

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ФІЗИКО-ТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
КАФЕДРА ПРИКЛАДНОЇ ФІЗИКИ**

«На правах рукопису»

УДК 536.244:621.438

ДО ЗАХИСТУ ДОПУЩЕНО

Завідувач кафедри

_____ Монастирський Г. Є.

« ____ » _____ 2025 р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра
за освітньо-науковою програмою
зі спеціальності 105 «Прикладна фізика та наноматеріали»
на тему: «Формування, структура та функціональні властивості фізично
зшитих гідрогелів з наночастинками оксидів срібла та цинку»**

Виконав:

студент 2 курсу, групи ФФ-31мн

Ситник Ілля Олегович _____

Науковий керівник:

к.ф.-м.н., доцент,

Долгошей Володимир Борисович _____

Рецензент:

д.х.н., провідн.н.с.,

Демченко Валерій Леонідович _____

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації немає запозичень з праць інших авторів без відповідних посилань.

Студент _____

Київ – 2025 року

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ФІЗИКО-ТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
КАФЕДРА ПРИКЛАДНОЇ ФІЗИКИ**

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність, 105 Прикладна фізика та наноматеріали

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ Монастирський Г. Є.

« ____ » _____ 2025 р.

**ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту**

_____ Ситнику Іллі Олеговичу _____

1. Тема дисертації «Формування, структура та функціональні властивості фізично зшитих гідрогелів з наночастинками оксидів срібла та цинку», науковий керівник дисертації Долгошей Володимир Борисович, доцент, Кандидат фізико-математичних наук, затверджені наказом по університету від «20» березня 2025 р. № 1199-с

2. Строк подання студентом дисертації «12» травня 2025 р.

3. Об'єкт дослідження: Гідрогелеві матеріали на основі полівінілового спирту та гіалууронової кислоти, та їх композит з наночастинками оксидів срібла та цинку

4. Перелік завдань, які потрібно розробити: Аналіз літератури та обґрунтування актуальності теми, формування гідрогелевих зразків за різного хімічного складу та умов формування, дослідження функціональних властивостей та вибір найкращих конфігурацій умов формування та хімічного складу для біомедичних застосувань.

5. Предмет дослідження: Структура, сорбційні, механічні та термомеханічні властивості гідрогелів на основі полівінілового спирту та гіалууронової кислоти з вмістом наночастинок оксидів срібла та цинку, а також їх бактерицидність та біосумісність..

6. Перелік ілюстративного матеріалу: презентація – 15 слайдів.

7. Орієнтовний перелік публікацій:

1. Polymer gel materials based on polyvinyl alcohol and silver nanoparticles /

V. Demchenko, I. Sytnyk та ін. *Bulletin of NTUU «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»*, series «chemical engineering, ecology and resource saving». 2024.

№ 3. С. 83–92. URL: <https://doi.org/10.20535/2617-9741.3.2024.312424>.

2. Effect of photocatalytic nanoparticles on structure, thermomechanical, and hydrophilic properties of uv-irradiated PVA–PEG hydrogels / I. Sytnyk, V. Demchenko та ін. *2024 IEEE 14th international conference “nanomaterials: applications & properties”*. Riga, Latvia, 2024. С. 69.
URL: https://ieeenap.org/data/IEEE_NAP_2024_Abstract_Book.pdf.

3. Hydrogel materials based on polyvinyl alcohol and silver nanoparticles, cross-linked by electron beam irradiation / V. Demchenko, I. Sytnyk та ін. *VII international conference “welding and related technologies”*, м. Яремче. 2024. С. 14. URL: https://wrt2024.com.ua/wp-content/uploads/2024/11/Abstracts-WRT_-2024.pdf.

8. Дата видачі завдання: « 18 » жовтня/вересня 2023 р

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Строк виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1.	Пошук та опрацювання літератури за темою МД	18.10.2023 – 10.11.2024	Виконано
2.	Написання першого розділу МД	15.11.2024 – 05.01.2025	Виконано
3.	Постановка мети та завдання дослідження	07.01.2025 – 15.01.2025	Виконано
4.	Написання другого розділу МД	15.02.2025 – 10.03.2025	Виконано
5.	Написання третього розділу МД	20.04.2025 – 25.04.2025	Виконано
6.	Написання висновків	25.04.2025 – 27.04.2025	Виконано
7.	Оформлення МД	27.04.2025 – 02.05.2025	Виконано
8.	Підготовка презентації та доповіді	02.05.2025 – 07.05.2025	Виконано
9.	Передзахист МД	12.05.2025	Виконано
10.	Подання роботи на анти-плагіат та нормоконтроль	12.05.2025	Виконано
11.	Захист МД	19.05.2025	Виконано

Студент

(підпис)

Ситник І. О.

Науковий керівник дисертації

(підпис)

Долгошей В. Б.

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка дипломної роботи за обсягом становить 57 сторінок, 8 таблиць та 25 рисунків. Використано 53 бібліографічних джерела.

Темою роботи є формування, структура та функціональні властивості фізично зшитих гідрогелів з наночастинками оксидів срібла та цинку.

Метою роботи є визначення оптимальних хімічного складу та умов формування гідрогелевих матеріалів на основі полівінілового спирту та гіалуронової кислоти шляхом аналізу їх біосумісності, механічних і антимікробних властивостей, для застосування в біомедичній сфері.

Аналіз структурних особливостей було проведено методом ширококутового розсіювання рентгенівських променів на дифрактометрі Shimadzu XRD-7000.

Дослідження механічних властивостей було виконано за допомогою розривної машини Shimadzu AGS-10kNX, установки для термомеханічного аналізу, та відповідного програмного забезпечення: TrapeziumX для розривної машини та Sizemeter 2.0 для термомеханічної установки.

Дані були проаналізовані та візуалізовані за допомогою програмного забезпечення OriginPro.

Результати дослідження показали:

1. Визначено оптимальні параметри синтезу гідрогелів ПВС–ГК, зокрема встановлено, що найбільш сприятливими для отримання задовільних механічних властивостей є умови заморожування протягом 3 годин.

2. Проведений рентгеноструктурний аналіз підтвердив підвищення ступеня кристалічності композиту після введення гіалуронової кислоти до складу ПВС, а також наявність наночастинок оксиду срібла.

3. Встановлено, що гідрогелеві зразки здатні до значного поглинання води (до 75%), при цьому сорбційна ємність збільшується за умови зменшення часу заморожування.

4. Дослідження антимікробної активності показали, що наночастинки Ag_2O забезпечують широкий спектр бактерицидної, тоді як ZnO проявляє активність переважно проти грампозитивних мікробів. На відміну від зразків з наночастинками, ненаповнені зразки антимікробної дії не виявили, але є біосумісними і можуть застосовуватись для тривалого лікування.

Ключові слова: гідрогель, ПВС, гіалуронова кислота, срібло, цинк

SUMMARY

The diploma work explanatory note includes 57 pages, 8 tables and 25 figures. 53 references were used in it.

The topic of the work is the formation, structure and functional properties of physically cross-linked hydrogels with nanoparticles of silver and zinc oxides..

The aim of the work is to determine the optimal chemical composition and conditions for the formation of hydrogel materials based on polyvinyl alcohol and hyaluronic acid by analyzing their biocompatibility, mechanical and antimicrobial properties, for use in the biomedical field.

The analysis of structural features was carried out by the method of wide-angle X-ray scattering on a Shimadzu XRD-7000 diffractometer.

The study of mechanical properties was performed using a Shimadzu AGS-10kNX tensile machine, a thermomechanical analysis setup, and the corresponding software: TrapeziumX for the rupture machine and Sizemeter 2.0 for the thermomechanical setup.

The data were analyzed and visualized using OriginPro software.

The results of the study showed:

1. The optimal synthesis parameters of PVA–GA hydrogels were determined, in particular, it was found that the most favorable conditions for obtaining satisfactory mechanical properties are freezing conditions for 3 hours.
2. The X-ray structural analysis confirmed the increase in the degree of crystallinity of the composite after the introduction of hyaluronic acid into the PVA composition, as well as the presence of silver oxide nanoparticles.
3. It was established that the hydrogel samples are capable of significant water absorption (up to 75%), while the sorption capacity increases with a decrease in the freezing time.
4. Studies of antimicrobial activity showed that Ag₂O nanoparticles provide a wide spectrum of bactericidal activity, while ZnO exhibits activity mainly against gram-positive microbes. Unlike samples with nanoparticles, unfilled samples did

not show antimicrobial activity, but are biocompatible and can be used for long-term treatment.

Keywords: hydrogel, PVA, hyaluronic acid, silver, zinc

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	9
ВСТУП	10
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1. Гідрогель для лікування ран	11
1.2. Матеріали для формування гідрогелевих матеріалів.....	13
1.3. Зшивання гідрогелевих матеріалів.....	18
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕНЬ.....	22
2.1. Формування зразків	22
2.2. Дослідження структури.....	23
2.3. Випробування на розтяг	24
2.4. Дослідження термомеханічних властивостей.....	25
2.5. Сорбційна ємність зразків.....	25
2.6. Цитотоксичність зразків.....	25
2.7. Бактерицидна дія.....	26
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ.....	27
3.1. Дослідження структури.....	27
3.2. Випробування на розтяг	32
3.3. Дослідження термомеханічних властивостей.....	39
3.4. Сорбційна ємність зразків.....	40
3.5. Цитотоксичність зразків.....	43
3.6. Бактерицидна дія.....	45
ВИСНОВКИ.....	49
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ПВС – полівініловий спирт

ГК – гіалуронова кислота

ЕСМ – позаклітинний матрикс

СОС – сорбційна ємність

КУО/мл – колонієутворюючі одиниці на мілілітр

WAXS – метод ширококутового розсіювання рентгенівських променів

$X_{кр}$ – ступінь кристалічності

$Q_{кр}$ – площа піків, що відповідають кристалічній фазі

$Q_{ам}$ – площа піків, що відповідають аморфній фазі

МДВК – клітини нирок великої рогатої худоби

АТСС – американська колекція типових культур

CLSI – інститут клінічних та лабораторних стандартів

ВСТУП

Гідрогелі, за структурою подібні до живих тканин, є одними з найперспективніших матеріалів для біомедичних застосувань, особливо як пов'язки для ран. Їхні властивості дозволяють ефективно використовувати їх у системах доставки лікарських засобів, клітинних культур, а також у 3D-друці тканин. Актуальність удосконалення перев'язувальних засобів обумовлена зростаючою кількістю пацієнтів, які щороку страждають від хронічних ран, травм та опіків. Традиційні марлеві пов'язки мають суттєві обмеження, зокрема недостатню абсорбцію ексудату та ризик адгезії до рани.

У відповідь на ці виклики зростає інтерес до полімерних гідрогелів, які мають бути нетоксичними, здатними підтримувати вологе середовище та демонструвати антимікробні властивості. Композити на основі полівінілового спирту і гіалуронової кислоти є вдалим прикладом поєднання синтетичних і природних полімерів. Полівініловий спирт характеризується високою міцністю та біосумісністю, а гіалуронова кислота – здатністю імітувати структуру позаклітинного матриксу, що сприяє регенерації тканин.

Додаткове модифікування таких гідрогелів наночастинками оксидів срібла та цинку є перспективним для покращення їх властивостей. За літературними даними, ці наночастинки виявляють хорошу антибактеріальну дію, можуть прискорювати реепітелізацію та зменшувати запалення. Саме поєднання полівінілового спирту, гіалуронової кислоти і наночастинок у складі полімерного композиту формує перспективний матеріал нового покоління для створення ефективних перев'язувальних засобів.

З огляду на перспективність гідрогелевих матеріалів на основі полівінілового спирту та гіалуронової кислоти, є доцільним комплексне дослідження властивостей, які напряму впливають на їх функціонування в біомедичній сфері – а саме механічні властивості, біосумісність та бактерицидна дія. Безумовно є необхідними розробка доступного методу формування таких матеріалів, а також дослідження структури для підтвердження хімічного складу отриманих гідрогелевих композитів.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Гідрогель для лікування ран

Подібні до живих тканин, гідрогелеві матеріали є одними з найперспективніших матеріалів для біомедичних застосувань, зокрема як пов'язки для ран [1] (Рисунок 1.1). Вони застосовуються в системах доставки ліків, клітинних культур, для 3D-друку в сфері тканинної інженерії [2, 3]. Окрім цього, вони ефективно використовуються у створенні гелів, здатних до самовідновлення [4] матеріалів із властивістю пам'яті форми [5] а також у низці інших медичних напрямів [6].

Щороку мільйони людей стикаються з хронічними захворюваннями, травмами, термічними опіками, переломами та дефектами кісткових тканин, що вимагають тривалого й ефективного лікування. У ряді випадків загоєння відбувається природно, проте ускладнення перебігом патологій або зовнішніми факторами затримувати процес регенерації, що іноді спричиняє тяжкі ускладнення. За статистичними даними, близько 8,2 млн осіб страждає від хронічних незагоєних ран. Це зумовлює активні наукові дослідження, спрямовані на вивчення механізмів загоєння та вдосконалення перев'язувальних матеріалів [7].

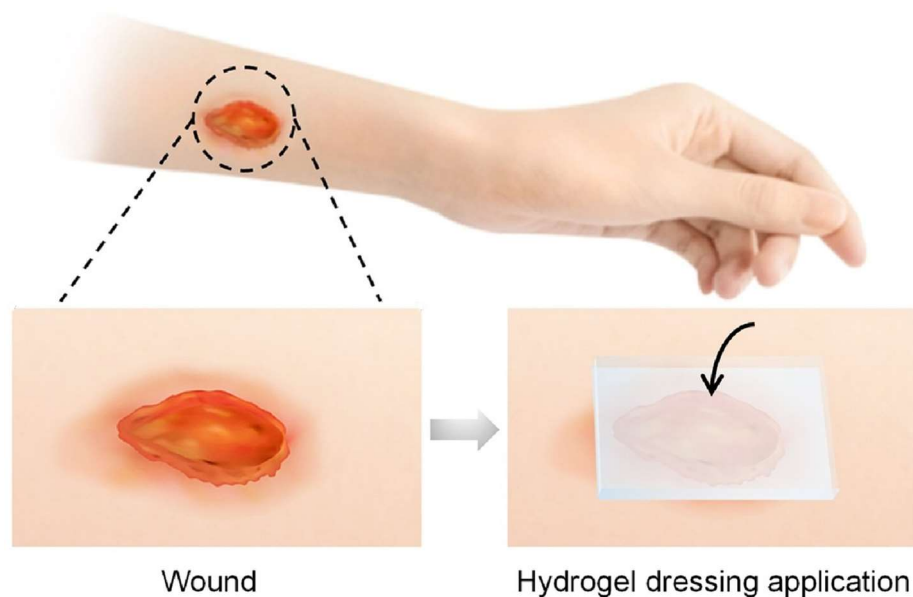


Рисунок 1.1. Гідрогель як ранова пов'язка [8].

У цьому контексті перев'язувальні матеріали відіграють ключову роль, забезпечуючи захист пошкоджених ділянок шкіри, спричинених травмами або захворюваннями [9]. Традиційні марлеві пов'язки залишаються поширеним рішенням у клінічній практиці, однак вони мають суттєві недоліки, зокрема необхідність частого оновлення, ризик прилипань до рани та недостатню здатність поглинати надлишок ексудату [9].

Сучасні перев'язувальні матеріали, призначені для захисту уражених ділянок шкіри, повинні відповідати комплексу вимог, зокрема: підтримувати оптимальну вологість у зоні рани, ефективно абсорбувати ранову рідину та ексудат, запобігати висушуванню тканин, знижувати ризик розвитку некрозу, імітувати дію факторів росту, забезпечувати бар'єрний захист від мікроорганізмів, а також мати такі фізико-хімічні властивості, як гнучкість, нетоксичність, біосумісність і здатність до біорозпаду [9]. Водночас значна частина наявних на ринку пов'язок не здатна повністю задовольнити ці вимоги, демонструючи обмеження, зокрема низьку швидкість транспорту водяної пари, слабку здатність до утримання вологи, недостатню антимікробну ефективність, низький рівень біорозкладності, а також високу собівартість [10].

У світлі зазначених викликів особливої уваги заслуговує розробка високоефективних полімерних гідрогелів, які є нетоксичними, добре поглинають рідину, виявляють антибактеріальні властивості та можуть слугувати основою для інноваційних ранових пов'язок. Такі гідрогелі завдяки своїй структурі й властивостям розглядаються як одні з найбільш перспективних матеріалів у біомедичній інженерії, зокрема в застосуваннях як пов'язок, систем контрольованого вивільнення лікарських засобів, контактних лінз тощо [11]. При цьому до ключових вимог щодо полімерних гідрогелів належать: відсутність токсичності, висока біосумісність, здатність до природного розкладання та придатність до технологічної обробки.

У зв'язку з цим ідея створення нетоксичного, високоабсорбуючого та антибактеріального полімерного гідрогелю як основи для сучасних ранових пов'язок викликає значний науковий інтерес. Полімерні гідрогелі вирізняються низкою переваг, що робить їх одними з найперспективніших матеріалів для біомедичних застосувань – зокрема, у вигляді пов'язок для ран, систем контрольованого вивільнення лікарських засобів, контактних лінз тощо [11]. До основних вимог, яким повинні відповідати такі гідрогелі, належать нетоксичність, висока біосумісність, біодеградабельність та технологічність.

1.2. Матеріали для формування гідрогелевих матеріалів

Серед синтетичних полімерів особливої уваги заслуговує полівініловий спирт (ПВС), який широко використовується для створення гідрогелевих систем завдяки своїм унікальним властивостям: високій плівкоутворювальній здатності, сумісності з іншими полімерами, водорозчинності, відсутності канцерогенних властивостей та добрій біосумісності. Гідрогелі на основі ПВС наближені за структурою та фізичними властивостями до м'яких тканин організму людини завдяки високому вмісту води, що робить їх придатними для застосування у різноманітних біомедичних напрямках. Зокрема, ПВС застосовується у виробництві носіїв для доставки ліків [12, 13], мікрокапсул [14], пов'язок для ран [15], штучних органів і тканин [16], а також розумних матеріалів. Крім того, ПВС-гідрогелі мають високу проникність для води та кисню і здатні підтримувати вологе середовище, яке сприяє проліферації клітин і загоєнню ран [12, 17].

Полівініловий спирт (ПВС) – це синтетичний, нетоксичний, біосумісний та біорозкладний полімер, який має напівкристалічну структуру та високу водорозчинність. Він є безбарвним або кремово-білим порошком без запаху й смаку [18]. Його унікальні властивості, зокрема висока міцність на розрив, гнучкість, здатність до плівкоутворення, емульгування та адгезії,

забезпечують широке застосування ПВС у промисловості, медицині та харчовій сфері – зокрема в текстильній промисловості, виробництві плівкової упаковки, паперовому покритті, системах контрольованого вивільнення лікарських засобів, гемодіалізі, перев'язувальних матеріалах і штучній шкірі [18].

ПВС отримується шляхом гідролізу полівінілацетату, попередньо синтезованого полімеризацією мономеру – вінілацетату. У результаті гідролізу за участю кислотного або лужного каталізатора утворюється ПВС, який поділяється на частково гідролізований та повністю гідролізований варіанти [19, 18]. Сам вінілацетат є основним мономером, оскільки вініловий спирт нестабільний і в умовах кімнатної температури перетворюється на ацетальдегід [18]. Послідовність цих реакцій показана на рисунку Рисунок 1.2.

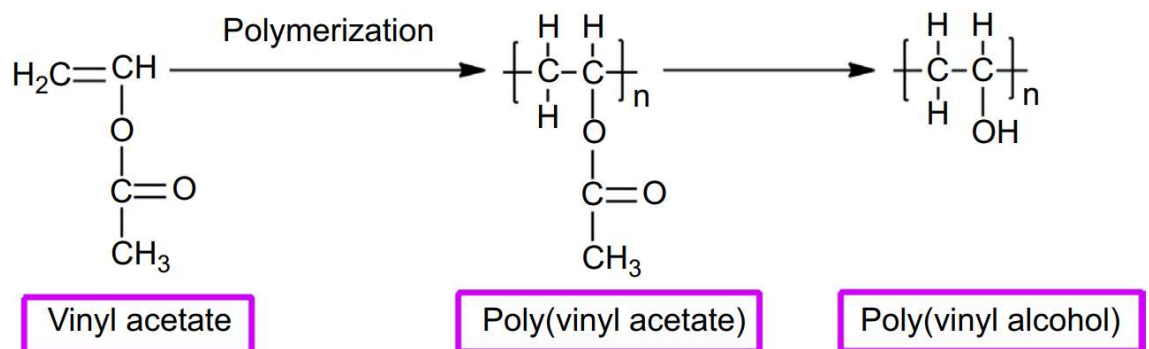


Рисунок 1.2. Синтез полівінілового спирту

Фізико-хімічні властивості ПВС залежать від ступеня гідролізу та молекулярної маси, яка може коливатися від 20 000 до 400 000. До таких властивостей належать рН, в'язкість, втрата маси при висушуванні, температура плавлення, показник заломлення, вміст важких металів і залишок після прожарювання [19]. Температура плавлення повністю гідролізованого ПВС становить близько 230 °С, а частково гідролізованого – 180–190 °С; температура термічного розкладу перевищує 200 °С [18].

Завдяки поєднанню високої хімічної стабільності, водорозчинності та функціональної універсальності, ПВС є матеріалом вибору для створення сучасних гідрогелевих систем у біомедичних технологіях.

Проте практичне застосування гідрогелів на основі ПВС у медицині ускладнюється низькою механічною міцністю у набряклому стані [20]. Додатково, важливі характеристики, розчинність [21] та здатність до біорозкладу [22], суттєво залежать від ступеня зшивання полімерної матриці, що обмежує сферу їх застосування.

Отже, розробка нових полімерних гідрогелевих систем, а також удосконалення методів їх синтезу та модифікації є актуальним та перспективним напрямом сучасної біомедичної науки.

Природні полімери привертають значну увагу дослідників як перспективні компоненти для створення гідрогелів, зважаючи на їхнє біологічне походження, доступність та широкий спектр джерел. Серед них особливий інтерес становить гіалуринова кислота (ГК). Вона є унікальною та багатофункціональною макромолекулою природного походження, тісно інтегрованою у структуру позаклітинного (екстрацелюлярного) матриксу (ЕСМ). [23]

Також відома як гіалуронан, ГК є лінійним глікозаміногліканом, що складається з повторюваних дисахаридів β 4-глюкуронової кислоти та β 3-N-ацетилглюкозаміну (Рисунок 1.3) [23, 24]. Вперше вона була виділена з склистого тіла ока великої рогатої худоби, а згодом виявлена в багатьох тканинах хребетних, зокрема в головному мозку, пуповині, синовіальній рідині суглобів, шкірі, гребені півня, нервовій та епітеліальній тканинах, з різною концентрацією та молекулярною масою [24].

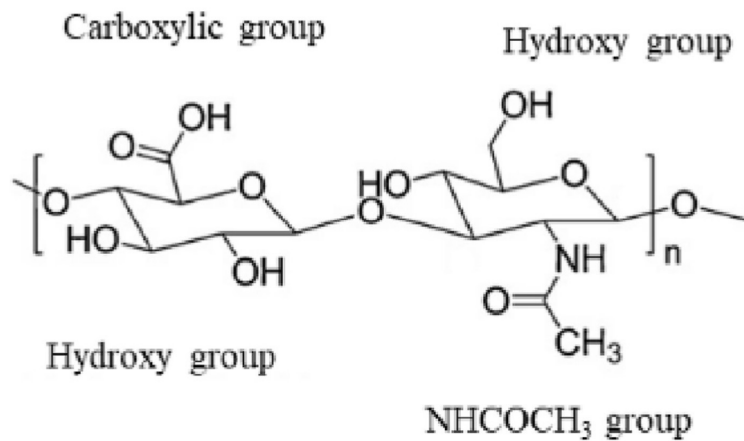


Рисунок 1.3. Структура мономеру гіалуронової кислоти. ГК складається з глюкуронової кислоти та N-ацетилглюкозаміну, які можуть повторюватися до 10 000 і більше разів. [25]

ГК має природній негативний заряд завдяки наявності карбоксильних груп, що дозволяє їй зв'язувати велику кількість води, утворюючи високо в'язкий гель. Така аніонна гелева структура забезпечує змащення суглобів і виконує функцію амортизатора для навколишніх тканин. Крім того, ГК є неімуногенною – вона не викликає імунної відповіді в організмі людини та інших хребетних [24].

Завдяки винятковій біосумісності та в'язкоеластичним властивостям, ГК знайшла широке застосування в біомедицині, зокрема в системах доставки лікарських засобів, офтальмологічній хірургії, лікуванні остеоартриту та тканинній інженерії. Вона також активно використовується у косметичній промисловості – як компонент дермальних філерів і зволожувальних засобів [24].

Завдяки своїй біосумісності, біодеградабельності та відсутності імуногенності, ГК вважається ідеальним матеріалом для створення гідрогелів для різноманітних біомедичних цілей [23]. Об'ємні гідрогелі на основі ГК утворюють розгалужену мережу, що слугує ефективним каркасом для тканинної інженерії, сприяє проникненню клітин та дифузії поживних речовин, необхідних для регенерації шкіри та хрящової тканини [23].

Оскільки ГК є ключовим компонентом ЕСМ багатьох тканин, гідрогелі на її основі здатні імітувати структуру та функції природного матриксу. Це відтворення є надзвичайно важливим для застосування у тканинній інженерії,

оскільки забезпечує оптимальні умови для росту та дозрівання клітин [23, 26].

На сьогодні промислове виробництво гіалуронової кислоти (ГК) здійснюється переважно двома методами: шляхом екстракції з тваринних тканин або за допомогою великомасштабної бактеріальної ферментації із застосуванням генетично модифікованих штамів. Обидва підходи широко використовуються та дозволяють отримувати ГК з молекулярною масою понад 1 МДа, що є бажаним показником для біомедичних і косметичних застосувань, оскільки високомолекулярна форма забезпечує триваліший період напіврозпаду та стійкість, зберігаючи при цьому фізіологічну функціональність молекули [26].

Гідрофільність гідрогелевої сітки, в тому числі гелів на основі ПВС-ГК, зумовлена наявністю гідрофільних функціональних груп, таких як $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}-$ та $-\text{SO}_3\text{H}$ а також капілярним ефектом і осмотичним тиском. Саме ці функціональні групи, приєднані до полімерного ланцюга, забезпечують здатність гідрогелів поглинати воду. Водночас поперечні зшивання між ланцюгами полімерної сітки надають матеріалу стійкості до розпаду [27].

Водночас використання природних полімерів обмежується їх незадовільними механічними характеристиками [28]. У зв'язку з цим тривають активні дослідження щодо комбінування природних і синтетичних полімерів у різних пропорціях з метою створення композитних матеріалів із заданими фізико-механічними та біологічними властивостями [29].

В тому числі завдяки властивості зв'язувати велику кількість води, гіалуронову кислоту можна застосовувати для модифікації чистого ПВС. Такий підхід дозволяє не лише зберегти високу механічну міцність матеріалів на основі ПВС, але й покращити його гідрофільність і біосумісність [30].

Перев'язувальні матеріали з вмістом наночастинок демонструють низку переваг порівняно з традиційними засобами для лікування ран, що зумовлено їх нанорозмірами (1–100 нм), високим співвідношенням площі поверхні до об'єму та унікальними фізико-хімічними й біологічними властивостями.

При цьому, наночастинки срібла мають виражену антимікробну активність, беруть участь у регуляції запальної фази, сприяють швидкому закриттю рани та стимулюють реепітелізацію.

Наночастинки оксиду цинку проявляють антибактеріальні та протизапальні властивості, активують процеси реепітелізації, ангіогенезу та міграції кератиноцитів. [7]

1.3. Зшивання гідрогелевих матеріалів

Одним із ключових етапів модифікації полімерних гідрогелів є процес зшивання, що дозволяє сформувати стабільну тривимірну (3D) структуру. Завдяки утворенню хімічних або фізичних міжмолекулярних зв'язків забезпечується висока здатність гідрогелю до набухання при збереженні його цілісності [31] (Рисунок 1.4). Тип і ступінь зшивання суттєво впливають на експлуатаційні характеристики гідрогелю та визначають його придатність до конкретного біомедичного застосування. Залежно від умов і потреб, зшивання може бути тимчасовим або постійним, що дозволяє гнучко регулювати функціональні властивості отриманого матеріалу.

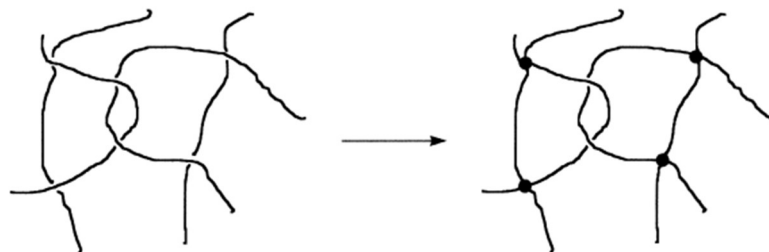


Рисунок 1.4. Схема міжланцюгового зшивання в полімерному розчині [32].

Існує кілька основних підходів до зшивання полімерних гідрогелів, серед яких найбільш визнаними є фізичні методи [33, 34], хімічні методи [35] та методи, засновані на опроміненні [36].

Хімічне зшивання, що передбачає використання зшиваючих агентів (зокрема борної кислоти, епіхлоргідрину, глутаральдегіду), дозволяє швидко сформувати полімерну сітку [35]. Проте цей метод має низку суттєвих обмежень: зокрема, нерівномірне диспергування зшивачів може призводити до виникнення структурних дефектів у матеріалі. Хоча сучасні дослідження пропонують біосумісні зшиваючі агенти, зокрема мультикарбонові кислоти [9, 37], які практично не знижують сумісність гідрогелевих систем з біологічними тканинами [38], більшість традиційних хімічних зшивачів залишаються токсичними, важкими для повного видалення, здатними спричинити ушкодження клітин та запальні реакції після імплантації.

Формування полімерних гідрогелів за допомогою електронного опромінення є технологічно привабливим і екологічно безпечним методом, який не потребує застосування хімічних ініціаторів або зшиваючих агентів.

Радіаційне зшивання полімерів відбувається внаслідок реакції між радикалом однієї макромолекули та атомом іншої. У гідратованих полімерних системах іонізуюче випромінювання утворює радикали двома шляхами: шляхом прямої дії на полімерні ланцюги або через непряму дію — тобто реакції активних частинок, що виникають у водному середовищі при радіолізі води [39, 32].

У разі прямої дії відбувається зіткнення високоенергетичних частинок із атомами полімерного ланцюга, що викликає іонізацію. Непряма дія полягає в тому, що випромінювання спричиняє розщеплення молекул води, утворюючи вільні радикали. Серед основних реакційноздатних форм, що утворюються у воді в результаті опромінення – гідратовані електрони, гідроксильні радикали та атоми водню – саме гідроксильні радикали мають найсуттєвіший вплив на активацію полімерів [32].

Механізм полягає в тому, що гідроксильний радикал ($\bullet\text{OH}$) може відщепити атом водню з полімерного зв'язку C-H , утворюючи молекулу води (H_2O) та залишаючи активний центр на атомі вуглецю в ланцюгу полімеру. Утворені макрорадикали можуть взаємодіяти з іншими ділянками

того самого або сусіднього полімерного ланцюга, утворюючи міжмолекулярні зшивки [39].

Такий підхід забезпечує високу чистоту отриманого матеріалу та хорошу оптичну прозорість, що є важливою перевагою для низки біомедичних застосувань. Крім того, процес супроводжується одночасною стерилізацією гідрогелю, що суттєво спрощує виробничий цикл. Важливою особливістю цього методу є його здатність здійснюватися за умов кімнатної температури та атмосферного тиску, що сприяє збереженню функціональних властивостей чутливих полімерів [40, 41]. При цьому, електронне опромінення має і свої недоліки – серед них потреба в дороговартісному обладнанні та інфраструктурі до нього, а також високе споживання енергії.

На цьому тлі фізичні методи зшивання, зокрема метод циклічного заморожування-розморожування, демонструють вищу екологічну безпечність та ефективність [9]. Цей метод активно застосовується завдяки своїй здатності формувати гідрогелі без використання токсичних органічних реагентів, зберігаючи високу біосумісність полімерного матеріалу [42, 43].

Метод заморожування–розморожування включає два основні етапи: заморожування прекурсорного розчину при температурі нижче 0 °C та його подальше розморожування при кімнатній температурі. Основна ідея методу полягає в контролі процесу кристалізації льоду (заморожування) та формуванні впорядкованої структури (розморожування), що дозволяє отримати гідрогелі з оптимальними властивостями.

Механізм зшивання ілюстровано на рисунку Рисунок 1.5. Взаємодія гідроксильних груп у ланцюгах полімеру з молекулами води призводить до утворення водневих зв'язків. Під час заморожування розчину полімеру відбувається ріст кристалів льоду, що виконує функцію фізичних центрів зшивання між полімерними ланцюгами. У процесі розморожування полімерні ланцюги частково розслаблюються і можуть знову переміщатися, однак із кожним повторенням циклу заморожування-розморожування кількість зшивок зростає. У результаті формується тривимірна матриця, в

якій утримується розчинник, що зумовлює перехід системи в гелеву фазу [44].

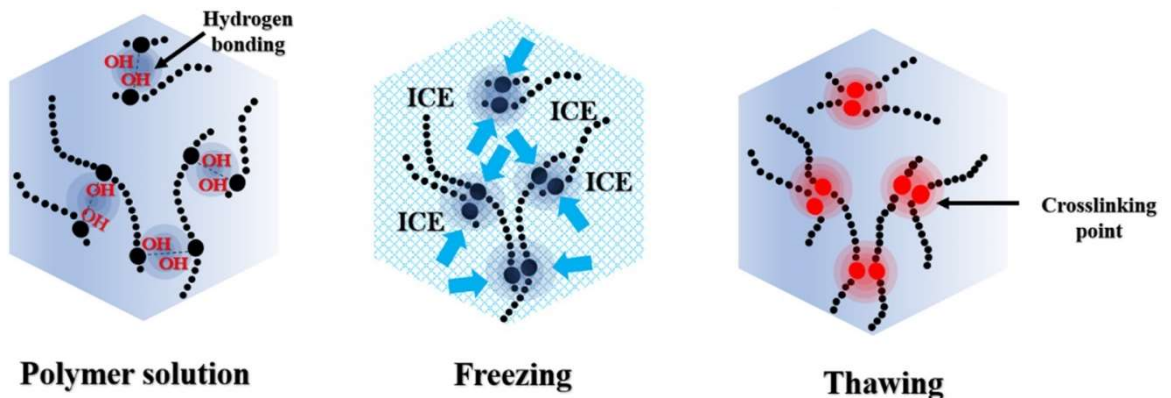


Рисунок 1.5. Механізм зшивання гідрогелю під час процесу заморожування-розморожування [44].

Важливою перевагою фізичних підходів є можливість регулювання процесу зшивання шляхом зміни параметрів зовнішнього середовища – температури, рН, осмотичного тиску – що забезпечує контрольовану оборотність переходів між золь- та гель-станами [9].

Хоча метод заморожування–розморожування найчастіше застосовується для створення гідрогелів на основі полівінілового спирту (ПВС), існує низка інших полімерних матеріалів, які також можуть бути зшиті цим способом. До таких полімерів належать хітозан, альгінат, желатин, деякі види рослинних гум, κ-каррагенан і глюкоманан. Більшість із них є гідрофільними полімерними сполуками, що містять велику кількість гідрофільних функціональних груп ($-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$) у ланцюговій структурі.

Завдяки високому вмісту таких груп, а також заморожуванню, метод F–T сприяє формуванню водневих зв’язків – внутрішньомолекулярних, міжмолекулярних I та II типу. У результаті цього нековалентного зшивання полімерні ланцюги утворюють тривимірну сітку, здатну утримувати розчинник у проміжках між зшивками, що й обумовлює формування гелевої фази [44].

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Формування зразків

Полівініловий спирт (ПВС) розчиняли у дистильованій воді при температурі $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ до повного розчинення полімеру, а гіалуронову кислоту (ГК) – за температури $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ шляхом інтенсивного перемішування протягом 30 хвилин (Рисунок 2.1). Після цього розчин ГК додавали до розчину ПВС у різних масових співвідношеннях та змішували за температури $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин. Вміст гіалуронової кислоти в отриманих гідрогелевих композитах ПВС–ГК становив від 3 до 9 мас.%.

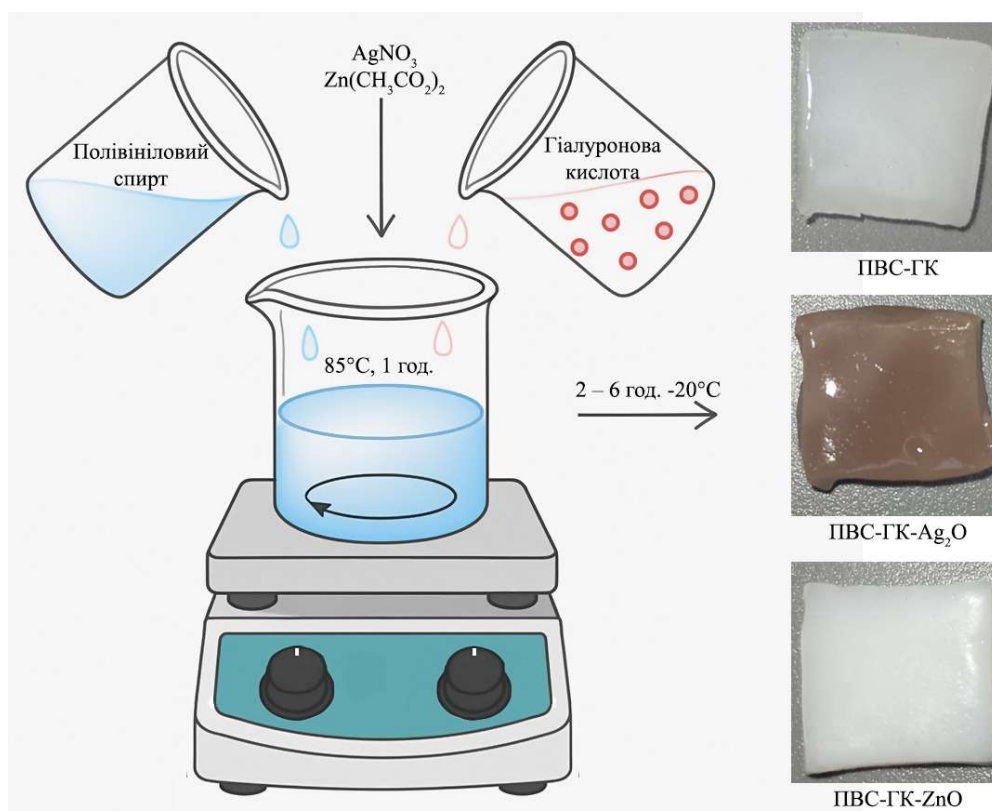


Рисунок 2.1. Формування гідрогелевих матеріалів на основі полівінілового спирту та гіалуронової кислоти.

На наступному етапі готували 0,2 М водні розчини нітрату срібла та ацетату цинку, які додавали до суміші ПВС–ГК за температури $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ з подальшим перемішуванням протягом 60 хвилин. Концентрація наночастинок Ag_2O та ZnO у готових композитах становила 0,05; 0,1; 0,5 та

1,0 мас.%. Отримані розчини охолоджували до 60 °С, розливали у поліетиленові зір-пакети і доводили до температури 20 °С.

Формування гелевої структури здійснювали шляхом зшивання через заморожування: зразки піддавали заморожуванню при температурі –20 °С протягом 2, 2,5, 3, 4, 5 або 6 годин (відповідно: 2h⁻, 2,5h⁻, 3h⁻, 4h⁻, 5h⁻, 6h⁻). Крім того, застосовували циклічне заморожування, що включало послідовне витримання: 5 год при –20 °С, 5 год при +20 °С, 5 год при –20 °С (режим 5h⁻5h⁺5h⁻). Сформовані криогелі зберігали при кімнатній температурі. Товщина одержаних зразків становила 5 мм.

2.2. Дослідження структури

Особливості структурної організації криогелевих матеріалів вивчали методом ширококутового розсіювання рентгенівських променів (WAXS) із використанням дифрактометра XRD-7000 (Shimadzu, Японія). Рентгенооптична схема приладу була реалізована за методом Дебая–Шеррера із пропусканням первинного пучка через досліджуваний зразок. У вимірюваннях застосовували CuK α -випромінювання з довжиною хвилі $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ та графітовий монохроматор.

Дослідження проводили у режимі автоматичного покрокового сканування при напрузі $U = 30 \text{ кВ}$ та силі струму $I = 30 \text{ мА}$, у діапазоні кутів розсіювання (2θ) від 3,0 до 50 градусів. Час експозиції на кожну точку становив 5 секунд. Температура, за якої здійснювали вимірювання, дорівнювала $T = 293 \pm 2 \text{ К}$ [45].

Середнє значення періоду d просторового ближнього упорядкування фрагментів макромолекулярних ланцюгів розраховували відповідно до рівняння Брегга: [46]

$$d = \lambda(2\sin\theta_m)^{-1}, \text{ де}$$

де λ – довжина хвилі характеристичного рентгенівського випромінювання, яка для CuK α становить 1,54 Å, а θ_m — кут дифракційного максимуму.

Для визначення ступеня кристалічності незшитого зразка ПВС було використано формулу: [46]

$$X_{\text{кр}} = Q_{\text{кр}}(Q_{\text{кр}} + Q_{\text{ам}})^{-1} \cdot 100, \text{ де}$$

де $Q_{\text{кр}}$ – площа піків, що відповідають кристалічній фазі полімеру, а $Q_{\text{кр}} + Q_{\text{ам}}$ – сумарна площа всієї дифрактограми в межах кута розсіювання $2\theta_1 \div 2\theta_2$, у якому проявляється аморфно-кристалічна структура полімерної системи.

2.3. Випробування на розтяг

Для розривних випробувань були вирізані прямокутні зразки шириною 1 см та товщиною 3-5 мм.

Під час затискання зразків в тиглях розривної машини з них витискається волога, яка спричиняє вислизання зразка під час проведення випробування. Тому, для недопущення вислизання, краї кожного зразка з зусиллям притискалися перед проведенням експерименту, таким чином позбавляючись надлишкової вологи.

Гідрогель є дуже м'яким матеріалом, тому для його фіксації в тиглях його необхідно затиснути зі значним зусиллям. Через це напруження в зоні зажиму розрив гідрогелю здебільшого відбувається на тиглі.

Для характеристики пружних властивостей матеріалів з нелінійними механічними характеристиками використовують декілька підходів, з них визначення тангенціального модуля [47] та модуля Юнга на певному діапазоні деформацій зразка [48]. В цій роботі лінійною апроксимацією було визначено модуль Юнга на проміжку від 0% до 20% деформації.

Випробування на розрив кожного зразка, в тому числі з наночастинками Ag_2O та ZnO , були проведені 3-4 рази. Під час аналізу даних всіх випробувань криві були усереднені, а в деяких випадках згладжені за допомогою програмного забезпечення OriginPro.

2.4. Дослідження термомеханічних властивостей

Було проведено дослідження термомеханічних властивостей гідрогелевих матеріалів з найбільш важливими концентраціями компонентів.

Гідрогель є доволі м'яким та вологим матеріалом, який легко вислизає з-під індентора установки. Для попередження вислизання у випадку термомеханічних випробувань гідрогелі поміщалися у металеве кільце подібної до гелю товщини. Окрім цього, оточення гідрогелевого диска у металевому кільці попереджує інтенсивне випаровування води, здатне помітно вплинути на результат експерименту.

2.5. Сорбційна ємність зразків

Сорбційну ємність (SOC) кріогелевих матеріалів визначали за наступною формулою:

$$SOC(\%) = (m - m_0)/m_0 \times 100, \text{ де:}$$

m – маса зразка після певного часу перебування у воді, г;

m_0 – початкова маса зразка, г.

Для вимірювань використовували зразки розміром 30×30 мм і товщиною 5 мм. Перед зануренням у воду зразки зважували з точністю до 0,001 г, після чого поміщали у бюкси з дистильованою водою для набухання. Подальше зважування проводили через фіксовані інтервали часу: 0 хв, 5 хв, 15 хв, 30 хв, 1 год, 2 год, 3 год, 4 год, 5 год, 6 год, 12 год і 24 год. Перед кожним подальшим зважуванням зразки злегка промокувалися для позбавлення від надлишкової вологи.

2.6. Цитотоксичність зразків

Для вивчення цитотоксичності гідрогелевих матеріалів зразки попередньо витримували при температурі 37 °С протягом 24 годин у 1 мл ростового середовища. Після цього отримані екстракти використовували для приготування серії розведень у живильному середовищі, які інкубували з культурами клітин. Цитотоксичний ефект визначали за допомогою

метаболичного тесту, що дозволяє оцінити нормальне функціонування клітин, зокрема активність мітохондрій, під впливом тестованих зразків. Життєздатність клітин виражали у відсотковому співвідношенні відносно контролю, що дозволяло кількісно оцінити рівень токсичності. Дослідження проводили на епітеліальній прищеплювальній культурі клітин MDBK, яка широко використовується як модель для цитотоксичності біоматеріалів.

2.7. Бактерицидна дія

Антимікробну активність біополімерних гелевих матеріалів визначали методом дифузії в агарі на твердому поживному середовищі Мюллера–Хінтона, використовуючи референтні штами умовно-патогенних мікроорганізмів: грампозитивні *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 та грамнегативні *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Тест-культури, вирощені протягом 24 годин, суспендували у стерильному фізіологічному розчині та стандартизували за мутністю до 0,5 за шкалою McFarland ($\sim 1,5 \times 10^8$ КУО/мл). Засів чашок Петрі здійснювали шляхом нанесення 0,1 мл підготовленого інокулята на поверхню поживного середовища з розрахунку $2,5 \times 10^5$ КУО/мл.

Попередньо виготовлені диски біополімерного гелевого матеріалу з вмістом наночастинок оксиду срібла (Ag_2O) або оксиду цинку (ZnO) діаметром 10 мм розміщували на поверхню засіяного середовища. Чашки інкубували при температурі 37°C протягом 24 годин. Оцінювання антимікробної активності здійснювали за наявністю чіткої зони інгібування росту навколо дисків: чим більший діаметр зони, тим вища інгібуюча здатність матеріалу. Як негативний контроль використовували диски з біополімерного матеріалу без вмісту наночастинок Ag та ZnO. Кожне визначення проводили у трьох повтореннях, а інтерпретацію результатів здійснювали на основі діаметра зон інгібування згідно з рекомендаціями CLSI.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Дослідження структури

Аналіз результатів ширококутового розсіювання рентгенівських променів засвідчив, що гіалуронова кислота у вигляді плівки характеризується аморфною структурою як основного полімерного ланцюга, так і бічних функціональних груп (COONa, COOH). Це підтверджується наявністю на дифрактограмі (Рисунок 3.1, крива 1) двох асиметричних дифузних максимумів (аморфних гало) різної інтенсивності, що є типовим для аморфних поліелектролітів.

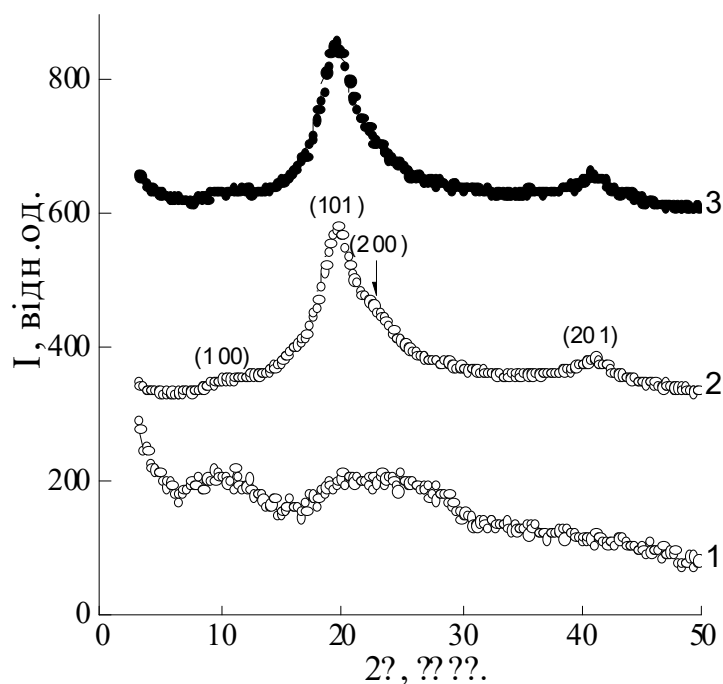


Рисунок 3.1 Ширококутові рентгенівські дифрактограми (1) ГК, (2) ПВС (не зшитий), (3) ПВС-ГК (не зшитий)

Кутове положення ($2\theta_{\max}$) основного за інтенсивністю дифракційного максимуму становить $20,4^\circ$, тоді як вторинного – $9,6^\circ$ (Рисунок 3.1, крива 1). З огляду на кількість атомів (електронів) у глюкопіранозній основі та бічних відгалуженнях гіалуронової кислоти, більш інтенсивне аморфне гало при $2\theta_{\max} \approx 20,4^\circ$ відображає ближній порядок у просторовому розміщенні фрагментів основних макромолекулярних ланцюгів у об'ємі зразка. Менш

інтенсивне гало при $2\theta_{\max} \approx 9,6^\circ$ відповідає ближньому порядку для фрагментів бічних відгалужень, що мають меншу електронну щільність.

Середнє значення періоду d ближнього просторового упорядкування фрагментів макромолекулярних ланцюгів гіалуронової кислоти (ГК), розраховане за рівнянням Брегга, становить 4,3 Å для основних ланцюгів та 9,2 Å для їхніх бічних відгалужень.

Полівініловий спирт (ПВС), сформований у вигляді плівки, має напівкристалічну структуру. Це підтверджується наявністю характерних дифракційних максимумів при $2\theta \approx 11,2^\circ, 19,5^\circ, 23,0^\circ$ та $40,8^\circ$, які відповідають кристалографічним площинам з індексами Міллера (100), (101), (200), (201) відповідно (Рисунок 3.1, крива 2) [49]

Оцінка відносного рівня кристалічності ($X_{\text{кр}}$) незшитого ПВС показала, що його значення становить приблизно 50%

При введенні 3 мас.% гіалуронової кислоти до складу ПВС ступінь кристалічності незшитих зразків ПВС–ГК зростає до 53 % у порівнянні з чистим ПВС. При цьому структура гіалуронової кислоти на дифрактограмах композиту ПВС–ГК не фіксується (Рисунок 3.1, криві 2, 3), що пояснюється її низьким вмістом.

Для зразків ПВС–ГК, зшитих протягом 2 годин при температурі -20°C , ступінь кристалічності знижується до 46 % у порівнянні з незшитим зразком ($X_{\text{кр}} = 53\%$).

У роботі [50] показано, що процес зшивання порушує впорядковану кристалічну структуру полімерів. Підвищення щільності зшивок призводить до сповільнення процесу кристалізації, зменшення кінцевої кристалічності полімерної сітки та переходу зшивок до аморфної фази [51].

Під час зшивання гелевих зразків на основі ПВС–ГК спостерігалось зростання ступеня кристалічності при збільшенні часу заморожування до 3, 4, 5 та 6 годин, що досягало 50% та надалі практично не залежало від тривалості процесу. У випадку циклічного заморожування за режимом ($5\text{h}^-5\text{h}^+5\text{h}^-$) спостерігалось незначне зниження ступеня кристалічності, що може

бути пов'язано з періодичними переходами полімерної системи між золь- та гель-станами.

Щодо впливу вмісту наночастинок оксиду срібла (Ag_2O), встановлено, що при зростанні їх концентрації в полімерній системі від 0,05 до 0,5 мас.% ступінь кристалічності зразків залишався незмінним (48%). Проте при введенні 1,0 мас.% наночастинок спостерігалось підвищення ступеня кристалічності до 50%. Такий ефект може бути зумовлений додатковим внеском кристалічної решітки частинок Ag_2O у загальну структурну організацію композиту, що впливає на впорядкованість полімерної матриці ПВС-ГК.

Рентгеноструктурний аналіз зразків, синтезованих на основі полівінілового спирту та гіалуронової кислоти з додаванням наночастинок оксиду срібла й сформованих у режимі циклічного заморожування ($5\text{h}-5\text{h}^+5\text{h}^-$), виявив характерні зміни в дифрактограмах залежно від концентрації Ag_2O . У зразках, що містять 0,5 % та 1,0 % мас. оксиду срібла, спостерігаються чітко виражені дифракційні піки при $2\theta \approx 28,0^\circ$, $32,2^\circ$ та $46,2^\circ$, які відповідають кристалографічним площинам (110), (111) і (211) та свідчать про формування гранецентрованої кубічної структури, що узгоджується з даними щодо кристалічної природи біогенних частинок Ag_2O [52] (Рисунок 3.2).

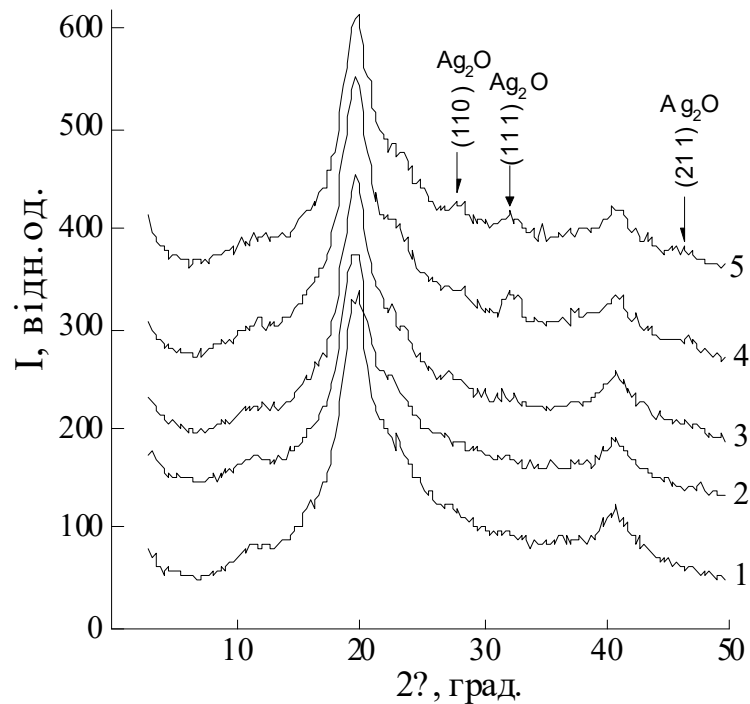


Рисунок 3.2. Ширококутові рентгенівські дифрактограми зразків ПВС-ГК, заморожених в режимі $(5h-5h+5h^-)$ з вмістом наночастинок оксиду срібла: (1) 0 % мас. Ag_2O , (2) 0,05 % мас. Ag_2O , (3) 0,1 % мас. Ag_2O , (4) 0,5 % мас. Ag_2O , та (5) 1,0 % мас. Ag_2O .

Натомість у композиціях із меншим вмістом Ag_2O – 0,05 % та 0,1 % мас. – відповідні піки відсутні, що вказує на недостатню кількість кристалічних включень для реєстрації методами рентгенівського дифракційного аналізу. Це свідчить про те, що лише за певного порогового рівня наповнення наночастинками стає можливим детектування впорядкованої фази оксиду срібла в полімерній матриці.

Рентгеноструктурний аналіз зразків на основі полівінілового спирту та гіалуронової кислоти з вмістом наночастинок оксиду цинку, отриманих замороженням протягом 6 годин виявив характерні зміни в дифракційній картині за підвищення концентрації ZnO . У зразках із вмістом 0,5 % та 1,0 % мас. оксиду цинку спостерігалися дифракційні піки при $2\theta \approx 31,8^\circ$, $34,8^\circ$, $36,4^\circ$ та $47,7^\circ$, що відповідають кристалографічним площинам (100), (002), (101) та (110) відповідно. Зазначені максимуми свідчать про присутність

кристалічної фази ZnO та відповідають структурі гексагональної сингонії, характерної для оксиду цинку [53] (Рисунок 3.3).

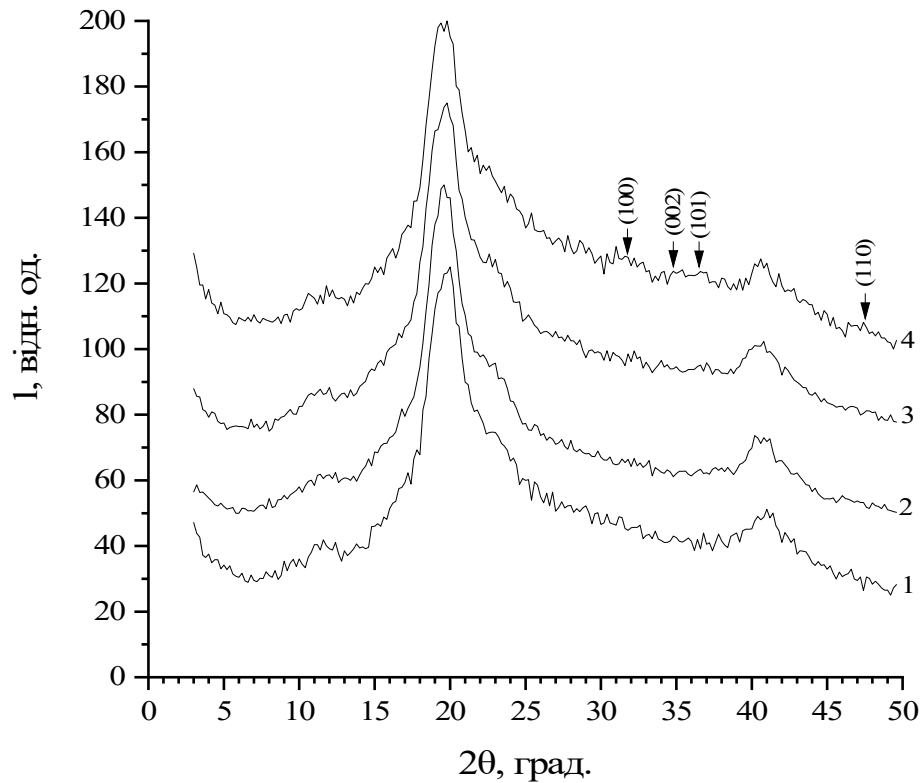


Рисунок 3.3. Ширококутові рентгенівські дифрактограми зразків ПВС-ГК, заморожених протягом 6 год., з вмістом наночастинок оксиду цинку: (1) 0,05 % мас. ZnO, (2) 0,1 % мас. ZnO, (3) 0,5 % мас. ZnO, та (4) 1,0 % мас. ZnO.

В зразках із меншим вмістом ZnO (до 0,1 % мас.) виявити подібні піки не вдалося, що, пов'язано з недостатньою концентрацією наповнювача для його реєстрації дифракційним методом.

3.2. Випробування на розтяг

Результати випробувань на розтяг зразків ПВС-ГК-30-1, заморожених протягом часу від 2 до 5 годин наведені на рисунку Рисунок 3.4.

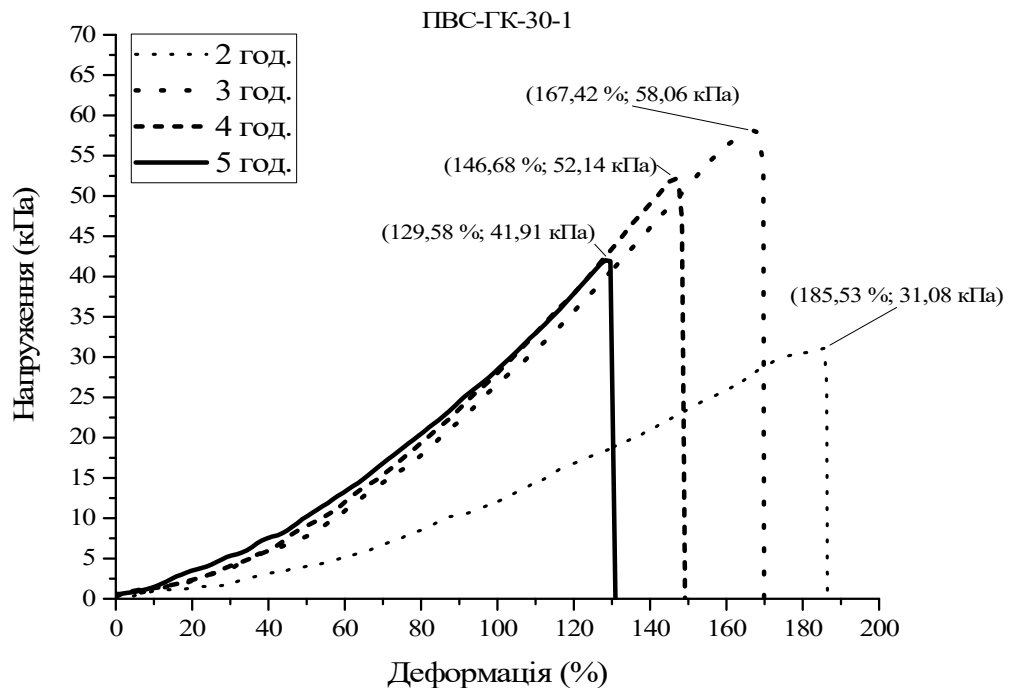


Рисунок 3.4. Графік напруження-деформації для зразків ПВС-ГК-30-1, заморожених протягом часу від 2 до 5 годин.

Зразки ненаповненого гелю ПВС-ГК-30-1 з часом замороження 3 год показали найвищі показники міцності на розрив та видовження до розриву. Одноразове замороження протягом менш ніж 3 годин в приходить до більшої еластичності зразка, але меншої механічної міцності, в той час як замороження впродовж більш ніж 3 годин зменшує як еластичність так і міцність зразка. При цьому модуль Юнга зростає зі збільшенням часу замороження (Таблиця 3.1).

Таблиця 3.1 Механічні властивості гідрогелів ПВС-ГК-30-1, заморожених протягом часу від 2 до 5 годин.

ПВС-ГК-30-1 Час замороження	Модуль Юнга, Па	Міцність на розрив, кПа	Видовження до розриву, %
2 год.	63,40	31,08	185,53
3 год.	88,64	58,06	167,42
4 год.	88,46	52,14	146,68
5 год.	157,47	41,91	129,58

Результати випробувань на розтяг зразків ПВС-ГК-30-1-0,1мас.%Ag₂O, заморожених протягом часу від 2 до 5 годин наведені на Рисунок 3.5.

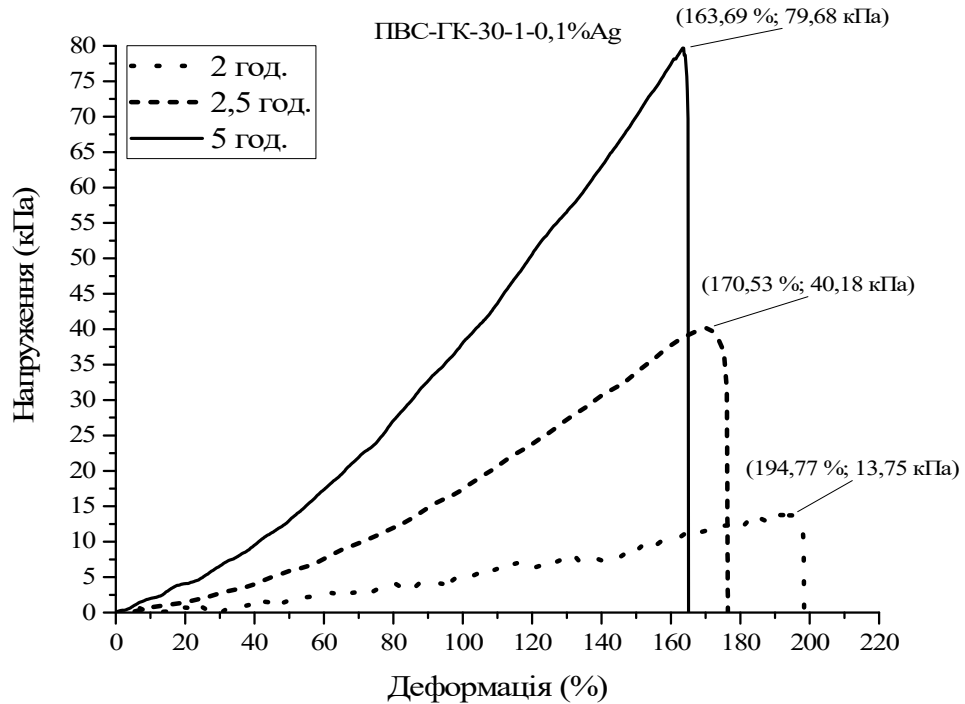


Рисунок 3.5. Графік напруження-деформації для зразків ПВС-ГК-30-1-0,1мас.%Ag₂O, заморожених протягом часу від 2 до 5 годин.

При зшиванні заморожуванням гелю з вмістом оксиду срібла його міцність зростає зі збільшенням часу замороження, а після 5 годин замороження його міцність перевищує аналогічний гелю, ненаповнений наночастинками. Подібно до ненаповненого наночастинками оксиду срібла гелю, його модуль Юнга збільшується з часом замороження (Таблиця 3.2).

Таблиця 3.2. Механічні властивості гідрогелів ПВС-ГК-30-1-0,1мас.%Ag₂O, заморожених протягом часу від 2 до 5 годин.

ПВС-ГК-30-1-0,1%Ag ₂ O Час замороження	Модуль Юнга, Па	Міцність на розрив, кПа	Видовження до розриву, %
2 год.	33,37	13,75	194,77
2,5 год.	93,41	40,18	170,53
5 год.	213,18	79,68	163,69

Результати випробувань на розтяг зразків ПВС-ГК-30-1-0,5мас.%ZnO, заморожених протягом часу від 1 до 6 годин наведені Рисунок 3.6.

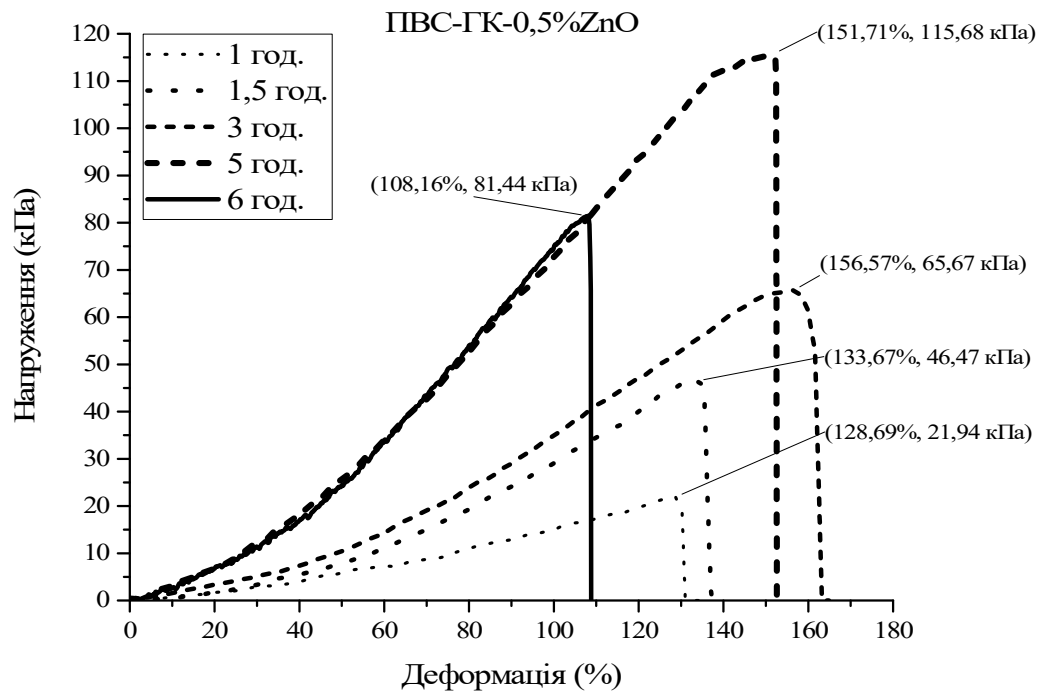


Рисунок 3.6. Графік напруження- деформації для зразків ПВС-ГК-30-1-0,5мас.%ZnO, заморожених протягом часу від 1 до 6 годин.

Механічна міцність зразків з вмістом оксиду цинку досягає свого піку при часі замороження 5 годин, після чого, подібно до ненаповненого зразка, спадає, одночасно з видовженням до розриву. Загалом, можна відмітити покращення механічних властивостей порівняно з ненаповненими зразками. Окрім цього, зі збільшенням тривалості замороження здебільшого зростає модуль Юнга (Таблиця 3.3).

Таблиця 3.3. Механічні властивості гідрогелів ПВС-ГК-30-1-0,5мас.%ZnO, заморожених протягом часу від 1 до 6 годин.

ПВС-ГК-30-1-0,5%ZnO Час замороження	Модуль Юнга, Па	Міцність на розрив, кПа	Видовження до розриву, %
1 год.	71,07	21,94	128,69
1,5 год.	105,05	46,47	133,67
3 год.	147,27	65,67	156,57
5 год.	356,35	115,68	151,71
6 год.	345,41	81,44	108,16

Результати випробувань на розтяг зразків ПВС-ГК-30-1, заморожених двічі протягом 2, 3, та 5 годин наведено на Рисунок 3.7.

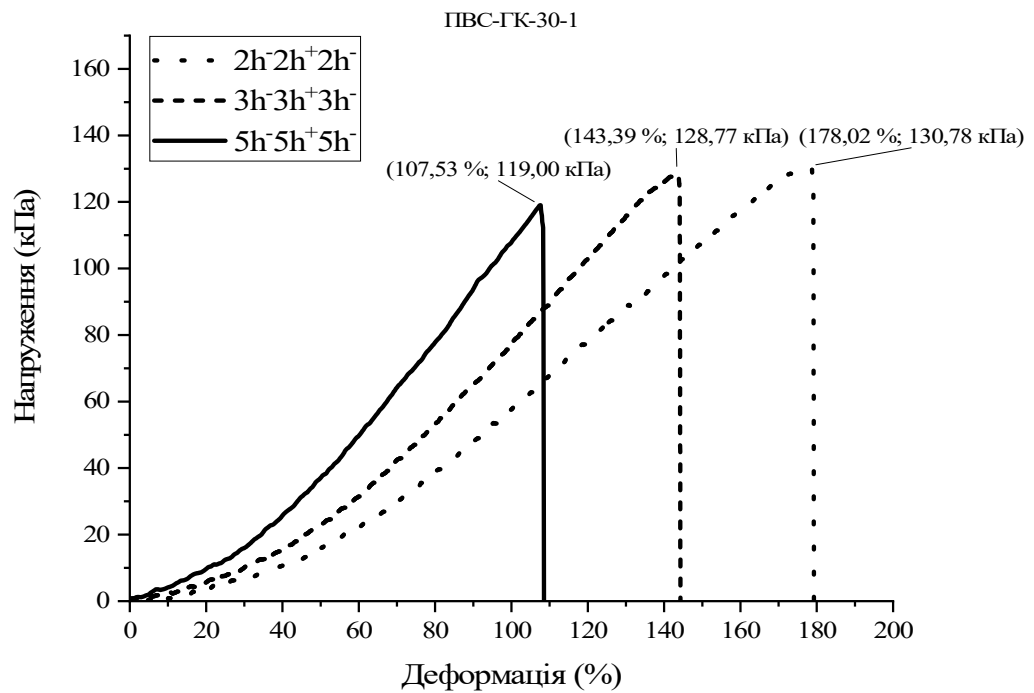


Рисунок 3.7. Графік напруження- деформації для зразків ПВС-ГК-30-1, заморожених двічі протягом 2, 3, та 5 годин.

При замороженні двічі гідрогелів з масовою часткою гіалуронової кислоти 1:30 найкращі механічні показники були досягнуті вже при 2 годинах у циклі замороження. Модуль Юнга зростає зі збільшенням тривалості циклічного замороження (Таблиця 3.4).

Таблиця 3.4. Механічні властивості гідрогелів ПВС-ГК-30-1, заморожених двічі протягом 2, 3, та 5 годин.

ПВС-ГК-30-1 Час замороження	Модуль Юнга, Па	Міцність на розрив, кПа	Видовження до розриву, %
2h-2h+2h-	216,38	130,78	178,02
3h-3h+3h-	249,27	128,77	143,39
5h-5h+5h-	471,79	119,00	107,53

Результати випробувань на розтяг зразків ПВС, заморожених двічі протягом 2, 3, 4 та 5 годин наведено на Рисунок 3.8.

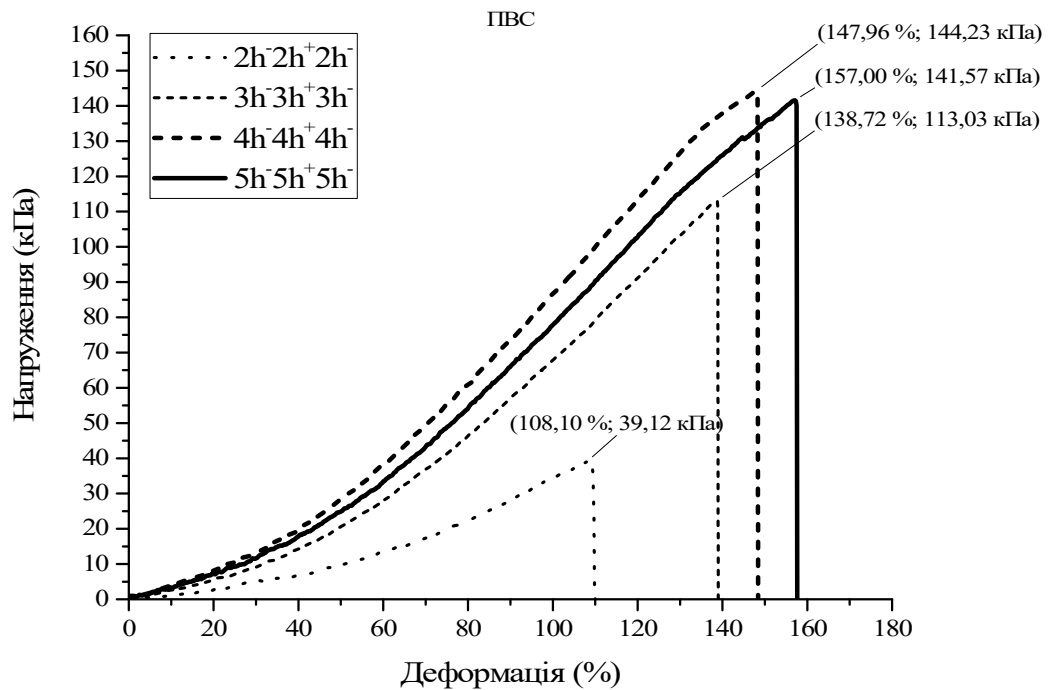


Рисунок 3.8. Графік напруження-деформації для зразків ПВС, заморожених двічі протягом 2, 3, 4 та 5 годин.

Зразки без вмісту гіалуронової кислоти були заморожені двічі, і їх механічні властивості покращувалися протягом всього діапазону часів заморожування. Значення модуля Юнга при цьому досягло максимального значення при 4 годинах тривалості кожного замороження. (Таблиця 3.5)

Таблиця 3.5. Механічні властивості гідрогелів ПВС, заморожених двічі протягом 2, 3, 4 та 5 годин.

ПВС Час замороження	Модуль Юнга, Па	Міцність на розрив, кПа	Видовження до розриву, %
2h-2h+2h-	111,47	39,12	108,10
3h-3h+3h-	238,2	113,03	138,72
4h-4h+4h-	387,53	141,57	157,00
5h-5h+5h-	341,26	144,23	147,96

Результати випробувань на розтяг зразків з концентрацією ГК 30-1, 20-1, 10-1 та концентрацією срібла 0,05 мас.%, заморожених двічі протягом 5 годин наведено на Рисунок 3.9.

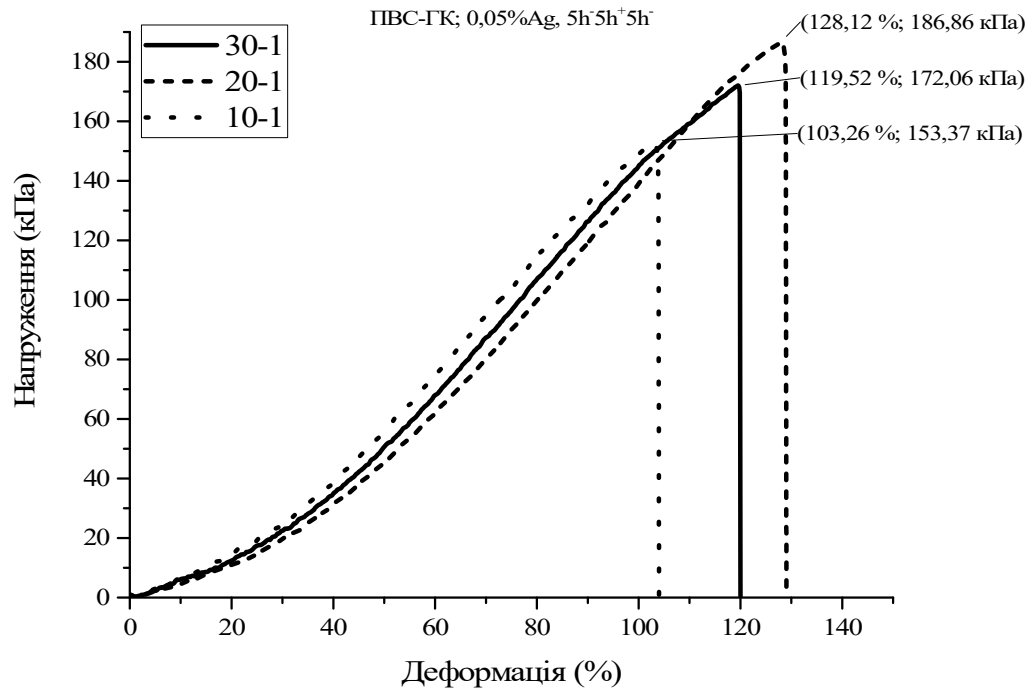


Рисунок 3.9. Графік напруження- деформації для зразків з різною концентрацією ГК та концентрацією срібла 0,05 мас.%, заморожених двічі протягом 5 годин.

У випадку замороження двічі протягом 5 годин властивості гелю з різними масовими частками гіалуронової кислоти відрізняються незначно, та варто зазначити, що 1:20 є оптимальною часткою ГК в такій системі з точки зору механічних властивостей. Модуль Юнга для композиту з різними частками ГК змінюється відповідно до максимальної деформації, маючи пікове значення при співвідношенні ПВС до ГК 30 до 1 (Таблиця 3.6).

Таблиця 3.6. Механічні властивості гідрогелів з різною концентрацією ГК та концентрацією срібла 0,05 мас.%, заморожених двічі протягом 5 годин.

ПВС-ГК-0,05Ag ₂ O 5h ⁻ 5h ⁺ 5h ⁻ Відношення ПВС-ГК	Модуль Юнга, Па	Міцність на розрив, кПа	Видовження до розриву, %
30-1	713,41	153,37	103,26
20-1	568,47	172,06	119,52
10-1	620,95	186,86	128,12

Для визначення впливу концентрації наночастинок оксиду срібла на механічні властивості гідрогелів, були проведені дослідження на зразках з визначеним часом зшивання. Результати наведені на рисунку Рисунок 3.10.

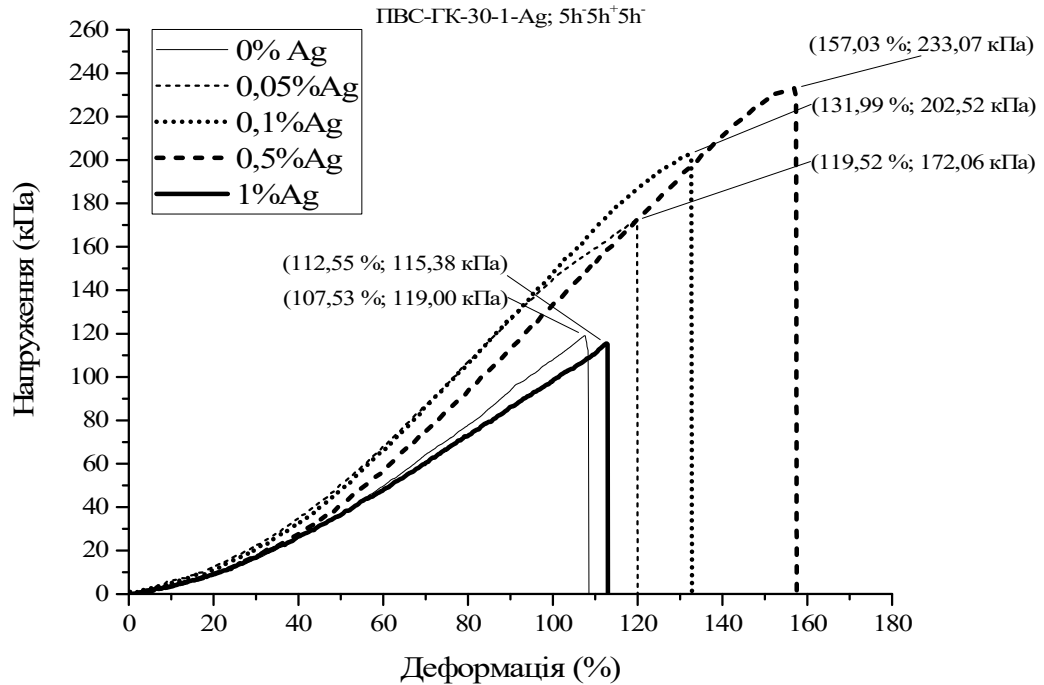


Рисунок 3.10. Графік напруження-деформації для зразків ПВС-ГК-30-1 з різною концентрацією оксиду срібла, заморожених двічі протягом 5 годин.

Дослідження впливу наночастинок оксиду срібла на механічні властивості показали граничну концентрацію 0,5мас%Ag, яка позитивно впливає на механічні властивості гідрогелю. Підвищення концентрації оксиду срібла до 1мас%Ag знижує механічні властивості гелю до значень ненаповненого гелю ПВС-ГК. Пікове значення модуля Юнга досягається вже за концентрації оксиду срібла 0,05 мас.% (Таблиця 3.7),

Таблиця 3.7. Механічні властивості гідрогелів ПВС-ГК-30-1 з різною концентрацією оксиду срібла, заморожених двічі протягом 5 годин.

ПВС-ГК-30-1-Ag 5h ⁺ 5h ⁻ Концентрація Ag	Модуль Юнга, Па	Міцність на розрив, кПа	Видовження до розриву, %
0%	471,79	115,38	112,55
0,05%	620,95	172,06	119,52
0,1%	539,57	202,52	131,99
0,5%	492,09	233,07	157,03
1%	468,84	119,00	107,53

3.3. Дослідження термомеханічних властивостей

Для оцінки діапазону робочих температур гідрогелевих матеріалів, зшитих фізично, (методом замороження-розмороження) були проведені термомеханічні дослідження, результати яких представлені на рисунку Рисунок 3.11.

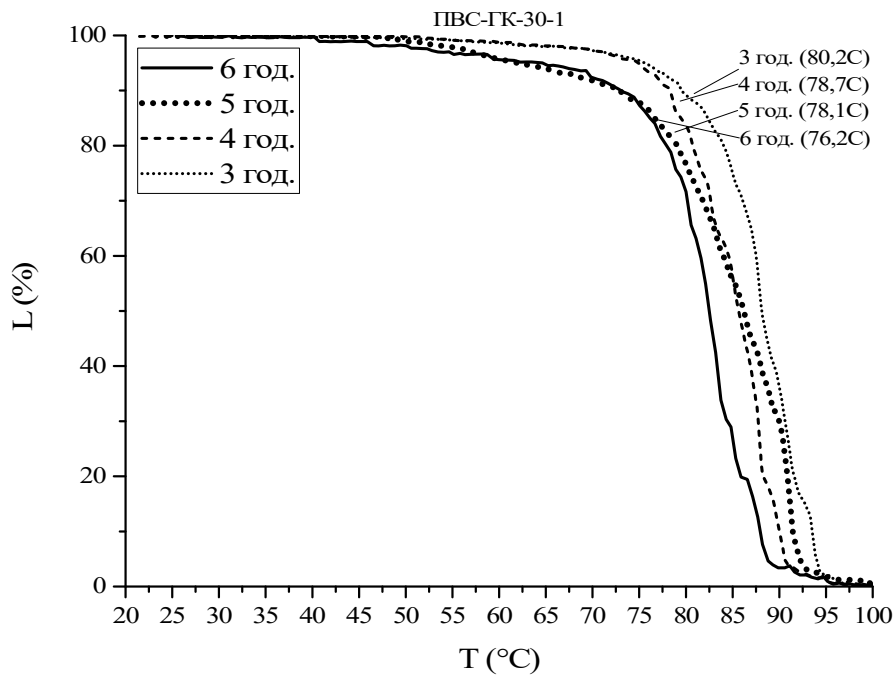


Рисунок 3.11. Залежність продавлювання зразків від їх температури гідрогелів на основі полівінілового спирту та гіалуронової кислоти з масовим співвідношенням 30-1, зшитих заморожуванням протягом часу від 3 год. до 6 год.

Дослідження термомеханічних властивостей показали незначне зменшення температури розчинення гідрогелю зі збільшенням часу заморожування, так, що гідрогель заморожений протягом 3 годин має температуру розчинення на 4 °C більшу за гідрогель заморожений протягом 6 годин.

Загалом, важливим висновком є термічна стабільність гідрогелів, зшитих методом заморожування-розморожування, до температур порядку 80°C. Це означає, що гідрогель не потребує особливих умов зберігання, та зберігатиме свої механічні властивості при контакті з тілом людини.

3.4. Сорбційна ємність зразків

Аналіз результатів сорбційної ємності показав, що введення гіалуронової кислоти до складу полівінілового спирту сприяє підвищенню водопоглинання композиту ПВС-ГК (Рисунок 3.12). Зокрема, після 24 годин витримання у воді сорбційна ємність чистого ПВС становила 17,6 %, тоді як у зразка ПВС-ГК – 29,5 %.

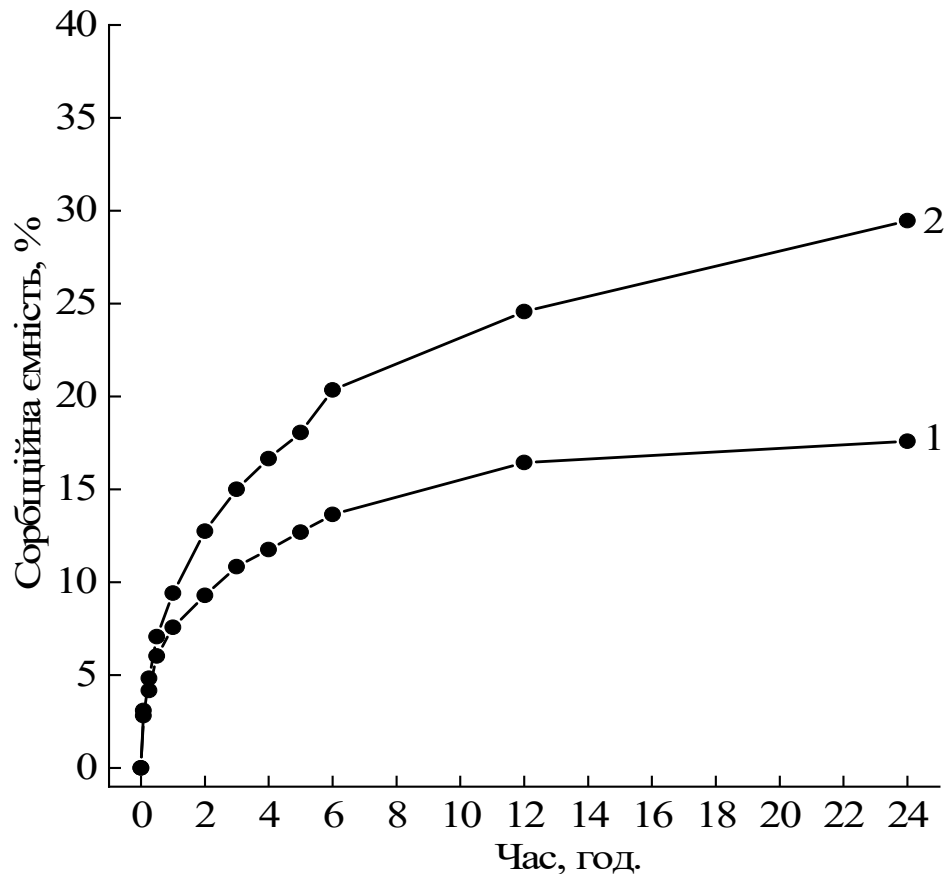


Рисунок 3.12. Сорбційна ємність зразків, заморожених двічі протягом 2 год ($2h^-$ - $2h^+$ - $2h^-$):
(1) ПВС, (2) ПВС-ГК.

Дослідження впливу часу заморожування на сорбційну здатність зразків РВА–НА продемонструвало чітку зворотну залежність: чим коротший час заморожування, тим вища сорбційна ємність (Рисунок 3.13).

Після 24 годин у воді зразки, сформовані при режимах ($5h^-$ - $5h^+$ - $5h^-$), $5h^-$, $4h^-$, $3h^-$ та $2h^-$ мали відповідну сорбційну ємність: 16,4 %, 35,9 %, 41,6 %, 45,3 % і 74,06 %. Така залежність може пояснюватися меншою кількістю водневих зв'язків у полімерній сітці, сформованій при коротшому заморожуванні, що забезпечує більшу пористість і здатність до набухання.

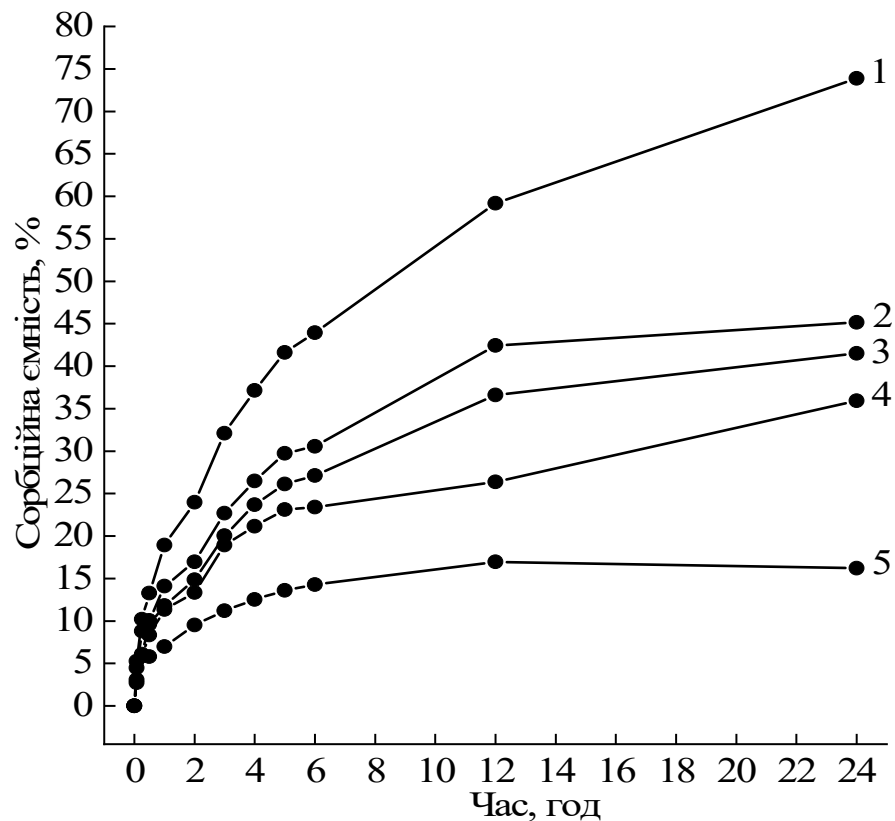


Рисунок 3.13. Сорбційна ємність зразків ПВС-ГК, заморожених протягом різного часу: (1) $2h^-$, (2) $3h^-$, (3) $4h^-$, (4) $5h^-$, (5) ($5h^-$ - $5h^+$ - $5h^-$).

Додавання 0,1 мас.% наночастинок оксиду срібла (Ag_2O) практично не змінює сорбційну здатність зразків, отриманих при одноразовому заморожуванні протягом 3 годин: водопоглинання зразка $PVA-NA-0,1\% Ag_2O$ становило 43,8 % проти 45,2 % для зразка без наночастинок (Рисунок 3.14). Проте збільшення часу заморожування таких зразків до $5h^-$ та ($5h^-$ - $5h^+$ - $5h^-$) призводить до істотного зниження водопоглинання – до 25,8 % і 7,3 % відповідно.

Подальше підвищення концентрації наночастинок Ag_2O у межах 0,1–1,0 мас.% у зразках, сформованих у циклічному режимі (5h^- - 5h^+ - 5h^-), не впливає істотно на сорбційну ємність, що свідчить про домінуючий вплив морфології структури, сформованої під час зшивання, порівняно з вмістом нанонаповнювача.

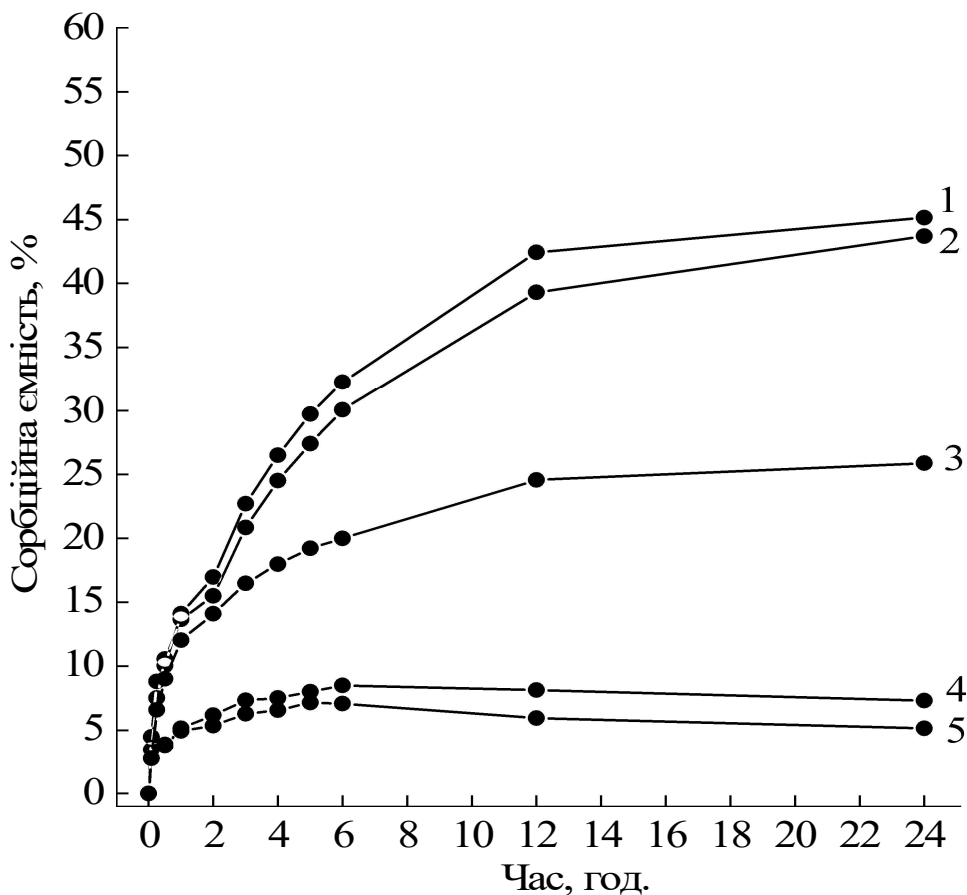


Рисунок 3.14. Сорбційна ємність зразків ПВС-ГК- Ag_2O , заморожених протягом різного часу: (1) 2h^- , (2) 3h^- , (3) 4h^- , (4) 5h^- , (5) (5h^- - 5h^+ - 5h^-).

3.5. Цитотоксичність зразків

Перша група досліджуваних зразків включала гідрогелеві матеріали, які не містили наночастинок срібла або оксиду цинку. До складу входили полівініловий спирт (ПВС) та високомолекулярна гіалуронова кислота, сформовані за умов 2 циклів заморожування-розморожування протягом 5 годин ($5h-5h^+5h^-$). Масові співвідношення ПВС(17–99):ГК(ВМ) становили 10-1, 20-1 та 30-1 відповідно. За результатами цитотоксичного тестування встановлено, що навіть за найвищої досліджуваної дози — введення елюату у співвідношенні 1:2 — токсичної дії на клітини не спостерігалось.

На рисунку Рисунок 3.15 представлено результати оцінки цитотоксичності зразків гідрогелевих матеріалів ПВС-ГК-30-1 с різними концентраціями оксиду срібла. У даних умовах чітко виявляється дозозалежний цитотоксичний ефект: при вмісті срібла 0,05% життєздатність клітин у нерозведеному середовищі знижується на 32%, при 0,1% — на 43%, а при 0,5% і 1% — на 87%. У той же час, розведення екстрактів у співвідношенні 1:10 та 1:100 для зразків із вмістом срібла 0,05%, 0,1% та 0,5% не виявили цитотоксичного впливу, що свідчить про безпечність таких концентрацій при значному розведенні. Отримані дані підтверджують важливість дозування наночастинок Ag для забезпечення оптимального балансу між антимікробною ефективністю та біосумісністю матеріалів.

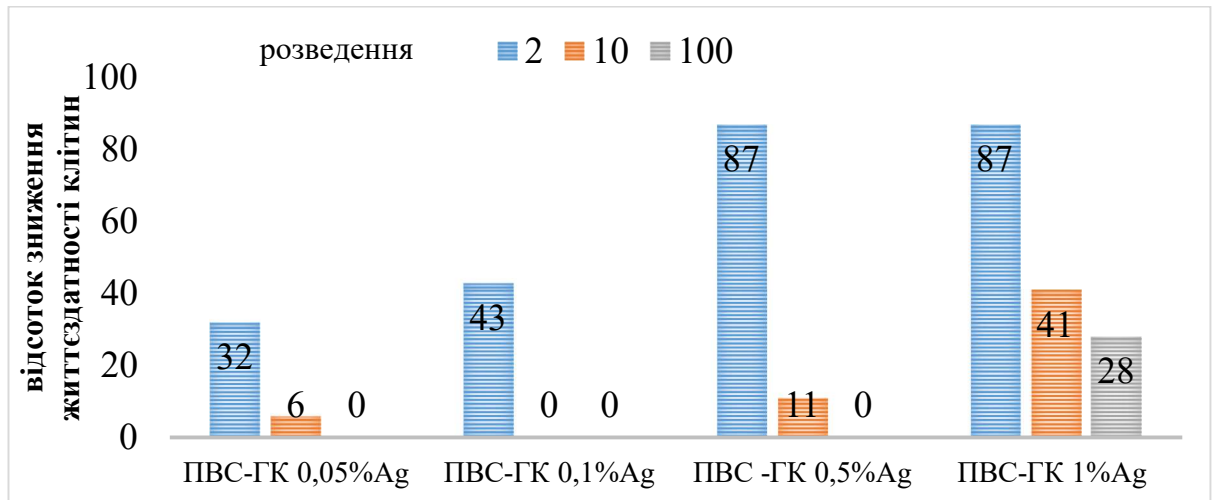


Рисунок 3.15. Токсичність елюента зразків ПВС-ГК 30-1 з концентраціями оксиду срібла від 0,05% до 1%.

На рисунку Рисунок 3.16 представлено результати дослідження цитотоксичності зразків гідрогелів ПВС-ГК-30-1 та різною концентрацією оксиду цинку (ZnO). Встановлено, що зразок із 0,05% ZnO не виявляв токсичної дії в жодному з досліджених розведень. При концентрації 0,1% ZnO спостерігалось зниження життєздатності клітин на 19% у розведенні 1:2. Подальше підвищення концентрації ZnO до 0,5% і 1% призводило до зростання цитотоксичності до 69% та 77% відповідно. У той же час, розведення елюату 1:10 і 1:100 не виявили токсичної дії для жодного з досліджених зразків.

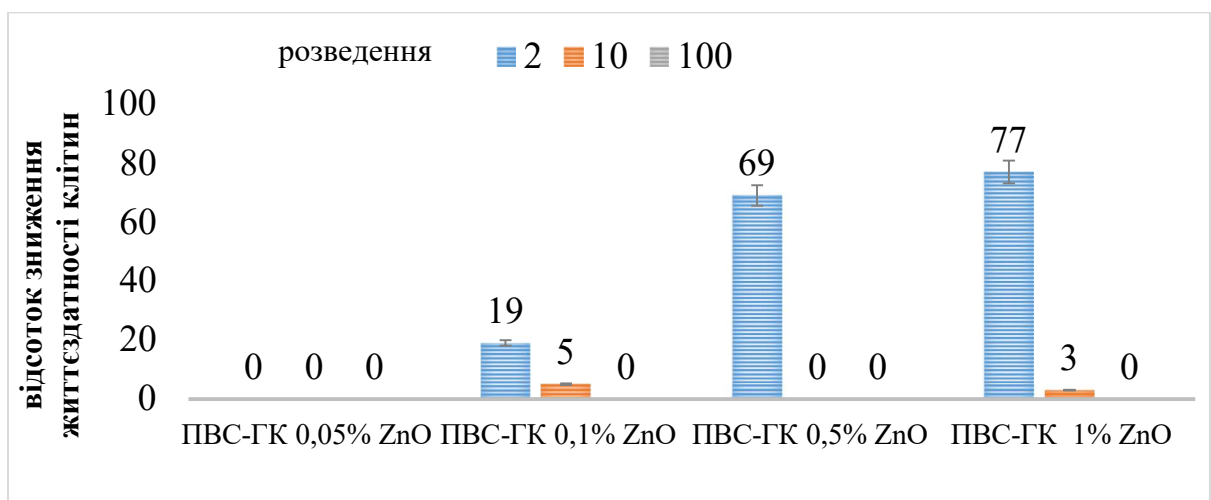


Рисунок 3.16. Токсичність елюента зразків ПВС-ГК 30-1 з концентраціями оксиду цинку від 0,05% до 1%.

3.6. Бактерицидна дія

Очікувано, зразки без наповнення наночастинками показали відсутність антимікробної дії щодо усіх штамів мікроорганізмів:

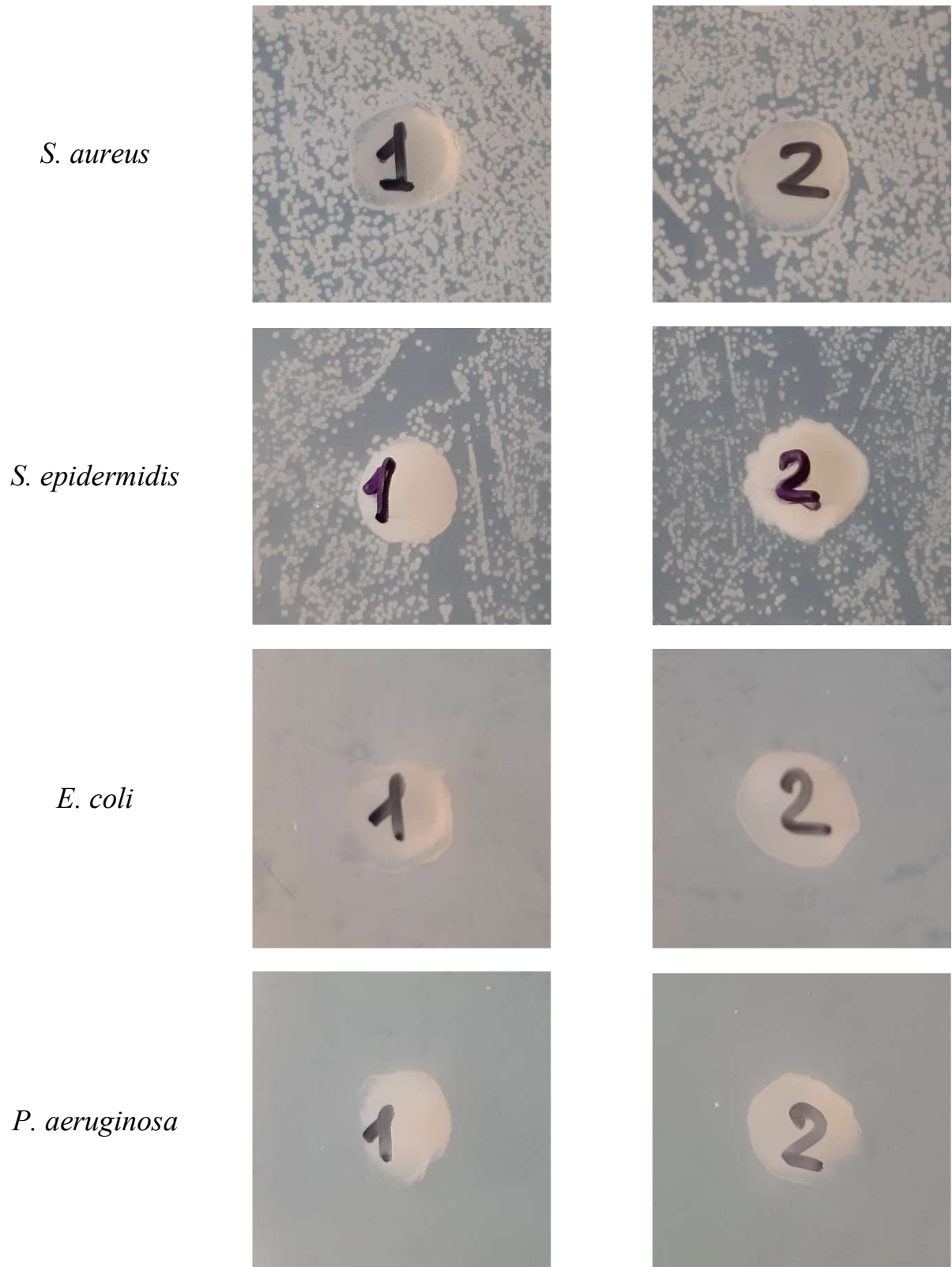


Рисунок 3.17. Бактерицидна дія гідрогелів ПВС (1) та ПВС-ГК (2).

Для зразків з вмістом оксиду цинку (Рисунок 3.18), з концентраціями від 0,05мас.% до 1мас.%, бактерицидна дія спостерігалася лише проти грампозитивних бактерій, зокрема завдяки здатності руйнувати їх клітинні стінки, що характеризуються товстим шаром пептидоглікану. Така структура робить ці мікроорганізми більш вразливими до дії окислювального стресу та іонів цинку. Натомість грамнегативні бактерії, як-от *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*, мають зовнішню мембрану, що виконує захисну функцію й виступає бар'єром, який знижує проникність наночастинок ZnO, обмежуючи таким чином їх бактерицидну ефективність.



Рисунок 3.18. Бактерицидна дія гідрогелів ПВС-ГК з концентрацією наночастинок ZnO: 0,05мас.% (3), 0,1мас.% (4), 0,5мас.% (5), 1мас.% (6).

Із підвищенням концентрації Ag спостерігалось поступове розширення зон інгібування росту мікроорганізмів, особливо у випадку грампозитивних бактерій. Зразки з вмістом срібла на рівні $\geq 0,1\%$ виявили значну антимікробну дію як проти грампозитивних штамів (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), так і грамнегативних (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Найвищу ефективність продемонстрував зразок із 1% Ag, що підтверджує, що збільшення вмісту наночасток срібла сприяє покращенню антимікробних властивостей матеріалу.



Рисунок 3.19. Бактерицидна дія гідрогелів ПВС-ГК з концентрацією наночастинок Ag_2O :

0,05мас.%(3), 0,1мас.%(4), 0,5мас.%(5), 1мас.%(6).

Діаметр зони затримки росту (у мм) всіх зразків занесено в Таблиця 3.8:

Таблиця 3.8. Зона затримки росту бактерій (у мм) гідрогелевих матеріалів на основі ПВС та ПВС-ГК, з наповненням їх частинками оксидів срібла та цинку.

Гідрогелеві матеріали:	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
ПВС	0	0	0	0
ПВС-ГК-30-1	0	0	0	0
ПВС-ГК 0,05%ZnO	0	0	0	0
ПВС-ГК 0,1%ZnO	0	0	0	0
ПВС-ГК 0,5%ZnO	11,11±0,27	10,28±0,25	0	0
ПВС-ГК 1%ZnO	11,78±0,27	10,78±0,25	0	0
ПВС-ГК 0,05%Ag ₂ O	0	10,48±0,26	10,57±0,26	0
ПВС-ГК 0,1% Ag ₂ O	12,32±0,28	11,56±0,27	11,91±0,27	0
ПВС-ГК 0,5% Ag ₂ O	12,52±0,28	12,89±0,25	13,89±0,28	0
ПВС-ГК 1% Ag ₂ O	14,91±0,33	14,07±0,32	14,77±0,33	14,82±0,33

Порівняльний аналіз антимікробної активності гелевих матеріалів з наночастинками оксиду срібла (Ag₂O) та оксиду цинку (ZnO) засвідчив, що наночастки срібла виявляють ширший спектр бактерицидної дії.

Грампозитивні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) виявили високу чутливість до наночасток оксиду срібла навіть за їх мінімального вмісту (0,05%), що обумовлено відсутністю зовнішньої мембрани. Натомість грамнегативні бактерії (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), захищені додатковою мембраною, потребують вищих концентрацій Ag₂O для досягнення бажаного антимікробного ефекту.

Умови формування гелевої матриці ПВС-ГК сприяють рівномірному розподілу наночасток срібла, їх стабілізації та пролонгованому вивільненню іонів Ag, що забезпечує тривалий бактерицидний ефект. Таким чином, синергічна дія компонентів гелевої системи та наночасток оксидів срібла та цинку забезпечує максимальну ефективність гідрогелю як сучасного перев'язувального матеріалу з пролонгованою антимікробною активністю.

ВИСНОВКИ

На основі проведених досліджень встановлено, що полімерні гідрогелі на основі полівінілового спирту (ПВС) і гіалуронової кислоти (ГК) є перспективною основою для створення біосумісних перев'язувальних матеріалів, здатних забезпечувати зволоження та захист від мікроорганізмів.

Були отримані відомості щодо оптимальних умов синтезу гідрогелів ПВС-ГК, а саме часу замороження для досягнення оптимальних механічних. Здебільшого гідрогелі мали пікові властивості за певних часів заморожування, а збільшення або зменшення тривалості замороження негативно впливало на механічні властивості.

Дослідження рентгеноструктурних характеристик показали, що додавання гіалуронової кислоти до ПВС підвищує ступінь кристалічності композиту, та підтвердили наявність наночастинок оксидів срібла та цинку за дифракційними максимумами, характерних для кубічної гранецентрованої структури Ag_2O та гексагональної сингонії ZnO .

Показано, що гідрогелі на основі ПВС–ГК здатні поглинати воду в межах 75%, причому сорбційна здатність підвищується зі зменшенням тривалості заморожування, що пов'язано зі зниженням щільності водневих зв'язків у матриці.

Оптимальними з точки зору механічних властивостей є зразки, заморожені протягом 3 годин, а введення наночастинок здебільшого покращує міцність композиту. Концентрації наночастинок у розмірі 0,1-0,5 мас.% виявилися оптимальними концентраціями наповнювача з точки зору механічних властивостей.

Цитотоксичне тестування показало, що гелі без наночастинок не виявляють токсичної дії. Зразки з Ag_2O мають дозозалежну токсичність, яка значно підвищується при концентраціях $\geq 0,5$ мас.%. Оксид цинку (ZnO) демонструє нижчу цитотоксичність при концентраціях $\leq 0,1$ мас.%.

Дослідження антимікробної активності засвідчили, що наночастинок Ag_2O забезпечують широкий спектр бактерицидної дії, включаючи

грампозитивні та грамнегативні штами. ZnO виявив ефективність переважно проти грампозитивних бактерій. Зразки без наночастинок не виявляли антимікробної активності.

Таким чином, зважаючи на біосумісність та простоту виготовлення, пов'язки без наночастинок доцільно використовувати для довготривалого лікування в клінічних умовах, а пов'язки з вмістом наночастинок – для оперативного закриття ран та їх знезараження в польових умовах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 3D printing of multifunctional hydrogels / Z. Chen та ін. *Advanced functional materials*. 2019. Т. 29, № 20. С. 1900971. URL: <https://doi.org/10.1002/adfm.201900971> .
2. Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques / B. Thavornyutikarn та ін. *Progress in biomaterials*. 2014. Т. 3, № 2-4. С. 61–102. URL: <https://doi.org/10.1007/s40204-014-0026-7> .
3. Taaca K. L. M., Prieto E. I., Vasquez M. R. Current trends in biomedical hydrogels: from traditional crosslinking to plasma-assisted synthesis. *Polymers*. 2022. Т. 14, № 13. С. 2560. URL: <https://doi.org/10.3390/polym14132560> .
4. Zhang H., Xia H., Zhao Y. Poly(vinyl alcohol) Hydrogel Can Autonomously Self-Heal. *ACS macro letters*. 2012. Т. 1, № 11. С. 1233–1236. URL: <https://doi.org/10.1021/mz300451r> .
5. Du H., Zhang J. Solvent induced shape recovery of shape memory polymer based on chemically cross-linked poly(vinyl alcohol). *Soft matter*. 2010. Т. 6, № 14. С. 3370. URL: <https://doi.org/10.1039/b922220k> .
6. High-Strength, tough, fatigue resistant, and self-healing hydrogel based on dual physically cross-linked network / Z. Gong та ін. *ACS applied materials & interfaces*. 2016. Т. 8, № 36. С. 24030–24037. URL: <https://doi.org/10.1021/acsami.6b05627> .
7. Recent advances in PVA-polysaccharide based hydrogels and electrospun nanofibers in biomedical applications: a review / E. A. Kamoun та ін. *International journal of biological macromolecules*. 2021. Т. 187. С. 755–768. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.002> .
8. Hydrogel-enabled mechanically active wound dressings / L. Chang та ін. *Trends in biotechnology*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.06.004> .
9. Poly(vinyl alcohol) hydrogels: the old and new functional materials / M. Wang та ін. *International journal of polymer science*. 2021. Т. 2021. С. 1–16. URL: <https://doi.org/10.1155/2021/2225426> .

10. Polyurethane membrane/knitted mesh-reinforced collagen–chitosan bilayer dermal substitute for the repair of full-thickness skin defects via a two-step procedure / X. Wang та ін. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2016. Т. 56. С. 120–133. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.11.021> .
11. Taaca K. L. M., Prieto E. I., Vasquez M. R. Current trends in biomedical hydrogels: from traditional crosslinking to plasma-assisted synthesis. *Polymers*. 2022. Т. 14, № 13. С. 2560. URL: <https://doi.org/10.3390/polym14132560> .
12. Hydrogel-Based controlled drug delivery for cancer treatment: a review / Z. Sun та ін. *Molecular pharmaceutics*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b01020> .
13. Synthesis of PVA/PVP based hydrogel for biomedical applications: a review / M. S. B. Husain та ін. *Energy sources, part A: recovery, utilization, and environmental effects*. 2018. Т. 40, № 20. С. 2388–2393. URL: <https://doi.org/10.1080/15567036.2018.1495786> .
14. Hoffman A. S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews*. 2012. Т. 64. С. 18–23. URL: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010> .
15. Preparation and characterization of PVA/SA/HA composite hydrogels for wound dressing / Y. Jiang та ін. *International journal of polymer analysis and characterization*. 2019. Т. 24, № 2. С. 132–141. URL: <https://doi.org/10.1080/1023666x.2018.1558567> .
16. Microfabrication of complex porous tissue engineering scaffolds using 3D projection stereolithography / R. Gauvin та ін. *Biomaterials*. 2012. Т. 33, № 15. С. 3824–3834. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.048> .
17. Alginate/PVA-based hydrogel matrices with Echinacea purpurea extract as a new approach to dermal wound healing / K. Bialik-Wąs та ін. *International journal of polymeric materials and polymeric biomaterials*. 2019. Т. 70, № 3. С. 195–206. URL: <https://doi.org/10.1080/00914037.2019.1706510> .

18. Mallakpour S., Rashidimoghadam S. Poly(vinyl alcohol)/carbon nanotube nanocomposites. *Biodegradable and biocompatible polymer composites*. 2018. C. 297–315. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100970-3.00010-9>.
19. DeMerlis C. C., Schoneker D. R. Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA). *Food and chemical toxicology*. 2003. T. 41, № 3. C. 319–326. URL: [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00258-2](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00258-2).
20. Das K., Ram A. Niosome as a novel drug delivery system a review. *International journal of applied pharmaceutics*. 2014. T. 6. C. 1–7.
21. Ghasemiyeh P., Mohammadi-Samani S. Hydrogels as drug delivery systems; pros and cons. *Trends in pharmaceutical sciences and technologies*. 2019. T. 5, № 1. C. 7–24. URL: <https://doi.org/10.30476/tips.2019.81604.1002>.
22. 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*. 2015. T. 51, № 1. C. 271–310. URL: <https://doi.org/10.1007/s10853-015-9382-5>.
23. Hyaluronic acid-based hydrogels: from a natural polysaccharide to complex networks / X. Xu та ін. *Soft matter*. 2012. T. 8, № 12. C. 3280. URL: <https://doi.org/10.1039/c2sm06463d>.
24. Sze J. H., Brownlie J. C., Love C. A. Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 biotech*. 2016. T. 6, № 1. URL: <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0379-9>.
25. HYDRHA: Hydrogels of hyaluronic acid. New biomedical approaches in cancer, neurodegenerative diseases, and tissue engineering / M. Grieco та ін. *Materials today bio*. 2022. C. 100453. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100453>.
26. Sze J. H., Brownlie J. C., Love C. A. Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech*. 2016. T. 6, № 1. URL: <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0379-9>.
27. Sikarwar U., Khasherao B. Y., Sandhu D. A review on hydrogel: classification, preparation techniques and applications. *The pharma innovation*.

2022. T. 11, № 7. C. 1172–1179.
URL: <https://doi.org/10.22271/tpi.2022.v11.i7o.13944> .

28. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: a review of remarkably blended polymers / E. A. Kamoun та ін. *Arabian journal of chemistry*. 2015. T. 8, № 1. C. 1–14.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.07.005> .

29. Design and optimization of process parameters of polyvinyl (alcohol)/chitosan/nano zinc oxide hydrogels as wound healing materials / M. T. Khorasani та ін. *Carbohydrate polymers*. 2019. T. 207. C. 542–554.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.12.021> .

30. Hydrophilic modification on polyvinyl alcohol membrane by hyaluronic acid / Y. Liu та ін. *Biomedical materials*. 2019. T. 14, № 5. C. 055009.
URL: <https://doi.org/10.1088/1748-605x/ab3010> .

31. Bahram M., Mohseni N., Moghtader M. An introduction to hydrogels and some recent applications. *Emerging concepts in analysis and applications of hydrogels*. 2016. URL: <https://doi.org/10.5772/64301> .

32. Rosiak J. M., Ulański P. Synthesis of hydrogels by irradiation of polymers in aqueous solution. *Radiation physics and chemistry*. 1999. T. 55, № 2. C. 139–151. URL: [https://doi.org/10.1016/s0969-806x\(98\)00319-3](https://doi.org/10.1016/s0969-806x(98)00319-3) .

33. Montaser A. S., 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. T. 124. C. 1016–1024.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.252> .

34. Gelatin/Montmorillonite and gelatin/polyvinyl alcohol/montmorillonite bionanocomposite hydrogels: microstructural, swelling and drying properties / A. Zeinali та ін. *Journal of macromolecular science, part B*. 2020. T. 59, № 5. C. 263–283. URL: <https://doi.org/10.1080/00222348.2019.1709714> .

35. Characterization of chitosan-gelatin blend scaffolds / Y. Liu та ін. *Journal of macromolecular science, part B*. 2019. Т. 58, № 7. С. 634–644. URL: <https://doi.org/10.1080/00222348.2019.1615688> .

36. Incorporation of ZnO nanoparticles into heparinised polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for wound dressing application / M. T. Khorasani та ін. *International journal of biological macromolecules*. 2018. Т. 114. С. 1203–1215. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.010> .

37. Multicarboxylic acids as environment-friendly solvents and in situ crosslinkers for chitosan/PVA nanofibers with tunable physicochemical properties and biocompatibility / A. Pangon та ін. *Carbohydrate polymers*. 2016. Т. 138. С. 156–165. URL: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.11.039> .

38. Ceylan S., Göktürk D., Bölgen N. Effect of crosslinking methods on the structure and biocompatibility of polyvinyl alcohol/gelatin cryogels. *Bio-Medical materials and engineering*. 2016. Т. 27, № 4. С. 327–340. URL: <https://doi.org/10.3233/bme-161589> .

39. Kupianskyi H. D., Olkhovyk I. V., Neimash V. B. Radiation-induced crosslinking of poly(vinyl alcohol)-polyethylene glycol complexes for application as hydrogel wound dressings. *XV Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Теоретичні і прикладні проблеми фізики, математики та інформатики»*. Київ, 2017. С. 35–38. URL: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/20459> .

40. Jiang X., Wang C., Han Q. Molecular dynamic simulation on the state of water in poly(vinyl alcohol) hydrogel. *Computational and theoretical chemistry*. 2017. Т. 1102. С. 15–21. URL: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2016.12.041> .

41. Kumaraswamy S., Mallaiah S. H. Swelling and mechanical properties of radiation crosslinked Au/PVA hydrogel nanocomposites. *Radiation effects and defects in solids*. 2016. Т. 171, № 11-12. С. 869–878. URL: <https://doi.org/10.1080/10420150.2016.1250095> .

42. Cryogels: freezing unveiled by thawing / A. Kumar та ін. *Materials today*. 2010. Т. 13, № 11. С. 42–44. URL: [https://doi.org/10.1016/s1369-7021\(10\)70202-9](https://doi.org/10.1016/s1369-7021(10)70202-9).

43. Hassan C. M., Peppas N. A. Structure and morphology of freeze/thawed PVA hydrogels. *Macromolecules*. 2000. Т. 33, № 7. С. 2472–2479. URL: <https://doi.org/10.1021/ma9907587>.

44. Freeze–thaw hydrogel fabrication method: basic principles, synthesis parameters, properties, and biomedical applications / W. X. Waresindo та ін. *Materials research express*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1088/2053-1591/acb98e>.

45. Novel approach to the formation of silver-containing nanocomposites by thermochemical reduction of Ag⁺ ions in interpolyelectrolyte-metal complexes / V. L. Demchenko та ін. *Applied nanoscience*. 2020. Т. 10, № 12. С. 5409–5419. URL: <https://doi.org/10.1007/s13204-020-01368-0>.

46. Demchenko V. L., Shtompel' V. I. Structuring, morphology, and thermomechanical properties of nanocomposites formed from ternary polyelectrolyte-metal complexes based on pectin, polyethyleneimine, and CuSO₄. *Polymer science series B*. 2014. Т. 56, № 6. С. 927–934. URL: <https://doi.org/10.1134/s1560090414060049>.

47. Labus K., Radosinski L., Kotowski P. Functional properties of two-component hydrogel systems based on gelatin and polyvinyl alcohol—experimental studies supported by computational analysis. *International journal of molecular sciences*. 2021. Т. 22, № 18. С. 9909. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22189909>.

48. Novel antifouling self-healing poly(carboxybetaine methacrylamide-co-HEMA) nanocomposite hydrogels with superior mechanical properties / N. Y. Kostina та ін. *Journal of materials chemistry B*. 2013. Т. 1, № 41. С. 5644. URL: <https://doi.org/10.1039/c3tb20704h>.

49. A novel poly (vinyl alcohol)/poly (ethylene glycol) scaffold for tissue engineering with a unique bimodal open-celled structure fabricated using

supercritical fluid foaming / P. Liu та ін. *Scientific reports*. 2019. Т. 9, № 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46061-7> .

50. Genipin-Crosslinked, proteosaccharide scaffolds for potential neural tissue engineering applications / H. Cassimjee та ін. *Pharmaceutics*. 2022. Т. 14, № 2. С. 441. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020441> .

51. Paajanen A., Vaari J., Verho T. Crystallization of cross-linked polyethylene by molecular dynamics simulation. *Polymer*. 2019. Vol. 171. P. 80–86. URL: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2019.03.040> (date of access: 18.05.2025).

52. Antibacterial and cytotoxicity activities of biosynthesized silver oxide (Ag_2O) nanoparticles using *Bacillus paramycoides* / D. Dharmaraj та ін. *Journal of drug delivery science and technology*. 2020. С. 102111. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102111> .

53. Photocatalytic degradation of organophosphate pesticides (Chlorpyrifos) using synthesized zinc oxide nanoparticle by membrane filtration reactor under UV irradiation / S. Heena Khan та ін. *Frontiers in nanoscience and nanotechnology*. 2015. Т. 1, № 1. С. 23–27. URL: <https://doi.org/10.15761/fnn.1000105> .