

КРІОГЕЛЕВІ МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРТУ, ПОЛІГЛУТАМІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА Ag_2O

О. С. Шевчук¹, В. Б. Долгошей¹, В. Л. Демченко²

¹ Навчально-науковий Фізико-технічний інститут

² Інститут електрозварювання імені Є. О. Патона

Анотація

У роботі досліджено структуру та властивості кріогелевих матеріалів на основі полівінілового спирту (ПВС), полігліутамінової кислоти (ПГК) та оксиду срібла. Кріогелі отримували методом циклічного заморожування-розморожування, що забезпечує формування фізично зшитої пористої структури полімерної матриці. Додавання полігліутамінової кислоти сприяє процесу відновлення цілісності тканин, тоді як введення наночастинок оксиду срібла створює антимікробну дію.

Ключові слова: кріогель, ПВС, ПГК, наночастинок Ag_2O

Вступ

Гідрогелі за своїм складом, хімічною будовою та фізико-хімічними характеристиками значною мірою нагадують м'які тканини людського організму. Саме тому їх активно застосовують у різних біомедицинських напрямках: для контрольованої доставки лікарських препаратів, вирощування клітинних культур, 3D-друку в тканинній інженерії [1, 2], створення самовідновлюваних систем [3] і матеріалів із ефектом пам'яті форми [4], а також в інших галузях медицини [5]. Окрім цього, модифіковані гідрогелі розглядаються як перспективні матеріали для вирішення екологічних задач, зокрема очищення навколишнього середовища [6]. Щороку велика кількість людей стикається з хронічними захворюваннями, травмами різного походження, опіками, переломами та дефектами кісткової тканини [7]. У частині випадків процес загоєння відбувається природно і досить швидко, однак при складніших ушкодженнях він може суттєво уповільнюватися через порушення регенераційних механізмів, що нерідко призводить до ускладнень і навіть становить загрозу для життя. Для захисту ран і пошкоджених ділянок шкіри зазвичай застосовують спеціальні перев'язувальні матеріали [8]. Найбільш поширеними залишаються марлеві пов'язки, однак вони не позбавлені недоліків: їх потрібно часто змінювати, вони можуть прилипати до рани, а також недостатньо ефективно поглинають надлишковий рановий ексудат [8].

У цьому контексті все більш актуальним стає створення безпечних (нетоксичних), добре абсорбуючих та антибактеріальних перев'язувальних матеріалів на основі полімерних гідрогелів. Такі гідрогелі мають чимало переваг і розглядаються як одні з найперспективніших матеріалів для біомедицини – їх використовують як ранові покриття, контактні лі-

зи, носії лікарських речовин тощо [9]. Водночас до них висуваються чіткі вимоги: відсутність токсичності, висока біосумісність, здатність до розкладання в організмі та зручність у виготовленні.

Серед синтетичних полімерів особливе місце займає полівініловий спирт (ПВС), який широко застосовується для отримання гідрогелів. Це пояснюється його здатністю утворювати міцні плівки, хорошою сумісністю з різними типами полімерів (як синтетичними, так і природними), водорозчинністю та безпечністю для організму. Завдяки високому вмісту води ПВС-гідрогелі за своїми властивостями близькі до м'яких тканин, що робить їх придатними для медичних цілей. Зокрема, їх використовують у системах доставки лікарських препаратів [10, 11], для створення мікрокапсул [12], перев'язувальних матеріалів [13], штучних тканин і органів [14], а також у розробці функціональних («розумних») матеріалів.

Окрім цього, гідрогелі на основі ПВС добре пропускають воду та кисень і здатні підтримувати вологе середовище, що позитивно впливає на процеси загоєння та відновлення тканин [10, 15]. Проте їх практичне застосування має і певні обмеження: зокрема, вони не відзначаються високою механічною міцністю, особливо після набухання [16]. Також важливо, що їх основні характеристики – такі як якість [16], розчинність [17] і швидкість деградації [18] – значною мірою визначаються ступенем зшивання, що може звужувати можливості їх використання.

Таким чином, розроблення нових типів полімерних гідрогелів і вдосконалення методів їх отримання залишається важливим і актуальним напрямом досліджень. Значний інтерес у цьому контексті викликає модифікація ПВС природними сполуками, насамперед полісахаридами. Вони є біополімерами природного походження, які можна виділяти з різних дже-

рел: мікроорганізмів (наприклад, декстран, глюкоза, альгінат, поліглутамінова кислота), продуктів тваринного походження (хітозан, желатин) і рослинної сировини (крохмаль, целюлоза, пектин, гіалуронова кислота).

За своєю хімічною організацією полісахариди являють собою жорстколанцюгові полімери, що містять як йоногенні групи, так і значну кількість активних гідроксильних груп. Завдяки цьому вони можуть ефективно взаємодіяти з металевими наночастинками, дозволяючи контролювати їх розміри, підвищувати стабільність і досягати рівномірного розподілу в полімерній матриці [19, 20]. Водночас полісахариди відзначаються вираженою біологічною активністю та є безпечними для організму – вони нетоксичні, біосумісні й здатні до біодеградації [21].

Варто також зазначити, що використання природних полімерів, особливо хітозану, може підсилювати біологічні властивості композицій порівняно з гідрогелями, сформованими лише на основі ПВС [22].

Таким чином, і надалі залишається важливим завданням пошук ефективних способів поєднання синтетичних і природних полімерів у різних пропорціях для отримання матеріалів із наперед заданими структурними, фізико-механічними та біологічними характеристиками [23].

На сьогодні застосовують кілька підходів до зшивання полімерних гідрогелів: фізичні методи [24, 25] (зокрема багаторазові цикли заморожування та розморожування), хімічні [26, 27] (із використанням зшиваючих реагентів, таких як борна кислота, епіхлоргідрин, глутаровий альдегід) та радіаційні [28]. Однак варто враховувати, що більшість хімічних агентів є токсичними для біологічних систем і складними у видаленні з готового матеріалу, що може призводити до пошкодження клітин і розвитку запальних процесів після імплантації. Радіаційні методи, у свою чергу, потребують складного технічного забезпечення та значних енергетичних витрат.

Порівняно з ними, метод заморожування-розморожування є більш доступним і технологічно простим, оскільки не потребує спеціалізованого енергоємного обладнання [29, 30]. Отримані таким способом гідрогелі характеризуються біосумісністю і не містять шкідливих органічних домішок. Крім того, параметри процесу фізичного зшивання можна змінювати, варіюючи умови середовища — температуру, значення рН або осмотичний тиск [8].

Також відомі підходи, де зшивання гідрогелів на основі ПВС поєднується з відновленням іонів срібла Ag^+ до наночастинок Ag^0 та одночасною стерилізацією за допомогою γ -опромінення [31]. Такі гідрогелі проявляють антимікробну активність, зокрема щодо *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Водночас їхня структура та морфологічні особливості залишаються недостатньо вивченими.

1. Експериментальна частина

1.1. Матеріали

Для отримання дослідних зразків використовували реагенти виробництва компанії Sigma-Aldrich. Зокрема, застосовували гранульований полівініловий спирт марки 17–99 із середньою молекулярною масою близько 74800 г/моль, а також поліглутамінову кислоту, що характеризується високою молекулярною масою на рівні приблизно 2 МДа. Як наповнювач використовували нітрат срібла з молекулярною масою 169,87 г/моль. Усі розчини готували із застосуванням попередньо очищеної дистильованої води, що забезпечувало необхідну чистоту середовища та відтворюваність експериментальних результатів.

1.2. Приготування зразків

Полівініловий спирт попередньо розчиняли у водному середовищі при підвищеній температурі $95^\circ C$ до утворення однорідного розчину. Водночас поліглутамінову кислоту розчиняли окремо за кімнатної температури (близько $20^\circ C$) шляхом інтенсивного перемішування протягом 30 хвилин рис.1, що забезпечувало її повне набухання та рівномірний розподіл у воді.

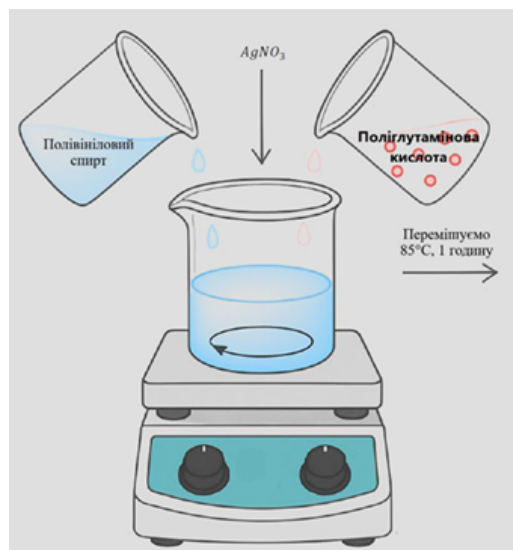


Рис. 1. Схема приготування гідрогелю

Після цього отриманий розчин поліглутамінової кислоти поступово вводили до розчину полівінілового спирту в різних масових співвідношеннях. Суміш додатково перемішували протягом 30 хвилин при температурі $85^\circ C$ для досягнення гомогенності системи та формування стабільної полімерної композиції. Вміст поліглутамінової кислоти у складі ПВС варіювали в межах від 3 до 9 мас. %, що дозволяло регулювати властивості кінцевого матеріалу.

На наступному етапі готували водні розчини нітрату срібла з концентрацією 0,2 М, які вводили до отриманої полімерної суміші ПВС-ПГК при температурі $85^\circ C$. Після додавання срібловмісного компонента систему перемішували протягом 60 хвилин

для забезпечення рівномірного розподілу іонів срібла та подальшого формування наночастинок. У результаті концентрація наночастинок Ag_2O у криогелевих композитах ПВС-ПГК змінювалася в широкому діапазоні — 0,01; 0,05; 0,1; 0,5 та 1,0 мас. %. Значення рН отриманих розчинів залишалося близьким до нейтрального і становило приблизно 6,8, що є важливим для стабільності системи та відтворюваності експериментальних результатів.

На наступному етапі підготовлені розчини поступово охолоджували до температури 60°C , після чого їх розливали у поліетиленові зір-пакети рис.2 розміром 10×12 , що слугували формами для подальшого структурування матеріалу. Після розливу зразки додатково охолоджували до температури близько 20°C для стабілізації системи перед етапом зшивання.



Рис. 2. Гідрогель в зір-пакеті

Процес зшивання гелевих розчинів здійснювали методом кріоструктурування, зокрема шляхом заморожування при температурі $T = -20^\circ\text{C}$ протягом різних проміжків часу: 2; 2,5; 3; 4; 5; 6 годин. Такий підхід дозволяв ефективно формувати просторову сітку полімеру та регулювати пористу структуру криогелів. Отримані криогелеві матеріали після завершення процесу зшивання зберігали за кімнатної температури без додаткових умов стабілізації. Товщина сформованих зразків становила приблизно 5 мм, що забезпечувало зручність подальшого дослідження їх фізико-хімічних і механічних властивостей.

2. Результати роботи

Проаналізовано сучасний стан досліджень у галузі полімерних гідрогелів біомедичного призначення та обґрунтовано доцільність створення композиційних матеріалів на основі полівінілового спирту і природних полімерів. Показано перспективність використання криогелів, отриманих методом заморожування-розморожування, як біосумісних і не-

токсичних матеріалів для ранових покриттів. Встановлено, що поєднання синтетичних і природних компонентів, а також введення наночастинок срібла, відкриває можливості для регулювання структурних, фізико-механічних і функціональних властивостей гідрогелів.

Синтезовані серії криогелів були всебічно охарактеризовані із застосуванням сучасних методів структурно-морфологічного, фізико-хімічного та фізико-механічного аналізу. Досліджено їхню здатність до водопоглинання. Встановлено, що поліглутамінова кислота, введена до складу полімерної матриці, виконує подвійну функцію: виступає відновником для солей нітрату срібла, а також стабілізатором утворених наночастинок. Методом ширококутового розсіювання рентгенівських променів було показано, що досліджувані полімери на основі полівінілового спирту мають напівкристалічну структуру. Підтверджено утворення наночастинок Ag_2O в полімерній матриці. Проведено дослідження антимікробної активності отриманих криогелевих матеріалів щодо широкого спектра мікроорганізмів, зокрема умовно-патогенних. Зокрема, протестовано дію на рампозитивні бактерії (*S. aureus*, *S. epidermidis*) та грамнегативні (*E. coli*, *P. aeruginosa*). За результатами комплексних досліджень встановлено оптимальні умови формування криогелевих матеріалів із вираженою бактерицидною активністю та відсутністю цито- і генотоксичних ефектів. Оптимальні параметри формування зразків: вміст поліглутамінової кислоти 3 % мас. у складі ПВС, концентрація наночастинок Ag_2O в полімерній матриці 0,01 % мас.; час заморожування зразків 150 хв..

Висновки

На сьогодні спостерігається інтенсивний розвиток у галузі полімерних гідрогелів, модифікованих наночастинами металів та їх оксиди [32, 33, 34, 35, 36]. Особливу увагу приділяють системам на основі полівінілового спирту, які поєднують добру біосумісність із можливістю регулювання структури та властивостей [33, 35, 36]. Введення наночастинок срібла та оксиду цинку забезпечує формування матеріалів із покращеними механічними характеристиками та вираженою антимікробною і противірусною активністю [32, 34, 36]. Важливим фактором є рівномірний розподіл наночастинок у полімерній матриці, що визначає ефективність їх дії [32].

Окрему увагу приділено комбінуванню синтетичних і природних полімерів, зокрема використання альгінової, гіалуронової і поліглутамінової кислоти, що дозволяє підвищити біосумісність і стимулювати процеси регенерації тканин [36]. Такі матеріали демонструють перспективність для створення сучасних ранових покриттів із комплексом функціональних властивостей [34, 36].

Таким чином, розробка гідрогелевих систем на основі ПВС з наночастинами є актуальним напрямом, спрямованим на створення ефективних біомедичних матеріалів із заданими структурними та фун-

кціональними характеристиками.

Перелік використаних джерел

1. 3D Printing of Multifunctional Hydrogels / Z. Chen, D. Zhao, B. Liu, G. Nian, X. Li, J. Yin, S. Qu, W. Yang // *Functional Materials*. — 2019. — Vol. 29. — P. 1900971.
2. Bone tissue engineering scaffolding: computer aided scaffolding techniques / B. Thavornnyutikarn, N. Chantarapanich, K. Sitthiseripratip, G. A. Thouas, Q. Z. Chen // *Progress in Biomaterials*. — 2014. — Vol. 3. — P. 61–102.
3. Zhang H., Xia H., Zhao Y. Poly(vinyl alcohol) hydrogel can autonomously self-heal // *ACS Macro Letters*. — 2012. — Vol. 1. — P. 1233–1236.
4. Du H. Y., Zhang J. H. Solvent induced shape recovery of shape memory polymer based on chemically cross-linked poly(vinyl alcohol) // *Soft Matter*. — 2010. — Vol. 6. — P. 3370–3376.
5. High-strength, tough, fatigue resistant, and self-healing hydrogel based on dual physically cross-linked network / Z. Gong, G. Zhang, X. Zeng, J. Li, G. Li, W. Huang, R. Sun, C. Wong // *ACS Applied Materials & Interfaces*. — 2016. — Vol. 8. — P. 24030–24037.
6. Melt-processable shape-memory hydrogels with self-healing ability of high mechanical strength / C. Bilici, V. Can, U. Nochel, M. Behl, A. Lendlein, O. Okay // *Macromolecules*. — 2016. — Vol. 49, no. 19. — P. 7442–7449.
7. Recent advances in PVA-polysaccharide based hydrogels and electrospun nanofibers in biomedical applications: A review / E. A. Kamoun, S. A. Loutfy, Y. Hussein, E.-R. S. Kenawy // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2021. — Vol. 187. — P. 755–768.
8. Poly(vinyl alcohol) Hydrogels: The Old and New Functional Materials / M. Wang, J. Bai, K. Shao, W. Tang, X. Zhao, D. Lin, S. Huang, C. Chen, Z. Ding, J. Ye // *International Journal of Polymer Science*. — 2021. — Vol. 2021. — P. 1–16.
9. Taaca K. L. M., Prieto E. I., Vasquez M. R. Current Trends in Biomedical Hydrogels: From Traditional Crosslinking to Plasma-Assisted Synthesis // *Polymers*. — 2022. — Vol. 14. — P. 2560.
10. Hydrogel-based controlled drug delivery for cancer treatment: a review / Z. Sun, C. Song, C. Wang, Y. Hu, J. Wu // *Molecular Pharmaceutics*. — 2020. — Vol. 17. — P. 373–391.
11. Synthesis of PVA/PVP based hydrogel for biomedical applications: a review / M. S. B. Husain, A. Gupta, B. Y. Alashwal, S. Sharma // *Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization, and Environmental Effects*. — 2018. — Vol. 40. — P. 2388–2393.
12. Hoffman A. S. Hydrogels for biomedical applications // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2002. — Vol. 54. — P. 3–12.
13. Preparation and characterization of PVA/SA/HA composite hydrogels for wound dressing / Y. Jiang, Y. Hou, J. Fang, W. Liu, Y. Zhao, T. Huang, J. Cui, Y. Yang, Z. Zhou // *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*. — 2019. — Vol. 24. — P. 132–141.
14. Microfabrication of complex porous tissue engineering scaffolds using 3D projection stereolithography / R. Gauvin, Y.-C. Chen, J. W. Lee, P. Soman, P. Zorlutuna, J. W. Nichol, H. Bae, S. Chen, A. Khademhosseini // *Biomaterials*. — 2012. — Vol. 33. — P. 3824–3834.
15. Alginate/PVA-based hydrogel matrices with Echinacea purpurea extract as a new approach to dermal wound healing / K. Bialik-Wkas, K. Pluta, D. Malina, T. M. Majka // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. — 2021. — Vol. 70. — P. 195–206.
16. Singh G., Lohani A., Bhattacharya S. Hydrogel as a novel drug delivery system: a review // *Journal of Fundamental Pharmaceutical Research*. — 2014. — Vol. 2. — P. 35–48.
17. Ghasemiyeh P., Mohammadi-Samani S. Hydrogels as Drug Delivery Systems: Pros and Cons // *Trends in Pharmacological Sciences*. — 2019. — Vol. 5. — P. 7–24.
18. Utech S., Boccaccini A. R. A review of hydrogel-based composites for biomedical applications: enhancement of hydrogel properties by addition of rigid inorganic fillers // *Journal of Materials Science*. — 2016. — Vol. 51. — P. 271–310.
19. Preparation, Characterization, Antimicrobial and Antiviral Properties of Silver-containing Nanocomposites based on Polylactic Acid–Chitosan / V. Demchenko [et al.] // *ACS Applied Bio Materials*. — 2022. — Vol. 5. — P. 2576–2585.
20. Novel approach to formation of silver-containing nanocomposites by thermochemical reduction of Ag⁺ ions in interpolyelectrolyte-metal complexes / V. L. Demchenko, S. M. Kobylinskiy, S. V. Riabov, V. I. Shtompel, M. V. Iurzhenko, N. P. Rybalchenko // *Applied Nanoscience*. — 2020. — Vol. 10. — P. 5409–5419.
21. Novel approach to synthesis of silver nanoparticles in interpolyelectrolyte complexes based on pectin, chitosan, starch and their derivatives / V. Demchenko, S. Riabov, S. Sinelnikov, O. Radchenko, S. Kobylinskiy, N. Rybalchenko // *Carbohydrate Polymers*. — 2020. — Vol. 242. — P. 116431.
22. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers / E. A. Kamoun, X. Chen, M. S. M. Eldin, E. R. S. Kenawy // *Arabian Journal of Chemistry*. — 2015. — Vol. 8. — P. 1–14.
23. Design and optimization of process parameters of polyvinyl alcohol/chitosan/nano zinc oxide hydrogels as wound healing materials / M. T. Khorasani, A. Joorabloo, H. Adeli, Z. Mansoori-Moghadam,

- A. Moghaddam // Carbohydrate Polymers. — 2019. — Vol. 207. — P. 542–554.
24. Montaser A., Rehan M., El-Naggar M. E. pH-thermosensitive hydrogel based on polyvinyl alcohol/sodium alginate/N-isopropyl acrylamide composite for treating re-infected wounds // International Journal of Biological Macromolecules. — 2019. — Vol. 124. — P. 1016–1024.
25. Gelatin/montmorillonite and gelatin/polyvinyl alcohol/montmorillonite bionanocomposite hydrogels: microstructural, swelling and drying properties / A. Zeinali, M. Sirousazar, Z. H. Dastgerdi, F. Kheiri // Journal of Macromolecular Science Part B. — 2020. — Vol. 59. — P. 263–283.
26. Bahram M., Mohseni N., Moghtader M. An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications. — InTech, 2016.
27. Characterization of chitosan-gelatin blend scaffolds / Y. Liu, Y. Lv, M. An, F. Li, Y. Lu, J. Song // Journal of Macromolecular Science Part B. — 2019. — Vol. 58. — P. 634–644.
28. Incorporation of ZnO nanoparticles into heparinised polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for wound dressing application / M. T. Khorasani, A. Joorabloo, A. Moghaddam, H. Shamsi, Z. Mansoori-Moghaddam // International Journal of Biological Macromolecules. — 2018. — Vol. 114. — P. 1203–1215.
29. Cryogels: freezing unveiled by thawing / A. Kumar, R. Mishra, Y. Reinwald, S. Bhat // Materials Today. — 2010. — Vol. 13. — P. 42–44.
30. Hassan C. M., Peppas N. A. Structure and morphology of freeze/thawed PVA hydrogels // Macromolecules. — 2000. — Vol. 33. — P. 2472–2479.
31. Simultaneous hydrogel crosslinking and silver nanoparticle formation by using ionizing radiation to obtain antimicrobial hydrogels / M. T. S. Alcantara, N. Lincopan, P. M. Santos, P. A. Ramirez, A. J. C. Brant, H. G. Riella, A. B. Lugao // Radiation Physics and Chemistry. — 2019. — Vol. 165. — P. 108369.
32. Interactions of Radiation and Particles with Condensed Matter: Structural Studies of Silver Nanoparticles in Hydrogel Composites / O. S. Sukhanavych, I. V. Olkhovyk, A. V. Kotko, M. V. Iurzhenko, V. L. Demchenko, D. V. Kynytskyi, V. B. Neimash, G. E. Monastyrskiy // Metallophysics and Advanced Technologies. — 2025. — Vol. 47, no. 12. — P. 1257–1268.
33. Особливості структури та властивості полімерних мембран на основі полівінілового спирту і наночастинок Ag/ZnO / В. Л. Демченко, Д. В. Куницький, А. І. Маринін, Н. П. Рибальченко, П. Ю. Заремба // Наукові праці НУХТ. — 2025. — Vol. 31, no. 5. — P. 236–246.
34. Antimicrobial and antiviral activity of polymer hydrogels based on polyvinyl alcohol and ZnO nanoparticles / N. P. Rybalchenko, L. O. Artyukh, P. Y. Zarembo, V. L. Demchenko, D. V. Kynytskyi, V. B. Dolgoshey, N. Matviienko // Microbiological Journal. — 2025.
35. Полімерні гідрогелі на основі полівінілового спирту і оксиду цинку / В. Л. Демченко, С. Д. Загородня, Н. П. Рибальченко, П. Ю. Заремба, Л. О. Артюх, І. О. Ситник, Д. В. Куницький, В. О. Овсянкіна, В. Б. Неймаш // Вісник НТУУ "КПІ імені Ігоря Сікорського". Серія: Хімічна інженерія, екологія та ресурсозбереження. — 2025. — № 3. — С. 70–77.
36. Wound Dressing Cryogel Materials Based on Poly(vinyl alcohol), Hyaluronic Acid, and Ag₂O Nanoparticles / V. Demchenko [et al.] // ACS Applied Materials & Interfaces. — 2025. — Vol. 17. — P. 53312–53326.

Роботу виконано за фінансової підтримки гранту Національного фонду досліджень України «Розробка біополімерних нанокомпозитних матеріалів для стимуляції регенерації живих тканин та загоєння ран» (Ідентифікатор заявки 2023.05/0009).