

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 66.049.7, 577.18, 577.112

**БИОПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ КОНТРОЛИРУЕМОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ НА ОСНОВЕ ГИДРОЛИЗОВАННОГО КОЛЛАГЕНА:
КРИОФОРМИРОВАНИЕ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА**

Макеева А.А.¹, Шумилкин А.С.¹, Рыжкова А.С.², Верная О.И.^{1,2},
Шабатин А.В.³, Семенов А.М.⁴, Шабатина Т.И.^{1,2}

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет

² Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана

³ Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет

Автор, ответственный за переписку: Ольга Ивановна Верная, vernaoai@ty.msu.ru

Аннотация. Биополимерные материалы на основе природного коллагена (желатин и гидролизованный коллаген) находят широкое применение в пищевой, фармацевтической и косметической промышленности благодаря низкой токсичности, высокой биосовместимости, низкой антигенности, уникальным механическим и технологическим свойствам. Гидролизованный коллаген, в отличие от желатина, образован пептидами с меньшей молекулярной массой. Его преимущества заключаются в более высокой биодоступности и биоразлагаемости по сравнению с желатином. В настоящей работе на основе гидролизованного коллагена получены с использованием низких температур биополимерные матрицы, содержащие антибактериальный препарат диоксидин. Показано, что, варьируя такие параметры синтеза, как концентрация гидролизованного коллагена в растворе-предшественнике (от 1 до 10%), время шивки матрицы (0,1–24 ч), температура криоформирования (–30 и –196 °С), можно менять морфологию и структуру матрицы, время ее деградации и высвобождения лекарственного вещества. Состав и структура систем диоксидин / гидролизованный коллаген охарактеризованы методами СЭМ, ИК- и УФ-спектроскопии. Антибактериальная активность полученных систем диоксидин/гидролизованный коллаген в отношении *E. coli* и *S. aureus* охарактеризована диско-диффузионным методом.

Ключевые слова: гидролизованный коллаген, диоксидин, криоформирование, низкие температуры, контролируемое высвобождение, медицинские биополимерные материалы

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-3-209–217

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова, темы № АААА-А21-121011590090-7 и № АААА-А21-121032300094-7.

Для цитирования: Макеева А.А., Шумилкин А.С., Рыжкова А.С., Верная О.И., Шабатин А.В., Семенов А.М., Шабатина Т.И. Биополимерные системы контролируемого высвобождения на основе гидролизованного коллагена: криоформирование, структура и свойства // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2024. Т. 65. № 3. С. 209–217.

ORIGINAL ARTICLE

BIOPOLYMER CONTROLLED RELEASE SYSTEMS BASED ON HYDROLYZED COLLAGEN: RELATIONSHIP OF CRYOFORMING CONDITIONS, STRUCTURE AND PROPERTIES**Makeeva A.A.¹, Shumilkin A.S.¹, Ryzhkova A.S.², Vernaya O.I.^{1,2}, Shabatin A.V.³, Semenov A.M.⁴, Shabatina T.I.^{1,2}**¹ Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry² Bauman Moscow State Technical University³ A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry⁴ Moscow State University of M.V. Lomonosov, Department of Biology**Corresponding author:** Olga I. Vernaya, vernayaoi@my.msu.ru

Abstract. Biopolymer materials based on natural collagen (gelatin and hydrolyzed collagen) are widely used in the food, pharmaceutical and cosmetic industries due to their low toxicity, high biocompatibility, low antigenicity, and unique mechanical and technological properties. Hydrolyzed collagen, unlike gelatin, is formed by peptides with a lower molecular weight. It has higher bioavailability and biodegradability compared to gelatin. In this work, using low-temperature technologies, biopolymer matrices based on hydrolyzed collagen containing the antibacterial drug dioxidine were obtained. It has been shown that by varying such synthesis parameters such as the concentration of hydrolyzed collagen in the precursor solution (from 1 to 10%), matrix cross-linking time (0.1–24 hours), cryoforming temperature (–30 and –196 °C) it is possible to change the morphology and structure matrix, its degradation time and drug release time. The composition and structure of dioxidine/hydrolyzed collagen systems were characterized by SEM, IR and UV spectroscopy. The antibacterial activity of the resulting dioxidine/hydrolyzed collagen systems against *E. coli* and *S. aureus* was characterized by the disk diffusion method.

Keywords: hydrolyzed collagen, dioxidine, cryomodification, low temperatures, controlled release, medical biopolymer materials

Financial Support. The work was carried out within the framework of the state assignment of Moscow State University named after M.V. Lomonosov, topic № AAAA-A21-121011590090-7, № AAAA-A21-121032300094-7.

For citation: Makeeva A.A., Shumilkin A.S., Ryzhkova A.S., Vernaya O.I., Shabatin A.V., Semenov A.M., Shabatina T.I. Biopolymer controlled release systems based on hydrolyzed collagen: relationship of cryoforming conditions, structure and properties // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 3. S. 209–217.

Коллаген – основной структурный белок соединительных тканей млекопитающих. Он содержится в большом количестве в коже, костях, хрящах, сухожилиях и связках, обеспечивает их жесткость, упругость и целостность. Он также необходим для формирования роговицы, кровеносных сосудов и кишечника. Семейство коллагенов состоит из 28 различных белков [1], которые составляют 25–35% от общей белковой массы млекопитающих.

Воздействие на богатые коллагеном материалы (свиную кожу, бычью шкуру, кости) горячей воды ($T = 40\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$) приводит к денатурации природного коллагена (рис. 1) [2]. В ходе

денатурации происходит разделение тройной спирали коллагена на отдельные α -цепи и их частичное разрушение. Средняя молекулярная масса полученных после денатурации пептидных цепочек составляет 100 кДа. Ферментативный гидролиз желатина позволяет получить гидролизованый коллаген, состоящий из более коротких полипептидных цепочек (0,3–8,0 кДа). В отличие от длинных полипептидных цепей желатина, для низкомолекулярных пептидов гидролизованного коллагена характерна более высокая биосовместимость и биоразлагаемость. Короткие аминокислотные цепочки являются более

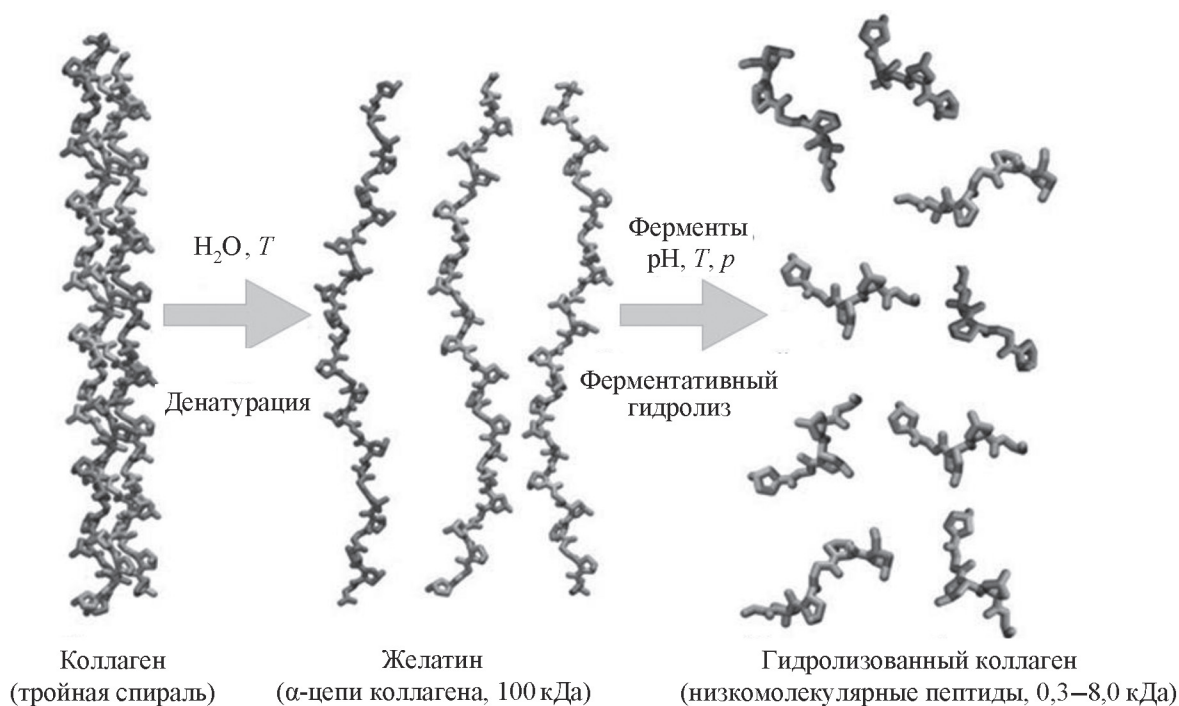


Рис. 1. Схема гидролиза природного коллагена до гидролизованного коллагена

оптимальным строительным материалом (в сравнении с длинными аминокислотными цепочками желатина), который может быть использован организмом при синтезе коллагена. Попадая в кровотоки, пептиды гидролизованного коллагена достигают кожи и действуют как функциональные лиганды, связываются с рецепторами, присутствующими на мембране фибробластов, и стимулируют выработку нового коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты [2].

Гидролизированный коллаген и желатин находят широкое применение в пищевой промышленности, косметологии и медицине [1–3]. Желатин и гидролизированный коллаген обладают выраженной антиоксидантной активностью [4], а также способствуют росту активности антиоксидантных ферментов в организме [5]. Гидролизированный коллаген оказывает влияние на синтез и деградацию коллагена кожи [2, 6], поэтому он служит активным компонентом косметических средств, предотвращающих старение. Желатин и гидролизированный коллаген используют для облегчения симптомов остеоартрита и остеопороза [7]. Повязки на основе коллагена улучшают заживление ран [1, 7]. Биополимерные матрицы на основе желатина используют для обеспечения направленной доставки и контролируемого высвобождения доксирубина [8], метформина [9], оксалиплатина [10], клиндамицина

гидрохлорида [11], абраксана [12], витамина B₁ [13], гентамицина, ампициллина [14], гентамицина сульфата [15] и диоксилина [16]. Представляет интерес создание систем контролируемого высвобождения лекарственных веществ на основе гидролизованного коллагена, так как его биосовместимость, биоразлагаемость и способность быть усвоенным организмом гораздо выше, чем у желатина.

В качестве тестового лекарственного препарата в работе использован диоксидин (рис. 2). Механизм действия этого препарата основан на повреждении ДНК бактерий. Он оказывает влияние как на грамотрицательные, так и на грамположительные бактериальные штаммы [17]. Это производное ди-N-окси хиноксалина используют при лечении гнойных бактериальных инфекций, поверхностных и глубоких

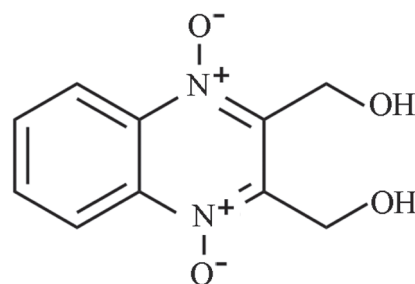


Рис. 2. Формула диоксилина

ран разной локализации (в том числе гнойных и длительно незаживающих), трофических язв, флегмон мягких тканей, инфицированных ожогов, бактериальных заболеваний ЛОР-органов. Высвобождение лекарственного препарата в водные и биологические среды легко отслеживается спектрофотометрически.

Цель настоящей работы – криоформирование гибридных систем диоксидин / гидролизованный коллаген, установление взаимосвязи между условиями получения систем, их структурой, кинетикой высвобождения лекарственного вещества и антибактериальной активностью.

Экспериментальная часть

Субстанцию диоксида (2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалина 1,4-ди-N-оксида), соответствующую фармакопейной статье 42-2308-97, гидролизованный коллаген («Софос Протеин Биотехнологии», Россия) (молекулярный вес не более 3000), формалин («Русхим», Россия) марки ФМ, физиологический раствор («СОЛОФарм», Россия) ГОСТ 4233-77 использовали без предварительной очистки.

Для получения систем диоксидин / гидролизованный коллаген в 50 мл дистиллированной воды при нагревании на водяной бане (40–60 °С, перемешивание) растворяли 0,5 г диоксида и от 0,5 до 5,0 г гидролизованного коллагена, влага из которого была предварительно удалена лиофильно. Полученные растворы помещали в чашки Петри диаметром 5 см, замораживали при –30 °С или жидким азотом (–196 °С) и помещали на 24 ч в лиофильную сушку «Advantage Wizard 2:0» («VirTis», США) при температуре на конденсаторе –50...–55 °С, постепенном нагревании продукта от –30 до +30 °С и остаточном давлении в камере $(6–8) \cdot 10^{-2}$ Торр. Высушенные диски образцов помещали в эксикатор с формалином (водный 37%-й раствор формальдегида) на 5–60 мин и 24 ч для сшивания полимерной матрицы. Криомодифицированный высокодисперсный диоксидин получали по методу распылительной криогенной сушки, описанному в [18, 19].

Инфракрасные (ИК)-Фурье-спектры порошкообразных образцов регистрировали по методике неполного внутреннего отражения в диапазоне 4000–400 см^{-1} по 32 скана с разрешением 1 см^{-1} на спектрометре «Bruker Tensor II» («Bruker», Германия) с приставкой ATR platinum.

Микрофотографии систем на основе сшитого формалином гидролизованного коллагена,

включающие диоксидин (диоксидин / гидролизованный коллаген), регистрировали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с помощью электронного микроскопа «FEI QUANTA 650 FEG» («Thermo Fisher Scientific», Хиллсборо, Орегон, США), Центра коллективного пользования Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН. Съемку осуществляли при 5 кВ в высоком вакууме детектором вторичных электронов.

Кинетику высвобождения диоксида из полимерных матриц и его УФ-спектры в растворе регистрировали на спектрофотометре «Jasco V-770» («Jasco», Япония) при $\lambda = 375$ нм в интервале 200–500 нм. Образцы равного объема помещали в стакан с 50 мл физиологического раствора, через определенный промежуток времени отбирали пробу в 2 мл и определяли ее поглощение при 375 нм, а затем возвращали обратно.

Антибактериальную активность гибридных композитов антибактериальных препаратов определяли стандартным диско-диффузионным методом с использованием специально вырезанных дисков ($d = 4$ мм, $h = 2$ мм) диоксида / гидролизованного коллагена. В качестве бактериальных тест-культур использовали штаммы бактерий из коллекции культур кафедры микробиологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова: *E. coli* 52, *S. aureus* 144. Эксперименты проводили в чашках Петри, содержащих 20 мл агаризованной питательной среды, подсушенной в течение суток (толщина слоя среды 4 мм). Измерение зон задержки роста (ЗЗР) тест-культур проводили через 24 ч инкубации.

Результаты и их обсуждение

При синтезе систем диоксидин / гидролизованный коллаген варьировали как концентрацию гидролизованного коллагена в растворе-предшественнике, так и время сшивки. В ИК-спектре криоструктурированных гибридных образцов диоксидин / гидролизованного коллагена присутствуют полосы поглощения функциональных групп, характерные как для производных коллагена (СН, СО и NH амидных групп пептидов), так и для антибактериального препарата диоксида (ОН, N-оксида, ароматического кольца, СН). Однако в сравнении с индивидуальными компонентами систем наблюдается некоторый сдвиг полос (табл. 1). Включение в биополимерную

матрицу диоксида приводит к сдвигу полос амидной группы биополимера (Амид 1 (CO), Амид 2 (NH), Амид 3, Амид 4 и Амид 5) на 2–5 см⁻¹ в сторону больших волновых чисел.

В случае диоксида также наблюдается сдвиг отдельных полос. В большей степени он затрагивает полосы, связанные с наличием в его структуре N-оксидных групп. Полоса валентных колебаний связи R–C–N → O сдвигается на 7 см⁻¹ относительно нанопорошка диоксида, полученного криохимической модификацией фармакопейного препарата, и на 9 см⁻¹ относительно массивного фармакопейного соединения. Также сдвигается и видоизменяется полоса валентных колебаний группы N → O (дублетная полоса при 963/969 см⁻¹ в спектре гибридных систем трансформируется в уширенный пик при 974 см⁻¹). Отдельные полосы, обусловленные наличием в диоксиде гидроксидных групп, также сдвигаются. Однако похожие, правда, более слабые сдвиги наблюдаются при переходе диоксида из фармакопейной формы, содержащей

две полиморфные модификации (моноклинную и кристаллогидрат), в наноформу, которая содержит преимущественно рентгеноаморфную составляющую [19, 24]. Поэтому можно предположить, что включение диоксида в матрицу приводит к возникновению электростатических взаимодействий, в первую очередь между амидными группами гидролизованного коллагена и N-оксидными группами диоксида. Сдвиг полос колебаний гидроксидных групп диоксида обусловлен в основном изменениями в его структуре при включении в матрицу. В УФ-спектре физиологического раствора после внесения в него гибридных систем появляются полосы поглощения при 240 и 256 нм, относящиеся к π→π*-переходу электронов атомов ароматической системы диоксида, и широкая полоса низкой интенсивности при 375 нм, относящаяся к запрещенному n→π*-переходу с участием неспаренных электронов атомов азота и кислорода N-оксидной группы лекарственного соединения. Спектрофотометрически (по увеличению интенсивности пиков

Таблица 1

Положение полос отдельных функциональных групп в ИК-спектрах образцов диоксидин / гидролизованный коллаген, фармакопейного диоксида, его наноформы и гидролизованного коллагена

Функциональная группа*	Диоксидин фармакопейный	Диоксидин наноразмерный	Системы диоксидин / гидролизованный коллаген	Гидролизованный коллаген
C=N	1599	1600	1601	–
ν R-C-N-O (ν) [21]	1506	1508	1515	–
Аромат кольца (ν)	1451	1451	1448	–
NO (ν) [22]	1374	1374	1377	–
ОН	1319	1317	1314	–
CH (δ)	1118	1118	1114	–
CH (δ)	1092	1090	1088	–
ОН (δ)	1019	1023	1023	–
NO (ν) [23]	963/969	963/969	974	–
ROH (δ)	779	779	782	–
ROH (δ)	717	717	721	–
Амид-1, CO (δ)	–	–	1632	1630
Амид-2, NH (δ)	–	–	1548	1545
Амид-3, CN (ν), NH (δ)	–	–	1285	1280
Амид-4, O=C–N (δ)	–	–	619	615
Амид-5, NH (δ)	–	–	752	748

* Тип колебаний: ν – валентные, δ – деформационные.

диоксида) было отслежено высвобождение лекарственного препарата из систем, полученных при варьировании концентрации пептидного предшественника и времени шивки биополимерной компоненты.

Кинетические кривые высвобождения лекарственного вещества из систем диоксидин / гидролизованный коллаген, полученных с использованием растворов предшественника разной концентрации и их заморозки при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ приведены на рис. 3. Время полного высвобождения диоксида, включенного в матрицу, меняется от 3 до 10 ч в зависимости от условий синтеза систем. Рост времени высвобождения диоксида происходит одновременно с ростом концентрации гидролизованного коллагена в растворе-предшественнике и достигает максимума при его содержании 8–10 мас.%. Совпадающее в пределах погрешности время высвобождения лекарственного вещества было выявлено для систем диоксидин / желатин [16]. Таким образом, сокращение длины пептидных цепей и их молекулярной массы не приводит к снижению времени высвобождения лекарственного препарата из биополимерных систем на основе желатина и гидролизованного коллагена. Увеличение времени шивки биополимерной матрицы и снижение температуры ее формирования до $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ также не оказывают существенного влияния на кинетику высвобождения лекарственного вещества.

Синтез проводят с использованием водных растворов-предшественников с постоянной концентрацией диоксида (1 мас. %) и концентрацией гидролизованного коллагена от 1 до 10 мас.% (диоксидин / 1–10%-й гидролизованный коллаген), которые замораживают и высушивают, поэтому с увеличением времени высвобождения растет и плотность образцов, что при их постоянном объеме, вероятно, оказывает влияние на время выхода лекарственного компонента. Согласно микрофотографиям СЭМ, системы диоксидин / гидролизованный коллаген являются ламелярными (пластинчатыми) (рис. 4), в отличие от матриц на основе желатина, для которых характерна макропористая структура [16, 20]. Гидролизованный коллаген в матрицах располагается в виде слоев, расстояние между которыми уменьшается с увеличением его содержания в растворе-предшественнике. В образцах, полученных с использованием высоких концентраций гидролизованного коллагена, слои плотно прилегают друг к другу (рис. 4, В, Г). В них можно выделить в небольшом количестве узкие вытянутые поры, образование которых обусловлено частичным слипанием отдельных слоев. Однако основная масса матрицы является плотной, без свободного пространства.

Время шивки матрицы формальдегидом не оказывает влияния на ее морфологию, структуру и время высвобождения лекарственной составляющей систем. Это позволяет сделать вывод, что

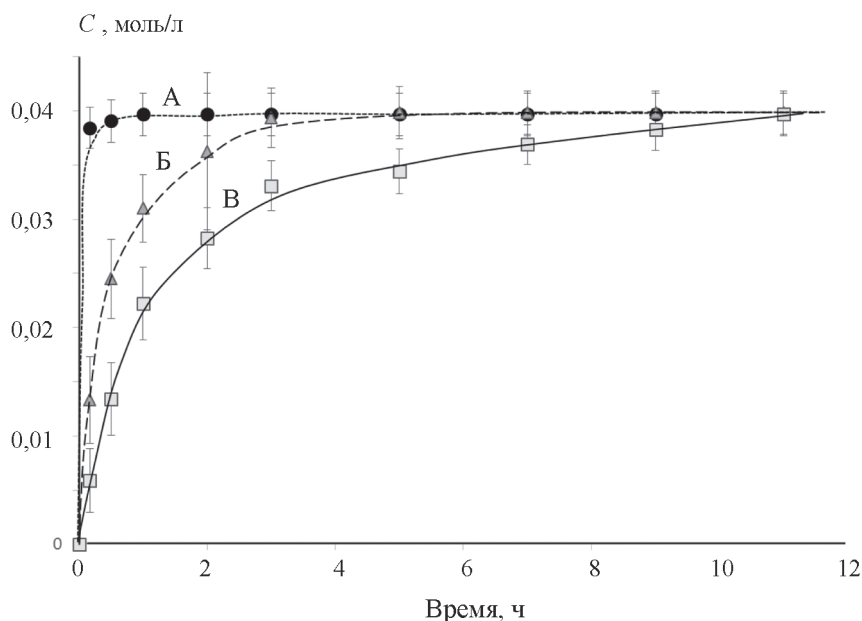


Рис. 3. Кинетические кривые высвобождения диоксида из систем диоксидин / гидролизованный коллаген, полученных при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ с использованием растворов-предшественников при концентрации гидролизованного коллагена, %: А – 1, Б – 4, В – 10

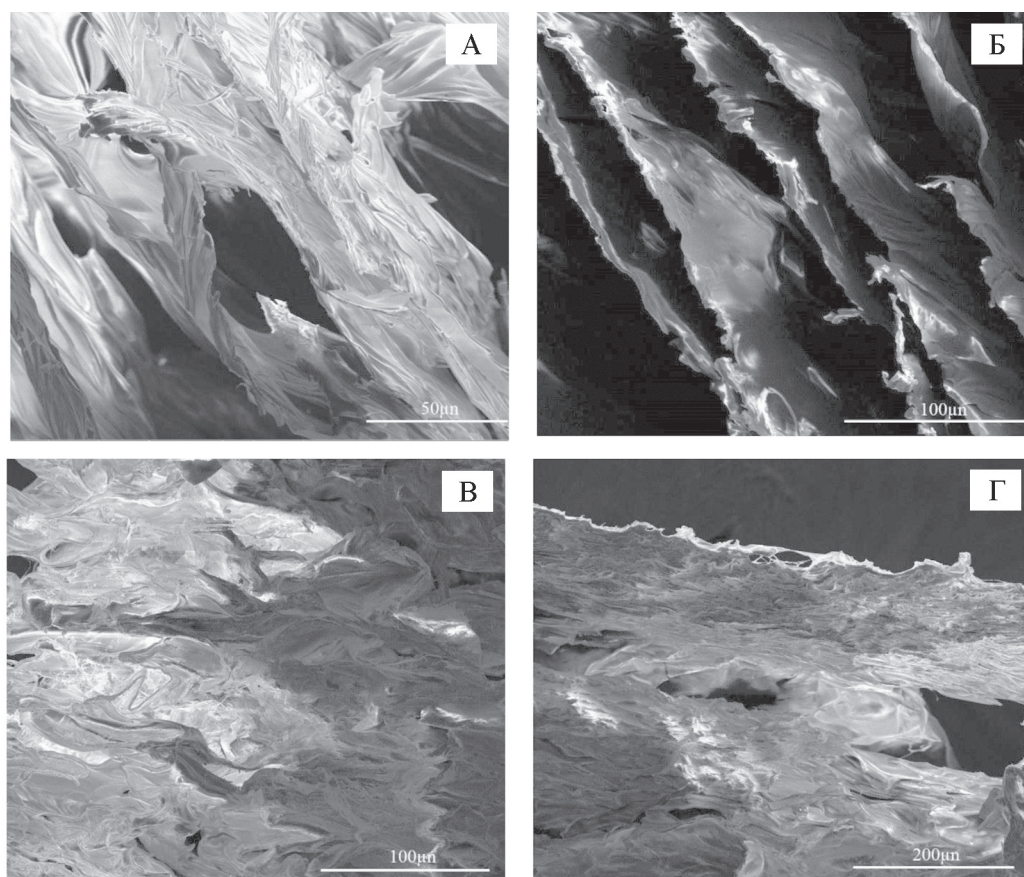


Рис. 4. Микрофотографии СЭМ образцов диоксидин / гидролизованный коллаген, полученные с использованием 1%-го (А, Б) и 10%-го (В, Г) растворов гидролизованного коллагена и их формирования при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (увеличение $\times 1000\text{--}1500$)

формирование полимерного каркаса определяется условиями криоформирования матрицы, но не зависит от интенсивности воздействия сшивающего агента. Снижение температуры криоформирования не меняет ламелярный характер структуры материала, но приводит к росту числа внутренних узких вытянутых пор, образованных прилегающими слоями в системах с высокой концентрацией коллагена.

Для оценки влияния условий синтеза систем на время их биодegradации отслеживали время полного растворения полученных систем в физиологическом растворе при 25 и $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Как видно из табл. 2, увеличение времени воздействия сшивающего агента позволяет варьировать время разложения матрицы от нескольких дней (если воздействие сшивающего агента измеряется в минутах), до месяцев (если воздействие сшивающего агента составляет часы и сутки). Стойкость биополимерного каркаса к разрушению растет с увеличением воздействия сшивающего агента. Варьируя его концентрацию, можно получить системы, в которых раз-

ложение матрицы следует за высвобождением лекарственного вещества.

Антибактериальную активность полученных систем тестировали диско-диффузионным методом. ЗЗР вокруг дисков для систем диоксидин / гидролизованный коллаген плавно сокращались с увеличением содержания гидролизованного коллагена в матрице на $20\text{--}25\%$ (рис. 5). Увеличение плотности образцов и сокращение расстояния между слоями коллагена приводило к замедлению выхода лекарственного компонента из матрицы и замедлению его диффузии в агар. В случае систем, при синтезе которых использовали заморозку жидким азотом, наблюдалась аналогичная картина. Величина ЗЗР образцов практически не зависела от условий заморозки матрицы и совпадала в пределах погрешности измерений для образцов с равной концентрацией гидролизованного коллагена.

Таким образом, в работе проведено криоформирование полимерных систем диоксидин / гидролизованный коллаген, обеспечивающих пролонгированный выход лекарственного компонента

Т а б л и ц а 2

Влияние времени воздействия сшивающего агента (формальдегида) матриц систем диоксидин / гидролизованный коллаген на время их полной деградации

Время сшивки матриц систем диоксидин / коллаген	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	60 мин	24 ч
Время разложения матриц в физиологическом растворе (сутки) при 25 °С	1	2	11	15	62	более 180
Время разложения матриц в физиологическом растворе (сутки) при 37 °С	0,5	1	5	7	28	90

из матрицы. Показано, что полученные системы имеют ламеллярную структуру, в отличие от систем на основе желатина, имеющих пористую структуру. Степень гидролиза желатина или гидролизованного коллагена, используемого при синтезе систем, время воздействия на него сшивающего агента (формальдегида) и температура криоформирования не оказывали существенного влияния на структуру матрицы в целом. Однако, варьируя концентрацию био-

полимерного предшественника, можно оказывать влияние на плотность расположения слоев желатина или гидролизованного коллагена в образце и время высвобождения лекарственного компонента. Время полного разложения матрицы зависит от длительности воздействия сшивающего агента. Полученные системы проявляют антибактериальную активность и подавляют рост бактериальных штаммов *E. coli* 52, *S. aureus* 144.

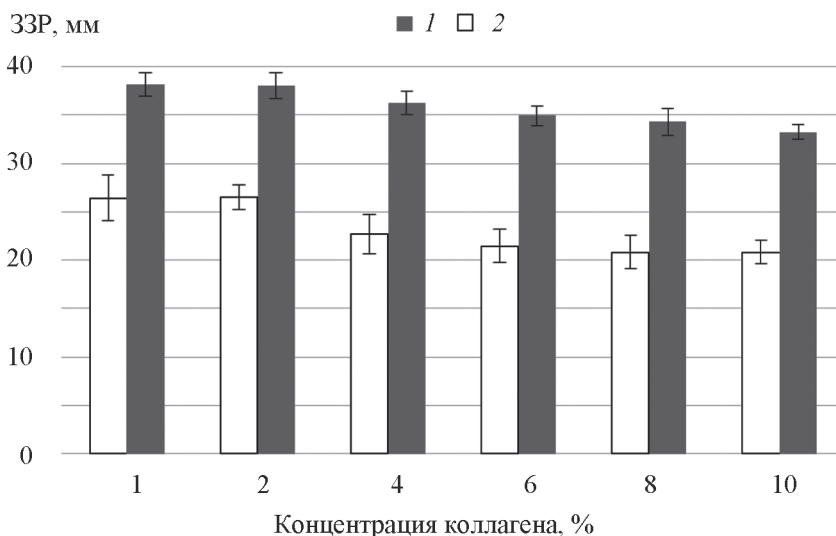


Рис. 5. ЗЗР бактериальных штаммов *E. coli* (1) и *S. aureus* (2) вокруг дисков систем диоксидин / гидролизованный коллаген, полученных с использованием растворов предшественников с разной концентрацией (1, 2, 4, 6, 8, 10%) гидролизованного коллагена при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Song H., Li B. // Biomed J Sci & Tech Res. 2017. Vol. 1. N 2. P. 458.
- Sibilla S., Godfrey M., Brewer S., Budh-Raja A., Genovese L. // The Open Nutraceuticals J. 2015. Vol. 8. P. 29.
- León-López A., Morales-Peñaloza A., Martínez-Juárez V.M., Vargas-Torres A., Zeugolis D.I., Aguirre-Álvarez G. // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 4031.
- Alemán A., Giménez B., Pérez-Santín E., Gómez-Guillén M.C., Montero P. // Food Chem. 2011. Vol. 125. P. 334.

5. Wang Z., Wang Q., Wang L., Xu W., He Y. // *Sci. Food Agric.* 2016. Vol. 97. N 3. P. 2721.
6. Liang J., Pei X., Zhang Z., Wang N., Wang J. // *Food Sci.* 2010. Vol. 75. N 8. P. 230.
7. Porfírio E., Fanaro G.B. // *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia.* 2016. Vol. 19. P. 153.
8. Wang A., Cu, Y., Li J., Hest J.C.M. // *Adv. Func. Mater.* 2012. Vol. 22. N 13. P. 2673.
9. Qu L., Dubey N., Ribeiro J.S., Bordini E.A.F., Ferreira J.A., Xu J., Bottino M.C. // *J. Mechanical Behavior Biomed. Mater.* 2021. Vol. 116. P. 104293.
10. Ullah K., Ali Khan S., Murtaza G., Sohail M., Azizullah, Manan A., Afzal A. // *International Journal of Pharmaceutics.* 2018. Vol. 556. P. 236.
11. Vahedi M., Barzin J., Shokrollahi F., Shokrollahi P. // *Macromolecular Materials and Engineering.* 2018. Vol. 303. P. 9.
12. Vigata M., Meinert C., Pahoff S., Bock N., Hutmacher D.W. // *Polymers.* 2020. Vol. 12. P. 501.
13. Kaur K., Jindal R., Jindal D. // *International Journal of Biological Macromolecules.* 2019. Vol. 146. P. 987.
14. Anirudhan T.S., Mohan A.M. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. Vol. 110. P. 167.
15. Шабатина Т.И., Верная О.И., Карлова Д.Л., Нуждина А.В., Шабатин В.П., Семенов А.М., Лозинский В.И., Мельников М.Я. // *Российские нанотехнологии.* 2018. Т. 13 (9–10). С. 92.
16. Верная О.И., Шумилкин А.С., Карлова Д.Л., Шевченко А.С., Макеева А.А., Шабатин А.В., Семенов А.М., Шабатина Т.И., Мельников М.Я. // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2023. Т. 64. № 1. С. 11–18.
17. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Изотова Г.Н., Товмасын А.С., Сединкин А.А., Федоткина К.М. // *Медицинский совет.* 2015. Т. 15. С. 12.
18. Верная О.И., Шабатин В.П., Семенов А.М., Шабатина Т.И. // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2016. Т. 57. № 5. С. 315.
19. Shabatina T.I., Vernaya O.I., Shabatin V.P. // *Crystals.* 2018. Vol. 8. P. 298.
20. Шабатина Т.И., Верная О.И., Нуждина А.В., Звукова Н.Д., Семенов А.М., Шабатин В.П., Лозинский В.И., Мельников М.Я. // *Российские нанотехнологии.* 2018. Т. 13. № 3–4. С. 76.
21. Kotb E.R., Salama M.A., Anwar M.A., Soliman M.S. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* 2007. Vol. 182. P. 1119.
22. Gómez-Caro L.C., Sánchez-Sánchez M., Bocanegra-García V., Rivera G. // *Quim. Nova.* 2011. Vol. 34. P. 1147.
23. Devínsky F., Lacko I., Nagy A., Krasnec L. // *Chem. Zvesti.* 1978. Vol. 32. N 1. P. 106.
24. Shabatina T.I., Morosov Y.N., Soloviev A.V., Shabatin A.V., Vernaya O.I., Melnikov M.Y. // *Nanomaterials.* 2021. Vol. 11. N 6. P. 1588.

Информация об авторах

Алина Алексеевна Макеева – студентка химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (alina.makeeva@chemistry.msu.ru);

Алексей Сергеевич Шумилкин – аспирант химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, (alexpard99@gmail.com);

Александра Сергеевна Рыжкова – аспирантка факультета фундаментальных наук МГТУ им. Н.Э. Баумана, (ryzhkova_as@mail.ru);

Ольга Ивановна Верная – ст. науч. сотр. химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент кафедры химии МГТУ имени Н.Э. Баумана, канд. хим. наук (vernaoai@my.msu.ru);

Андрей Владимирович Шабатин – науч. сотр. ИФХиЭ им А.Н. Фрумкина, канд. физ.-матем. наук. (5dr.on5@mail.ru);

Александр Михайлович Семенов – вед. науч. сотр. кафедры микробиологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. биологических наук;

Татьяна Игоревна Шабатина – зав. лабораторией химии низких температур, вед. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор кафедры химии МГТУ имени Н.Э. Баумана, докт. хим. наук, доцент (tatyanaashabatina@yandex.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 21.11.2023;

одобрена после рецензирования 28.11.2023;

принята к публикации 05.12.2023.