

КРЮГЕЛЕВІ ПОЛІМЕРНІ МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРУ, ПОЛІСАХАРИДІВ І НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ

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

¹ Навчально-науковий Фізико-технічний інститут

² Інститут електрозварювання імені Є. О. Патона

Анотація

Робота присвячена розгляду наявних досягнень в напрямку біополімерних гідрогелів. Обговорення їх особливостей, методів зшивання та впливу компонентного складу на фізико-хімічні та біологічні властивості. Показано, що поєднання синтетичного та природного полімерів із неорганічним антимікробним агентом дозволяє отримати функціональні матеріали з покращеними експлуатаційними характеристиками, які здатні підтримувати вологе середовище, пригнічувати розвиток мікрофлори та стимулювати загоєння ран. На основі, отриманих результатів, запропоновано створення нового біополімерного гідрогелю.

Ключові слова: гідрогелі, полівініловий спирт, поліглутамінова кислота, оксид срібла, біополімери, нанокompозити, ранові покриття, антимікробна активність

Вступ

Щороку значна кількість людей стикається з хронічними ранами, травмами, опіками та ушкодженнями кісткової тканини. Для їх ефективного лікування необхідні спеціалізовані ранові покриття, які забезпечують захист уражених ділянок і створюють умови для відновлення, що особливо важливо в умовах воєнних дій в Україні.

Завдяки біосумісності, нетоксичності та доступності зшиті гідрогелі розглядаються як перспективна основа для таких матеріалів. Однак їх застосування обмежується недостатніми функціональними та механічними властивостями, тому актуальним є створення гідрогелів із покращеними водопоглинанням, механічними властивостями та антимікробною активністю.

Метою роботи є аналіз сучасного стану розробок полімерних гідрогелів та доцільність розробки нового біополімерного гідрогелю з покращеними властивостями.

Ключові напрями дослідження:

1. Створення біополімерних гідрогелів на основі полівінілового спирту в поєднанні з полісахаридами різного походження з додаванням наночастинок Ag або ZnO. Формування тривимірної сітки матеріалів передбачається здійснювати шляхом опромінення швидкими електронами, плазмової обробки та циклів заморожування-розморожування.
2. Вивчення структури та морфології синтезованих гідрогелів, аналіз їх теплофізичних і тер-

момеханічних характеристик, експлуатаційних властивостей, здатності пропускати кисень, а також дослідження процесів поглинання і виділення рідини у водному середовищі.

3. Дослідження біосумісності отриманих матеріалів, їх антибактеріальної активності та цитотоксичності, а також оцінка довготривалої стабільності й поведінки при багаторазовому використанні.

1. Сучасний стан досліджень у цій галузі

Гідрогелі за складом і властивостями подібні до м'яких тканин людини, тому широко використовуються в біомедицині: для доставки лікарських речовин, культивування клітин, 3D-друку, створення самовідновлюваних матеріалів і систем із пам'яттю форми, а також у сенсорних і екологічних застосуваннях [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Щороку мільйони людей отримують хронічні рани, опіки та інші ушкодження [7]. Ускладнене загоєння таких дефектів потребує ефективних ранових покриттів, однак існуючі матеріали часто не забезпечують достатнього утримання вологи, газопроникності, антимікробного захисту та біосумісності, а також можуть бути дорогими й недостатньо ефективними [8, 9]. У зв'язку з цим особливо актуальним є розвиток полімерних гідрогелів як основи сучасних ранових пов'язок [10].

Полівініловий спирт (ПВС) є одним із найбільш поширених полімерів для створення гідрогелів зав-

дяки біосумісності, нетоксичності та здатності до гелеутворення. Матеріали на його основі застосовуються в системах доставки ліків, ранових покриттях і тканинній інженерії, забезпечуючи високу вологості та газопроникність [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Водночас їх обмежують низька механічна міцність у набухлому стані та залежність властивостей від ступеня зшивання [17, 18, 19].

Для покращення характеристик активно досліджуються композиції ПВС із природними полісахаридами (хітозан, альгінат, крохмаль, пектин, поліглютамінова кислота тощо), які здатні стабілізувати наночастинки, підвищувати біологічну активність і біосумісність систем [20, 21]. Основним недоліком полісахаридів залишається недостатня механічна міцність, що обмежує застосування у практичній медицині [21].

Таким чином, дослідження спрямовані на подальший пошук ефективних підходів до комбінування синтетичних і природних полімерів у різних співвідношеннях з метою отримання матеріалів із контрольованою структурою та наперед заданими фізико-механічними й біологічними характеристиками, залишаються актуальними й сьогодні [22].

Для забезпечення необхідної механічної міцності гідрогелеві композиції піддають процесу зшивання. Формування поперечних зв'язків дає змогу таким матеріалам поглинати значні об'єми води, при цьому зберігаючи стабільність їхньої тривимірної структури [23]. У ході зшивання утворюється просторово організована система хімічних або фізичних зв'язків, яка визначає кінцеві властивості матеріалу та його придатність для конкретних біомедичних застосувань. Варто також зазначити, що характер зшивання може бути як оборотним, так і необоротним, що суттєво впливає на функціональні можливості гідрогелів.

Наразі використовують кілька основних підходів до зшивання полімерних гідрогелів, зокрема фізичні методи [24, 25] (циклічне заморожування-розморожування), хімічні [26] (із застосуванням зшиваючих агентів, таких як борна кислота, епіхлоргідрин або глутаровий альдегід), а також радіаційні технології [27].

Хімічне зшивання характеризується високою швидкістю процесу, однак часто призводить до неоднорідності структури через нерівномірний розподіл реагентів-зшивачів. Водночас існують біосумісні варіанти зшивачів, наприклад багатоосновні карбонові кислоти [8, 28], використання яких практично не погіршує біологічну сумісність матеріалів [29]. Незважаючи на це, більшість традиційних хімічних агентів мають токсичну дію, складно повністю видаляються з системи, можуть пошкоджувати клітини тканин і провокувати запальні реакції після імплантації.

Фізичні методи зшивання вважаються більш безпечними з екологічної точки зору та технологічно привабливими [8]. Серед них особливо поширеним є метод циклічного заморожування-розморожування [30, 31], який дозволяє отримувати гідрогелі без викори-

стання токсичних домішок, з високим рівнем біосумісності. Зміна умов середовища, таких як температура, рН або осмотичний тиск, дає змогу керувати процесом фізичного зшивання, при цьому переходячи між золь- і гелевими станами залишаються оборотними [8].

Формування гідрогелів під дією опромінення швидкими електронами є технологічно «чистим» способом отримання матеріалів, який не потребує застосування хімічних ініціаторів або зшиваючих агентів. У результаті цього забезпечується висока чистота кінцевого продукту та добра оптична прозорість. Крім того, процес опромінення одночасно забезпечує як формування гелевої структури, так і її стерилізацію. Важливою перевагою також є можливість проведення синтезу за звичайних умов – при кімнатній температурі та атмосферному тиску [32, 33].

Плазмова технологія є ще одним ефективним підходом до синтезу полімерних гідрогелів і модифікації їх поверхні. Вона розглядається як більш екологічно безпечна альтернатива традиційним хімічним методам, оскільки дозволяє працювати при знижених температурах ($< 100^{\circ}\text{C}$), зменшує витрати реагентів, енергії та часу [34, 35]. Окрім поверхневої обробки, активована плазма здатна утворювати радикальні частинки, які можуть вступати в реакції рекомбінації та ініціювати зшивання полімерних ланцюгів у рідкому середовищі [36]. Це суттєво розширює потенціал використання плазмових процесів у технологіях отримання гідрогелів.

У останні роки активно розвивається підхід до функціоналізації гідрогелів через модифікацію їх мікро- та нанотопографії поверхні [37]. Формування рельєфу впливає на гідрофільність, поверхневу енергію, адсорбцію білків, адгезію мікроорганізмів і клітинну поведінку. Існують різні методи створення таких структур, що відрізняються ефективністю та обмеженнями залежно від матеріалу й задач.

Серед них перспективними для гідрогелів є м'яка літографія, лиття та наноімпринт-літографія, вони забезпечують точне керування поверхнею, є технологічно простими та відносно доступними [38]. Для ПВС-гідрогелів показано, що структурована поверхня покращує адгезію та міграцію клітин порівняно з гладкими зразками [39].

Водночас вплив поверхневого рельєфу на механічні властивості залишається неоднозначним. Відомо, що жорсткість і еластичність можна регулювати складом і ступенем зшивання полімеру, а формування рельєфу часто змінює лише приповерхневий шар без суттєвого впливу на об'ємні властивості [39, 40]. Однак окремі роботи показують, що методи патернування можуть суттєво змінювати механічну поведінку матеріалу, зокрема його жорсткість, залежно від умов обробки [41]. Крім того, навіть при однакових макропараметрах гідрогелі можуть відрізнятися наномеханічною відповіддю [42], що свідчить про складність внутрішніх структурних ефектів.

Особливу увагу приділяють також впливу топографії на адгезію мікроорганізмів, оскільки це критично для біомедичних застосувань. Встановлено, що

мікро- та наноструктура поверхні може як пригнічувати, так і стимулювати бактеріальне прикріплення; деякі наноструктуровані поверхні навіть проявляють бактерицидний ефект [37]. Водночас взаємозв'язок між параметрами рельєфу та його біологічною дією залишається недостатньо вивченим, що підкреслює необхідність подальших досліджень.

Було розроблено полімерні гідрогелі на основі полівінілового спирту (ПВС) та хітозану з додаванням наночастинок срібла розміром у межах 88–400 нм [43]. Формування просторової структури здійснювали за допомогою епоксидних зшивачів із різною довжиною ланцюга, а додаткове фізичне зміцнення забезпечували методом циклічного заморожування-відтавання. Отримані ПВС/хітозанові гідрогелі характеризувалися високою швидкістю набухання та досягали рівноважного стану приблизно за одну годину. Значення модуля пружності були відносно низькими (3–30 кПа). При цьому матеріали проявляли антибактеріальну активність щодо *S. aureus* та *K. pneumoniae*.

Гідрогелеві системи ПВС-Ag-хітозан також синтезували методом циклічного заморожування-відтавання [44]. Встановлено, що розмір наночастинок срібла в таких матеріалах становить 20–35 нм. Отримані зразки демонстрували антимікробну дію проти як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, однак їх механічна міцність залишалася невисокою.

У роботі [45] було отримано композит на основі хітозану, ПВС і ПЕГ із введенням наночастинок срібла, де іони Ag^+ , рівномірно розподілені в полімерній матриці, відновлювалися до металевого срібла під дією γ -випромінювання, що одночасно сприяло зшиванню полімерної структури. Такі зразки показали невисоку антибактеріальну активність, що пов'язують із відносно великим розміром наночастинок срібла (близько 96 нм).

Системи на основі ПВС і хітозану з наночастинами ZnO були отримані методом циклічного заморожування-відтавання. За результатами трансмісійної електронної мікроскопії встановлено, що наночастинок ZnO мають розмір менше 30 нм і переважно сферичну форму. Введення ZnO сприяло уповільненню та стабілізації вивільнення гепарину. Антибактеріальні властивості таких біонаноккомпозитів щодо *E. coli* та *S. aureus* підтверджено методом дифузії в агарі, також встановлено їхню нетоксичність [46].

Наноккомпозитні гідрогелі ПВС/хітозан/наноксид цинку були отримані методом заморожування-відтавання [47]. Досліджено вплив тривалості та температури відтавання, а також кількості циклів за допомогою методології поверхневого відгуку. Вивчали морфологію, механічні властивості, токсичність, адсорбцію білків, антибактеріальну активність і загоєння ран *in vitro*. Встановлено, що зі збільшенням кількості циклів зменшується розмір пор, зростає пористість і здатність до поглинання рідини, а також підвищуються модуль пружності та міцність на розрив при одночасному зниженні відносного подовження. Отримані зразки демонструють помірну

антибактеріальну активність.

Аналіз літератури показує перспективність гібридних гідрогелів на основі ПВС і полісахаридів, зокрема хітозану, для ранових покриттів. Метод циклічного заморожування-відтавання є ефективним для формування просторово зшитої структури, а антимікробні властивості таких систем залежать від розміру та розподілу наночастинок.

Подальші дослідження доцільно зосередити на багатокомпонентних гідрогелях, що поєднують синтетичні та природні полімери, різні методи зшивання та керовану модифікацію поверхні на мікро- й нанорівні.

Для забезпечення стабілізації ультрадисперсних наночастинок і формування гідрогелів на основі ПВС із покращеними функціональними властивостями можуть застосовуватися полісахариди тваринного (хітозан), рослинного (пектин) та мікробного (γ -поліглутамінова кислота) походження. Такий вибір зумовлений наявністю у їх структурі значної кількості функціональних груп, зокрема аміних та гідроксильних, що забезпечує активну взаємодію з полімерною матрицею. Хітозан є біосумісним, біорозкладним і нетоксичним полімером, який додатково проявляє антибактеріальні та гемостатичні властивості; промислово його отримують із панцирів морських ракоподібних, таких як креветки [48]. γ -поліглутамінова кислота (γ -PGA) синтезується біотехнологічним способом за участю бактерій роду *Bacillus* і характеризується широким спектром біологічної дії: сприяє відновленню та захисту шкіри, зменшує вплив стресових факторів, стимулює синтез природного зволожувального фактора, підвищує еластичність та покращує мікрорельєф шкіри, а також сприяє профілактиці вікових змін і заспокоює пошкоджену шкірну тканину [49]. Пектин отримують переважно з рослинної сировини, зокрема буряка, яблук і цитрусових [50].

2. Обраний напрям дослідження

Напрямок дослідження охоплює створення гібридних гідрогелів на основі полівінілового спирту (ПВС), поліглутамінової кислоти (ПГК) та оксиду срібла Ag_2O (рис. 1) для біомедичних застосувань, зокрема ранових покриттів.



Рис. 1. Кріогелі з 0.00, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0 % вмісту Ag_2O

ПВС використовується як основа системи завдяки здатності формувати стабільні, гідрофільні та

біосумісні гідрогелі з добрими механічними властивостями. Поліглутамінова кислота додається як природний компонент, що підвищує вологоутримання матеріалу, сприяє регенерації тканин і покращує біологічну активність системи.

Оксид срібла Ag_2O виконує роль антимікробного агента, забезпечуючи контрольоване вивільнення іонів срібла та захист від бактеріального забруднення.

Поєднання цих компонентів дозволяє отримати багатофункціональні гідрогелі з поєднаними механічними, біологічними та антимікробними властивостями, що робить їх перспективними для використання у рановій терапії та регенеративній медицині. Подальше дослідження їхніх властивостей буде представлено в дипломній роботі.

Висновки

У роботі проаналізовано сучасні досягнення у сфері біополімерних гідрогелів, зокрема їх структуру, особливості формування та вплив компонентного складу на фізико-хімічні й біологічні властивості. Розглянуто основні підходи до зшивання полімерних систем і встановлено, що властивості матеріалів значною мірою залежать від поєднання вихідних компонентів. Показано, що комбінування синтетичних і природних полімерів із введенням неорганічних антимікробних агентів дозволяє отримувати функціональні гідрогелі з покращеними експлуатаційними характеристиками, здатні забезпечувати вологе середовище, пригнічувати мікробний ріст та сприяти процесам загоєння ран. На основі отриманих результатів обґрунтовано доцільність розробки нового біополімерного гідрогелю з покращеними властивостями.

Перелік використаних джерел

- 3D printing of multifunctional hydrogels / Z. Chen, D. Zhao, B. Liu, et al. // *Advanced Functional Materials*. — 2019. — Т. 29, № 20. — С. 1900971. — DOI: [10.1002/adfm.201900971](https://doi.org/10.1002/adfm.201900971).
- Bone tissue engineering scaffolding: computer aided scaffolding techniques / B. Thavornyutikarn, N. Chantarapanich, K. Sitthiseripratip, G. A. Thouas, Q. Z. Chen // *Progress in Biomaterials*. — 2014. — Т. 3, № 11. — С. 61—102. — DOI: [10.1007/s40204-014-0026-7](https://doi.org/10.1007/s40204-014-0026-7).
- Zhang H., Xia H., Zhao Y. Poly(vinyl alcohol) hydrogel can autonomously self-heal // *ACS Macro Letters*. — 2012. — Т. 1, № 1. — С. 1233—1236. — DOI: [10.1021/mz300451r](https://doi.org/10.1021/mz300451r).
- 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. — Т. 6, № 14. — С. 3370—3376. — DOI: [10.1039/B922220K](https://doi.org/10.1039/B922220K).
- High-strength, tough, fatigue resistant, and self-healing hydrogel based on dual physically cross-linked network / Z. Y. Gong, G. P. Zhang, X. L. Zeng, et al. // *ACS Applied Materials & Interfaces*. — 2016. — Т. 8, № 36. — С. 24030—24037. — DOI: [10.1021/acsami.6b05627](https://doi.org/10.1021/acsami.6b05627).
- 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. — Т. 49, № 19. — С. 7442—7449. — DOI: [10.1021/acs.macromol.6b01539](https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b01539).
- 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. — Т. 187. — С. 755—768. — DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2021.08.002](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.002).
- 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. — Т. 2021. — С. 1—16. — DOI: [10.1155/2021/2225426](https://doi.org/10.1155/2021/2225426).
- Polyurethane membrane/knitted mesh-reinforced collagen-chitosan bilayer dermal substitute for full-thickness skin repair / X. Wang [та ін.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. — 2016. — Т. 56. — С. 120—133. — DOI: [10.1016/j.jmbbm.2015.11.021](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.11.021).
- 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. — С. 2560. — DOI: [10.3390/polym14132560](https://doi.org/10.3390/polym14132560).
- Hydrogel-based controlled drug delivery for cancer treatment: a review / Z. Sun, C. Song, C. Wang, Y. Hu, J. Wu // *Molecular Pharmaceutics*. — 2020. — Т. 17, № 2. — С. 373—391. — DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.9b01020](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b01020).
- Synthesis of PVA/PVP based hydrogel for biomedical applications: a review / M. S. B. Husain, A. Gupta, B. Y. Alash, S. Sharma // *Energy Sources, Part A*. — 2018. — Т. 40, № 20. — С. 2388—2393. — DOI: [10.1080/15567036.2018.1495786](https://doi.org/10.1080/15567036.2018.1495786).
- Hoffman A. S. Hydrogels for biomedical applications // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2012. — Т. 54, № 1. — С. 3—12. — DOI: [10.1016/j.addr.2012.09.010](https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010).
- Preparation and characterization of PVA/SA/HA composite hydrogels for wound dressing / Y. Jiang, Y. Hou, J. Fang [та ін.] // *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*. — 2019. — Т. 24. — С. 132—141. — DOI: [10.1080/1023666X.2018.1558567](https://doi.org/10.1080/1023666X.2018.1558567).
- Microfabrication of complex porous tissue engineering scaffolds using 3D projection

- stereolithography / R. Gauvin, Y. C. Chen, J. W. Lee [та ін.] // *Biomaterials*. — 2012. — Т. 33, № 15. — С. 3824—3834. — DOI: [10.1016/j.biomaterials.2012.01.048](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.048).
16. Alginate/PVA-based hydrogel matrices with *Echinacea purpurea* extract as a new approach to dermal wound healing / K. Bialik-Wąs, K. Pluta, D. Malina, T. M. Majka // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. — 2019. — Т. 70. — С. 195—206. — DOI: [10.1080/00914037.2019.1706510](https://doi.org/10.1080/00914037.2019.1706510).
17. Singh G., Lohani A., Bhattacharya S. Niosome as a novel drug delivery system: a review // *Journal of Fundamental Pharmaceutical Research*. — 2014. — Т. 2. — С. 35—48.
18. Ghasemiyeh P., Mohammadi-Samani S. Hydrogels as Drug Delivery Systems: Pros and Cons // *Trends in Pharmaceutical Sciences*. — 2019. — Т. 5. — С. 7—24. — DOI: [10.30476/TIPS.2019.81604.1002](https://doi.org/10.30476/TIPS.2019.81604.1002).
19. 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. — Т. 51. — С. 271—310. — DOI: [10.1007/s10853-015-9382-5](https://doi.org/10.1007/s10853-015-9382-5).
20. Novel approach to synthesis of silver nanoparticles in interpolyelectrolyte complexes based on pectin, chitosan, starch and their derivatives / V. Demchenko, S. Riabov, S. Sinelnikov [та ін.] // *Carbohydrate Polymers*. — 2020. — Т. 242. — С. 116431. — DOI: [10.1016/j.carbpol.2020.116431](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116431).
21. 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. — Т. 8. — С. 1—14. — DOI: [10.1016/j.arabj.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.arabj.2014.07.005).
22. 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 [та ін.] // *Carbohydrate Polymers*. — 2019. — Т. 207. — С. 542—554. — DOI: [10.1016/j.carbpol.2018.12.021](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.12.021).
23. Bahram M., Mohseni N., Moghtader M. An introduction to hydrogels and some recent applications // *Emerging Concepts and Applications of Hydrogels*. — 2016. — С. 9—38. — DOI: [10.5772/64301](https://doi.org/10.5772/64301).
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. — Т. 124. — С. 1016—1024. — DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2018.11.252](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.252).
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. — Т. 59. — С. 263—283. — DOI: [10.1080/00222348.2019.1709714](https://doi.org/10.1080/00222348.2019.1709714).
26. 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. — Т. 58. — С. 634—644. — DOI: [10.1080/00222348.2019.1615688](https://doi.org/10.1080/00222348.2019.1615688).
27. Incorporation of ZnO nanoparticles into heparinised polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for wound dressing application / M. T. Khorasani, A. Joorabloo, A. Moghadam, H. Shamsi, Z. Mansoori-Moghadam // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2018. — Т. 114. — С. 1203—1215. — DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2018.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.010).
28. Multicarboxylic acids as environment-friendly solvents and in situ crosslinkers for chitosan/PVA nanofibers with tunable physicochemical properties and biocompatibility / A. Pangon, S. Saesoo, N. Saengkrit, U. Ruktanonchai, V. Intasanta // *Carbohydrate Polymers*. — 2016. — Т. 138. — С. 156—165. — DOI: [10.1016/j.carbpol.2015.11.039](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.11.039).
29. Ceylan S., Gokturk D., Bolgen N. Effect of crosslinking methods on the structure and biocompatibility of polyvinyl alcohol/gelatin cryogels // *Biomedical Materials and Engineering*. — 2016. — Т. 27, № 4. — С. 327—340. — DOI: [10.3233/BME-161589](https://doi.org/10.3233/BME-161589).
30. Cryogels: freezing unveiled by thawing / A. Kumar, R. Mishra, Y. Reinwald, S. Bhat // *Materials Today*. — 2010. — Т. 13, № 11. — С. 42—44. — DOI: [10.1016/S1369-7021\(10\)70202-9](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(10)70202-9).
31. Hassan C. M., Peppas N. A. Structure and morphology of freeze/thawed PVA hydrogels // *Macromolecules*. — 2000. — Т. 33, № 7. — С. 2472—2479. — DOI: [10.1021/ma9907587](https://doi.org/10.1021/ma9907587).
32. Jiang X., Wang C. Y., 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. — DOI: [10.1016/j.comptc.2016.12.041](https://doi.org/10.1016/j.comptc.2016.12.041).
33. 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. — DOI: [10.1080/10420150.2016.1250095](https://doi.org/10.1080/10420150.2016.1250095).
34. Penicillin impregnation on oxygen plasma surface functionalized chitosan/*Antheraea assama* silk fibroin: studies of antibacterial activity and antithrombogenic property / A. J. Choudhury, D. Gogoi, R. Kandimalla [та ін.] // *Materials Science*

- and Engineering C. — 2016. — Т. 60. — С. 475—484. — DOI: [10.1016/j.msec.2015.11.070](https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.070).
35. Plasma depolymerization of chitosan in the presence of hydrogen peroxide / F. Ma, Z. Wang, H. Zhao, S. Tian // International Journal of Molecular Sciences. — 2012. — Т. 13. — С. 7788—7797. — DOI: [10.3390/ijms13067788](https://doi.org/10.3390/ijms13067788).
36. Atmospheric pressure non-equilibrium plasma as a green tool to crosslink gelatin nanofibers / A. Liguori, A. Bigi, V. Colombo [та ін.] // Scientific Reports. — 2016. — Т. 6. — С. 38542. — DOI: [10.1038/srep38542](https://doi.org/10.1038/srep38542).
37. Cui L., Yao Y., Yim E. K. F. The effects of surface topography modification on hydrogel properties // APL Bioengineering. — 2021. — Т. 5. — С. 031509. — DOI: [10.1063/5.0046076](https://doi.org/10.1063/5.0046076).
38. Chang-Yen D. A., Eich R. K., Gale B. K. A monolithic PDMS waveguide system fabricated using soft-lithography techniques // Journal of Lightwave Technology. — 2005. — Т. 23. — С. 2088. — DOI: [10.1109/JLT.2005.849932](https://doi.org/10.1109/JLT.2005.849932).
39. In vitro and ex vivo hemocompatibility of off-the-shelf modified poly(vinyl alcohol) vascular grafts / M. F. Cutiongco [та ін.] // Acta Biomaterialia. — 2015. — Т. 25. — С. 97—108. — DOI: [10.1016/j.actbio.2015.07.039](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.07.039).
40. Combined influence of substrate stiffness and surface topography on the antiadhesive properties of Acr-sP (EO-stat-PO) hydrogels / V. A. Schulte [та ін.] // Biomacromolecules. — 2010. — Т. 11. — С. 3375—3383. — DOI: [10.1021/bm100881y](https://doi.org/10.1021/bm100881y).
41. Digital plasmonic patterning for localized tuning of hydrogel stiffness / K. C. Hribar [та ін.] // Advanced Functional Materials. — 2014. — Т. 24. — С. 4922—4926. — DOI: [10.1002/adfm.201400274](https://doi.org/10.1002/adfm.201400274).
42. Nanoscopic mechanical anisotropy in hydrogel surfaces / M. V. Flores-Merino [та ін.] // Soft Matter. — 2010. — Т. 6. — С. 4466—4470. — DOI: [10.1039/c0sm00339e](https://doi.org/10.1039/c0sm00339e).
43. Dual Cross-Linked Chitosan/PVA Hydrogels Containing Silver Nanoparticles with Antimicrobial Properties / D. M. Suflet, I. Popescu, I. M. Pelin, D. L. Ichim, O. M. Daraba, M. Constantin, G. Fundueanu // Pharmaceutics. — 2021. — Т. 13. — С. 1461. — DOI: [10.3390/pharmaceutics13091461](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091461).
44. Kumar A., Behl T., Chadha S. Synthesis of Physically Crosslinked PVA/Chitosan Loaded Silver Nanoparticles Hydrogels with Tunable Mechanical Properties and Antibacterial Effects // International Journal of Biological Macromolecules. — 2020. — Т. 149. — С. 1262—1274. — DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2020.02.048](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.048).
45. The Use of Hydrogel/Silver Nanoparticle System for Preparation of New Type of Feminine Tampons / A. Shakeri-Zadeh, A. Bashari, S. K. Kamrava, S. Ghalehbaghi // BioNanoScience. — 2016. — Т. 6. — С. 284—292. — DOI: [10.1007/s12668-016-0220-2](https://doi.org/10.1007/s12668-016-0220-2).
46. 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-Moghadam // International Journal of Biological Macromolecules. — 2018. — Т. 114. — С. 1203—1215. — DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2018.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.010).
47. 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. — Т. 207. — С. 542—554. — DOI: [10.1016/j.carbpol.2018.12.021](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.12.021).
48. Preparation and Characterization of Insulin Nanoparticles Using Chitosan and Arabic Gum with Ionic Gelation Method / M. R. Avadi, A. Mir-Mohammad-Sadeghi, N. Mohammadpour, S. Abedin, F. Atyabi, R. Dinarvand, M. Rafiee-Tehrani // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. — 2010. — Т. 6. — С. 58—63. — DOI: [10.1016/j.nano.2009.04.007](https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.04.007).
49. Poly(glutamic acid): Production, Composites, and Medical Applications of the Next-Generation Biopolymer / S.-B. Park, M.-H. Sung, H. Uyama, D. K. Han // Progress in Polymer Science. — 2021. — Т. 13. — С. 101341. — DOI: [10.1016/j.progpolymsci.2020.101341](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2020.101341).
50. Effect of Cationic Polyelectrolyte on the Structure and Antimicrobial Activity of Silver-Containing Nanocomposites Based on Interpolyelectrolyte Complexes with a Pectin Anionic Component / V. L. Demchenko, S. M. Kobylinskyi, N. P. Rybalchenko, M. V. Iurzhenko, M. O. Rokytskyi, O. M. Demchenko // Applied Nanoscience. — 2022. — Т. 12, № 4. — С. 459—466. — DOI: [10.1007/s13204-021-01670-5](https://doi.org/10.1007/s13204-021-01670-5).

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).