термореверсивные гели, имеющие в своем составе полоксамер, хорошо известны своим использованием в стоматологических приложениях [34].

Трансгенные клетки риса (*Oryza sativa*), содержащие ген, кодирующий рекомбинантную бутирилхолинэстеразу (BChE), были заключены в гидрогель на основе полиэтиленгликоля в одной из работ исследователей кафедры химической инженерии Калифорнийского университета. Эти клетки поддерживались в геле в течение 14 дней, проходя через три фазы:

1. рост (0-6 дней);
2. производство BChE в среде без сахара (6-12 дней);
3. рост/восстановление (12-14 дней) [35].

Значительная часть BChE выделялась в среду, что облегчало его извлечение. Сначала в данной работе была проведена сравнительная оценка жизнеспособности и продуктивности трансгенных клеток риса в суспензии с и без ультрафиолетового облучения по сравнению с клетками, иммобилизованными в дисках из гидрогеля на основе PEGTA-LAP (полиэтиленгликоль тетраакрилат - литийфенил-2,4,6-триметилбензоилфосфинат). Состояние иммобилизованных клеток представлено на рис. 7, где один диск был разрезан на 3 части.

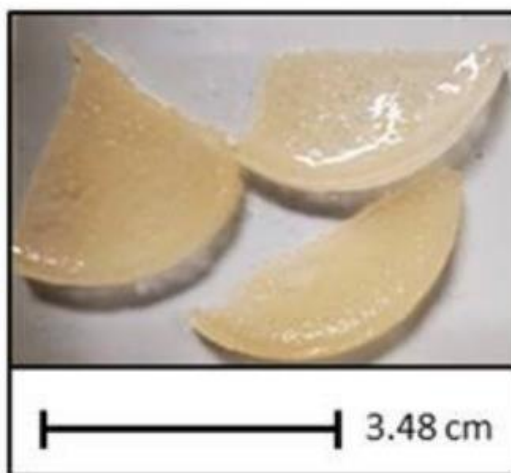


Рисунок 7- Гидрогель, наполненный клетками [35]

Основное внимание уделялось тому, чтобы трансгенные клетки риса оставались жизнеспособными в гидрогеле до начала производства rrBChE, и чтобы их долговечность была обеспечена на протяжении нескольких циклов роста и экспрессии [35].

Были разработаны гидрогели на основе натрия альгината/поливинилового спирта исследователями Краковского технического университета, содержащие экстракт *Echinacea purpurea* (0–20%) с антиоксидантными свойствами с использованием УФ-излучения. Для оценки антиоксидантной активности экстракта *Echinacea purpurea* использовался анализ DPPH, модифицированный по методу Бранда-Уильямса и др. соавторов [36].

Анализ DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) — это химический метод, где стабильный свободный радикал DPPH взаимодействует с антиоксидантами, приводя к его редукции и изменению цвета раствора. Измеряется уменьшение абсорбции при длине волны 517 нм, что позволяет оценить эффективность антиоксидантов в пробе.

Для приготовления этанолового и водного экстрактов *E. purpurea* использовали 10 граммов сухого и измельченного растения. Экстракция проводилась в аппарате Сокслета в течение 4 часов с использованием 150 мл 96% этанола или дистиллированной воды при температуре кипения растворителей. Полученные экстракты хранились при температуре 4°C. Все гидрогелевые материалы, полученные в ходе исследования, имели схожую способность к поглощению, однако при использовании 20% экстракта *E. purpurea* было отмечено, что структура материала становилась более мягкой и обладала низкой прочностью геля. В результате модификации матрицы улучшилась ее способность к поглощению жидкости [36].

Было рассмотрено исследование, посвященное достижению синергетического эффекта за счет введения растительного экстракта *Rhamnus frangula L.* в матрицу слоистых двойных гидроксидов, а затем их последующего внедрения в биосовместимые гидрогели. Синергетический эффект означает, что взаимодействие двух или более компонентов приводит к усилению общего эффекта. Слоистые двойные гидроксиды использовались в качестве среды для заключения растительного экстракта *Rhamnus frangula L.* с помощью метода реконструкции. По результатам отмечают, что взаимодействие между компонентами фитоэкстракта, слоистыми двойными гидроксидами и гидрогелем происходит без образования ковалентных связей. В атмосфере воздуха было обнаружено, что компоненты слоистых двойных гидроксидов и фитоэкстракта, встроенные в гидрогель, проявляют специфические этапы термического разложения. Термическое разложение может быть связано с изменениями структуры и свойств материала при повышенных температурах. Этапы термического разложения могут указывать на процессы, происходящие внутри композитного материала при нагреве, например изменения в структуре слоистых двойных гидроксидов. При исследовании процесса высвобождения фитоэкстракта из композитных гидрогелей, не было замечено резкого начального всплеска, а многие из таких композитов проявили задержанное высвобождение [37].

Рассмотрена работа, где изготавливали ферментный экстракт из кожуры ананаса, а затем проводили иммобилизацию этих экстрактов на гидрогелевых бусинах. У исследователей получились два экстракта, где один из них имел менее интенсивный цвет, а второй экстракт получился более насыщенным и мутным. Белковые компоненты двух экстрактов почти идентичны, за исключением интенсивности. Это подтверждает, что у второго экстракта больше белка. Иммобилизованный номер 1 удерживал внутри себя  $0,82 \pm 0,08$  мл сырого ферментного экстракта №1 на каждую гидрогелевую сферу, в то время как для иммобилизованного номера 2 с экстрактом №2 это значение

составляло  $0,76 \pm 0,14$  мл/шарик. Имобилизованные сферы с ферментным экстрактом номер 2 имели более насыщенный желто-зеленый цвет, а также было замечено увеличение массы сфер:

1. Имобилизованные образцы 1- увеличение в 45,53 раза,
2. Имобилизованные образцы 2–38,13 раза [38].

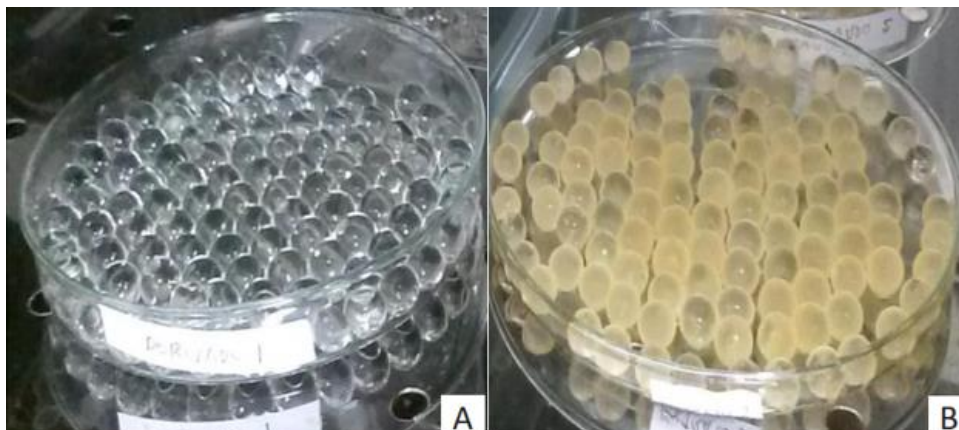


Рисунок 8- Имобилизованные гидрогелевые бусины- (А): Имобилизованный номер 1, погруженный в экстракт 1; (В): Имобилизованный номер 2, погруженный в экстракт 2 [38]

### 1.9 Свойства и применение криогелей

Криогеляция — это биосинтетический процесс производства определенного подтипа гидрогелей, называемых криогелями. Они характеризуются трехмерными гидрофильными, гидрофобными или амфипатичными структурами с высоко взаимосвязанными макропористыми сетями [39]. Процесс криогеляции имеет несколько этапов:

1. цикл замораживания;
2. хранения в замороженном состоянии в течение определенного времени;
3. размораживание.

Криогели применяются в биотехнологии и биомедицине, принимают участие во многих приложениях для очистки и иммобилизации белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов. Во время процесса полимеризации, который происходит в незамороженной части криогеля, образовавшиеся кристаллы льда выступают в качестве агентов, формирующих поры. По завершении процесса полимеризации, после размораживания криогелей, в их структуре образуются макропоры [40]. Замораживание растворителя вызывает увеличение концентрации полимерного раствора. Это приводит к снижению температуры замерзания системы, образуя незамерзшую жидкую микрофазу (НЖМФ), которая после размораживания служит основой для стенок криогеля.

В НЖМФ сосредотачиваются компоненты исходного раствора и реакционные продукты. В результате образуется макропористый криогель с взаимопроникающими порами различных размеров и форм [41].

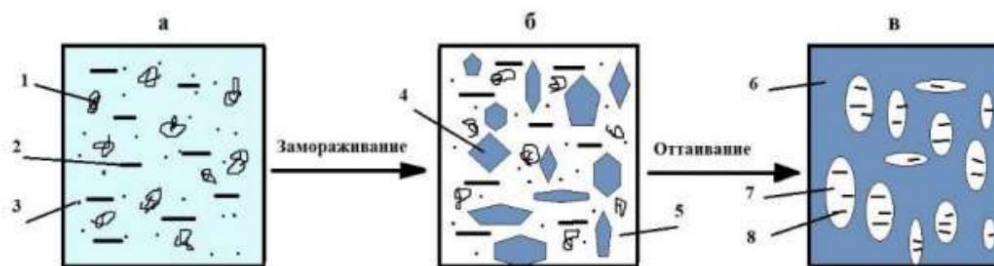


Рисунок 9- Схема изготовления криогелей: а – исходная система; б – замороженная система; в – оттаявший криогель.

1–Высокомолекулярные предшественники; 2 – Растворитель; 3 – Предшественники или растворимые вещества; 4 – Поликристаллы замерзшего растворителя; 5 – Незамерзшая жидкая микрофаза; 6 -Гелевые стенки макропор; 7 – Макропоры; 8 – Оттаявший растворитель [41]

За счет совокупности характеристик, таких как высокая прочность и эластичность, наличие взаимосвязанных макропор, а также биосовместимость и нетоксичность, криогели на основе, например, поливинилового спирта нашли широкое применение в медицинских и биотехнологических областях. Они используются в качестве покрытий для ран, систем доставки лекарств, создания искусственных хрящей и в других областях [42].

Была рассмотрена работа исследователей из России, где разрабатывали криогели поливинилового спирта в присутствии аргинина и аргинина гидрохлорида. Выбор аргинина объяснили тем, что он ускоряет заживление ран и оказывает противовоспалительный эффект. Они оценили физико-механические свойства образующихся криогелей поливинилового спирта (ПВС). При добавлении аргинина и аргинина гидрохлорида в образцы криогеля на основе ПВС происходило уменьшение упругости материала. Сильное уменьшение упругости было замечено при использовании аргинина гидрохлорида по сравнению с аргинином при одинаковых концентрациях (0.1 моль/л). Это означает, что аргинин и аргинин гидрохлорид влияют на структуру материала, делая его менее упругим. Возможно, это связано с их способностью изменять водородные связи и препятствовать формированию трехмерной сетки в материале [43].

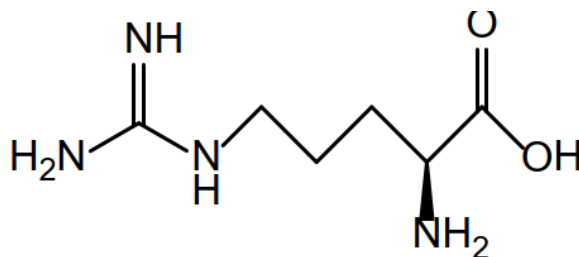


Рисунок 10- Формула аргинина [43]

Криогели также создаются на основе бычьего сывороточного альбумина, как это было описано, например, в одной из статей, исследующих его характеристики и возможности применения. Используя альбумин, можно создать гель с макропористой структурой, который может набухать, но не растворяться в воде. Такой гель может быть востребован в медицине как носитель лекарственных препаратов, обладающий свойствами повязки. Он способен препятствовать проникновению загрязнений и микроорганизмов в рану, сохраняя при этом проницаемость для воздуха. Установлено, что устойчивость белково-пористой матрицы достигается при  $pH=5.5$ , что близко к значению изоэлектрической точки альбумина. Это значение  $pH$  достигается благодаря гидролизу мочевины, присутствующей в реакционной смеси [44].

### 1.10 Иммобилизация экстрактов растений в криогели

Была рассмотрена работа исследователей из Турецкого института биологических наук по теме адсорбционного удаления тетрациклина с помощью пористых криогелей на основе полиакриламидов, модифицированных экстрактом *Rosa canina*, где для приготовления криогеля RCGEM использовали 13,07 г акриламида, 2,73 г N,N'-метиленбисакриламид, 1,713 г персульфат аммония и полученный раствор разбавлялся до 100 мл дистиллированной воды. Добавлялось 0,138 г твердого экстракта *Rosa canina* (в качестве источника таниновой кислоты). Данные криогели RCGEM имеют тонкие полимерные стенки и взаимосвязанные большие поры. Проводили сорбцию на антибиотиках из класса тетрациклинов с криогелями RCGEM. По наблюдению исследователей, процессы сорбции были относительно быстрыми и достигали равновесия в течение 40-50 минут.  $pH$  раствора и ионная сила имеют значительное влияние на сорбцию в тетрациклине [45]. Криогели с использованием экстрактов растений во многих исследованиях оценивают применение криогеля для лечения инфицированных ран. Например, в одной из статей Иранских исследователей оценивали эффекты топического применения криогеля на основе карбоксиметилцеллюлозы/гиалуроновой кислоты, модифицированной силаном, который содержит наноэмульсии эфирного масла *Trachyspermum copticum* (ажгон, айован душистый, индийский тмин) для лечения инфицированных ран. Исследования *in vivo* и *in vitro* подтвердили, что применение криогелей, содержащих *Trachyspermum copticum*, ускоряет процесс заживления ран путем увеличения экспрессии коллагена, IL-10 (интерлейкин-10) и TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста), фибробластов, эпителизации и уменьшения отека. Результаты показали, что криогели могут конкурировать с мазью мупироцином, который обладает противомикробным действием против различных видов бактерий, включая стафилококки, стрептококки и другие возбудители [46].

Существует интерес к разработке криогелей, содержащих биоактивные соединения (например, полифенолы), с целью сокращения использования пластиков на нефтяной основе и их негативного воздействия на окружающую

среду. В одном из исследований оценили влияние концентрации экстрактов виноградной шкурки, которые были внедрены в композиты на основе ксантанового полимера с трехмерным шаблонированием льда, с помощью анализа содержания воды, поверхностных и текстурных свойств, а также микробиологической активности. Метод электронной микроскопии (SEM) показал, что включение экстрактов виноградной шкурки повлияло на морфологию стенок и уменьшение размер пор. Антиоксидантная активность криогелей связана с общим содержанием фенольных соединений сортов винограда и их концентрацией в гелях. Полифенолы обладают сильными антиоксидантными свойствами, и их антиоксидантная активность зависит от количества и положения групп -ОН на ароматическом кольце [47].

## **2. Экспериментальная часть**

### **2.1 Материалы**

В данной работе использовали следующие вещества: Albumin from chicken egg white (альбумин из белка куриного яйца), мочеви́на (карбамид, урея), L-Цистеин ( $C_3H_7NO_2S$ ), ванилин ( $C_8H_8O_3$ ), N-ацетил-L-цистеин ( $C_5H_9NO_3S$ ), додецилсульфат натрия (SDS,  $NaC_{12}H_{25}SO_4$ ), сухая измельченная пармелия бороздчатая (*Parmelia sulcata*), раствор KOH 0,01 моль/л, настойка пиона уклоняющегося, карбонатный буферный раствор с pH 9,2, карбонатный буферный раствор с pH 7,5.

### **2.2 Методика исследования**

#### **2.2.1 Получение экстрактов Пармелии Бороздчатой**

Для приготовления этанолового и водного экстрактов Пармелии Бороздчатой (*Parmelia sulcata*) использовали 30 граммов сухого и измельченного растения. Экстракция проводилась в аппарате Сокслета в течение 48 ч. с использованием 150 мл 95% этанола при температуре 90°C. После экстракции растворитель на 50% удалили в одном из растворов на вакуумном ротационном испарителе, в дальнейшем растворитель удаляли полностью. Этаноловый экстракт хранился при комнатной температуре. Другой экстракт пармелии был разведен в 100 мл дистиллированной воды. Водный экстракт пармелии хранился при температуре 4 °C. В течение 25 суток изменения цвета экстрактов не наблюдалось.

#### **2.2.2 Получение экстракта Пиона Уклоняющегося**

Настойку пиона уклоняющегося *Paeonia anomala* L. сначала разводили в соотношении 1:10, затем в соотношении 1:20. Полученные разведения использовались для анализа и сорбции на криогелях.

### 2.2.3 Синтез криогелей

Основной раствор альбумина был приготовлен следующим образом: взяли 0,25 г белка и растворили его в 50 мл дистиллированной воды. Для приготовления раствора цистеина взяли 4,8 мг вещества и растворили в 0,4 мл дистиллированной воды.

Также был приготовлен раствор ацетилцистеина, взяв 3,26 мг вещества и растворив его в 0,4 мл воды. Опыты по приготовлению криогелей были проведены в четырех повторах, составы которых приведены в таблице 7.

Таблица 7- Составы криогелей

Опыты	Раствор альбумина	Мочевина	Раствор цистеина	Раствор ацетилцистеина	Результат
1	2 мл	120 мг	0,2 мл	-	Криогель +
2	2 мл	60 мг	0,2 мл	-	Криогель -
3	2 мл	60 мг	-	0,2 мл	Криогель -
4	2 мл	120 мг	-	0,2 мл	Криогель +

Смесь порциями набирали в четыре пенициллиновых флакона, герметизировали, охлаждали при температуре от -20 до -25°C, где выдерживали в таких условиях сутки. Затем, флаконы оттаивали при комнатной температуре и извлекали образцы.

На основе этих данных были проведены расчеты для создания устойчивого криогеля в двух повторах. Для этого был приготовлен основной раствор альбумина, где взяли 2,5 г белка и растворили в 20 мл воды. Приготовлен раствор цистеина, взяв 10 мг вещества и растворив его в 0,4 мл воды. Образцы были помещены в пенициллиновые флаконы, замораживали и оттаивали при комнатной температуре. Составы повторных опытов приведены в таблице 8.

Таблица 8- Составы повторных криогелей

Опыты	Раствор альбумина	Мочевина	Раствор цистеина	Масса цистеина	Результат
1	2 мл	120 мг	0,2 мл	2,4 мг	Криогель +
2	2 мл	60 мг	0,2 мл	2,4 мг	Криогель -

Учитывая данные опыта 1 повторного криогеля, был изготовлен гель в 5 мл шприце. Раствор альбумина по 4 мл набирали в 5-миллилитровый пластиковый шприц, герметизировали, охлаждали с температурой от -20 до -25°C, где выдерживали в течение суток (рисунок 11). Затем, шприц оттаивал при комнатной температуре, а образец извлекали из шприца. Криогели были разрезаны на небольшие кусочки с помощью канцелярского ножа и отмывали в дистиллированной воде.



Рисунок 11- Приготовленный раствор криогеля

Далее, были приготовлены образцы криогелей с различным составом, приведенные в таблице 9. Образцы были помещены в 5 мл шприцах, охлаждали с температурой от -20 до -25°C, где выдерживали в течение двух суток.

Таблица 9- Составы криогелей

Опыт	Раствор альбумина	Мочевина	Раствор цистеина	Ванилин	Додecilсульфат натрия (NaC <sub>12</sub> H <sub>25</sub> SO <sub>4</sub> )	Результат
1	10 мл	600 мг	0,4 мл	-	28,8мг	Криогель +
2	4 мл	240 мг	0,4 мл	5 мг	-	Криогель +
3	4 мл	240 мг	0,4 мл	-	-	Криогель +

В процессе оттаивания при комнатной температуре гели были разрезаны на небольшие куски и затем помещены в 50 мл дистиллированной воды для отмывки. Криогели с данными составами были дважды промыты в дистиллированной воде по 50 мл (рисунок 12).



Рисунок 12- Образцы криогелей в дистиллированной воде

В таблице 10 представлены составы криогелей, включающие хитозан 4%, ванилин и карбонат натрия (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Образцы были приготовлены, охлаждены до температуры от -20 до -25°C и выдержаны в течение двух суток.



Таблица 10- Составы криогелей

Опыт	Раствор альбумина	Хитозан 4%	Ванилин	Карбонат натрия (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Результат
1	2 мл	2 г	5 мг	-	Криогель -
2	2 мл	2 г	10 мг	-	Криогель -
3	5 мл	5 г	5 мг	50 мг	Криогель -
4	-	2 г	10 мг	-	Криогель -

Для приготовления раствора альбумина использовали 2,5 г сухого вещества. Альбумин растворили в 20 мл карбонатного буферного раствора с рН 9,2. Образцы криогелей были приготовлены в 5 мл шприцах согласно составам, представленным в таблице 11. После оттаивания образцы были промыты в 50 мл карбонатного буферного раствора с рН 7,5 в течение суток, а затем в 50 мл дистиллированной воды в течение суток.

Таблица 11- Составы криогелей

Опыт	Раствор альбумина	Мочевина	Раствор цистеина	Ванилин	Хитозан 4%	Результат
1	2 мл	120 мг	0,2 мл	-	-	Криогель +
2	2 мл	60 мг	0,2 мл	-	-	Криогель -
3	2 мл	120 мг	0,2 мл	8 мг	2 г	Криогель +

#### 2.2.4 Кинетика набухания

Образцы криогелей были лиофильно высушены и взвешены. Затем их помещали в раствор додецилсульфата натрия с концентрацией 10<sup>-2</sup> (28,8 мг). Массу образцов определяли через 5, 10, 15, 20 минут, 1 час, 1 и 2 суток.

Степень набухания определяли по следующей формуле:

$$\alpha = \frac{(w_s - w_d)}{w_d},$$

где: Wd и Ws – масса образца сухого и набухшего криогеля, г.

#### 2.2.5 Изучение морфологии криогелей

Пористость образцов криогелей 3 (состав по таблице 11), 2 и 3 (состав по таблице 9) изучалось с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

Размер пор образцов криогелей рассчитали путем обработки снимков СЭМ с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health, США).

## **2.2.6 Подготовка к процессу сорбции криогелей**

Для изучения сорбционных свойств использовали образец криогеля с составом повторного опыта 1 (таблица 8). Процесс сорбции проводили из разведенного водного экстракта Пармелии Бороздчатой при соотношении 1:1 с рН 5,3. Процесс сорбции были отслежены с использованием спектрофотометра как в течение короткого периода времени (10, 15 минут), так и в течение длительного периода - 6 суток (рисунок 25).

Также сорбцию проводили из упаренного экстракта Пармелии 450 мкл, разведенного в 10 мл дистиллированной воды. рН раствора составил 5,2. Для изучения процесса использовали образец криогеля 2 с составом таблицы 9. Процесс сорбции были отслежены с использованием спектрофотометра как в течение короткого периода времени (5, 10, 15, 20 минут), так и в течение длительного периода - 4 суток (рисунок 27).

Для изучения сорбционных свойств образца криогеля 1, состав которого представлен в таблице 11, был приготовлен раствор Пиона Уклоняющегося в соотношении 1:20 с рН 5,3. Процесс сорбции отслеживали аналогично предыдущим экспериментам (рисунок 28). Использовали образцы криогелей №3 с составом по таблице 11 и №2 с составом по таблице 9 для изучения процесса. Сорбцию проводили из 15 мл экстракта пиона с рН 5,8 и 45 мл дистиллированной воды (рисунок 30, рисунок 31).

## **2.2.7 Исследование антимикробной активности**

Была подготовлена агаризованная питательная среда с концентрацией 28 мг агара на 1 литр воды. На эту питательную среду в чашках Петри произвели посев микроорганизмов *Escherichia coli*, после чего образцы криогелей были помещены на питательную среду. Затем чашки были перенесены в термостат при температуре 37°C на сутки.

## **3. Результаты и их обсуждение**

### **3.1 Анализ экстрактов Пармелии Бороздчатой**

На основе данных спектрофотометрического анализа водного экстракта *Parmelia sulcata* можно сделать следующие выводы (рисунок 13), что наблюдается уменьшение поглощения с увеличением длины волны. Форма спектра может указывать на наличие определенных химических соединений в экстракте. Если форма спектра водного экстракта Пармелии Бороздчатой указывает на наличие химических соединений, которые известны своими антимикробными свойствами и другими полезными характеристиками для медицинских целей, то это может говорить о потенциальной пригодности данного экстракта для использования в процессе сорбции криогелями. Сравнивая разведенный спиртовой экстракт с данными водного экстракта, можно видеть различия в значениях плотности в различных областях спектра.

Это может указывать на различные химические составы или концентрации веществ в спиртовом и водном экстрактах.

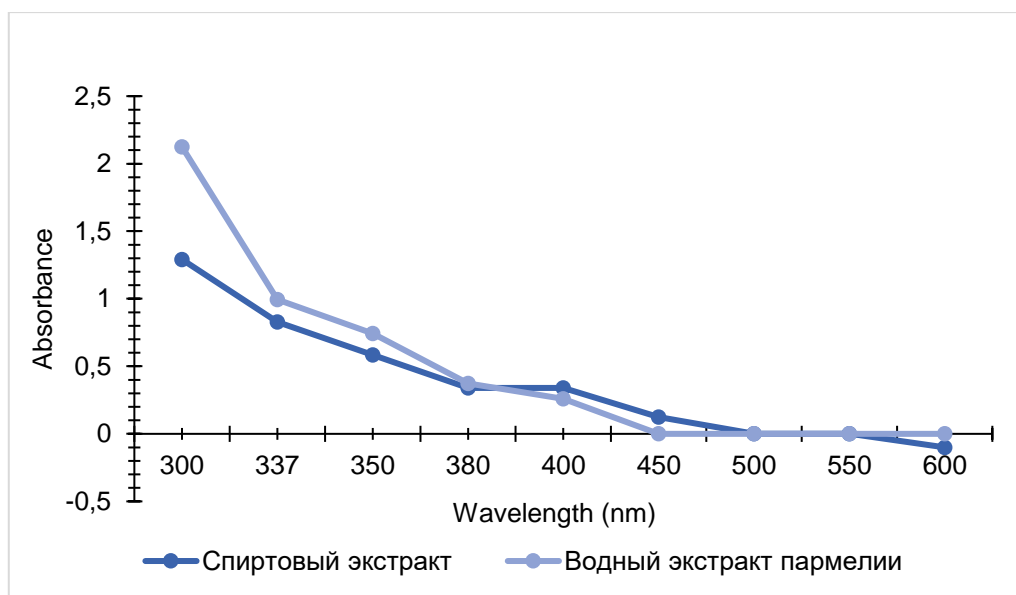


Рисунок 13- Спектрофотометрический анализ разведенного водного экстракта *Parmelia sulcata* 1:2, pH 5,2; и спиртового экстракта 1:19, pH 4,8

Было проведено титрование водного и спиртового экстрактов Пармелии Бороздчатой раствором КОН 0,01 моль/л. Каждый экстракт взяли по 5 мл и отдельно развели в 20 мл дистиллированной воды. Наблюдался скачок pH в двух экстрактах.

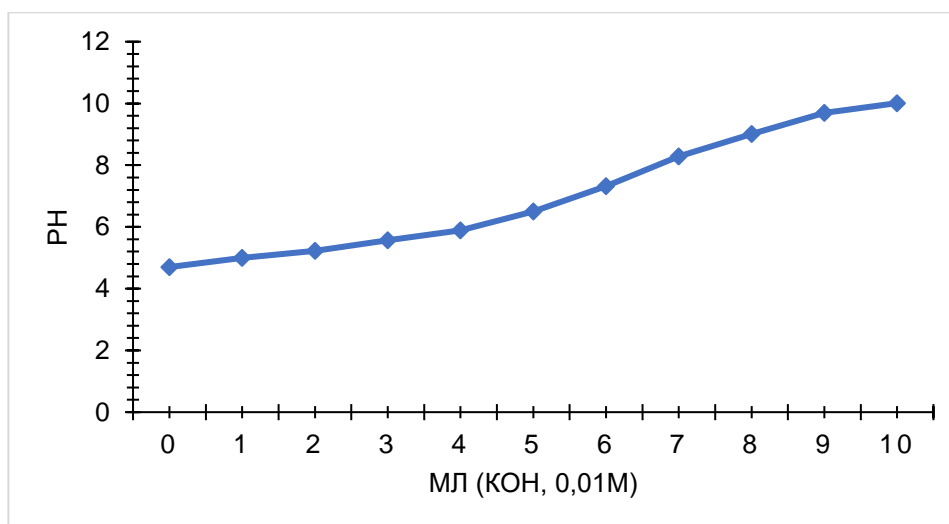


Рисунок 14- Титрование разведенного спиртового экстракта 1:4

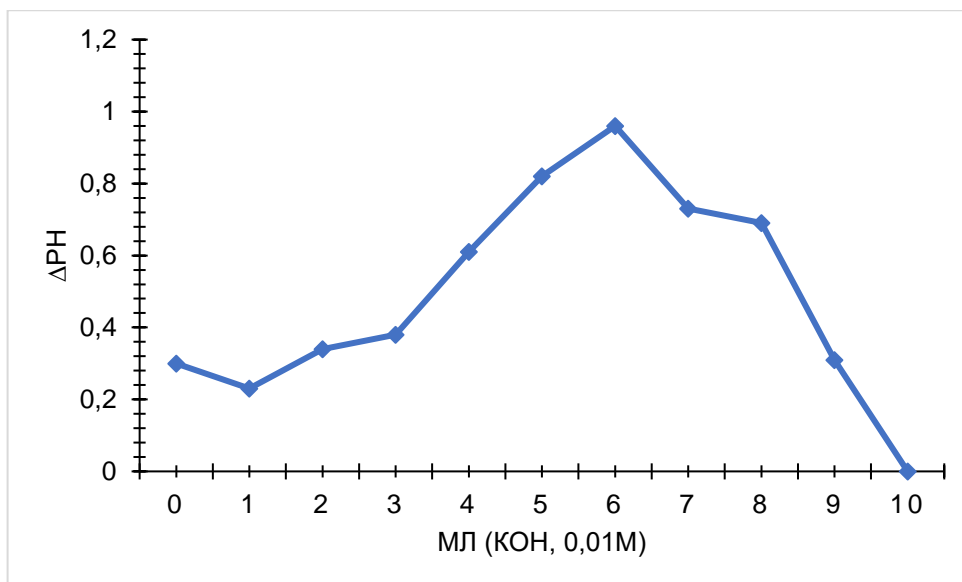


Рисунок 15- Титрование разведенного спиртового экстракта 1:4

Произведен расчет исходя из графиков по рисункам 14 и 15. Точка эквивалентности достигается при добавлении 6,2 мл 0,01 М раствора KOH, материальный баланс для кислот будет:

Объем KOH × Концентрация KOH = Объем экстракта + Вода × Концентрация кислот;

$$0,0062 \text{ л} \times 0,01\text{M}/\text{л} = 0,005 \text{ л} + 0,020 \text{ л} \times \text{Концентрация кислот};$$

$$\text{Концентрация кислот} = 0,00248 \text{ M}/\text{л}.$$

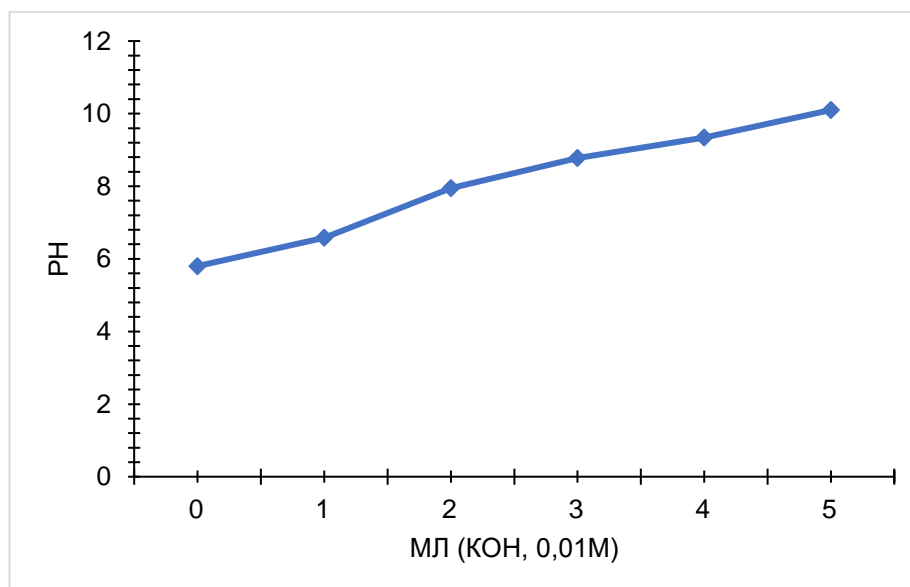


Рисунок 16- Титрование водного экстракта 1:4

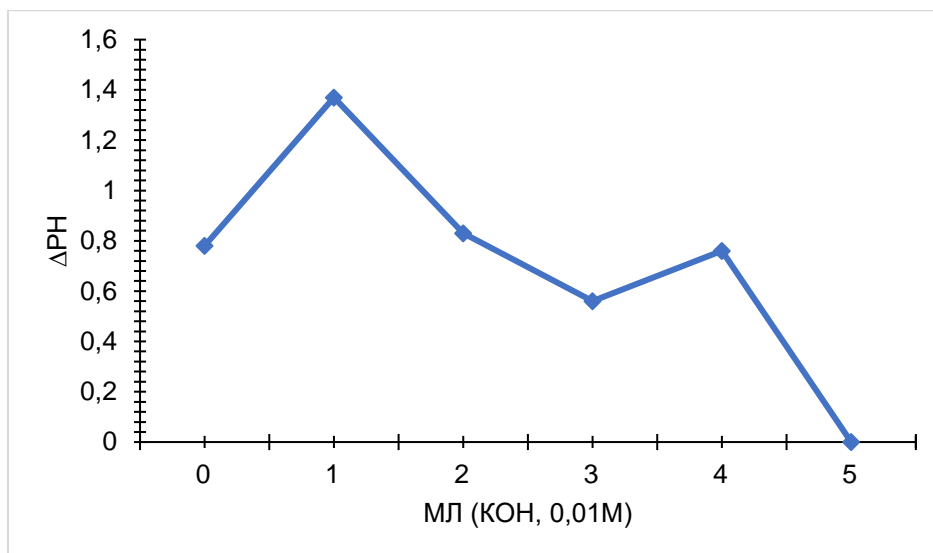


Рисунок 17- Титрование водного экстракта 1:4

Исходя из предоставленных данных по рисункам 16 и 17, можно сделать вывод о концентрации кислот в водном экстракте *Parmelia sulcata*.

Точка эквивалентности достигается при добавлении 1,37 мл 0,01 М раствора КОН, материальный баланс для кислот будет: Объем КОН × Концентрация КОН = Объем экстракта + Вода × Концентрация кислот;

$$0,00137 \text{ л} \times 0,01 \text{ М/л} = 0,005 \text{ л} + 0,020 \text{ л} \times \text{Концентрация кислот};$$

$$\text{Концентрация кислот} = 0,000195 \text{ М/л}.$$

Концентрация кислот имеет важное значение для сорбции на криогелях в медицинских целях по причинам воздействия на химические свойства экстракта, т. к. кислоты могут выступать активными компонентами экстракта, влияющими на его взаимодействие с другими веществами и поверхностью сорбента. Также концентрация кислот может оказывать влияние на способность экстракта адсорбироваться на поверхности криогеля и высвобождаться из него, что критично для эффективного использования криогелей в медицинских приложениях. Кислоты в составе экстракта могут обладать биологической активностью, полезной для медицинских целей, например антибактериальное или противовоспалительное действие.

Знание концентрации кислот в экстракте необходимо для оптимизации сорбционных процессов на криогелях и для медицинского применения экстракта в целом.

### 3.2 Анализ экстракта Пиона Уклоняющегося

При разбавлении экстракта Пиона Уклоняющегося 1:20, в области 300–330 нм значение абсорбции постепенно увеличивается, достигая пика в 350 нм, после чего резко снижается. При разбавлении 1:10 в области 300–330 нм абсорбция увеличивается более резко по сравнению с разбавлением 1:20 (рисунок 18).

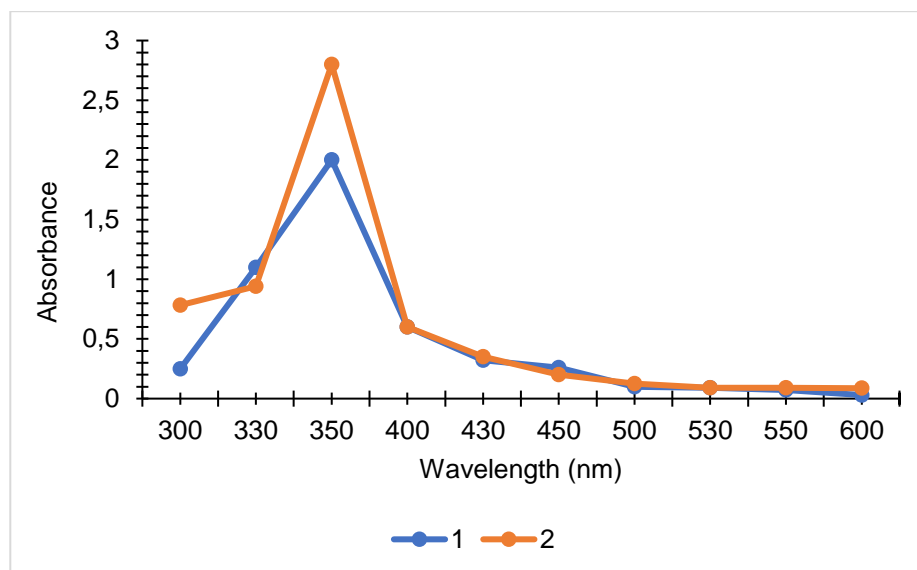


Рисунок 18- Спектрофотометрический анализ разбавленных растворов пиона: 1-разбавление 1:20, рН 5,3; 2-разбавление 1:10 рН 5,8

Для обоих разбавлений (1:20 и 1:10) характерен пик поглощения при длине волны около 350 нм. Более высокое значение абсорбции при разбавлении 1:10 указывает на более высокую концентрацию активных компонентов в растворе. Различия в рН (5,3 для 1:20 и 5,8 для 1:10) не оказывают большого влияния на характер спектра, хотя могут незначительно влиять на интенсивность значения абсорбции.

### 3.3 Образование криогелей в замороженных водных системах

Методика приготовления криогелей на основе альбумина опиралась на исследование по теме криоструктурирования полимерных систем. По статье, альбумин был растворен в рассчитанном объеме воды для получения растворов с конечной концентрацией белка 3, 4 или 5 г/дл, мочевины растворяли в воде в концентрациях от 0,5 до 3,0 моль/л, затем добавлялся объем водного раствора цистеина 0,9 М. Было отмечено, что при концентрации альбумина ниже 3 г/дл выход геля снижался, а при концентрации белка выше 5 г/дл получаемые гели были плотными [48].

Образцы с составом по табл. 7 имели разные результаты. В опытах 1 и 4 наблюдалось лишь образование небольшого геля. Опыты 2 и 3 не были успешно завершены из-за неудачного формирования криогелей. В этих случаях растворы, содержащие мочевины и цистеин (опыт 2) или ацетилцистеин (опыт 3), не привели к образованию стабильных гелевых структур (рисунок 19).



Рисунок 19- Формирование криогелей

Из проведенных экспериментов видно, что состав криогеля имеет значительное влияние на его структуру и устойчивость. Образец 1 с составом по таблице 8, содержащий более высокую концентрацию мочевины, образовал плотный и стабильный гель, в то время как образец 2, содержащий меньшее количество мочевины, не образовал геля и имел более жидкую форму (рисунок 20). Это указывает на важность оптимизации состава криогеля для достижения желаемых свойств и устойчивости его структуры.



Рисунок 20- Формирование повторных криогелей

Учитывая состав образца 1 по таблице 8 был приготовлен раствор криогеля 4 мл. Такой состав раствора криогеля обеспечил формирование криогеля с плотной и устойчивой структурой (рисунок 22). Это указывает на успешное взаимодействие компонентов и их способность к образованию стабильного геля. Такой вывод подтверждает эффективность данного состава для создания устойчивого криогеля, который может быть использован в дальнейших исследованиях.



Рисунок 21- Образец криогеля 1 с составом по таблице 8 до сорбции; А-цельный, Б-разрезанный

Данные опытов подтверждают результаты статьи, по теме криоструктурирования полимерных систем, относительно оптимального диапазона концентрации белка для формирования криогелей на основе альбумина. Обнаружено, что при концентрации альбумина ниже 3 г/дл выход геля снижается, а при концентрации выше 5 г/дл криогели становятся более устойчивыми и плотными. Выявлено, что повышенная концентрация мочевины способствует формированию более плотных и стабильных гелей.

Также в статье отметили, что при таком составе криогели на основе альбумина, образованные путем замораживания-оттаивания, представляли собой белые пористые гели, способные высвободить жидкость при небольшом сжатии и восстанавливать свою первоначальной формы после погружения в воду. Гели в данной статье не растворялись в дистиллированной воде при комнатной температуре [48]. Криогели, сделанные по похожей методике из статьи, обладали такими же свойствами высвобождения небольшой жидкости, имели белый цвет и не растворялись в воде при длительном хранении. Эти данные подтверждают значимость оптимизации состава криогелей на основе альбумина для достижения желаемых свойств и устойчивости их структуры.



Рисунок 22- Оттаявший криогель

Образцы криогелей 2 и 3, с составом по таблице 9, имели плотную и упругую структуру, в то время как образец 1 имел менее устойчивую структуру. Додecilсульфат натрия (SDS,  $\text{NaC}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_4$ ), добавленный в первый



образец криогеля, может влиять на структуру криогеля за счет своих и поверхностно-активных свойств. Возможно, его взаимодействие с другими компонентами или с водой привело к изменению структуры геля после оттаивания.

Образцы криогелей с составами по таблице 10, имели менее устойчивую структуру. Все криогели, содержащие хитозан 4%, имели такой результат по сравнению с образцами без хитозана. Это видно по тому, что после лиофильной сушки их структура становилась более рассыпчатой. Добавки ванилина и карбоната натрия ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) не оказали значительного влияния на структуру криогелей. Все образцы растворялись в дистиллированной воде.

Раствор альбумина, приготовленный в карбонатном буфере с рН 9,2, имеет определенную эффективность в формировании криогелей по составам таблицы 11. Карбонатный буфер с рН 9,2 представляет собой щелочную среду, которая обеспечивает оптимальные условия для растворения альбумина и образования криогеля. Высокий рН может способствовать устойчивости структуры криогеля, так как он может помочь в поддержании стабильности белковых молекул. Образец 1, содержащий только раствор альбумина, цистеин и мочевины, образует криогель с положительным результатом (обозначен "+"). Это может указывать на хорошую структурную устойчивость данного образца. Данный состав уже проверен, учитывая составы других криогелей по таблицам 7 и 8. Образец 2, содержащий те же компоненты, что и образец 1, за исключением уменьшенного количества мочевины, образует криогель с отрицательным результатом (обозначен "-"). Меньшее количество мочевины недостаточно для обеспечения структурной устойчивости криогеля. Образец 3, содержащий дополнительные компоненты (ванилин и хитозан 4%), также образует криогель с положительным результатом. Это может свидетельствовать о том, что добавки ванилина и хитозана могут улучшить структурную устойчивость криогеля.

### **3.4 Кинетика набухания**

Было проведено набухание образцов 1, 2 и 3 (криогели № 1, 2, 3 с составом по таблице 9), 4 и 5 (криогели № 1, 3; состав по таблице 11), 6 (№ 1; состав по таблице 8). Как видно из графика (рисунок 23), значения степени набухания  $\alpha$  у всех образцов меняются с течением времени.

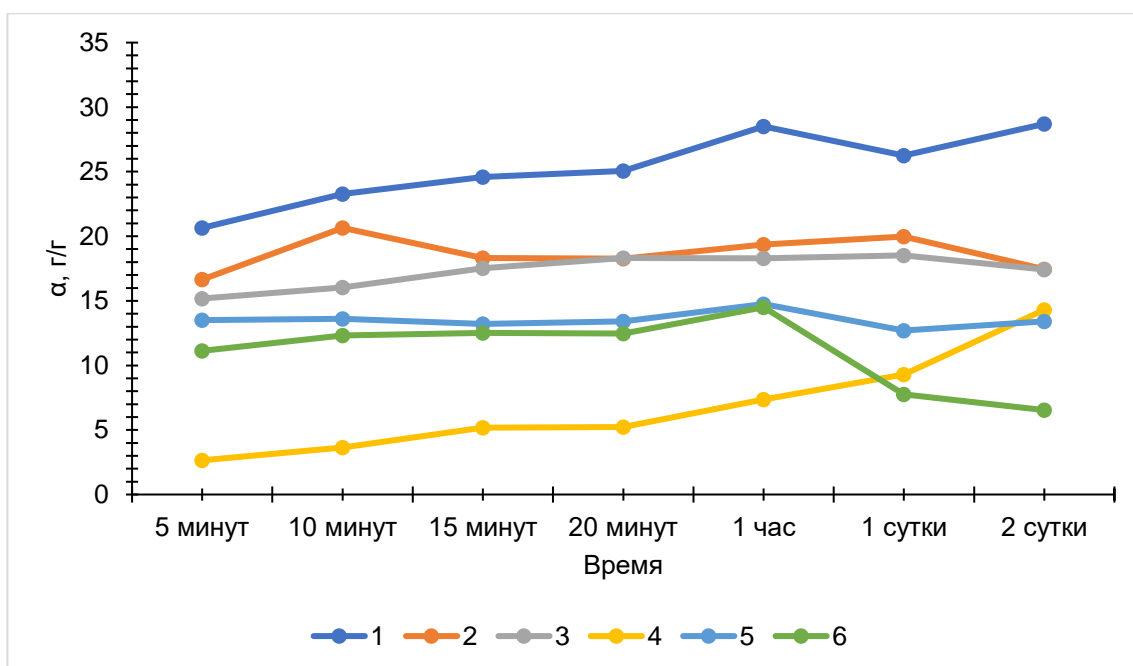


Рисунок 23- Зависимость степени набухания  $\alpha$  образцов криогелей от времени

Все криогели демонстрируют увеличение степени набухания в первые 5-20 минут. После этого некоторые образцы достигают максимума набухания, а затем степень набухания стабилизируется или снижается. Криогель 1 (содержит альбумин и додецилсульфат натрия) демонстрирует наибольшую степень набухания. Это может быть связано с высокой гидрофильностью альбумина и взаимодействием с додецилсульфатом натрия. Криогели 2 и 3 показывают умеренное набухание. Присутствие ванилина в образце 2 может способствовать стабилизации структуры и уменьшению набухания. Образец 4 набухает медленно и достигает максимума через 2 суток. Криогель 5, содержащий ванилин и 4% хитозан, показывает быстрое набухание, но с последующим снижением. Ванилин и хитозан вместе могут влиять на структуру геля, делая его менее стабильным. Образец 6 набухает быстро, но стабилизация происходит быстрее, чем в других образцах.

Образцы криогелей 1, 2 и 6 достигают стабилизации набухания через 1 час. Криогели 3 и 4 продолжают увеличиваться в набухании до 2 суток. Образец криогеля 5 показывает, что набухание достигает пика через час, затем снижается. Состав криогелей существенно влияет на их кинетику набухания. Наибольшую степень набухания демонстрируют криогели с высоким содержанием альбумина и додецилсульфата натрия. Присутствие хитозана приводит к более медленному, но продолжительному процессу набухания. Ванилин и цистеин в разных сочетаниях также существенно влияют на степень и скорость набухания криогелей.

### 3.5 Морфологическая характеристика криогелей

Была изучена морфология образцов криогелей. На рисунке 24 изображены СЭМ снимки образцов криогелей с различными составами.

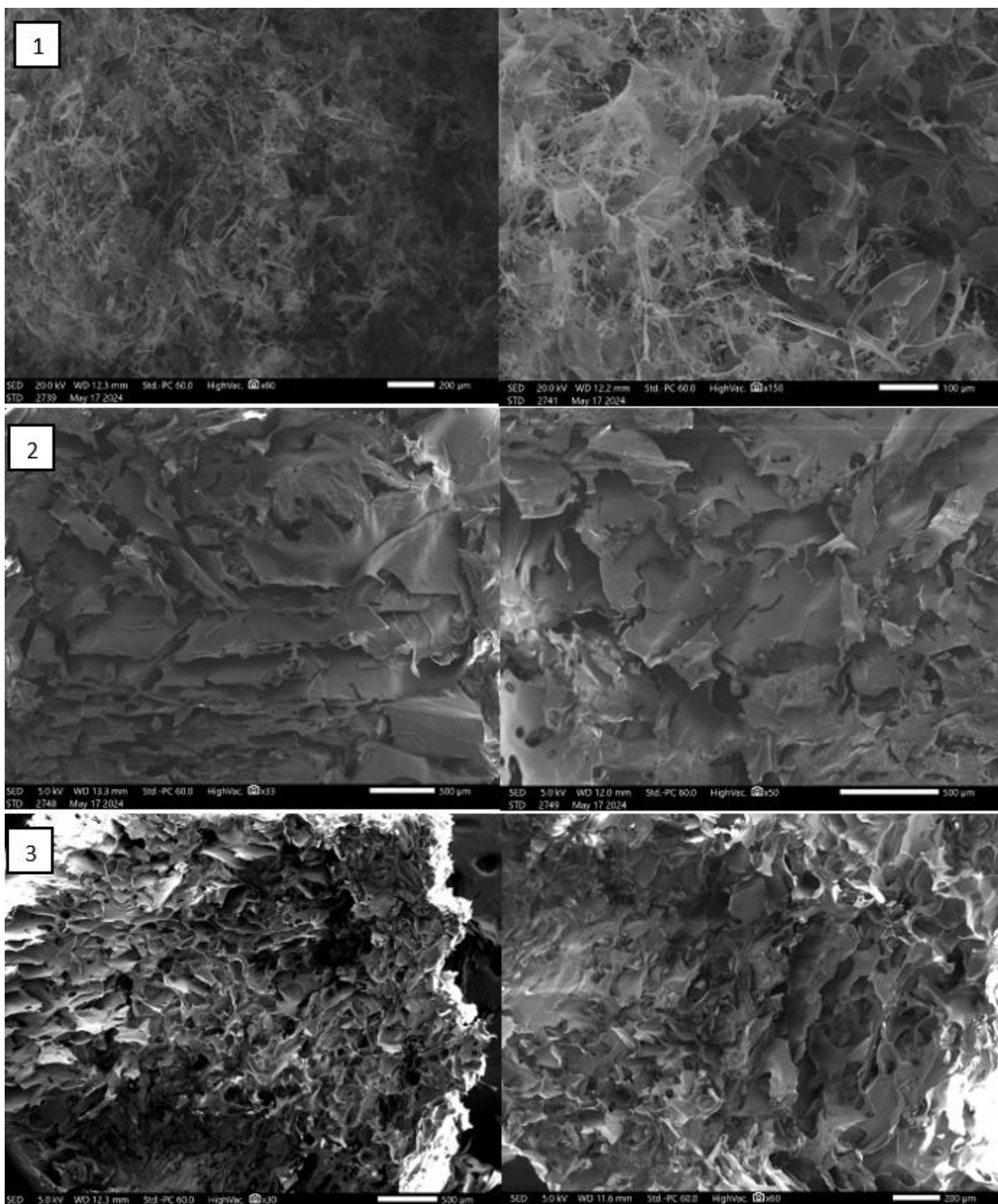


Рисунок 24- СЭМ-снимки образцов криогелей: 1- 1 образец (№3 состав по таблице 11); 2- 2 образец (№2 состав по таблице 9); 3- 3 образец (№3 состав по таблице 9)

СЭМ снимок 1 образца криогеля показывает хорошо выраженную пористую структуру. Видны мелкие поры и волокнистая структура, что указывает на высокую пористость. Хитозан, в составе образца, способствует образованию разветвленной и сложной пористой сети. СЭМ изображение 2 криогеля показывает структуру с более крупными порами и меньшей плотностью пор по сравнению с первым образцом. Хотя пористость присутствует, она менее выражена. 3 образец показывает высокую пористость, но поры выглядят менее крупными. Это указывает на то, что даже без ванилина и хитозана структура остается пористой, возможно из-за взаимодействия компонентов альбумина, мочевины и цистеина.

Было рассчитано среднее значение диаметров пор. Значения средних размеров пор образцов криогелей указаны в таблице 12.

Таблица 12- Значения средних размеров пор образцов

Образец	Средний размер пор криогелей, мкм
1	10,86
2	6,29
3	2,95

### 3.6 Процесс сорбции криогелей

Наблюдается снижение значений абсорбции при увеличении времени воздействия сорбции (от 10 минут до 6 суток) для всех измеренных длин волн. Это может указывать на эффективность процесса сорбции с увеличением времени контакта материала с экстрактом пармелии (рисунок 25).

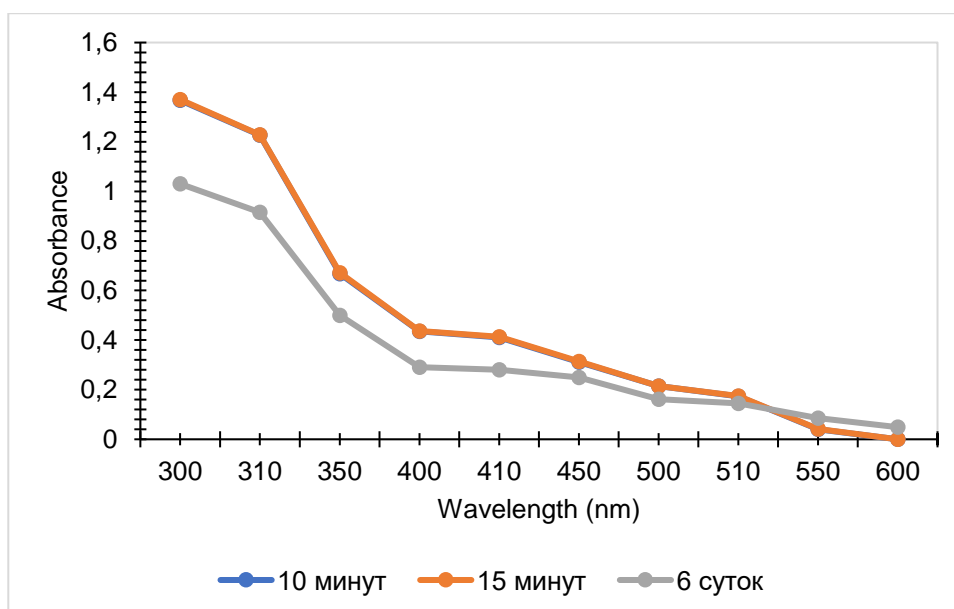


Рисунок 25- УФ-видимые спектры водного раствора экстракта пармелии 1:1 с криогелем (состав: albumin, urea, Cys)

После первых 15 минут сорбции наблюдается более медленное снижение интенсивности поглощения, что может указывать на достижение более стабильного состояния процесса сорбции или на насыщение активных участков криогеля.

На 6 сутки раствор пармелии с соотношением 1:1 с начальным рН 5,3 из интенсивно-желтого цвета стал светло-желтым, а поверхность криогеля покрылась оранжевым слоем, конечный рН 6,11 (рисунок 26). По мере времени происходит окисление компонентов раствора пармелии, что может приводить к изменению их химических свойств и, как следствие, изменению цвета раствора. Появление оранжевого слоя на поверхности криогеля может быть следствием окисления определенных компонентов раствора, возможно, антиоксидантов или пигментов. Исходя из изменения цвета раствора пармелии и появления оранжевого слоя на поверхности криогеля, можно сделать вывод о успешном прохождении процесса сорбции. Возникновение новых цветовых оттенков и образование слоя на поверхности геля свидетельствуют о взаимодействии между компонентами раствора и материалом криогеля. Повышение рН от начального значения 5,3 до конечного 6,11 также может свидетельствовать о взаимодействии между компонентами раствора и криогелем. Такие изменения могут указывать на эффективное удержание компонентов раствора криогелем, что важно для дальнейшего исследования его потенциальных свойств и применения.

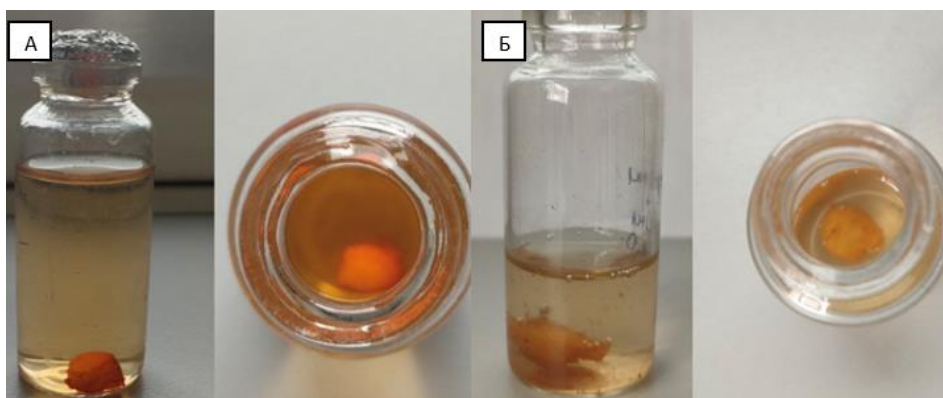


Рисунок 26- Процесс сорбции на криогелях: А- с разбавленным водным раствором пармелии 1:1; Б- с разбавленным упаренным экстрактом пармелии

Из анализа данных видно, что поглощение экстракта Пармелии на криогеле зависит от длины волны излучения. Например, при длине волны 340 нм наблюдается более высокое поглощение по сравнению с другими длинами волн (рисунок 27). Наблюдается изменение степени поглощения с течением времени. В первые 20 минут сорбции происходит увеличение поглощения, после чего оно стабилизируется на протяжении 4 суток. Это может указывать на насыщение активных участков криогеля экстрактом в течение первых минут, а затем продолжение сорбции за счет более медленных процессов.

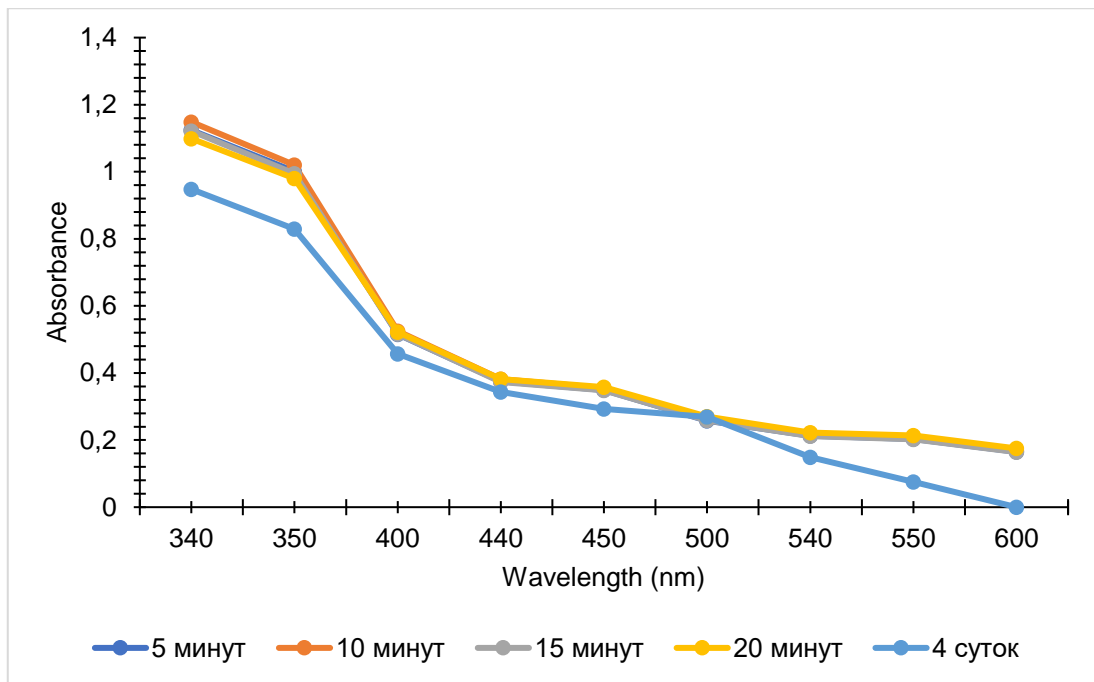


Рисунок 27- УФ-видимые спектры упаренного раствора экстракта пармелии с криогелем (состав: albumin, urea, Cys, vanillin)

Начальный рН раствора 5,2 изменяется в течение 4 суток до 7,76, что может свидетельствовать о взаимодействии компонентов экстракта с компонентами криогеля, изменяющих рН среды.

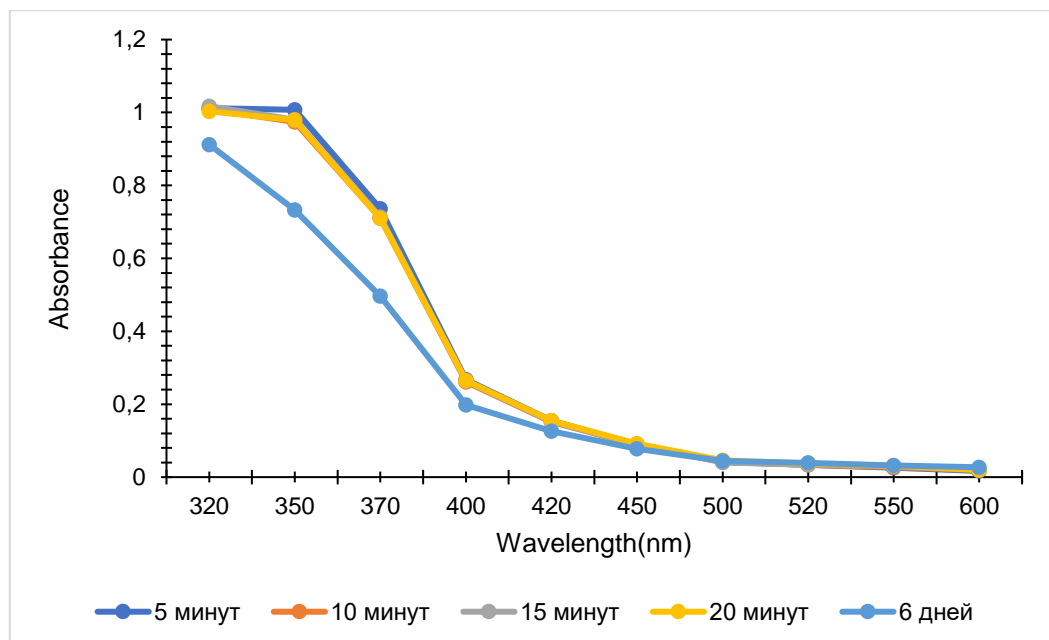


Рисунок 28 - УФ-видимые спектры водного раствора экстракта пиона 1:20 с криогелем (состав: albumin, urea, Cys)



Рисунок 29- Процесс сорбции на криогеле в разбавленном экстракте пиона 1:20

Криогель (№1 с составом по таблице 11) демонстрирует высокую сорбционную активность при длинах волн 320 нм и 350 нм (рисунок 28). Степень поглощения резко падает при длинах волн выше 350 нм, что указывает на ограничение сорбционных свойств криогеля в этом диапазоне. Сорбционные свойства криогеля стабилизируются после 20 минут взаимодействия, и значительные изменения наблюдаются только в первые 20 минут. Изменение рН с 5,3 до 5,7 может указывать на изменения во взаимодействиях между криогелем и компонентами раствора, как отмечалось ранее в других опытах. Присутствие мочевины может влиять на пористость и гидратацию криогеля, изменяя его сорбционную способность. Цистеин может восстанавливать дисульфидные связи в альбумине, изменяя его структуру и увеличивая его способность сорбироваться на криогеле. Как восстановитель, цистеин может влиять на соединения в экстракте пиона, уменьшая интенсивность цвета и делая раствор светлее. Посветление раствора с желтого до светло-желтого цвета указывает на то, что частицы или молекулы, придающие раствору цвет, были сорбированы криогелем. Желтоватый цвет на поверхности криогеля указывает на сорбцию тех компонентов, которые изначально присутствовали в растворе и придавали ему желтый цвет.

Данные по спектрофотометрии процесса сорбции на криогеле, №1 с составом по таблице 11, из раствора экстракта пиона 1:3 показал, что при длинах волн от 320 до 600 нм показывают незначительные изменения степени поглощения в течение времени от 5 минут до 2 дней (рисунок 30). При длине волны 320 нм степень поглощения была самой наибольшей (0,934). рН раствора в начале сорбции составлял 5,2 и не изменялся на протяжении всего опыта. Цвет раствора не посветлел, и поверхность криогеля не изменилась в цвете, что свидетельствует о слабой сорбции. Результаты процесса сорбции показывают, что криогель в данном составе не обладает высокой сорбционной способностью к компонентам экстракта пиона.

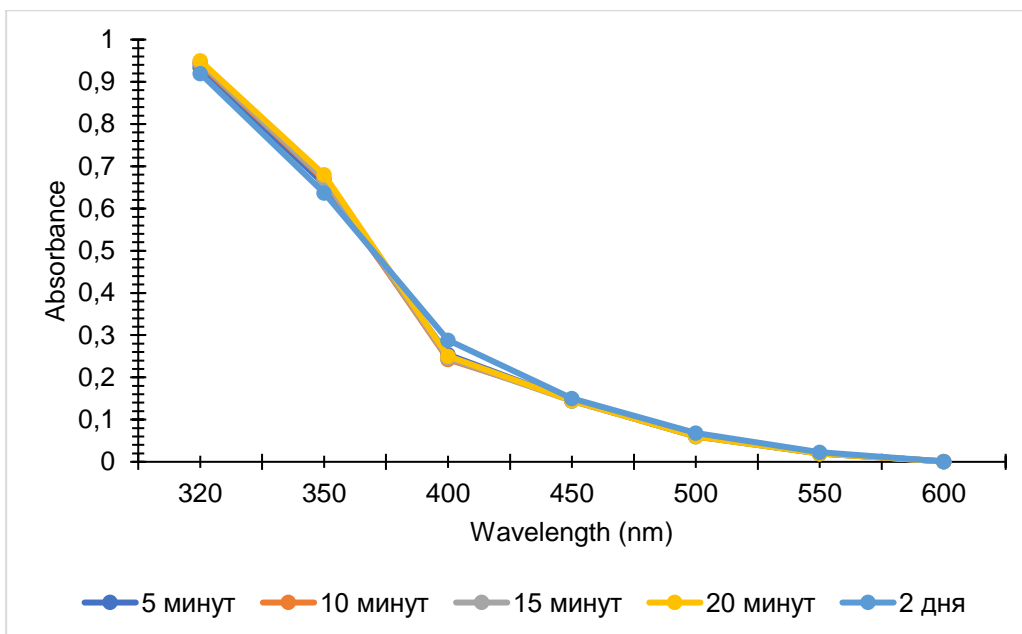


Рисунок 30- УФ-видимые спектры водного раствора экстракта пиона 1:3 с криогелем (состав: albumin, urea, Cys, vanillin, chitosan 4%)

Далее из раствора пармелии 1:3 и образца криогеля №2 с составом по таблице 9, был проведен процесс сорбции (рисунок 31). Данные спектрофотометрии показывают, что сорбция на криогеле не прошла успешно. Изменения степени поглощения небольшие, чтобы свидетельствовать о значительном связывании компонентов экстракта пиона. Криогель в данном составе не обладает сорбционной способностью к компонентам экстракта пиона при данных условиях опыта.

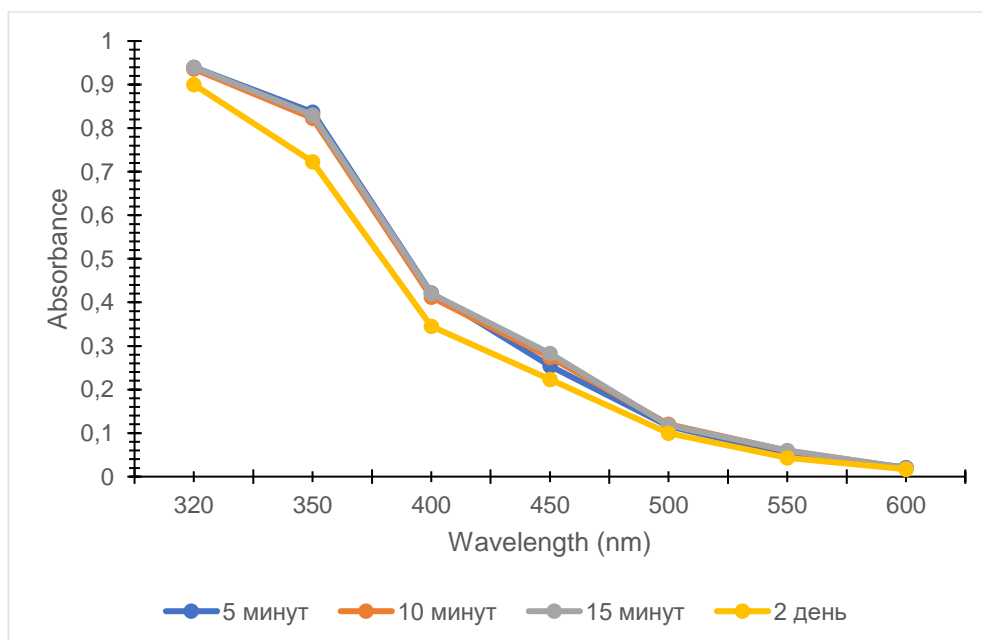


Рисунок 31- УФ-видимые спектры водного раствора экстракта пиона 1:3 с криогелем (состав: albumin, urea, Cys, vanillin)



### 3.7 Результаты определения антимикробной активности криогелей

По результатам опыта, в котором использовались криогели (№2 с составом по таблице 9) с сорбции на растворе пармелии, посев на агаризованную питательную среду с *E. coli* показал рост культуры. Это свидетельствует о том, что криогели не проявили антимикробной активности против *Escherichia coli* (рисунок 32). Данный состав криогелей не эффективен для подавления роста микроорганизмов *E. coli*.

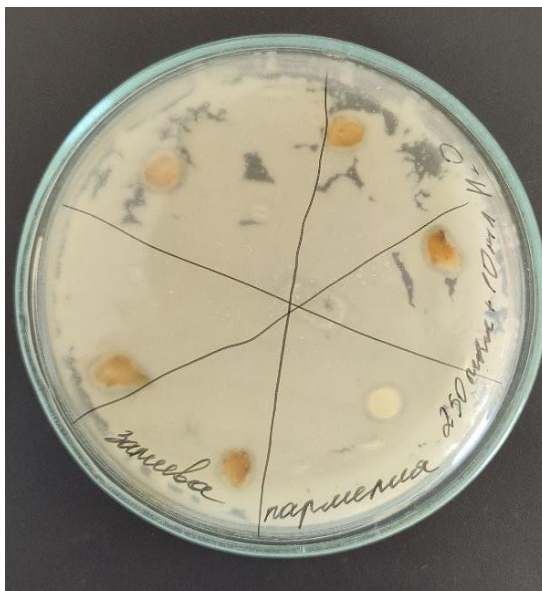


Рисунок 32- Антимикробная активность образца криогеля

По результатам эксперимента с использованием криогелей, прошедших сорбцию на растворе пиона, с составом №1 по таблице 11, посев на питательную среду с *E. coli* показал рост культуры (рисунок 33). Криогели аналогично не проявили антимикробной активности и данный состав не эффективен для подавления роста *E. coli*.



Рис. 33. Антимикробная активность образца криогеля

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе выполнения дипломной работы были оптимизированы составы криогелей. Основными компонентами большинства образцов криогелей являлись альбумин, мочеви́на, цистеин, а также ванилин и 4% хитозан в различных концентрациях. Были изучены их морфологические характеристики, где рассчитали средний размер пор образцов, а также изучена кинетика набухания криогелей с успешными составами. Полученные данные позволяют утверждать, что разработанные криогели обладают необходимыми характеристиками для использования в медицинских целях.

Был проведен тщательный подбор сырья для получения экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося с высокой биологической активностью. Кроме того, были подобраны сырье и материалы для проведения метода экстракции для получения экстрактов Пармелии Бороздчатой. Использование качественных сырьевых материалов позволило получить экстракты, обладающие выраженными полезными свойствами.

Проведенные исследования подтвердили адсорбционную активность криогелей с успешными составами с использованием экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося. Это свидетельствует о их способности удерживать и высвобождать биологически активные вещества, что делает их эффективными для использования в качестве носителей для доставки активных ингредиентов.

Исследования показали, что образцы криогелей не проявили антимикробной активности против *Escherichia coli*. Рост колоний *E. coli* на агаризованной питательной среде указывает на отсутствие антимикробного эффекта данных криогелей.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Накарякова Н.И., Смирнова М.М., Яборова О.В., Олешко О.А. Сравнительное изучение пиона уклоняющегося и пиона садового //Фундаментальные исследования. – 2014. – №. 11-2. – С. 372-376. УДК 615.32:615.072
2. Куппер А. Е. и др. Получение каллусной культуры *Paeonia anomala* L //Холодильная техника и биотехнологии. – 2019. – С. 57-61. УДК: 581.143
3. Кубентаев С. А. и др. Эколого-фитоценотическая приуроченность и сезонный ритм развития *Paeonia anomala* L. в Восточном Казахстане //Вестник Карагандинского университета. Серия: Биология. Медицина. География. – 2021. – Т. 103. – №. 3. – С. 80-86. DOI 10.31489/2021BMG3/80-86
4. Zhang G. et al. The complete chloroplast genome of *Paeonia anomala* subsp. *veitchii* //Mitochondrial DNA Part B. – 2016. – Т. 1. – №. 1. – С. 191-192. DOI: 10.1080/23802359.2015.1137838
5. Li P. et al. Genus *Paeonia*: A comprehensive review on traditional uses, phytochemistry, pharmacological activities, clinical application, and toxicology //Journal of Ethnopharmacology. – 2021. – Т. 269. – С. 113708. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113708>
6. Enkhtuya E. et al. Antioxidative constituents in the leaves of *Paeonia anomala* grown in Mongolia //Food Science and Technology Research. – 2017. – Т. 23. – №. 1. – С. 63-70. URL: <https://doi.org/10.3136/fstr.23.63>
7. Oidovsambuu S. et al. Protective effect of *Paeonia anomala* extracts and constituents against tert-butylhydroperoxide-induced oxidative stress in HepG2 cells //Planta Medica. – 2013. – Т. 29. – №. 02. – С. 116-122. DOI: 10.1055/s-0032-1328062
8. Kim M. et al. Gnetin H isolated from *Paeonia anomala* inhibits FcεRI-mediated mast cell signaling and degranulation //Journal of ethnopharmacology. – 2014. – Т. 154. – №. 3. – С. 798-806. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.005>
9. Kalendar O. V. et al. Seasonal Development of *Paeonia obovata* and *Paeonia oreogeton* and Their Contents of Biologically Active and Reserve Substances in the Forest-Steppe Zone of Western Siberia //Horticulturae. – 2023. – Т. 9. – №. 1. – С. 102. URL: <https://www.mdpi.com/2311-7524/9/1/102>
10. Sarkytbayeva A. K. et al. *Paeonia anomala* (Paeoniaceae) component composition and antioxidant, antiradical and cytotoxic activity. DOI 10.31489/2023BMG1/167-174
11. Самойлов Ю. М. Эколого-биологические особенности Пиона Уклоняющегося (*Paeonia anomala* L.) Ивановской популяции (Западный Алтай) //Ботанические исследования Сибири и Казахстана. – 2006. – №. 12. – С. 100-105. УДК: 582.4/9: 155.3
12. Oidovsambuu S. et al. A fruit extract of *Paeonia anomala* attenuates chronic alcohol-induced liver damage in rats //Natural Product Sciences. – 2016. – Т. 22. – №. 4. – С. 231-237. URL: <https://doi.org/10.20307/nps.2016.22.4.231>

13. Романова Р. С. и др. Антигипоксические свойства сухого экстракта *раeonia anomala* //Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2014. – №. 12-1. – С. 27-29. УДК 615.322
14. del Carmen Molina M. et al. *Parmelia sulcata* (Ascomycota: Parmeliaceae), a sympatric monophyletic species complex //The Lichenologist. – 2011. – Т. 43. – №. 6. – С. 585-601. DOI:10.1017/S0024282911000521
15. Зуйкина Е. В., Новосел Е. Н., Зуйкина Е. В. Фармакогностическое исследование лекарственного растительного сырья Пармелии бороздчатой. – 2016
16. Сергалиева М. У. и др. Количественное определение суммы флавоноидов в траве пармелии блуждающей //Фундаментальная и прикладная наука: новые вызовы и прорывы. – 2020. – С. 285-288. УДК: 615.322
17. González-Burgos E., Fernández-Moriano C., Gómez-Serranillos M. P. Current knowledge on *Parmelia* genus: Ecological interest, phytochemistry, biological activities and therapeutic potential //Phytochemistry. – 2019. – Т. 165. – С. 112051. URL: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112051>
18. Manojlović N. T. et al. Determination of chemical composition and antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of lichens *Parmelia conspersa* and *Parmelia perlata* //Journal of Food Measurement and Characterization. – 2021. – Т. 15. – С. 686-696. URL: <https://doi.org/10.1007/s11694-020-00672-1>
19. Александрова Д. А. и др. Исследование состава и свойств крахмал содержащих продуктов мхов и лишайников Ханты-Мансийского автономного округа-югры //Проблемы рационального природопользования и история геологического поиска в Западной Сибири. – 2020. – С. 49-50.
20. Kyslychenko O. A., Protska V. V., Zhuravel I. O. HPLC determination of phenolic compounds content in *Parmelia sulcata* and *Parmelia vagans* thalli //Pharmacia. – 2019. – Т. 66. – №. 4. – С. 161-164. DOI 10.3897/pharmacia.66.e35194
21. Сергалиева М. У., Романова А. Н. Определение содержания дубильных веществ в Пармелии Блуждающей //Модернизация научной инфраструктуры и цифровизация образования. – 2021. – С. 526-529. УДК: 615.322
22. Сергалиева М. У., Цибизова А. А. Количественное изучение гидроксикоричных кислот в Пармелии Блуждающей //Высокие технологии и инновации в науке. – 2020. – С. 245-247. УДК 615.322
23. Сергалиева М. У., Киселева А. А. Количественное определение аскорбиновой кислоты в *Parmelia vagans* //Заметки ученого. – 2021. – №. 7-1. – С. 167-169. УДК: 615.322
24. Сергалиева М. У., Самотруев А. В. Количественное определение аминокислот в *Parmelia vagans* //Научные исследования, разработки и практические внедрения. – 2022. – С. 106-108. УДК: 615.322
25. Закутнов О. И., Закутнова В. И. Фиточай " Пармелин". – 2009.
26. Kosanić M. M., Ranković B. R., Stanojković T. P. Antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of three *Parmelia* species //Journal of the

Science of Food and Agriculture. – 2012. – Т. 92. – №. 9. – С. 1909-1916. URL: <https://doi.org/10.1002/jsfa.5559>

27. Бадмаева С. Е., Намысов Б. С., Эдлеева Г. М. Противовоспалительные свойства лишайника пармелии на ацетатной модели язвообразования //Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медицине. – 2020. – С. 14-15.

28. Fernández-Moriano C. et al. Evaluation of the antioxidant capacities and cytotoxic effects of ten parmeliaceae lichen species //Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2016. – Т. 2016.

29. Сафронов А. П. и др. Термодинамическая совместимость полиакриламида с агарозой. Учет влияния жесткости цепи полисахарида //Высокомолекулярные соединения. Серия А. – 2022. – Т. 64. – №. 1. – С. 61-71.

30. Но Т. С. et al. Hydrogels: Properties and applications in biomedicine //Molecules. – 2022. – Т. 27. – №. 9. – С. 2902. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27092902>

31. Юсова А. А., Гусев И. В., Липатова И. М. Свойства гидрогелей на основе смесей альгината натрия с другими полисахаридами природного происхождения //Химия растительного сырья. – 2014. – №. 4. – С. 59-66. DOI: 10.14258/jcprm.201404380

32. Bashir S. et al. Fundamental concepts of hydrogels: Synthesis, properties, and their applications //Polymers. – 2020. – Т. 12. – №. 11. – С. 2702. URL: <https://doi.org/10.3390/polym12112702>

33. Chamkouri H. et al. A review of hydrogels, their properties and applications in medicine //Am. J. Biomed. Sci. Res. – 2021. – Т. 11. – №. 6. – С. 485-493. DOI: 10.34297/AJBSR.2021.11.001682.

34. Hr R. et al. Thermoreversible gel of green tea extract: Formulation and evaluation for the management of periodontitis //Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2022. – Т. 76. – С. 103765. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103765>

35. Varma A. et al. Immobilization of transgenic plant cells towards bioprinting for production of a recombinant biodefense agent //Biotechnology Journal. – 2021. – Т. 16. – №. 10. – С. 2100133. URL: <https://doi.org/10.1002/biot.202100133>

36. Bialik-Wąs K. et al. Alginate/PVA-based hydrogel matrices with Echinacea purpurea extract as a new approach to dermal wound healing //International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. – 2021. – Т. 70. – №. 3. – С. 195-206. URL: <https://doi.org/10.1080/00914037.2019.1706510>

37. Neagu A. L. et al. Synergistic Sustained Drug-Release System Based on Immobilized Rhamnus frangula L. Phytoextract into Layered Double Hydroxide Covered by Biocompatible Hydrogel //Pharmaceutics. – 2023. – Т. 15. – №. 7. – С. 1888. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071888>

38. Da Fonseca A. M. et al. Enzymatic biocatalyst using enzymes from Pineapple (Ananas comosus) peel immobilized in hydrogel beads //Rev Eletrônica Gest Edu Tecnol Ambient. – 2019. – Т. 23. – С. 32.

39. Razavi M., Qiao Y., Thakor A. S. Three-dimensional cryogels for biomedical applications //Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2019. – Т. 107. – №. 12. – С. 2736-2755. URL: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36777>
40. Bakhshpour M. et al. Biomedical applications of polymeric cryogels //Applied Sciences. – 2019. – Т. 9. – №. 3. – С. 553. URL: <https://doi.org/10.3390/app9030553>
41. Косыгина А. Н., Искусство Т. Д., Ульябаева Г. Р. Получение и свойства криогелей поливинилового спирта, содержащих хитозан.
42. Савина Ю. В. и др. Физико-химические свойства криогелей поливинилового спирта, сформированных с добавками гидроксипролина //Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37. – №. 3 (265). – С. 36-38.
43. Абрамова Е. О., Колосова О. Ю., Лозинский В. И. Особенности влияния добавок аргинина и аргинина гидрохлорида на свойства образующихся криогелей поливинилового спирта //Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37. – №. 3 (265). – С. 20-22.
44. Шерстнев В. В., Романенко М. С. Криогели, синтезируемые на основе альбумина: свойства, применение //Мечниковские чтения-2022. – 2022. – С. 84-85.
45. Bağda E., Erşan M., Bağda E. Investigation of adsorptive removal of tetracycline with sponge like, Rosa canina gall extract modified, polyacrylamide cryogels //Journal of Environmental Chemical Engineering. – 2013. – Т. 1. – №. 4. – С. 1079-1084.
46. Zeinalpour S., Tabatabaei Z. G., Farahpour M. R. Topical Cryogel Application of Carboxymethylcellulose/Silane-Modified Hyaluronic Acid Containing Trachyspermum copticum Nanoemulsions for the Treatment of Infected Wounds //ChemistrySelect. – 2023. – Т. 8. – №. 35. – С. e202301950. URL: <https://doi.org/10.1002/slct.202301950>
47. Raschip I. E., Fifere N., Dinu M. V. A comparative analysis on the effect of variety of grape pomace extracts on the ice-templated 3D cryogel features //Gels. – 2021. – Т. 7. – №. 3. – С. 76. URL: <https://doi.org/10.3390/gels7030076>
48. Rodionov I. A. et al. Cryostructuring of polymer systems. Proteinaceous wide-pore cryogels generated by the action of denaturant/reductant mixtures on bovine serum albumin in moderately frozen aqueous media //Soft Matter. – 2015. – Т. 11. – №. 24. – С. 4921-4931.

**ОТЗЫВ**

**НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ**

На дипломную работу

(наименование вида работы)

Залиева Анель Рустемовна

(Ф.И.О. обучающегося)

6B05101- Химическая и биохимическая инженерия

(шифр и наименование ОП)

Тема: «Разработка технологии изготовления изделий медицинского назначения с экстрактом Пармелии и Пиона Уклоняющегося».

В дипломной работе Залиевой А. Р. рассматривается разработка и оптимизация технологии изготовления медицинских изделий с использованием экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося. В работе представлена методика получения экстрактов растений, проведение синтеза и проверка адсорбционной и антимикробной активности образцов криогелей. В данной работе имеются результаты по концентрации кислот исследуемых экстрактов, морфологическим характеристикам и степени набухания криогелей разных составов из альбумина.

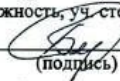
Залиева А. Р. показала высокий уровень теоретической подготовки, а также способность аккуратно проводить экспериментальные исследования. Дипломная работа содержит множество корректно составленных графиков, рисунков и расчетов. Была исследована антимикробная активность полученных матриц.

Работа осуществлена в полном объеме, поставленные цели и задачи выполнены и заслуживает оценки – 97 баллов «А». Залиева А. Р. рекомендуется к присвоению квалификации бакалавра по специальности 6B05101 «Химическая и биохимическая инженерия».

**Научный руководитель**

доктор PhD, ассоциированный профессор

(должность, уч. степень, звание)

 Берилло Д.А.

(подпись)

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный  
исследовательский технический университет имени К. И. Сатпаева»

**РЕЦЕНЗИЯ**  
на дипломную работу

Залиева Анель Рустемовна

6B05101 «Химическая и биохимическая инженерия»

На тему: Разработка технологии изготовления изделий медицинского назначения с экстрактом Пармелии и Пиона Уклоняющегося.

Структура дипломной работы включает в себя: введение, три раздела, заключение, список использованной литературы, а также 33 рисунка и 12 таблиц.

**ЗАМЕЧАНИЯ К РАБОТЕ**

В дипломной работе Залиевой А. Р. рассматривается разработка и оптимизация технологии изготовления медицинских изделий с использованием экстрактов Пармелии и Пиона Уклоняющегося. В экспериментальной части работы подробно описана методика получения экстрактов растений, проведение синтеза криогелей, а также адсорбционной и антимикробной активности образцов. Особое внимание уделено составам каждого образца криогелей. Изучены кинетики адсорбции экстрактов на биосовместимые матрицы на белковой основе.

В работе представлены результаты по концентрации кислот исследуемых экстрактов, морфологическим характеристикам и степени набухания криогелей разных составов из альбумина.

Однако, имеются некоторые недоработки, которые необходимо отметить. В работе использовано ограниченное количество штаммов микроорганизмов для тестирования антимикробной активности. Расширение списка тестируемых бактерий могло бы дать более полную картину эффективности криогелей, прошедших сорбцию на растворах Пармелии и Пиона Уклоняющегося. Однако, это незначительное замечание несколько не уменьшает вклад автора и заслуживает высокой оценки 97 баллов.

**Оценка работы**

Дипломная работа представлена завершенной и может быть оценена по рейтинговой системе- 97 баллов «А». Залиева А. Р. рекомендуется к присвоению квалификации бакалавра по специальности 6B05101 «Химическая и биохимическая инженерия».

Рецензент  
Профессор, д.б.н.  
Кафедра биотехнологии, факультет  
биологии и биотехнологии, КазНУ им. аль-Фараби  
Иванченко А. Т.  
(подпись)  
2024 г.







## Метаданные

Название

**Разработка технологии изготовления изделий медицинского назначения с экстрактом Пармелии и Пиона Уклоняющегося**

Автор

Залиева Анель Рустемовна

Научный руководитель / Эксперт

Дмитрий Берилло

Подразделение

ИГИНГД

## Тревога

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

Замена букв		2
Интервалы		0
Микропробелы		0
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		0

## Объем найденных подоби

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках... Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



КП1

25

Длина фраз для коэффициента подобия 2



КП2

9423

Количество слов



KЦ

72579

Количество символов

## Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

### 10 самых длинных фраз

Цвет текста

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	<a href="http://journal.asu.ru/cw/article/download/11523/10465">http://journal.asu.ru/cw/article/download/11523/10465</a>	7	0.07 %

### из базы данных RefBooks (0.00 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---


### из домашней базы данных (0.00 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

### из программы обмена базами данных (0.00 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
<b>из интернета (0.07 %)</b>		
ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
1	<a href="http://journal.asu.ru/cw/article/download/11523/10465">http://journal.asu.ru/cw/article/download/11523/10465</a>	7 (1) 0.07 %

**Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)**

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	СОДЕРЖАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	------------	---