

FTAXP: 31.25.19

Б.С. Гайсина*, Л.К. Оразжанова, А.Н. Сабитова, Б.Б. Баяхметова, Ж.Ш. Шәріпхан
 Семей қаласының Шәкәрім атындағы университеті,
 071412, Қазақстан Республикасы, Семей қ., Глинки к-сі, 20 А
 *e-mail: balzhan-1982@mail.ru

БИОҮЙЛЕСІМДІ КРИОГЕЛЬДЕР СИНТЕЗІ ЖӘНЕ ҚОЛДАНЫЛУ АЙМАҒЫ

Аңдатпа: *Биоүйлесімді криогельдер функционалды материалдарды алу үшін өте перспективтілігі жоғары заттар болып табылады. Макрокеуекті құрылым криогельдерді медицина, катализ және биотехнологияның кейбір салаларында маңызды материалдар ретінде қолдану аясы зор болып келеді. Бұл шолуда авторлар биополимерлерге негізделген криогельдерді, биополимерлердің интерполиэлектролиттік комплекстерін және олардың негізінде композиттік криогельдерді алу әдістеріне назар аударды. Алдымен криогельдердің қасиеттері және биополимерлерге негізделген криогельдерді алу әдістері туралы қысқаша теориялық ақпарат қарастырылады. Шолудың екінші бөлімінде биополимер комплекстері мен композиттік криогельдер негізінде криогель өндірісіндегі соңғы жетістіктер жинақталған. Криогель синтезінің ерекшеліктері және криогель материалдарының қажетті соңғы қасиеттеріне әсер ететін факторлар қарастырылады. Шолудың үшінші бөлігінде биоүйлесімді криогельдерді қолдану биотехнология, катализ және медицинада қарастырылатын типтегі, мұнай және газ кен орындарында криогельдерді қолдану салалары зерттелген. Биотехнологияда криогель материалдары молекулалар мен биологиялық жасушаларды иммобилизациялау үшін, жасушалардың өсуіне негізі ретінде және жасушаларды бөлуге арналған хроматографиялық материалдар ретінде қолданылады. Катализде криогель материалдары металл нанобөлшектері мен ферменттерді иммобилизациялау үшін матрица ретінде қолданылады. Биоүйлесімді криогельдер мен олардың негізіндегі композиттер сүйек пен шеміршек тінін қалпына келтіру үшін, сондай - ақ ағзадағы дәрілік заттардың босауын қамтамасыз ете отырып, дәрілік заттарды дұрыс тасымалдау үшін медицинада кеңінен қолданылады. Мұнай және газ кен орындарында гидробарьерлік экрандарды жасау үшін арматуралық қабат ретінде реттелетін гидрофобты қасиеттері бар криотропты полимерлі композицияларды пайдалану перспективалы болып табылады.*

Түйін сөздер: *криогель, биоүйлесімді, биополимер, макрокеуекті, полисахарид, катализ, биотехнология.*

Кіріспе

Криогельдер-кеуекті полимерлі материалдар. Криогель терминін алғаш рет В.И. Лозинский еріткіштің мұздатылған ортасында дайындалған гельдерге қолданды [1]. Криогельдер таза еріткіштің қату температурасынан төмен температурада қолдануға негізделген криогелизация (cryogenic gelation) әдісімен синтезделеді [2]. Жай көзбен қарағанда криогель қоспасы қоймалжың, қатты зат түрінде көрінеді. Мұздатылған препаратты еріту кезінде макрокеуекті криогель түзіледі, оның кеуек түзетін агенттері мұздатылған еріткіштің поликристалдары болып келеді.

Криогельдер синтезінің негізгі шарты элементтердің бастапқы жүйелердегі әр түрлі сипаттағы күштердің (химиялық байланыс түрлері, Ван-дер-ваальс күштері, электростатикалық өзара әрекеттесулер) әсерінен үш өлшемді агрегаттар түзуінде [1, 3]. Алғашқы жүйелерді келесі топтарға жіктейді: 1) коллоидты золдер; 2) мономер ерітінділері; 3) байланыстырушы агенті бар полимер ерітінділері; 4) өзін-өзі орауға қабілетті полимер ерітінділері; 5) полиэлектролит ерітінділері, оның ішінде төмен молекулалы немесе полимерлі қарсы иондар.

Гельдік тордың түйіндерін тұрақтандыратын байланыстардың түріне сәйкес криогельдер төмендегідей бөлінеді:

а) химиялық (ковалентті) көлденең криогельдер, әдетте, жоғары молекулалық прекурсорлардың тиісті функционалдық топтарымен өзара әрекеттесетін немесе төмен мұздатылған жүйелердегі радикалды полимерлеу реакциялары арқылы синтезделетін әртүрлі көлденең агенттердің әсерінен жоғары молекулалық прекурсорларды өзара байланыстыру арқылы алынады.

б) физикалық (ковалентті емес) криогельдер құрамында «өздігінен жүретін» синтетикалық және табиғи полимерлер бар жүйелерді криогендік өңдеу нәтижесінде пайда болады. Әдетте, физикалық криогельдердің кеңістіктік гель торының түйіндері поливинил спирті (ПВС) негізіндегі криогельдер [18] сияқты сутегі байланыстарымен немесе прекурсорлық макромолекулалар аймақтары арасындағы гидрофобты өзара әрекеттесу арқылы тұрақтандырылады. Мұндай криогельдердің кеңістіктік торының ковалентті емес түйіндері еріткіштің термодинамикалық сапасының нашарлауынан туындаған полимер прекурсорының коагуляциясы нәтижесінде және жүйеге полимер конформациясының өзгеруіне әкелетін агент енгізілгенде пайда болады.

в) ионотропты (иондық) криогельдер полиэлектрлік иондармен айқасуы нәтижесінде түзіледі. Ақуызға негізделген иондық криогельдер ғылыми әдебиеттерде іс жүзінде кездеспейді.

Криогельдердің полимерлі материалдардың басқа түрлерінен басты айырмашылығы-олардың морфологиялық өзгеруі. Криогельдің кеуекті құрылымы ісінуімен, бұзылумен, температура мен рН сезімталдығымен бірге осы объектілерді әртүрлі салаларда қолдануға кең мүмкіндік береді.

Шығу тегі бойынша кеуекті материалдар 2 топқа бөлінеді [4]: қосылу жүйелері (корпускулалық) және кему жүйелері (губка тәрізді).

Осы мақала да ақырғы жылдағы дереккөздерден биополимерлерге негізделген криогельдерді, яғни полисахаридтерді алу және оларды әртүрлі салаларда қолдану туралы деректер ұсынылады. Біз полимерлер мен биополимерлер комплексінен алынатын криогельдерге тоқталамыз.

Биополимерлерде әдетте зарядталған функционалдық топтардың айтарлықтай саны болады. Бұл олардың биожетімділігін, биологиялық ыдырау қабілетін арттырады және тірі ағзада болатын химиялық процестерге қатысуын қамтамасыз етеді. Осылайша, биополимерлер көбінесе полиэлектролиттер болып табылады. Егер бастапқы жүйе ретінде полиэлектролит ерітіндісі пайдаланылса, онда криогельдердің түзілуі полиэлектролит бірліктері арасында жеткілікті тұрақты иондық көпірлердің түзілуі нәтижесінде пайда болады [1, 3].

Декстран мен гиалурон туындыларына негізделген жаңа биоүйлесімді макро кеуекті криогельдерді алу үшін еркін радикалды байланыстағы катодты-сәулелік реакциясы қолданылды [12]. Бұл тәсіл қосымша байланыстырғыш заттарды қолданбай-ақ жоғары кеуектілігі бар өте таза материалдарды алуды қамтамасыз етеді. Қолданылатын сәулелену дозасы мен химиялық құрамы алынған криогель материалдарының қасиеттеріне қатты әсер ететіні анықталды. Алдын ала цитоуыттылығы тексеруден өткен криогельдердің *in vitro* жоғары цитоүйлесімділігін көрсетеді, бұл оларды тіндерді қалпына келтіру процедуралары үшін матрица ретінде қолдануға мүмкіндік береді.

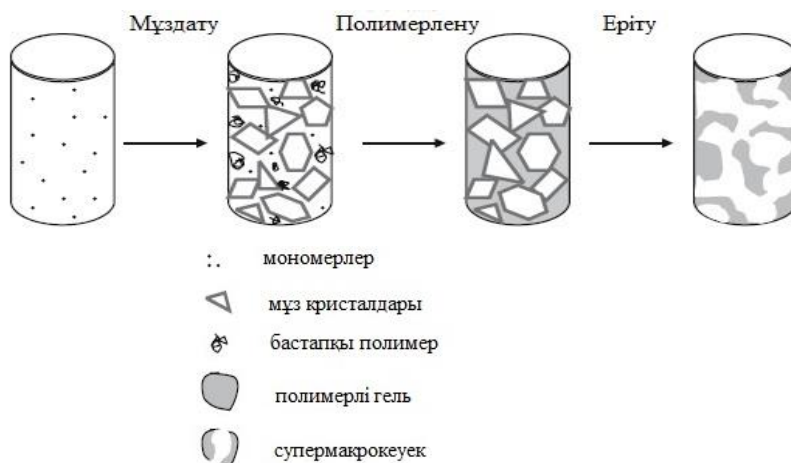
Биоүйлесімді криогельдерді өндіруде улы емес тігісті байланыс агенттерін қолдану да маңызды [12]. Әдебиетте хитозаннан немесе желатиннен криогельдерді алудың бір сатылы әдісін ұсынады. Осы мақсатта тотыққан декстран және 1,1,3,3-тетраметоксипропан сияқты улы емес және биологиялық ыдырайтын тігісті байланыс агенттері қолданылады. Хитозаннан алынған криогельдерінің ыдырау дәрежесі екі сатылы жолмен алынған криогельдерден 2 есе жоғары болды. Сонымен қатар, бұл криогельдер глутаральдегидпен байланысқан криогельдермен (~40 %) салыстырғанда *in vitro* фибробласт жасушаларына қолданғанда олардың жоғары өміршеңдігін (~80%) көрсетті. Осылайша, зиянды тігісті-байланыстырушы агенттерді қолданбай алынған криогельдерді жасушаларды өсіру және басқа биоүйлесімді және биологиялық ыдырайтын тіректерге, биомедициналық қолданбаларға пайдалануға болады.

Биоүйлесімді криогельдерді алу жолдары

Криотропты гель түзілуі макрокеуекті гидрофильді гельдерді (криогельдер деп аталады, грекше *kryos* бұл аяз немесе мұз дегенді білдіреді) алу үшін қолданылды. Полимер ғылымы тұрғысынан криогель типіндегі материалдар біраз уақыттан бері болғанымен,

оларды биотехнология саласында қолдану жақында ғана жүзеге асырылды. Осылайша, гидрофильді криогельдер биологиялық бөлінудің технологиялық күрделі процестерінде және жоғары өнімді талдауда қолдану үшін арнайы жасалған.

Криогельдер еріткіштің көп бөлігі қатып қалғанда, ал еріген заттар (мономерлер немесе криогельдің полимер прекурсорлары) гелдену орын алатын шағын қатпайтын аймақтарда шоғырланған кезде, нөлден төмен температурада гелдену процестерімен алынады. Кеуекті түзуші қызметін атқаратын еріткіш кристалдары (сулы орта жағдайында мұз) ерігеннен кейін жылжымалы фазаның ағыны үшін арналарды қамтамасыз ететін үздіксіз өзара байланысқан үлкен кеуектер жүйесі пайда болады (1-сурет). Кеуектің мөлшері ерітіндідегі прекурсорлардың бастапқы концентрациясына, олардың физика-химиялық қасиеттеріне және мұздату жағдайларына байланысты.



Сурет 1 – Криогель түзілуінің сызбанұсқасының көрінісі

Криогельдер – кеуектілігі, ісіну қабілеті жоғары және беткі ауданы жоғары өзара байланысқан макрокеуекті гидрогельдер. Криогельдің көптеген қасиеттері қолданылатын полимер мономер құрамын таңдауға байланысты. Криогель қасиеттеріне тігіс, кеуектер өлшемі, қабырға қалыңдығы және толтырғыштар немесе қоспаларды қосу сияқты басқа факторлар да әсер етеді. Криогель қабырғасының қалыңдығы мен тығыздығына, кеуек өлшеміне және кеуек көлемінің таралуына қолданылатын әдіс әсер етуі мүмкін, мысалы, мұздату жылдамдығы артқан сайын кішірек кеуектерді байқауға болады [23].

Криогельдердің бірнеше түрлері бар [24]:

- 1) полимерлеу және поликонденсация реакциялары кезінде түзілетін криогельдер;
- 2) «еріткіш – полимер – тігетін агент» жүйелерінде қалыптасатын криогельдер;
- 3) иондық криогельдер;
- 4) полимерлі фазаның физикалық торы бар криогельдер.

Гельдерді алудың екі негізгі жолы бар: біріншіден, полимердің (блок, пленка, ұнтақ) немесе криогельдің (еріткішсіз тігілген полимерлі тор) қолайлы төмен молекулалық сұйықтықта, екіншіден, сұйық ортада гель қалыптастыру арқылы (ерітінді немесе сәйкес гель жасаушылардың коллоидтық дисперсиясы). Екінші нұсқа-гельдерді қалыптастырудың ең көп таралған тәсілі [25].

Биополимерлерден жасалған күрделі және композициялық криогельдер

Күрделі, композициялық, гибриді криогельдердің синтезі зерттеушілерге материалдардың механикалық шығымын, заттардың химиялық қасиеттерін жақсартуға қатысты жағдайларды шешуге, сондай-ақ криогельдерге температура, рН сезімталдығымен және иондық күштің өзгеруіне жауап беру қабілетін беруге мүмкіндік береді. Сондықтан таза полимерлерге негізделген криогельдердің қолдану аймағы әлдеқайда аз, сондықтан олар аз қолданысқа ие.

Жұмысында хитозан мен натрий альгинаты негізінде аралық полиэлектролиттік комплексті криогельдерінің түзілу ерекшеліктері зерттелді. Комплекс түзілуі көршілес альгинатты полимер тізбектері мен хитозан амин топтарының L-гулулон қышқылының пираноза циклдерінің қарама-қарсы зарядталған карбоксил топтары арасындағы электростатикалық өзара әрекеттесу механизмі бойынша, сондай-ақ көптеген сутегі байланыстары арқылы жүреді. Жүйеде артық лиофилизациялаушы компоненттің

конформациялық күйі аралық полиэлектролит түзілу механизміне шешуші әсер ететіні көрсетілген. Хитозан мен альгинаттың байланысу дәрежесінің өзгеруі олардың әсерінен криогельдердің ішкі бетінің қалыптасуына айтарлықтай әсер ететіні анықталды. Жүйеде ең дамыған мезопоралық құрылым тығыз гельдер пайда болған уақытта алынады.

Пектин мен хитозан негізіндегі криогельдер криотропты гельдеу әдісімен алынды. 1% пектин ерітіндісі мұздатылған хитозан мен CaCl_2 ерітіндісіне жанасып, пектин мен хитозанның массалық қатынасы 3: 1 болды. Криогель хитозан мен CaCl_2 ерітіндісінің баяу еруімен 15-22°C температурада 4-6 сағат ішінде түзілді. Криогельдерге деацетилденудің жоғары дәрежесі бар хитозандарды қосу олардың деградация уақытын арттырады [5].

Хитозан мен гиалурон қышқылының (0, 10, 20, 30 және 50 мас. % гиалурон қышқылы) әртүрлі композицияларынан тұратын жаңа криогельдер алынды. Морфологиялық зерттеулер криогельдердің кеуектілігі 90-95 % екенін көрсетті. Криогельдердің механикалық қасиеттері таза хитозан криогельдеріне қарағанда жақсы екендігін көрсеткен. Жаңа криогельдер айтарлықтай цитотоксикалық әсерге ие емес және оларды тіндік инженерияда қолдануға болады [6].

Биоүйлесімді криогельдерді қолдану

Криогельдердің физикалық және химиялық қасиеттері, мысалы, макрокеуектілігі, серпімділік, су өткізгіштік және химиялық модификацияның қарапайымдылығы, биотехнологияда, катализде, регенеративті медицина, суды тазарту сияқты әртүрлі салаларда үлкен практикалық қызығушылық тудырды.

Криогельдерді биотехнологияда хроматографиялық материалдар, молекулалар мен жасушаларды иммобилизациялауға арналған матрицалар және жасушалардың өсуіне негіз ретінде пайдалану жоғары биоүйлесімділікпен, ұйымдылықпен және жоғары механикалық өнімділікпен байланысты [7].

Жоғары кеуектіліктің арқасында криогельдер сұйықтықтардан әртүрлі заттарды сіңіре алады, бұл оларды экологиялық биотехнологияда зиянды қалдықтардың сүзгілері ретінде пайдалануға мүмкіндік береді. Сонымен, *Rhodococcus* түрінің иммобилизацияланған жасушалары бар PVS негізіндегі ковалентті емес криогельдердің мысалында [19], немесе нано-аралас темір және алюминий оксидтерінің бөлшектері [20], мысалы, полиароматты көмірсутектер [21], мышьяк, ауыр металдар [22] сияқты улы заттарды қоршаған ортадан (көбінесе судан) селективті алып тастау үшін осындай криогельдерді қолдану мүмкіндігі көрсетілді [17].

Биоүйлесімді криогельдер мен олардың композиттері медицинада дәрі-дәрмектерді жеткізу, жараларды емдеу және сүйек пен шеміршек тінін қалпына келтіру үшін материалдар ретінде қолданылады [9, 10]. Криогелизация әдісімен жасалған жақтаулар губка тәрізді, кеуектілігі жоғары, механикалық тұрақты, серпімді және кез келген қалаған пішінге оңай кесуге болады. Сондықтан криогель материалдары тіндік инженерия үшін үлкен қызығушылық тудырады.

Сүйек пен шеміршекті қалпына келтіру

Сүйек пен шеміршек тіндердің басқа түрлерімен салыстырғанда салыстырмалы түрде қатаң құрылымдар болып табылады. Сондықтан мұндай тіндерді қалпына келтіруге арналған материалдар тиісті механикалық сипаттамаларға ие болуы керек, сонымен қатар остеоциттердің (сүйек жасушалары) және хондроциттердің (шеміршек жасушалары) өнуіне жарамды болуы керек. Криогельдер кеуектілігі мен функционалдығына байланысты шеміршек пен сүйек инженериясында қолдануға өте перспективалы материалдар болып табылады. Қажетті механикалық беріктікке Бейорганикалық толтырғыштарды енгізу арқылы қол жеткізіледі. Мысалы, [11] авторлар кремний, кальций және фосфор оксидтеріне негізделген нанобиостеклмен модификацияланған хитозан/хондроитин сульфаты полиэлектролит комплексі пайдаланды. Композиттегі нано-әйнектің массалық құрамының артуы композиттің механикалық беріктігінің жоғарылауына және кеуектер мөлшерінің азаюына әкеледі. *In vivo* зерттеулер жоғары биологиялық белсенділікті көрсетті: биоопатиттің жоғарылауы, тері тесігінің мөлшері, кеуектілігі және биологиялық жағдайда қолайлы механикалық беріктігі.

Полисахаридті функционалды компоненттері бар коллаген криогельдері (декстран және карбоксиметилцеллюлоза) жақсы био – және гемосәйкестікті көрсетті. Бұл криогельдерді тіндік инженерия мен регенеративті медицинада қолдану үшін әлеуетті тірек ретінде пайдалануға болады [10].

Алма пектині мен хитозан негізіндегі криогельдер адгезияға қарсы бөгет материалдары ретінде қолданылады [13]. Адгезияға қарсы әсер алма пектиніне негізделген криогельдердің биодеградациясының қысқа уақытына байланысты қамтамасыз етіледі, хогвид пектиніне негізделген ыдырамайтын криогельдер адгезияға қарсы әсер етпейді [14].

Гликольді хитозан және ε -полилизин негізіндегі криогельдер сериясы қан кетуді айтарлықтай азайтады. Е-полилизинді қосу көп дәріге төзімді бактериялық инфекцияны жою қабілетін айтарлықтай арттырады. Криогельмен өңделген жараларды емдеу тиімділігі бақылаумен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды. Полисахарид-пептидті криогельдер қан кетуді бақылау және мл-жұқтырған жараларды емдеу үшін бәсекеге қабілетті көп функциялы жара таңғыштарына айналуы мүмкін [14].

Гидроизоляциялық жұмыстар жүргізу үшін, мысалы, Солтүстік өңірлерде мұнай және газ кен орындарында гидробарьерлік экрандарды жасау үшін арматуралық қабат ретінде реттелетін гидрофобты қасиеттері бар криотропты полимерлі композицияларды пайдалану перспективалы болып келеді. Криогель түзетін композициямен бекітілген жер асты қабатының арматуралық қабаты топырақ қабаттарын бір-біріне жылжудан қорғайды, сонымен қатар маусымдық температура ауытқулары кезінде гидрооқшаулағыш ретінде қызмет етеді.

Криотропты материал криогель түзетін композицияның тұтқыр ағынды күйден үлкен қайтымды деформацияларға қабілетті серпімді полимер денесіне (криогель) фазалық ауысуы нәтижесінде мұздату-еріту циклінен кейін түзіледі. Әрбір цикл сайын криогельдің күші артады [15].

Криогель матрицасына әртүрлі толтырғыштарды енгізу жақсартылған гидрооқшаулағыш, жылу оқшаулағыш және механикалық қасиеттері бар материал алуға мүмкіндік береді. Осылайша, криогельдердің жаңа құрамдарын жасау және оларды солтүстік өңірлер жағдайында мұнай-газ кен орындарында қолдану мұнай-газ кен орнының объектілерін бұзылудан қорғайды және олардың қызмет ету мерзімін ұзартады [16].

Әдебиеттер

1. Okay O. Production of Macroporous Polymeric Materials by Phase Separation Polymerization // *Macroporous Polymers: Production Properties and Biotechnological / Biomedical Applications*. Mattiasson B. et al. – Boca Raton: CRC Press, 2010. – P. 1-22.
2. Филиппова О. «Умные» полимерные гидрогели / *Природа*. – 2005. – N 8. – С. 11-17.
3. Лозинский В.И. Криогели на основе природных и синтетических полимеров: получение, свойства и области применения / *Успехи химии*. – 2002. – N 71(6). – С. 559-585.
4. Nikanorov V.V. Synthesis and characteristics of cryogels of chitosan crosslinked by glutaric aldehyde / V.V. Nikanorov, R.V. Ivanov, N.R. Kil'deeva, L.N. Bulatnikova, V.I. Lozinsky / *Polymer Science. Series A*. – 2010. – Vol. 52(8). – P. 828-834. (DOI: 10.1134/s0965545x10080092).
5. Alkan H. Antibody purification with protein A attached supermacroporous poly(hydroxyethyl methacrylate) cryogel / H. Al-kan, N. Bereli, Z. Baysal, A. Denizli // *Biochemical engineering journal*. – 2009. – Vol. 45(3). – P. 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2009.03.013>.
6. Krajnc N. Monolithic macroporous polymers as chromatographic matrices / N. Krajnc, F. Smrekar, V. Frankovic, A. Trancar, A. Podgornik // *Macroporous polymers: production properties and biotechnological/biomedical applications* / Mattiasson B. et al. – Boca Raton: CRC Press. 2010. – P. 291-334. (DOI: 10.1201/9781420084627-c12).
7. Dainiak M. Cryogels as matrices for cell separation and cell cultivation / M. Dainiak, A. Kumar, I. Galaev, B. Mattiasson // *Macroporous polymers: production properties and biotechnological/biomedical applications* / Mattiasson B. et al. – Boca Raton: CRC Press, 2010. – P. 363-404. (DOI: 10.1201/9781420084627-c14).
8. Akilbekova D. Biocompatible scaffolds based on natural polymers for regenerative medicine / D. Akilbekova, M. Shaimerde-nova, S. Adilov, D. Berillo // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2018. – Vol. 114. – P. 324-333. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.116>
9. Wu S.Q. Cryogel biocomposite containing chitosan-gelatin/cerium-zinc doped hydroxyapatite for bone tissue engineering / S.Q. Wu, S.Z. Ma, C. Zhang, G.Q. Cao, D.J. Wu, C.Z. Gao, S. Lakshmanan // *Saudi Journal of Biological Sciences*. – 2020. – Vol. 27(10). – P. 2638-2644. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.045>.

10. Offeddu G.S. Cartilage-like electrostatic stiffening of responsive cryogel scaffolds / G.S. Offeddu, I. Mela, P. Jeggle, R.M. Henderson, S.K. Smoukov, M.L. Oyen // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1038/srep42948>.
11. Kuo C.-Y. Incorporation of chitosan in biomimetic gelatin/chondroitin-6-sulfate/hyaluronan cryogel for cartilage tissue engineering / C.-Y. Kuo, C.-H. Chen, C.-Y. Hsiao, J.-P. Chen // *Carbohydrate Polymers*. – 2015. – Vol. 117. – P. 722-730.
12. Brovko O.S. Gels of sodium alginate-chitosan interpolyelectrolyte omplexes / O.S. Brovko, I.A. Palamarchuk, N.A. Val'chuk, D.G. Chukhchin, K.G. Bogolitsyn, T.A. Boitsova // *Russian Journal of Physical Chemistry A*. – 2017. – Vol. 91(8). – P. 1580-1585. <https://doi.org/10.1134/S0036024417160014>.
13. Shalumon K.T. Rational design of gelatin/nanohydroxyapatite cryogel scaffolds for bone regeneration by introducing chemical and physical cues to enhance osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells / K.T. Shalumon, H.T. Liao, C.Y. Kuo, C.B. Wong, C.J. Li, P.A. Mini, J.P. Chen // *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. – 2019. – ol. 104. – P. 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109855>.
14. Klivenko A.N., Mussabayeva B.Kh., Gaisina B.S., Sabitova N. Biocompatible cryogels: preparation and application // *Bulletin of the University of Karaganda – Chemistry*. – 2021. № 3(103). – P. 4-20. (DOI:org/10.31489/2021Ch3/4-20).
15. Лозинский В.И. Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта / В.И. Лозинский // *Успехи химии*. – 1998. – Т. 67, № 7. – С. 641-655.
16. Алтунина Л.В., Никулин Е.В., Бурков П.В., Фуфаева, М.С. Бурков В.П. Применение криогелей при сооружении объектов нефтегазового сектора / *Neftegaz.RU*. – 2021. – № 12. – С.80-92.
17. S. Bhat, A. Iripathi, A. Kumar. Supramacroporous chitosan agarose genipin cryogels: In vitro characterization and in vivo assessment for cartilage tissue engineering / *J. R. Soc. Interface*. – 2011. – Vol. 8. – No. 57. – P. 540-554.
18. V.M. Gun'ko, I.N. Savina, S.V. Mikhailovsky. Cryogels: morphological, structural and adsorption characterisation / *Adv. Coll. Interface Sci*. – 2013. – Vol. 187-188. – No. 1. – P. 1-46.
19. M.S. Kuyukina, B. Ivshina, M.K. Serebrennikova, A.B. Krivorutchko, E.A. Podorozhko, R.V. Ivanov, V.I. Lozinsky. Petroleum-contaminated water treatment in a fluidized-bed bioreactor with immobilized *Rhodococcus* cells / *Int. Biodeterior. Biodegradation*. – 2009 – Vol. 63. – No. 4. – P. 427-432.
20. L. Onnby, C. Svensson, L. Mbundi, R. Busquets, A. Cundy, H. Kirsebom γ -Al₂O₃-based nanocomposite adsorbents for arsenic (V) removal: Assessing performance, toxicity and particle leakage / *Sci. Total Environ*. – 2013. – Vol. 473. – No. 1. – P. 207-214.
21. A. Gupta, J. Sarkar, A. Kumar. High throughput analysis and capture of benzo [a]-pyrene using supermacroporous poly (4-vinyl pyridine- co-divinyl benzene) cryogel matrix / *J. Chromatogr. A*. – 2013. – Vol. 1278. – No. 1. – P. 16-21.
22. L. Onnby, C. Giorgi, F.M. Plieva, B. Mattiasson Removal of heavy metals from water effluents using supermacroporous metal chelating cryogels / *Biotechnol. Prog.* – 2010. – Vol. 26. – No. 5. – P. 1295-1302.
23. Henderson, T. M. A. Cryogels for biomedical applications / T. M. A. Henderson, K. Ladewig, D. N. Haylock, K. M. McLean, A. J. O'Connor // *J. Mater. Chem. B*. – 2013. – № 1. – P. 2682-2695. (DOI:10.1039/c3tb20280a).
24. Лозинский В.И. Криогели на основе природных и синтетических полимеров: получение, свойства и области применения / В.И. Лозинский // *Успехи химии*. – 2002. – № 71. – С. 559-571.
25. Verma, A. Polyelectrolyte complex- an overview / A.Verma, A. Verma // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2013. – Vol. 4(5). – P. 1684-1691.

References

1. Okay O. Production of Macroporous Polymeric Materials by Phase Separation Polymerization // *Macroporous Polymers: Production Properties and Biotechnological/Biomedical Applications* / Mattiasson B. et al. – Boca Raton: CRC Press, 2010. – P. 1-22.
2. Filippova O. «Smart» polymer hydrogels // *Nature*. – 2005. – N 8. – С. 11-17. (In Russian)
3. Lozinsky V.I. Cryogels based on natural and synthetic polymers: preparation, properties and applications // *Uspekhi khimii*. – 2002. – N 71(6). – С. 559-585 (In Russian).

4. Nikanorov V.V. Synthesis and characteristics of cryogels of chitosan crosslinked by glutaric aldehyde / V.V. Nikanorov, R.V. Ivanov, N.R. Kil'deeva, L.N. Bulatnikova, V.I. Lozinsky // *Polymer Science. Series A.* – 2010. – Vol. 52(8). – P. 828–834. (DOI: 10.1134/s0965545x10080092).
5. Alkan H. Antibody purification with protein A attached supermacroporous poly(hydroxyethyl methacrylate) cryogel / H. Al-kan, N. Bereli, Z. Baysal, A. Denizli // *Biochemical engineering journal.* – 2009. – Vol. 45(3). – P. 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2009.03.013>
6. Krajnc N. Monolithic macroporous polymers as chromatographic matrices / N. Krajnc, F. Smrekar, V. Frankovic, A. Trancar, A. Podgornik // *Macroporous polymers: production properties and biotechnological/biomedical applications* / Mattiasson B. et al. – Boca Raton: CRC Press. 2010. – P. 291–334. (DOI: 10.1201/9781420084627-c12).
7. Dainiak M. Cryogels as matrices for cell separation and cell cultivation / M. Dainiak, A. Kumar, I. Galaev, B. Mattiasson // *Macroporous polymers: production properties and biotechnological/biomedical applications* / Mattiasson B. et al. – Boca Raton: CRC Press, 2010. – P. 363–404. (DOI: 10.1201/9781420084627-c14).
8. Akilbekova D. Biocompatible scaffolds based on natural polymers for regenerative medicine / D. Akilbekova, M. Shaimerde-nova, S. Adilov, D. Berillo // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2018. – Vol. 114. – P. 324–333. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.116>
9. Wu S.Q. Cryogel biocomposite containing chitosan-gelatin/cerium-zinc doped hydroxyapatite for bone tissue engineering / S.Q. Wu, S.Z. Ma, C. Zhang, G.Q. Cao, D.J. Wu, C.Z. Gao, S. Lakshmanan // *Saudi Journal of Biological Sciences.* – 2020. – Vol. 27(10). – P. 2638–2644. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.045>.
10. Offeddu G.S. Cartilage-like electrostatic stiffening of responsive cryogel scaffolds / G.S. Offeddu, I. Mela, P. Jeggle, R.M. Henderson, S.K. Smoukov, M.L. Oyen // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep42948>.
11. Kuo C.-Y. Incorporation of chitosan in biomimetic gelatin/chondroitin-6-sulfate/hyaluronan cryogel for cartilage tissue engineering / C.-Y. Kuo, C.-H. Chen, C.-Y. Hsiao, J.-P. Chen // *Carbohydrate Polymers.* – 2015. – Vol. 117. – P. 722–730.
12. Brovko O.S. Gels of sodium alginate–chitosan interpolyelectrolyte complexes / O.S. Brovko, I.A. Palamarchuk, N.A. Val'chuk, D.G. Chukhchin, K.G. Bogolitsyn, T.A. Boitsova // *Russian Journal of Physical Chemistry A.* – 2017. – Vol. 91(8). – P. 1580–1585. <https://doi.org/10.1134/S0036024417160014>.
13. Shalumon K.T. Rational design of gelatin/nanohydroxyapatite cryogel scaffolds for bone regeneration by introducing chemical and physical cues to enhance osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells / K.T. Shalumon, H.T. Liao, C.Y. Kuo, C.B. Wong, C.J. Li, P.A. Mini, J.P. Chen // *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications.* – 2019. – Vol. 104. – P. 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109855>.
14. Klivenko A.N., Mussabayeva B.Kh., Gaisina B.S., Sabitova .N. Biocompatible cryogels: preparation and application // *Bulletin of the University of Karaganda – Chemistry.* – 2021. – № 3(103). – P. 4–20. (DOI: 10.31489/2021Ch3/4-20).
15. Lozinsky V.I. Cryotropic gelation of polyvinyl alcohol solutions / V.I. Lozinsky // *Advances in Chemistry.* – 1998. – V.67, No. 7. – S. 641–655 (In Russian).
16. Altunina L.V., Nikulin E.V., Burkov P.V., Fufaeva M.S., Burkov V.P. The use of cryogels in the construction of oil and gas facilities // *Neftegaz.RU.* – 2021. – No. 12. – S. 80–92. (In Russian)
17. S. Bhat, A. Iripathi, A. Kumar. Supermacroporous chitosan agarose genipin cryogels: In vitro characterization and in vivo assessment for cartilage tissue engineering // *J.R. Soc. Interface.* – 2011. – Vol. 8. – No. 57. – P. 540–554.
18. V.M. Gun'ko, I.N. Savina, S.V. Mikhlovsky. Cryogels: morphological, structural and adsorption characterisation // *Adv. Coll. Interface Sci.* – 2013. – Vol. 187–188. – No. 1. – P. 1–46.
19. M.S. Kuyukina, B. Ivshina, M.K. Serebrennikova, A.B. Krivorutchko, E.A. Podorozhko, R.V. Ivanov, V.I. Lozinsky. Petroleum-contaminated water treatment in a fluidized-bed bioreactor with immobilized *Rhodococcus* cells // *Int. Biodeterior. Biodegradation.* – 2009 – Vol. 63. – No. 4. – P. 427–432.
20. L. Onnby, C. Svensson, L. Mbundi, R. Busquets, A. Cundy, H. Kirsebom γ -Al₂O₃-based nanocomposite adsorbents for arsenic (V) removal: Assessing performance, toxicity and particle leakage // *Sci. Total Environ.* – 2013. – Vol. 473. – No. 1. – P. 207–214.
21. A. Gupta, J. Sarkar, A. Kumar. High throughput analysis and capture of benzo [a]-pyrene

- using supermacroporous poly (4-vinyl pyridine- co-divinyl benzene) cryogel matrix // J. Chromatogr. A. – 2013. – Vol. 1278 – No. 1. – P. 16-21.
22. L. Onnby, C. Giorgi, F.M. Plieva, B. Mattiasson Removal of heavy metals from water effluents using supermacroporous metal chelating cryogels // Biotechnol. Prog. – 2010. – Vol. 26. – No. 5. – P. 1295-1302.
23. Henderson, T. M. A. Cryogels for biomedical applications / T. M. A. Henderson, K. Ladewig, D. N. Haylock, K. M. McLean, A. J. O'Connor // J. Mater. Chem. B. – 2013. – № 1. – P. 2682-2695. (DOI:10.1039/c3tb20280a).
24. Lozinsky V.I. Cryogels based on natural and synthetic polymers: preparation, properties and applications / V.I. Lozinsky // Uspekhi khimii. – 2002. – No. 71. – pp. 559-571 (In Russian).
25. Verma, A. Polyelectrolyte complex- an overview / A.Verma, A. Verma // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2013. – Vol. 4(5). – P. 1684-1691.

Б.С. Гайсина*, Л.К. Оразжанова, А.Н. Сабитова, Б.Б. Баяхметова, Ж.Ш. Шарипхан

Университет имени Шакарима города Семей,
071412, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Глинки 20 А
*e-mail: balzhan-1982@mail.ru

СИНТЕЗ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМЫХ КРИОГЕЛЕЙ

Биосовместимые криогели-это вещества с очень высокой перспективой для получения функциональных материалов. Макропористая структура имеет большое значение для использования криогелей в качестве важных материалов в медицине, катализе и некоторых областях биотехнологии. В этом обзоре авторы сосредоточились на методах получения криогелей на основе биополимеров, интерполиэлектrolитных комплексов биополимеров и композитных криогелей на их основе. Сначала будет рассмотрена краткая теоретическая информация о свойствах криогелей и методах получения криогелей на основе биополимеров. Во второй части обзора собраны последние достижения в производстве криогеля на основе биополимерных комплексов и композитных криогелей. Рассматриваются особенности криогельного синтеза и факторы, влияющие на требуемые конечные свойства криогельных материалов. В третьей части обзора изучены области применения биосовместимых криогелей на нефтяных и газовых месторождениях рассматриваемого типа в биотехнологии, катализе и медицине. В биотехнологии криогельные материалы используются для иммобилизации молекул и биологических клеток, в качестве основы для роста клеток и в качестве хроматографических материалов для разделения клеток. В катализе криогельные материалы используются в качестве матрицы для иммобилизации металлических наночастиц и ферментов. Биосовместимые криогели и композиты на их основе широко используются в медицине для восстановления костной и хрящевой ткани, а также для правильного переноса лекарственных средств, обеспечивая высвобождение лекарственных веществ в организме. Перспективным является использование криотропных полимерных композиций с регулируемыми гидрофобными свойствами в качестве армирующего слоя для создания гидробарьерных экранов на нефтяных и газовых месторождениях.

Ключевые слова: криогель, биосовместимый, биополимер, макропористый, полисахарид, катализ, биотехнология.

B. Gaisina*, L. Orazzhanova, A. Sabitova, B. Bayakhmetova, Z. Sharipkhan

Shakarim University Semey,
071412, Republic of Kazakhstan, Semey, 20 A Glinka Street
*e-mail: balzhan-1982@mail.ru

SYNTHESIS AND APPLICATION OF BIOCOMPATIBLE CRYOGELS

Biocompatible cryogels are substances with a very high prospect for obtaining functional materials. The macroporous structure is of great importance for the use of cryogels as important materials in medicine, catalysis and some areas of biotechnology. In this review, the authors focused on methods for producing cryogels based on biopolymers, interpolyelectrolyte complexes

of biopolymers and composite cryogels based on them. First, a brief theoretical information on the properties of cryogels and methods for producing cryogels based on biopolymers will be considered. The second part of the review contains the latest achievements in the production of cryogel based on biopolymer complexes and composite cryogels. The features of cryogenic synthesis and factors affecting the required final properties of cryogenic materials are considered. In the third part of the review, the fields of application of biocompatible cryogels in oil and gas fields of the type under consideration in biotechnology, catalysis and medicine are studied. In biotechnology, cryogenic materials are used to immobilize molecules and biological cells, as a basis for cell growth and as chromatographic materials for cell separation. In catalysis, cryogenic materials are used as a matrix for the immobilization of metal nanoparticles and enzymes. Biocompatible cryogels and composites based on them are widely used in medicine to restore bone and cartilage tissue, as well as for the proper transfer of drugs, ensuring the release of drugs in the body. The use of cryotropic polymer compositions with controlled hydrophobic properties as a reinforcing layer for creating hydro barrier screens in oil and gas fields is promising.

Key words: cryogel, biocompatible, biopolymer, macroporous, polysaccharide, catalysis, biotechnology.

Авторлар туралы мәліметтер

Б.С. Гайсина* – докторант, Семей қаласының Шәкәрім атындағы университеті, 071412, Қазақстан Республикасы, Семей қ., e-mail: balzhan-1982@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8468-2744>.

Л.К. Оразжанова – химия ғылымдарының кандидаты, Семей қаласының Шәкәрім атындағы университеті, 071412, Қазақстан Республикасы, Семей қ., e-mail: lyazzat.7070@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7881-0589>.

А.Н. Сабитова – PhD, Семей қаласының Шәкәрім атындағы университеті, 071412, Қазақстан Республикасы, Семей қ., e-mail: alfa-1983@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3360-7998>.

Б.Б. Баяхметова – химия ғылымдарының кандидаты, Семей қаласының Шәкәрім атындағы университеті, 071412, Қазақстан Республикасы, Семей қ., e-mail: bulbul.bayahmetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5663-5107>.

Ж.Ш. Шәріпхан – магистр, Семей қаласының Шәкәрім атындағы университеті, 071412, Қазақстан Республикасы, Семей қ., e-mail: zhanka_81@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-7287>.

Сведения об авторах

Б.С. Гайсина* – докторант кафедры химической технологии и экологии, Университет имени Шакарима города Семей, 071412, Республика Казахстан, г. Семей, e-mail: balzhan-1982@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8468-2744>.

Л.К. Оразжанова – кандидат химических наук кафедры химической технологии и экологии, Университет имени Шакарима города Семей, 071412, Республика Казахстан, г. Семей, e-mail: lyazzat.7070@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7881-0589>.

А.Н. Сабитова – PhD, кафедры химической технологии и экологии, Университет имени Шакарима города Семей, 071412, Республика Казахстан, г. Семей, e-mail: alfa-1983@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3360-7998>.

Б.Б. Баяхметова – кандидат химических наук кафедры химической технологии и экологии, Университет имени Шакарима города Семей, 071412, Республика Казахстан, г. Семей, e-mail: bulbul.bayahmetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5663-5107>.

Ж.Ш. Шәріпхан – магистр кафедры химической технологии и экологии, Университет имени Шакарима города Семей, 071412, Республика Казахстан, г. Семей, e-mail: zhanka_81@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-7287>.

Information about authors

B.S. Gaisina – doctoral student, Shakarim Semey University, Semey, Kazakhstan, e-mail: balzhan-1982@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8468-2744>.

L.K. Orazzhanova – Candidate of Chemical Sciences, Shakarim Semey University, Semey, Kazakhstan, e-mail: lyazzat.7070@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7881-0589>.

A.N. Sabitova – PhD, Shakarim Semey University, Semey, Kazakhstan, e-mail: alfa-1983@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3360-7998>.

B.B. Bayakhmetova – Candidate of Chemical Sciences, Shakarim Semey University, Semey, Kazakhstan, e-mail: bulbul.bayahmetova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5663-5107>.

Z.Sh. Sharipkhan – master of Chemistry, Shakarim Semey University, Semey, Kazakhstan, e-mail: zhanka_81@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-7287>.

DOI: 10.53360/2788-7995-2022-1(5)-2

МРНТИ: 50.43.19

А.Д. Золотов*, А.Ж. Сайлаубекова, Е.А. Оспанов, Д.В. Мясоедов

Университет имени Шакарима города Семей,
071412, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Глилки, 20 А
*e-mail: azol64@mail.ru

УПРАВЛЕНИЕ СЛОЖНЫМИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ В УСЛОВИЯХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ИСХОДНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Аннотация: Одним из перспективных и эффективных подходов современной теории управления сложных технологических систем в условиях неопределенности, вызванной нечеткостью исходной информации, является подход, основанный на применении методов экспертных оценок и теории нечетких множеств.

В данной статье приведено исследование свойств системы автоматического регулирования с применением псевдолинейного нечеткого ПИД-регулятора, построенного на базе корректирующего устройства с фазовым опережением.

Одним из альтернативных методов построения систем управления и регулирования объектами, нечетко определенными с точки зрения классической теории является использование так называемых контроллеров нечеткой логики.

Поэтому разработка регуляторов нечеткого управления на базе существующих микроконтроллеров является весьма актуальной задачей, так как псевдолинейный нечеткий регулятор, построенный на основе нечетких множеств и нечеткого логического ввода-вывода, в условиях неопределенности возмущающего воздействия, способен обеспечить более высокие показатели качества переходного процесса, чем традиционный ПИД-регулятор.

В качестве псевдолинейных корректирующих устройств (ПКУ) используем: КУ с амплитудным подавлением, с фазовым опережением и с отдельными каналами для амплитуды и фазы, так как один из основных недостатков ПИД-регулятора является наличие фазового запаздывания и высокая чувствительность к помехам в измерительном канале.

Ключевые слова: Микроконтроллер, регулятор, псевдолинейное корректирующее устройство, контроллер нечеткой логики, качество переходного процесса.

Одним из перспективных и эффективных подходов современной теории управления сложных технологических систем в условиях неопределенности, вызванной нечеткостью исходной информации, является подход, основанный на применении методов экспертных оценок и теории нечетких множеств [1]. Технологические процессы, характеризующиеся многокритериальностью, функционируют в основном, в нечеткой среде. Поэтому, для оптимального управления режимами работы таких систем, необходимо учесть вектора критериев и нечеткость исходной информации.

По сравнению с традиционными методами анализа и вероятностным подходом методы нечеткого управления позволяют быстро производить анализ задачи и получать результаты с высокой точностью. Основные преимущества применения нечеткой логики для решения задач автоматизации по сравнению с традиционными подходами теории автоматического управления состоят в следующем [2]:

- значительное повышение быстродействия процессов управления при использовании нечетких контроллеров;