

DOI: 10.32864/polymmattech-2019-5-4-56-63

УДК 544.7; 543.511; 543.517

КРИОГЕЛИ НА ОСНОВЕ КОМПОЗИЦИИ ХИТОЗАН–ПОЛИВИНИЛОВЫЙ СПИРТ: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Е. В. ДИХТЯРУК^{1,2+}, В. В. ПАЕНТКО², А. К. МАТКОВСКИЙ², Ю. Н. НИЧИПОРУК², А. Б. КОТЛЯРОВА³, В. М. ГУНЬКО²

¹Киевский национальный университет имени Т. Г. Шевченко, ул. Владимирская, 60, 01033, г. Киев, Украина

²Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины, ул. Генерала Наумова, 17, 03164, г. Киев, Украина

³Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, ул. Академика Богомольца, 4, 01024, г. Киев, Украина

Приведены методики получения криогелей хитозан–поливиниловый спирт (ПВС) при нормальном (атмосферном) (КНД) и повышенном (до 1050 атм)(КВД) давлениях. Рассмотрен процесс гелеобразования и свойства полученных гелей в зависимости от весового соотношения компонентов хитозан/ПВС 3 : 1; 2 : 1; 1 : 1; 1 : 2 и 1 : 3 и наличия сшивающего агента (глутаровый альдегид). Определены составы, отвечающие максимальному набуханию гелей (до 680%). Методом оптической микроскопии показано, что процесс набухания протекает без разрушения каркаса геля. По данным ИК-спектроскопии установлен характер химического взаимодействия компонентов при криожелировании. Выявлено 2-х–3-х кратное уплотнение каркаса КВД, по сравнению с КНД. Выдвинуто предположение о вариантах сшивки полимерных цепей глутаровым альдегидом. Результаты анализа закономерностей термоокислительной деструкции криогелей и термограмм десорбции воды в криогелях подтвердили увеличение плотности каркаса макропористого КВД и, соответственно, меньшую доступность полимеров в уплотненных стенках макропор для термического разложения. Окисление протекает преимущественно по внешней поверхности стенок макропор. С практической точки зрения показано, что за счет варьирования соотношения хитозан/ПВС и условий криожелирования (нормальное и высокое давление), определяющих степень сшивки и плотность стенок макропор, существует возможность получать криогели с расчетной степенью набухания, менять емкость подобных «контейнеров» и в дальнейшем изучить кинетику процесса высвобождения лекарственных препаратов из их объема.

Ключевые слова: криожелирование, сшивка, поливиниловый спирт, хитозан, глутаровый альдегид, степень набухания криогелей.

CRYOGELS BASED ON COMPOSITION CHITOSAN–POLYVINYL ALCOHOL: SYNTHESIS AND PROPERTIES

Е. ДИХТЯРУК^{1,2+}, В. ПАЕНТКО², А. МАТКОВСКИЙ², Ю. НИЧИПОРУК², А. КОТЛЯРОВА³, В. М. ГУНЬКО²

¹Kyiv National Taras Shevchenko University, Volodymyrska St., 60, 01033, Kyiv, Ukraine

²Chuiiko Institute of Surface Chemistry, NAS of Ukraine, General Naumov St., 17, 03164, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Bogomoletz St., 4, 01024, Kyiv, Ukraine

Methods for producing cryogels with chitosan–polyvinyl alcohol (PVA) at atmospheric (CNP) and elevated (up to 1050 atm) (CHP) pressures are presented. The gelation process and properties of the cryogels are considered depending on the ratio of components (chitosan, PVA) with a weight ratio of chitosan/PVA of 3 : 1; 2 : 1; 1 : 1; 1 : 2 and 1 : 3 and the presence of a cross-linking agent (glutar aldehyde). The compositions corresponding to the maximum swelling degree of the cryogels (up to 680%) were determined. It was

⁺ Автор, с которым следует вести переписку. E-mail: eugenchemlab@gmail.com

shown using optical and transmission microscopy that the swelling process proceeds without destroying the gel framework. A character of chemical interactions of the components during the cryogelation was analyzed on the basis of IR spectroscopy data. It was established 2–3-fold compaction of the CHP skeleton in comparison to CNP. The assumption on the ways of cross-linking polymer chains with glutaraldehyde is confirmed. The results of thermo-oxidative degradation of cryogels and desorption water thermograms confirmed the higher density of the macroporous CHP skeleton and, accordingly, less accessibility of the polymers in the compacted walls of macropores to the thermal decomposition process. The oxidation mainly occurs at the outer surface of the macropore walls. From a practical point of view, it has been shown that varying the PVA/chitosan ratio and cryogelation conditions (normal and high pressure, degree of cross-linking, macropore walls density) it is possible to obtain cryogels with a calculated degree of swelling, change the capacity of such “containers”, and further study the kinetics of the release process drugs from their volume.

Keywords: cryogelation, cross-linking, poly(vinyl alcohol), chitosan, glutaraldehyde, cryogel swelling degree.

Введение

Вещества-гелеобразователи достаточно давно используют при создании лекарственных форм [1–4]. Они бывают как природного, так и синтетического происхождения. Главное требование к гелеобразователям — это формирование структуры, обеспечивающей контролируемое высвобождение лекарственного препарата, и отсутствие токсичности [1, 4–6]. В последнее время в качестве подобных «контейнеров» для лекарств используют полимерные криогели. Особенность их структуры состоит в наличии эластичного каркаса, пронизанного порами большого размера. Следовательно, установление факторов, влияющих на структурообразование подобных полимерных материалов, позволяет создавать более эффективные системы с контролируемым высвобождением лекарственных средств [3, 6].

При замораживании системы имеет место образование достаточно крупных кристаллов растворителя-порообразователя (льда), вокруг которых происходит концентрирование раствора полимеров и формирование эластичного каркаса при сшивке. Таким образом, криообработка дисперсной системы обеспечивает формирование больших по размеру взаимосвязанных пор [3, 7–9]. Процессы структурообразования, следовательно, и кинетика высвобождения лекарственных средств, напрямую связаны с протеканием кристаллизации растворителя и способностью полимера или композиции полимеров к гелеобразованию в условиях криожелирования. Поэтому поиск факторов, определяющих эти процессы, с одной стороны, может быть сосредоточен на проведении замораживания с определенной скоростью, оптимальной для получения заданной структуры; выборе конструкции реактора для обеспечения необходимого давления и градиента температуры. С другой стороны, должна быть разработана или усовершенствована методика получения растворов полимеров с концентрацией, обеспечивающей однородное гелеобразование, а также выбраны оптимальные сшивающие агенты и их концентрации, что позволит контролировать как процесс формирования геля, так и жесткость его скелета. Криожелирование можно проводить при атмосферном давлении в открытых реакторах или при повышенных давлениях в герметичных толстостенных криобомбах, давление в которых будет

определяться степенью заполнения объема рабочим раствором и концентрацией растворителя-порообразователя, например воды [7–9].

Цель работы — разработка новых методик синтеза криогелей на основе водных растворов поливинилового спирта и хитозана различной структуры; выявление характера влияния различных факторов на процесс формирования шитых полимерных криогелей; исследование свойств, строения, макро- и микроструктуры полученных криогелей.

Материалы и методы исследования

При проведении экспериментальной работы использовали следующие реактивы: поливиниловый спирт (ПВС) со степенью гидролиза 99 мол.% и молекулярной массой 31–50 кДа (квалификации ч); хитозан со степенью деацетилирования $\geq 75\%$; ледяную уксусную кислоту «х. ч.», соответствующую ГОСТ 61; дистиллированную воду с электропроводностью 2,1 мСм/м; 25% раствор глутарового альдегида (ГА) («Reanal», Венгрия).

Изучали криогели, полученные методом криожелирования в условиях атмосферного и повышенного давлений из растворов ПВС и хитозана с разным весом соотношением хитозан/ПВС, указанным в табл. 1. Номера образцов соответствуют обозначениям криовых, представленных на рисунках. В качестве сшивающего агента использовали ГА, количество которого оценивали с учетом сшивки как по аминок группам хитозана, так и по гидроксильным группам ПВС. Криогели синтезировали при $-18\text{ }^\circ\text{C}$ при атмосферном низком давлении (КНД) и при высоком давлении, (КВД) в криобомбах, которые обеспечивают давление до 1050 атм учетом модуля упругости стали [9, 10]. Как известно процесс замораживания воды в абсолютно жестко ограниченном пространстве может обеспечивать рост давления в криобомбе до 2000 атм [9].

Синтез криогелей. ПВС (2,5 г) растворяли в дистиллированной воде (97,5 г) при перемешивании и нагреве до $60\text{ }^\circ\text{C}$. 2,5 г хитозана добавляли к 97,5 г 2% раствора уксусной кислоты при перемешивании и оставляли на 5 ч до полного растворения хитозана. К 10 г 2,5% раствора ПВС добавляли 30 г 2,5% раствора хитозана (раствор тщательно перемешивали), а затем добавляли 0,94 г 25% раствора ГА. После

тщательного перемешивания раствор быстро заливали в криобомбы для синтеза КВД (около 23 г при максимальном заполнении) и чашки Петри для синтеза КНД. Образцы помещали в морозильную камеру на 24 ч. После оттаивания образцы высушивали потоком сухого воздуха до постоянного веса.

Таблица 1 — Образцы растворов хитозан/ПВС
Table 1 — Samples of chitosan/PVA solutions

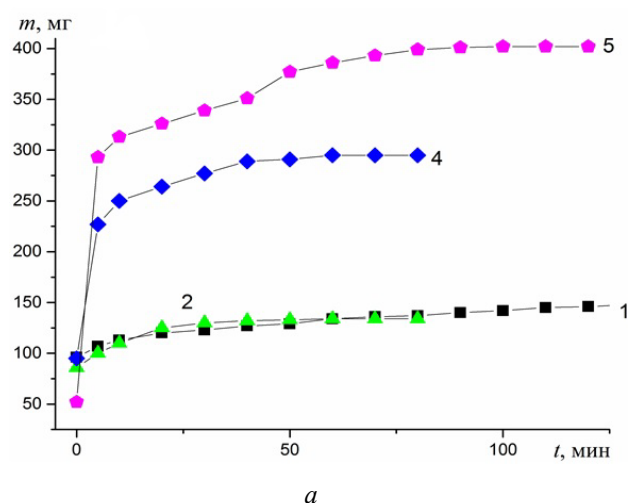
№ образца	Весовое соотношение хитозан/ПВС
1	1 : 3
2	1 : 2
3	1 : 1
4	2 : 1
5	3 : 1

Анализ набухания криогелей. Изучение набухания криогелей проводили на срезах, сделанных вибротомным ножом «Vibroslice HA752» («Campden Instruments LTD», Англия), толщиной от 10 мкм до 50 мкм. Анализ набухания проверяли методом оптической микроскопии с использованием конфокального микроскопа «Olympus FluoView FV1000» («Olympus», Япония) с камерой Горяева, отвечающей ТУ У 33.1-14307481-045:2008, в качестве эталона масштаба.

Для определения степени набухания криогели помещали в воду или физиологический раствор хлорида натрия. Через определенные промежутки времени образцы отделяли от жидкой фазы, взвешивали, определяли количество поглощенной жидкости и снова переносили в жидкость. Процедуру повторяли до тех пор, пока вес исследуемого образца не изменялся. Набухание криогелей рассчитывали по формуле [9]:

$$Q = \frac{m_n - m_c}{m_c},$$

где Q , мг/мг — степень набухания; m_n и m_c , мг — масса



набухшего и высушенного образца соответственно.

В качестве результата использовали среднее арифметическое значение из трех параллельных определений. Взвешивание образцов проводили на торсионных весах «WT-1000» («Techniport», Польша) с точностью ± 1 мг.

Инфракрасные (ИК) спектры выбранных образцов (в виде таблеток KBr) записывали в диапазоне $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ на приборе «Perkin Elmer ВХ-II» («Perkin Elmer Inc», США).

Оценку термических превращений проводили методом дифференциально-термического (ДТА) и дифференциально-термогравиметрического (ДТГ) анализа на дериватографе «Q-1500» («МОМ», Венгрия) при свободном доступе воздуха в печное пространство. Измерения проводили в квазистационарном режиме в температурном интервале $20\text{--}1000\text{ }^{\circ}\text{C}$ при скорости нагревания $8,5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

Данные температурно-программируемой десорбционной масс-спектрометрии (ТПД-МС) получали с помощью времяпролетного масс-спектрометра «МСХ-3» («Электрон», Украина) и камеры высоковакуумного агрегата «АВТО-20М» («Компрессор», Россия). Нагрев образцов (~ 5 мг) осуществляли с помощью специального блока при скорости нагрева $2,5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{с}$.

Результаты и их обсуждение

Нами предложена методика получения криогелей из растворов ПВС и хитозана (табл. 1) с использованием КНД и КВД. Выбор полимеров обусловлен их хорошей биосовместимостью и экологичностью.

Одним из важнейших параметров для криогелей является степень их набухания. Зная этот параметр, в дальнейшем можно изучать кинетику высвобождения лекарственных препаратов из макропор и стенок макропор криогелей с учетом указанного эффекта. Установлено, что высокие степени набухания имеют КНД и КВД, полученные из растворов хитозан/ПВС 4 и 5 (рис. 1, 2), в составе которых преобладает хитозан, склонный к набуханию.

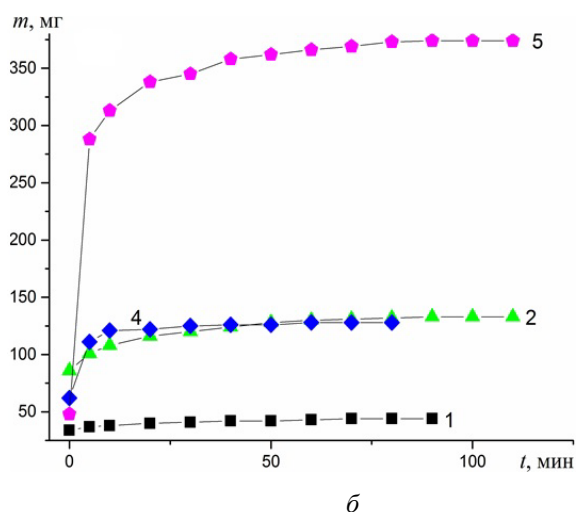


Рисунок 1 — Зависимости массы КНД от времени набухания в воде (а) и изотоническом растворе (б). Номера кривых соответствуют табл. 1
Fig. 1 — Dependences of the mass of CNP on the time of swelling in water (a) and isotonic solution (b). Curves numbers correspond to the table 1

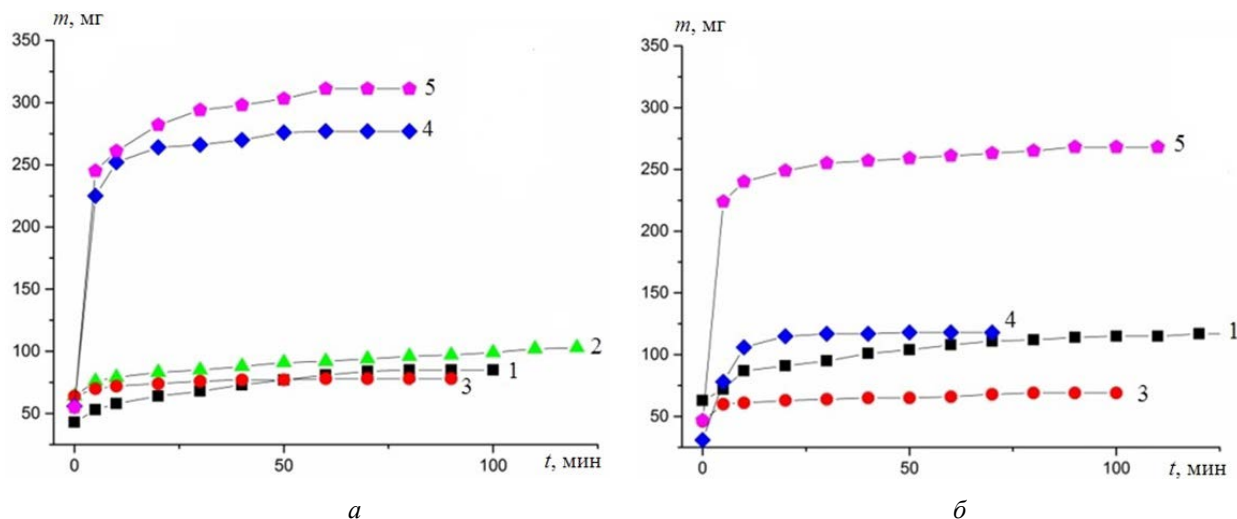


Рисунок 2 — Зависимости массы КВД от времени набухания в воде (а) и изотоническом растворе (б). Номера кривых соответствуют табл. 1
Fig. 2 — Dependences of the mass of CNP on the time of swelling in water (а) and isotonic solution (б). Curves numbers correspond to the table 1

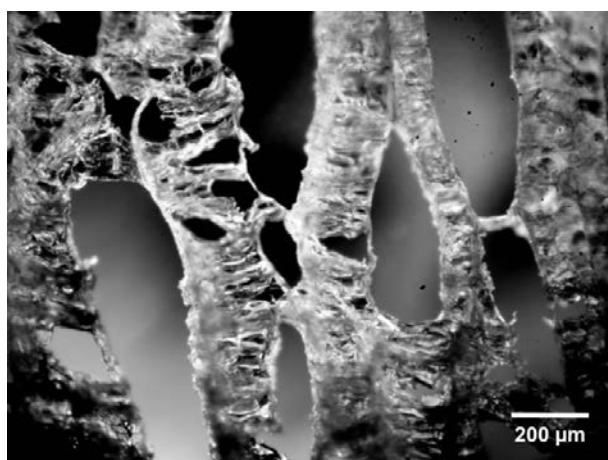
Наблюдаются некоторые отличия степени набухания КНД и КВД (табл. 2). Причем, в некоторых случаях набухание больше для КВД, а в других — для КНД. Это может быть обусловлено тем, что нековалентные связи (водородные связи, ван-дер-ваальсовские и электростатические взаимодействия) между полимерами, которые образуются в процессе уплотнения стенок макропор при разных давлениях, являются гидролитически неустойчивыми и легко разрушаются при контакте с водой или физиологическим раствором, не препятствуя набуханию. Таким образом, на процесс набухания, хотя и в меньшей степени, чем состав криогелей, влияют условия синтеза (табл. 2).

Увеличение набухания характерно для криогелей с высоким содержанием хитозана, что может быть обусловлено его строением и способностью образовывать пространственные структуры из линейных аминополисахаридных цепей, которые способны связывать большое количество воды, как и другие полисахариды. Итак, поведение криогелей

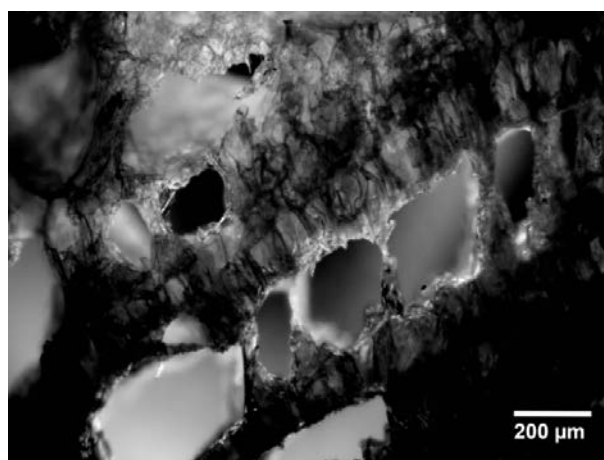
при набухании в большей степени зависит от их состава, чем от давления при криожелировании. Каркас криогелей эластичен и достаточно прочен в результате сшивки полимеров ГА, поэтому не разрушается в процессе набухания (рис. 3 и 4). Эти особенности криогелей можно использовать при их наполнении наночастицами, например, высокодисперсными оксидами.

Таблица 2 — Равновесные степени набухания КНД и КВД
Table 2 — Equilibrium degrees of swelling of CNP and CNP

№ образца хитозан/ПВС	Q (КНД)		Q (КВД)	
	В воде	В растворе NaCl	В воде	В растворе NaCl
1	0,97	0,86	0,56	0,30
2	0,64	0,68	0,55	0,54
3	0,22	0,49	—	—
4	3,95	2,80	2,10	1,16
5	4,65	4,70	6,73	6,79



а



б

Рисунок 3 — Сухой образец (5) толщиной 20 мкм: (а) — продольный разрез; (б) — поперечный разрез
Fig. 3 — Dry sample (5) of 20 μm in thickness: (а) — longitudinal incision; (б) — transverse incision

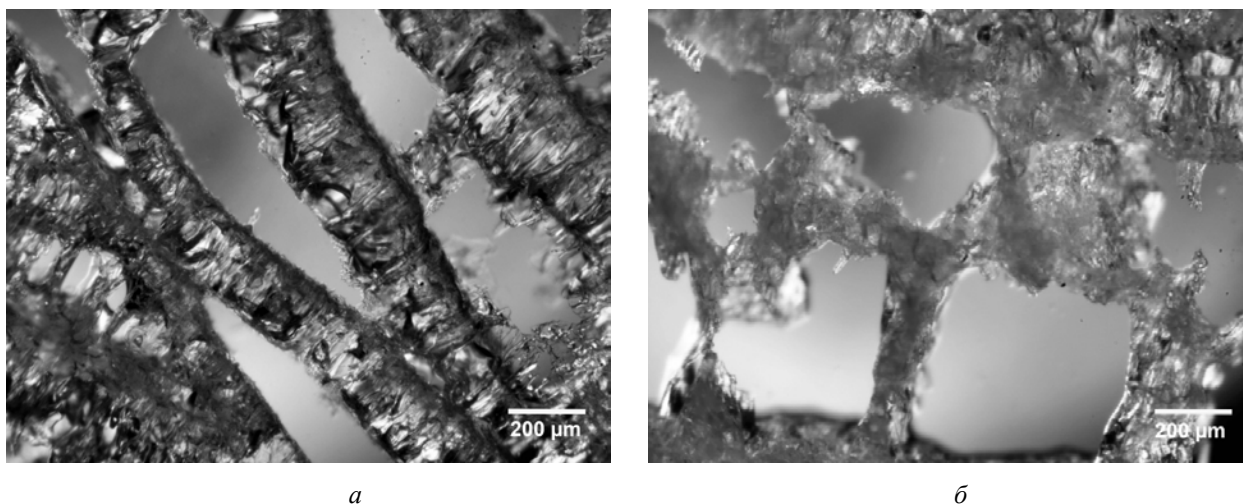


Рисунок 4 — Набухший образец (5) толщиной 20 мкм: (а) — продольный разрез; (б) — поперечный разрез
Fig. 4 — Swelled sample (5) of 20 μm in thickness: (a) — longitudinal incision; (b) — transverse incision

В ИК-спектрах криогелей (рис. 5) наблюдаются характерные полосы:

- ОН-колебаний ($3600\text{--}2500\text{ см}^{-1}$) функциональных групп полимеров и воды; для воды характерны также деформационные колебания в области $1650\text{--}1630\text{ см}^{-1}$;
- NH-колебания (свободные группы при $3500\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ и связанные при $3350\text{--}3070\text{ см}^{-1}$), которые перекрываются с колебаниями ОН-групп;
- СН-колебания ($2840\text{--}3000\text{ см}^{-1}$);
- С=О валентные колебания ($1636\text{--}1640\text{ см}^{-1}$);
- CN (1414 см^{-1});
- CH_3 деформационные колебания (1336 см^{-1});
- С–О–С ($1166\text{--}1169\text{ см}^{-1}$);
- С–ОН валентные колебания ($1079\text{--}1080\text{ см}^{-1}$).

Уплотнение стенок КВД приводит к снижению интенсивности характерных полос (степень пропускания падает, а базовая линия поднимается). Однако положение характерных полос практически не изменяется, что свидетельствует об отсутствии химических превращений под действием высокого давления в КВД.

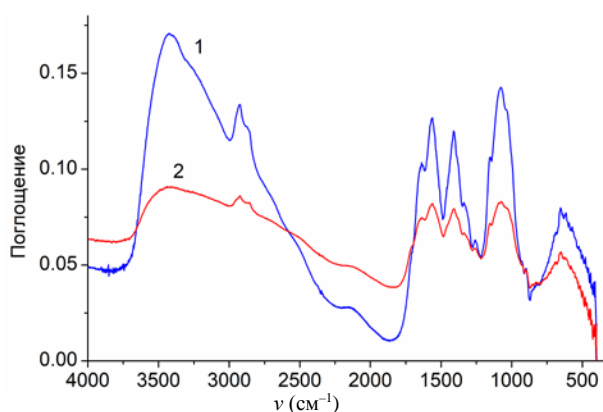


Рисунок 5 — ИК спектры КНД (кривая 1) и КВД (2) при соотношении хитозан/ПВС = 3 : 1
Fig. 5 — FTIR spectra of CNP (curve 1) and CHP (2) with the ratio of chitosan/PVA = 3 : 1

ГА может взаимодействовать с различными функциональными группами, например, с аминами с образованием оснований Шиффа. Так же протекает

реакция присоединения спиртов по карбонильной группе. Первичный продукт присоединения, полуацеталь, далее под действием кислоты превращается в ацеталь. В случае с хитозаном, который является аминсахаром, ГА будет взаимодействовать именно с аминогруппами с образованием основания Шиффа. В случае с ПВС, который содержит гидроксильные группы, можно предположить, что будет взаимодействие карбонильной группы ГА с двумя гидроксильными группами ПВС с образованием замкнутого ацетала. На рис. 6 приведены варианты сшивки ПВС глутаровым альдегидом, которые подтверждаются ИК спектрами.

Термический анализ окислительной деструкции синтезированных криогелей (рис. 7) показывает, что уплотнение стенок КВД влияет на процессы деструкции. Так, для КНД характерны четкие и узкие пики тепловых эффектов, поскольку он имеет более открытую (пористую) структуру стенок и, следовательно, лучший доступ для молекул кислорода при окислении в глубине стенок. Для КВД плотная структура непористых стенок замедляет деструкцию — она протекает в основном на поверхности макропор, и пики более размыты.

ТПД-МС как чувствительный метод позволяет различить поверхностные структуры в образцах хитозан/ПВС. На спектрах ТПД-МС (рис. 8) показаны термограммы удаления воды ($m/z 18$) и СО ($m/z 28$) и при нагреве до 1000 К . Наблюдается десорбция молекулярно адсорбированной и ассоциативно десорбированной воды. Десорбция первой происходит при $350\text{--}450\text{ К}$, а ассоциативная десорбция второй — при $500\text{--}900\text{ К}$. С изменением концентрации компонентов в криогелях происходит изменение интенсивности пиков воды и СО.

Для образцов КВД происходит смещение некоторых пиков в сторону более высоких температур, а некоторые пики, наблюдаемые для КНД, отсутствуют (рис. 8, б, кривые 3 и 4). При десорбции воды различия обусловлены тем, что вода в более плотных стенках КВД связана сильнее, ее меньше

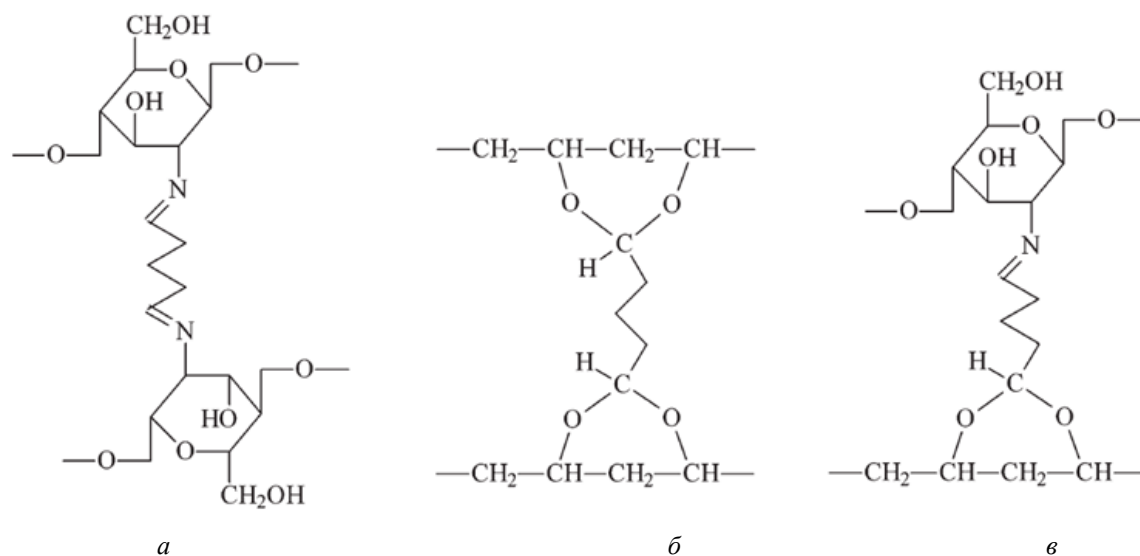


Рисунок 6 — Варианты сшивки ПВС и хитозана ГА: *a* – сшивка между звеньями хитозана; *б* – сшивка между звеньями ПВС; *в* – сшивка между звеном хитозана и ПВС

Fig. 6 — Options for cross-linking PVA and chitosan by glutaraldehyde: *a* – cross-linking between chitosan repeated subunits; *б* – cross-linking between PVA repeated subunits; *в* – crosslinking between chitosan and PVA repeated subunits

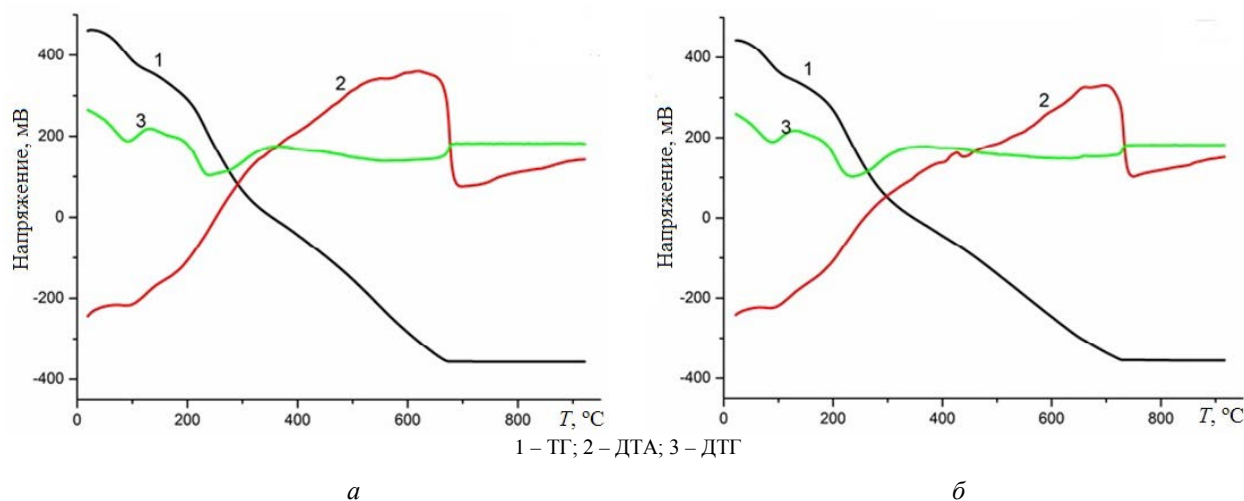
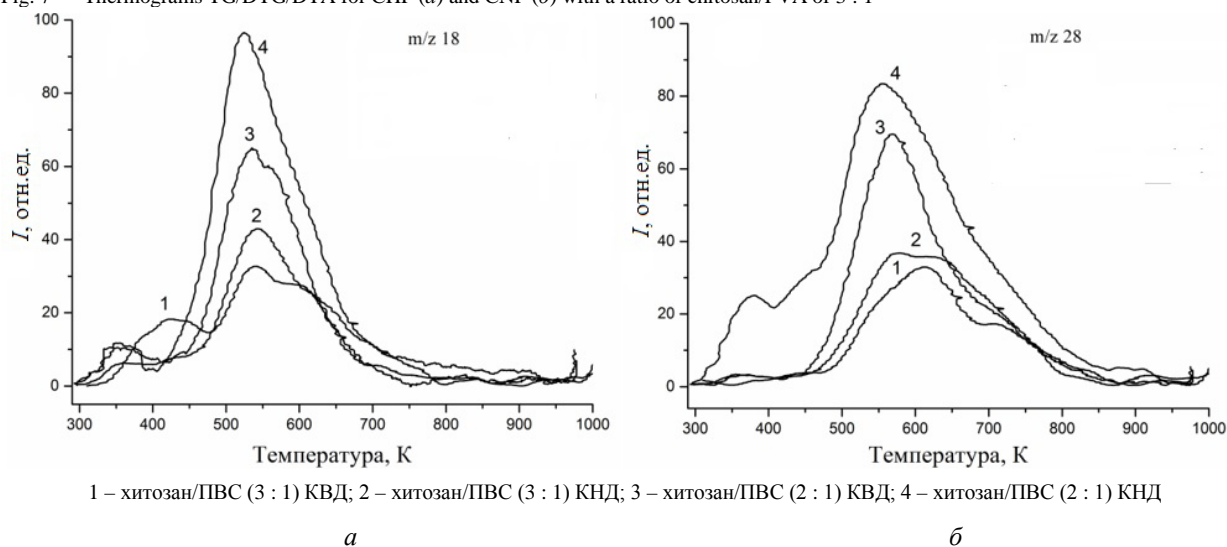


Рисунок 7 — Термограммы ТГ/ДТГ/ДТА для КВД (*a*) и КНД (*б*) при соотношении хитозан/ПВС 3 : 1

Fig. 7 — Thermograms TG/DTG/DTA for KVD (*a*) and CNP (*б*) with a ratio of chitosan/PVA of 3 : 1



1 – хитозан/ПВС (3 : 1) КВД; 2 – хитозан/ПВС (3 : 1) КНД; 3 – хитозан/ПВС (2 : 1) КВД; 4 – хитозан/ПВС (2 : 1) КНД

Рисунок 8 — ТПД-МС спектры десорбции воды (*a*) и СО (*б*) в криогелях

Fig. 8 — TPD-MS desorption spectra of water (*a*) and CO (*б*) in cryogels

(см. ИК-спектры на рис. 5) и нет каналов (пор) для ее быстрого удаления, как в случае КНВ (рис. 8, а, кривые 1 и 2). Протекание процессов деструкции в более плотных стенках замедлено стерическими препятствиями как для самих реакций, так и для десорбции продуктов этих реакций, вследствие чего ТПД-МС-пики сдвигаются в область более высоких температур.

Выводы

Синтезированы криогели хитозан/ПВС с различным соотношением компонентов, при различных давлениях, при постоянной температуре $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Исходя из возможности регулирования степени набухания криогелей, обосновано предположение о перспективе их дальнейшего использования в качестве «контейнеров» для лекарств с контролируемым высвобождением последних. Показана эластичность каркаса криогелей, который не разрушается в процессе набухания. Повышение способности к набуханию с увеличением содержания хитозана в криогелях, предположительно, обусловлено строением полисахарида и его способностью образовывать пространственную структуру, построенную из аминополисахаридных цепей, которая может связывать большее количество воды, чем ПВС.

Методом ИК-спектроскопии идентифицированы функциональные группы, а также подтверждено предположение о вариантах сшивки полимерных цепей ГА.

Методом термического анализа и ТПД-МС установлен различный характер термодеструкции в зависимости от плотности каркаса криогелей, синтезированных при атмосферном и повышенном давлении. Так, для КНД характерны более четкие и узкие пики тепловых эффектов. Эти объекты имеют более открытую структуру стенок пор и, следовательно, лучший доступ для кислорода при окислении. КВД обладают более плотной структурой стенок макропор, которая замедляет деструкцию в результате замедления диффузии молекул кислорода в стенках пор, т. е. окисление протекает преимущественно на внешней поверхности стенок макропор. Эти структурные особенности криогелей влияют и на характер термодесорбционных процессов, протекающих в вакууме и наблюдаемых методом ТПД-МС.

В результате проведенной работы показано, что за счет варьирования соотношения хитозан/ПВС и условий криожелирования (нормальное и высокое давление), обуславливающих степень сшивки и плотность стенок макропор, существует возможность получать криогели с расчетной степенью набухания, менять емкость подобных «контейнеров» и в дальнейшем изучить кинетику процесса высвобождения лекарственных препаратов из их объема.

Обозначения

ГА — глутаровый альдегид; ДТА — дифференциально-термический анализ; ДТГ — дифференциальный термогравиметрический анализ; КВД и КНД — криогели, синтезированные при вы-

соком и нормальном давлении соответственно; ПВС — поливиниловый спирт; ИК-спектры — инфракрасные спектры; ТГ — термогравиметрический анализ; ТПД-МС — температурно-программируемая десорбционная масс-спектрометрия, m_n , мг — масса набухшего образца; m_c , мг — масса высушенного образца; Q , мг/мг — степень набухания.

Литература

1. Chhatri A., Bajpai J., Bajpai A.K. Designing polysaccharide-based antibacterial biomaterials for wound healing applications // *Biomater.*, 2011, vol. 1, is. 2, pp. 189–197. doi: 10.4161/biom.19005
2. Dias L. L. S., Mansur H. S., Donnici C. L., Pereira M. M.. Synthesis and characterization of chitosan-polyvinyl alcohol-bioactive glass hybrid membranes // *Biomater.*, 2011, vol. 1, is. 1, pp. 114–119. doi: 10.4161/biom.1.1.17449
3. Лозинский В. И. Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта // *Успехи химии*. 1998. Т. 67, № 7. С. 641–655.
4. Hoffman A. S. Hydrogels for biomedical applications // *Advanced Drug Delivery reviews*, 2002, vol. 54, is. 1, pp. 3–12. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00239-3
5. Wichterle O., Lim D. Hydrophilic gels for biological use // *Nature*, 1960, vol. 185, pp. 117–118.
6. Макаренко М. В., Муха Д. В., Гилеп А. А., Усанов С. А. Полимерные композиционные криогели в качестве матриц для фармацевтически активных соединений // Тезисы докладов международной научно-технической конференции «Полимерные композиты и трибология (ПОЛИКОМТРИБ-2011). Гомель, 2011. С. 146–147 [Электронный ресурс]. URL: <http://mpri.org.by/assets/files/matconf/polycomtrib2011-thezis-.pdf> (дата обращения: 12.09.2019)
7. Gun'ko V. M., Savina I. N., Mikhalovsky S. V. Cryogels: Morphological, structural and adsorption characterisation // *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2013, vol. 187–188, pp. 1–46. doi: 10.1016/j.cis.2012.11.001
8. Gun'ko V. M., Savina I. N., Mikhalovsky S. V. Properties of water bound in hydrogels // *Gels*, 2017, vol. 3, is. 4. doi: 10.3390/gels3040037
9. Gun'ko, V. M., Turov V. V., Zarko V. I., Pakhlov E. M., Matkovsky A. K., Oranska O. I., Skubiszewska-Zięba J. Cryogelation of individual and complex nanooxides under different conditions // *Colloids and Surfaces. A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2014, vol. 456, pp. 261–272.
10. Mills A. The freezing bomb // *Phys. Educ.*, 2010, vol. 45, is. 2, pp. 153–157. doi: 10.1088/0031-9120/45/2/004
11. Матрунчик Ю. В. Получение и коллоидно-химические свойства гидроаккумулирующего полимерного комплекса на основе полиакриловой кислоты и поливинилового спирта: дис. канд. хим. наук: 02.00.11. Минск, 2010. 120 с.

References

1. Chhatri A., Bajpai J., Bajpai A.K. Designing polysaccharide-based antibacterial biomaterials for wound healing applications. *Biomater.*, 2011, vol. 1, is. 2, pp. 189–197. doi: 10.4161/biom.19005
2. Dias L. L. S., Mansur H. S., Donnici C. L., Pereira M. M.. Synthesis and characterization of chitosan-polyvinyl alcohol-bioactive glass hybrid membranes. *Biomater.*, 2011, vol. 1, is. 1, pp. 114–119. doi: 10.4161/biom.1.1.17449
3. Lozinskiy V. I. Kriotropnoe geleobrazovanie rastvorov polivinilovogo spirta [Cryotropic gelation solutions of polyvinyl alcohol]. *Uspehi khimii* [Russian Chemical Reviews], 1998, vol. 67, no. 7, pp. 641–655.
4. Hoffman A. S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery reviews*, 2002, vol. 54, is. 1, pp. 3–12. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00239-3
5. Wichterle O., Lim D. Hydrophilic gels for biological use. *Nature*, 1960, vol. 185, pp. 117–118.
6. Makarenko M. V., Mukha D. V., Gilep A. A., Usanov S. A. Polimernye kompozitsionnye kriogeli v kachestve matrits dlya far-

- matsevticheski aktivnykh soedineniy [Polymer composite cryogels as matrices for pharmaceutically active compounds]. Tezisy dokladov mezhdunarodnoy nauchno-tekhnicheskoy konferentsii «Polimernye kompozity i tribologiya (POLIKOMTRIB-2011) [Abstracts of International Scientific and Technical Conference “Polymer Composites and Tribology (Polikomtrib-2011)”]. Gomel, 2011, pp. 146–147. Available at: <http://mpri.org.by/assets/files/matconf/polycomtrib2011-thesis.pdf> (accessed 12.09.2019).
7. Gun'ko V. M., Savina I. N., Mikhalovsky S. V. Cryogels: Morphological, structural and adsorption characterization. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2013, vol. 187–188, pp. 1–46. doi: 10.1016/j.cis.2012.11.001
 8. Gun'ko V. M., Savina I. N., Mikhalovsky S. V. Properties of water bound in hydrogels. *Gels*, 2017, vol. 3, is. 4. doi: 10.3390/gels3040037
 9. Gun'ko, V. M., Turov V. V., Zarko V. I., Pakhlov E. M., Matkovsky A. K., Oranska O. I., Skubiszewska-Zięba J. Cryogelation of individual and complex nanooxides under different conditions. *Colloids and Surfaces. A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2014, vol. 456, pp. 261–272.
 10. Mills A. The freezing bomb // *Phys. Educ.*, 2010, vol. 45, is. 2, pp. 153–157. doi: 10.1088/0031-9120/45/2/004
 11. Matrunchik Yu. V. Polucheniei kolloidno-khimicheskie svoystva gidroakkumuliruyushchego polimernogo kompleksa na osnove poliakrilovoy kisloty i polivinilovo gospirta. Diss. kand. khim. nauk [Obtaining and colloidal-chemical properties of a hydroaccumulating polymer complex based on polyacrylic acid and polyvinyl alcohol. PhD. chem. sci. diss.]. Minsk, 2010. 120 p.

Поступила в редакцию 17.09.2019

© Е. В. Дихтярук, В. В. Паентко, А. К. Матковский, Ю. Н. Ничипорук, А. Б. Котлярова, В. М. Гунько, 2019