Карагандинский национальный исследовательский университет имени академика Е.А. Букетова

УДК 678.7:615.46

На правах рукописи

ТӨЛЕУОВ ҰЛЫҒБЕК БОРАШҰЛЫ

Синтез и свойства полимерных гидрогелей на основе двойных сеток для биомедицинского применения

8D05301 – Химия

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
доктор химических наук,
профессор
М.Ж. Буркеев

доктор химических наук,
профессор
Е.М. Тажбаев

доктор химических наук,
профессор
А.А. Бакибаев
(Российская Федерация)

Республика Казахстан
Караганда, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ…….. 4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ……. 5
ВВЕДЕНИЕ ……. 6
1 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ…… 13
1.1 Основные понятия и свойства гидрогелевых систем на основе полимерной сетки…… 13
1.2 Методы получения гидрогелей на основе природных полимеров……. 14
1.3 Способ получения гидрогелей на основе поливинилового спирта……... 21
1.4 Влияние полиэфирных смол на свойства гидрогелевых систем 25
1.5 3D-печать гидрогелевых систем…… 25
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ…….. 29
2.1 Синтез полиэтиленгликоль фумарата……... 29
2.2 Приготовление гидрогеля на основе поливинилового спирта... 30
2.3 Синтез гидрогелей с двойной полимерной сеткой…….. 31
2.4 Определение реологических параметров гидрогелей……. 32
2.5 Исследование морфологии полимерной сетки в составе гидрогелей методом сканирующей электронной микроскопии 33
2.6 Исследование степени кристалличности методом рентгеновской дифракции…….. 33
2.7 Определение состава гидрогелей методом УФ-ВИС-спектроскопии…….. 34
2.8 Определение состава гидрогелей методом Фурье-преобразовательной инфракрасной спектроскопии…… 35
2.9 Определение степени набухания гидрогелей……..... 35
2.10 Исследование биосовместимости методом экстрактов……..... 36
2.11 Исследование биосовместимости методом МТТ-теста……..... 36
2.12 Определение молярной массы методом гель-проникающей хроматографии……. 38
2.13 Определение химической структуры гидрогелей методом ЯМР-спектроскопии…… 38
2.14 Изучение термического поведения и кинетики гидрогелей…… 39
2.14.1 Методика оценки термической стабильности при циклическом воздействии температуры……... 39
2.14.2 Оценка кинетики дегидратации гидрогелей на основе модели Фика…….. 39
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ…….. 41
3.1 Синтез водорастворимых макромономеров полиэфирных смол 41
3.2 Формирование сетки на основе полиэтиленгликоль фумарата... 45
3.3 Синтез гидрогелевых систем на основе поливинилового спирта…… 46

3.3.1 Синтез односетчатой гидрогелевой структуры на основе поливинилового спирта……... 48
3.3.2 Исследование влияния молекулярной массы поливинилового спирта на однородность гидрогелей…….. 49
3.4 Синтез гидрогелей с двойной сеткой методом фотополимеризации и freeze-thaw…….. 51
3.4.1 Исследование влияния УФ-излучения на фотополимеризацию гидрогелей…… 58
3.4.2 Исследование влияния концентраций ПЭГМА и ПЭГДА на физико-механические свойства гелей…… 60
3.4.3 Исследование влияния концентрации поливинилового спирта и добавления таниновой кислоты на физико-механические свойства гидрогелей…… 61
3.5 Исследование набухания гидрогелей…… 66
3.6 Анализ термического поведения гидрогелей……... 68
3.7 3D-печать гидрогелей на основе двойных полимерных систем 85
3.8 Исследование реологических свойств двойных сеток, полученных методом 3D-печати……... 88
3.9 Испытания гидрогелей на биоадгезионные свойства……. 91
3.10 Исследование биосовместимости гидрогелей……. 95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……. 97
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ……..…. 99
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Патент на изобретение…. 111
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Отчет о научно-исследовательской работе……. 112
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Выписка из протокола НТС…….. 114

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации используются ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 6.38-90. Унифицирование системы документации. Схема организационно – распределительной документации. Требования к оформлению документов.

ГОСТ 7.1-84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ГОСТ 8.417-81. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы физических величин.

ГОСТ 1770-74. Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки. Общие технические условия.

ГОСТ 3885-73. Реактивы и особо чистые вещества. Отбор проб, фасовка, упаковка и маркировка.

ГОСТ 4204-77. Реактивы. Кислота серная. Технические условия.

ГОСТ 4517-87. Реактивы. Методы приготовления вспомогательных реактивов и растворов, применяемых при анализе.

ГОСТ 6709-72. Вода дистиллированная.

ГОСТ 17299-78. Спирт этиловый. Технические условия.

ГОСТ 23932-90 Е. Посуда и оборудование, лабораторные стеклянные.

ГОСТ 25336-82. Посуда и оборудование, лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

α	– степень набухания полимеров
λ	– длина волны
DN	– двойная сетка
F-T	– цикл замораживания–оттаивания
FWHM	– полуширина пика ДТГ
IPN	– взаимопроникающие полимерные гидрогели
ISO	– международная организация по стандартизации
MTT	– реагент для определения жизнеспособности клеток.
OFW	– Озава–Флинн–Уолл
PBS	– фосфатно-солевой буферный раствор
TPO-Li	– литий 2,4,6-триметилбензоилфосфинат
ГА	– гравиметрический анализ
ГПХ	– гель-проникающая хроматография
ИК-спектроскопия	– инфракрасная спектроскопия
Крио-СЭМ	– криосканирующая электронная микроскопия
НПВО	– нарушенное полное внутреннее отражение
НПС	– ненасыщенная полиэфирная смола
ПВС	– поливиниловый спирт
f-ПВС	– физически сшитый ПВС после цикла F-T
ПЭГДА	– полиэтиленгликоль диакрилат
ПЭГМА	– полиэтиленгликоль метакрилат
ПЭГФ	– полиэтиленгликоль фумарат
ПЭС	– полиэфирная смола
СПГ	– сильнонабухающие полимерные гидрогели
СЭМ	– сканирующая электронная микроскопия
ТА	– термогравиметрический анализ
ТК	– таниновая кислота
^{1}H ЯМР-спектроскопия	– ядерно-магнитная резонансная спектроскопия

ВВЕДЕНИЕ

Общая характеристика диссертационного исследования

Диссертационная работа посвящена разработке и синтезу новых биосовместимых полимерных гидрогелей на основе двойных сетчатых структур с возможностью точной 3D-печати с целью их применения в персонализированной имплантологии.

Актуальность темы исследования

Полимерные гидрогели привлекают повышенное внимание исследователей благодаря их уникальному сочетанию эластичности и способности имитировать физико-механические свойства биологических тканей. Эти материалы находят широкое применение в биомедицине, включая тканевую инженерию, регенеративную медицину, создание имплантируемых систем и функциональных биоматериалов. Однако традиционные гидрогели на основе одиночных полимерных сеток часто обладают недостаточной механической прочностью, низкой устойчивостью к циклическим нагрузкам и ограниченной долговечностью, что существенно сужает области их практического применения.

Одним из наиболее перспективных направлений повышения эксплуатационных характеристик гидрогелей является разработка материалов на основе двойных сеток, позволяющих сочетать высокую прочность, износостойкость и устойчивость к разрушению с сохранением биосовместимости и гидрофильных свойств. В этом контексте особый интерес представляют гидрогели на основе поливинилового спирта, обладающего высокой биосовместимостью, химической стабильностью и способностью к физическому и химическому сшиванию, в комбинации с полиэфирными смолами, обеспечивающими образование жесткой сетчатой структуры и улучшенные механические характеристики материала.

Несмотря на активное развитие исследований в области двойных сетчатых гидрогелей, вопросы рационального подбора компонентов, оптимизации условий синтеза и управления структурно-механическими свойствами гидрогелей на основе поливинилового спирта и полиэфирных смол остаются недостаточно изученными. В частности, требует углубленного анализа влияние соотношения сеток, природы межсетчатых взаимодействий и параметров сшивания на биосовместимость, механическую прочность и стабильность получаемых материалов.

В связи с возрастающей потребностью в создании персонализированных и функционально адаптированных имплантируемых материалов разработка новых полимерных гидрогелей на основе двойных сеток поливинилового спирта и полиэфирных смол является актуальной научной и прикладной задачей. Проведение комплексных исследований, направленных на установление взаимосвязи «структура - свойства» в данных системах, создает основу для целенаправленного дизайна гидрогелей нового поколения с заданными

характеристиками и расширяет возможности их применения в биомедицинской практике.

Цель исследования: разработка и синтез полимерных гидрогелей на основе двойных сеток поливинилового спирта и полиэфирных смол с заданными структурно-механическими и физико-химическими свойствами, а также установление взаимосвязи между условиями их формирования, строением и эксплуатационными характеристиками для применения в биомедицинских и имплантологических системах.

Задачи исследования.

1. Разработать методику синтеза полиэтиленгликоль фумарата прямой поликонденсацией полиэтиленгликоля с фумаровой кислотой, установить влияние продолжительности реакции на его молекулярно-массовые характеристики и содержание ненасыщенных связей, а также подтвердить химическую структуру полученного макромономера.
2. Разработать методики получения гидрогелей с двойной полимерной сеткой на основе ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА и ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА посредством фотохимического сшивания полиэтиленгликольных макромономеров и физического сшивания ПВС методом циклического замораживания–оттаивания.
3. Установить влияние состава гидрогелей и условий их формирования, включая молекулярную массу и концентрацию ПВС, содержание ПЭГМА, ПЭГДА и таниновой кислоты, продолжительность УФ-облучения и параметры замораживания–оттаивания, на структуру, реологические, физико-механические и адгезионные свойства материалов.
4. Исследовать фазовое состояние, морфологию и характер межмолекулярных взаимодействий в гидрогелях, а также определить роль микрокристаллических доменов ПВС и водородных связей с таниновой кислотой в формировании двойной полимерной сетки.
5. Установить закономерности термической деструкции и дегидратации гидрогелей, определить кинетические параметры термодеструкции и эффективные коэффициенты диффузии воды.
6. Оптимизировать условия формирования трёхмерных гидрогелевых конструкций методами объёмной фотополимеризации, экструзионной 3D-печати и стереолитографии, сопоставить их структурно-механические характеристики и оценить цитосовместимость полученных материалов с дермальными фибробластами.

Объекты исследования. Полимерные гидрогели на основе ПВС и полиэфирных смол.

Предмет исследования. Влияние параметров синтеза и формирования (соотношение компонентов, условия криообработки, метод печати) на структурно-морфологические и механические свойства гидрогелей, а также их биосовместимость in vitro.

Методы исследования. В работе использованы прямая поликонденсация, фотополимеризация, циклическое замораживание–оттаивание, гель-проникающая хроматография, ИК-Фурье- и ^{1}H ЯМР-спектроскопия,

спектроскопия методом НПВО, оптическая, сканирующая и трансмиссионная электронная микроскопия, рентгеновская дифракция, реометрия, механические испытания, исследование набухания и дегидратации, термогравиметрический и дифференциально-термогравиметрический анализ, кинетическое моделирование, объемная фотополимеризация, экструзионная 3D-печать, стереолитография, испытания адгезии, МТТ-тест и морфологический анализ дермальных фибробластов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработан и научно обоснован эффективный метод синтеза водорастворимых макромономеров полиэфирной природы на основе полиэтиленгликоль фумарата, характеризующихся заданными молекулярно-массовыми параметрами: среднечисловой молекулярной массой (Mn) 3505 Да и средневесовой молекулярной массой (Mw) 5834 Да. Методами ИК-Фурье- и ^{1}H ЯМР-спектроскопии установлено сохранение в структуре макромономера около 11 % от теоретически рассчитанного содержания ненасыщенных двойных связей, обеспечивающих его последующую химическую сшивку с образованием трёхмерных гидрогелевых сеток с регулируемыми физико-химическими свойствами.

2. Разработан метод получения гидрогелей с двойной полимерной сеткой на основе полиэтиленгликольных макромономеров (ПЭГФ или ПЭГМА) и поливинилового спирта. Образование первой, химически сшитой, полимерной сети осуществляется методом фотополимеризации при длине волны 365 нм с использованием фотоинициатора TPO-Li в концентрации 0,25 мас.%. Последующая обработка образцов методом циклического замораживания–оттаивания (–50 °C; 2 ч замораживания и 2 ч размораживания) обеспечивает образование второй, физически сшитой, сети поливинилового спирта за счет образования микрокристаллических доменов, что способствует повышению структурной стабильности и улучшению механических характеристик гидрогелей.

3. Разработан новый тип биосовместимых взаимопроникающих полимерных гидрогелей на основе фотосшитой сети ПЭГМА/ПЭГДА и физически сшитой сети ПВС. Установлено, что введение ПВС повышает модуль упругости за счёт образования топологических зацеплений между цепями ПВС и сетью ПЭГМА/ПЭГДА, а последовательное двойное сшивание ПВС микрокристаллитами в ходе циклического замораживания–оттаивания и кооперативными водородными связями с таниновой кислотой увеличивает модуль упругости гидрогелей соответственно в 2 и 6 раз. Методами рентгеновской дифракции и ИК-Фурье-спектроскопии НПВО подтверждено образование микрокристаллических доменов и водородных связей. Показано, что микрофазовое разделение компонентов способствует формированию обогащённых ПВС микродоменов и усилению межмолекулярных контактов ПВС–ПВС. Полученные гидрогели характеризуются механическими свойствами, сопоставимыми со свойствами мышечной и сухожильной тканей человека, и биосовместимостью, подтверждённой на модели дермальных

фибробластов, что обосновывает перспективность их применения в регенеративной медицине.

4. Установлено, что разработанные гидрогели обладают высокой биосовместимостью, что подтверждено результатами МТТ-теста и исследованиями при непосредственном контакте клеток дермальных фибробластов с полученными гидрогелями. Показано, что после одной недели инкубации образцов в PBS-буфере жизнеспособность клеток сохраняется на уровне, сопоставимом с контрольными значениями. При непосредственном контакте гидрогелей с клеточными культурами уровень жизнеспособности клеток превышает 70%, что соответствует требованиям международного стандарта ISO 10993-5 для оценки цитотоксичности in vitro. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии выраженного цитотоксического действия и подтверждают перспективность применения разработанных гидрогелей в биомедицинской сфере.

Характеристика основных результатов исследования. Разработана методика прямой поликонденсации ПЭГФ. Полученный макромономер характеризуется Mn = 3505 Да, Mw = 5834 Да и индексом полидисперсности 1,665. Установлено, что увеличение продолжительности поликонденсации снижает степень ненасыщенности; после 8 ч реакции содержание двойных связей составляет около 11 % от теоретического значения, оставаясь достаточным для фотосшивания.

Разработаны двойные сетки ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА и ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА. Определено влияние молекулярной массы и концентрации ПВС, доли ПЭГМА и ПЭГДА, времени УФ-облучения и криообработки на фазовое состояние и реологическое поведение. ПВС с меньшей молекулярной массой способствует образованию более прозрачных и однородных систем, а увеличение продолжительности УФ-облучения до 5 мин обеспечивает устойчивую химически сшитую сетку с выраженным плато модуля накопления.

Показано, что введение ПВС в сеть ПЭГМА–ПЭГДА увеличивает модуль упругости вследствие топологических зацеплений. Максимум модуля достигается при 2 мас.% ПВС; снижение при более высоких концентрациях связано с микрофазовым разделением. Повышение плотности физических сшивок уменьшает степень набухания и повышает структурную стабильность. Замена ПЭГФ на ПЭГМА способствует формированию более плотной, однородной и устойчивой морфологии. Рентгеновской дифракцией подтверждено образование микрокристаллических доменов ПВС, а ИК-Фурье-спектроскопией НПВО — водородных связей между ПВС и таниновой кислотой.

Термический анализ показал, что состав и плотность сетки определяют термостабильность и многостадийный характер деструкции; рост содержания ПЭГДА повышает энергетический барьер разложения благодаря формированию более плотной ковалентной сетки. По модели Фика рассчитаны эффективные коэффициенты диффузии воды: их снижение при замедлении дегидратации связано с увеличением плотности сетки и сопротивления переносу влаги.

Продемонстрирована возможность получения конструкций объемной фотополимеризацией, экструзионной 3D-печатью и стереолитографией. Наиболее высокие механические показатели установлены для образцов объемной фотополимеризации, тогда как аддитивные технологии обеспечивают воспроизводимое формирование пространственных объектов заданной геометрии. Введение 20 мас.% таниновой кислоты повышает адгезионную прочность примерно до 9–10 кПа. МТТ-тест и прямой контакт с дермальными фибробластами подтвердили отсутствие выраженного цитотоксического эффекта в условиях эксперимента: относительная жизнеспособность клеток превышала 70 %, клетки сохраняли характерную морфологию.

Научная новизна работы:

1. Впервые получены гидрогели на основе двойных сеток ПВС и полиэтиленгликольных макромономеров с использованием ПЭГФ, ПЭГМА и ПЭГДА, обеспечивающих формирование однофазных и гомогенных систем в широком диапазоне составов. Установлено, что ПЭГМА снижает пороговое содержание ПЭГДА, необходимое для гелеобразования, вследствие участия в сополимеризации и включения в сетку.

2. Реализовано формирование самостоятельной физически сшитой сети ПВС внутри фотосшитой полиэтиленгликольной сети и показано образование устойчивых двойных сеток с высокой структурной однородностью. Комплекс микроскопических, спектроскопических и термических методов позволил связать морфологию и пористость с молекулярным строением и долговечностью материала.

3. Определены реологические характеристики одиночных и двойных сеток, установлены условия достижения оптимальной механической прочности и частичного восстановления структуры после деформации, необходимые для экструзионной 3D-печати.

4. Выявлены закономерности влияния соотношения ПЭГФ/ПЭГМА, ПЭГДА и ПВС, а также дополнительного сшивания таниновой кислотой на предел текучести, вязкость, модуль упругости, набухание, скорость и полноту восстановления механических свойств, адгезию и цитосовместимость гидрогелей.

Важность полученных результатов исследования. Теоретическая значимость состоит в установлении закономерностей образования и структурной интеграции компонентов в двойных сетках ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА и ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА. Уточнена роль топологических зацеплений, микрокристаллических доменов ПВС, микрофазового разделения и кооперативных водородных связей с таниновой кислотой в формировании морфологии, прочности, вязкоупругости, набухания и адгезии. Полученные данные расширяют представления о взаимопроникающих полимерных сетках и позволяют прогнозировать их поведение при деформации, нагревании и дегидратации.

Практическая значимость определяется разработкой составов и технологических режимов получения гидрогелей с регулируемыми

механическими и реологическими параметрами, пригодных для объемного и аддитивного формования. Установленные режимы фотополимеризации и криообработки, а также использование таниновой кислоты позволяют направленно изменять прочность, устойчивость, самовосстановление и адгезию. Подтвержденная in vitro цитосовместимость обосновывает перспективность дальнейшей разработки материалов для персонализированных имплантов и регенерации мягких тканей.

Связь работы с научно-исследовательскими работами и государственными научными программами. Диссертационная работа выполнена в Карагандинском национальном исследовательском университете имени академика Е. А. Букетова в рамках проекта AP19677568 «Биосовместимые полимерные гидрогели на основе двойных сеток для персонализированной регенерации тканей» на 2023–2025 гг.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно выполнены планирование исследования и постановка задач, экспериментальные и расчетные работы, обработка, интерпретация и обобщение результатов, а также подготовка научных статей и тезисов докладов по материалам диссертации.

Вклад докторанта в подготовку каждой научной публикации включает проведение обзора литературы, выбор научного журнала, подготовку и оформление статьи, интерпретацию полученных результатов, а также переписку с редакторами и рецензентами журналов. Работы опубликованы в следующих научных статьях:

1. «Biocompatible Interpenetrating Network Hydrogels with Dually Cross-Linked Polyol» https://doi.org/10.3390/polym17202737 - работа посвящена получению биосовместимых гидрогелей с взаимопроникающей полимерной сеткой на основе ПЭГМА/ПЭГДА и ПВС, дополнительно сшитого посредством образования микрокристаллических доменов и водородных связей с таниновой кислотой, а также установлению взаимосвязи между структурой, физико-механическими характеристиками и биосовместимостью разработанных материалов.

2. «Thermal Stability and Decomposition Mechanisms of PVA/PEGDA–PEGMA IPN-Hydrogels: A Multimethod Kinetic Approach» https://doi.org/10.3390/polym17202805 - работа посвящена комплексному исследованию термической устойчивости и механизмов многостадийной деструкции взаимопроникающих гидрогелей ПВС/ПЭГДА–ПЭГМА, а также определению кинетических параметров их разложения с применением изоконверсионных, модельных и немодельных методов.

3. «Synthesis of Water-Soluble Polyethylene Glycol Fumarates for Biomedical Applications» https://doi.org/10.31489/2959-0663/2-24-7 - работа посвящена разработке метода синтеза водорастворимого полиэтиленгликоль фумарата, установлению влияния продолжительности поликонденсации на его молекулярно-массовые характеристики и химическую структуру, а также оценке возможности использования полученного макромономера для формирования гидрогелей биомедицинского назначения.

4. «Comparative Analysis of Thermal Decomposition Kinetics of Copolymers Based on Polyethylene Glycol Fumarate with Methacrylic Acid» https://doi.org/10.31489/2959-0663/2-23-6 - работа посвящена сравнительному анализу термической устойчивости сополимеров полиэтиленгликоль фумарата с метакриловой кислотой различного состава, установлению закономерностей их термодеструкции и определению кинетических и термодинамических параметров процесса разложения.

5. «Investigation of the Destruction of Copolymers of Poly(ethylene glycol) Fumarate with Methacrylic Acid Using Differential Equations» https://doi.org/10.31489/2021Ch3/47-52 - работа посвящена исследованию закономерностей термической деструкции сополимеров полиэтиленгликоль фумарата с метакриловой кислотой и определению кинетических параметров процесса разложения с использованием дифференциальных методов расчёта.

6. «Study of Thermal Decomposition of the Copolymer Based on Polyethylene Glycol Fumarate with Methacrylic Acid» https://doi.org/10.51580/2022-3/2710-1185.99 - работа посвящена изучению термического поведения сополимера полиэтиленгликоль фумарата с метакриловой кислотой в инертной атмосфере, установлению температурных интервалов и стадий его деструкции, а также определению кинетических и термодинамических характеристик процесса термического разложения.

Обоснованность и достоверность. Экспериментальные исследования осуществлялись с применением современного сертифицированного оборудования и аналитических приборов, обеспечивающих достоверность, воспроизводимость и объективность полученных результатов.

Апробация работы. Основные положения, выводы и научные результаты диссертации были представлены и обсуждены на международных конференциях, в частности: на конференции *"MacroFrontiers 2025: 3rd International Conference on Macromolecular Compounds"*, посвящённой 105-й годовщине Азербайджанского государственного нефтяного и промышленного университета (24-25 апреля 2025 г.), а также на конференции *"Polymeric Materials: from Nanoparticles to Tissue Implants. 16th Polymer Meeting 2025"* (Прага, Чехия, 1-4 сентября 2025 г.).

Публикации. Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих опубликованных материалах: 4 статьи представлены в научных журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан; 2 статьи опубликованы в международных журналах, индексируемых базами данных Scopus и Web of Science.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех разделов, заключения, списка использованных источников и приложений. Общий объем работы составляет 114 страниц машинописного текста; работа содержит 56 рисунков и 6 таблиц. Список использованных источников включает 137 наименований.

1 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Основные понятия и свойства гидрогелевых систем на основе полимерной сетки

Полимерные гидрогели относятся к числу наиболее перспективных материалов для регенерации тканей [1,2]. Данные системы представляют собой сшитую полимерную сеть, способную к значительному набуханию в воде, что обеспечивает их биомиметические свойства, высокое водное содержание и совместимость с клеточными культурами [3,4]. Гидрогели внедряют в зоны повреждённых тканей, где они выполняют роль матриц, способствующих адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток. В ходе этих процессов гелевая сеть обеспечивает не только биохимическую поддержку, но и механическую опору, восполняя структуру утраченного участка ткани.

С момента появления первых химически сшитых гидрогелей, разработанных Вихтерле и Лимом в 1960-е годы и первоначально полученных на основе синтетических полимерных материалов, наблюдается устойчивая тенденция к расширению использования природных полимеров при создании гидрогелевых систем [5]. Одним из значимых этапов в развитии данного направления стала работа Яннаса и соавторов, которым удалось успешно синтезировать гидрогели на основе коллагена, предназначенные для применения в процессах заживления ран [6]. Эти исследования убедительно продемонстрировали высокий потенциал биополимеров в биомедицинской инженерии и стимулировали дальнейшее развитие научных работ, направленных на создание биосовместимых и биоразлагаемых гидрогелей. В результате значительно возрос интерес к изучению новых природных полимеров как перспективных компонентов для разработки инновационных биомедицинских материалов [7, 8].

В последние годы значительное внимание уделяется совершенствованию функциональных характеристик гидрогелей, в частности повышению их адсорбционных свойств для решения задач экологической очистки. Так, показано, что гидрогели салекана, модифицированные полидопамином, обладают повышенной способностью к сорбции антибиотиков, что сопровождается улучшением кинетических параметров и механизмов адсорбции [9]. Аналогичным образом внедрение макропористой архитектуры в адсорбенты на основе полисахарида салекана существенно повышает эффективность процессов очистки сточных вод [10]. Кроме того, разработка регулируемых гидрогелевых систем на основе пуллулана и полидопамина с использованием усовершенствованных сшивающих агентов позволила добиться селективной адсорбции катионных красителей, что открывает новые перспективы для создания гидрогелей, предназначенных для целевых технологических применений [11].

В совокупности приведённые исследования демонстрируют, что рационально спроектированные гидрогелевые системы способны превосходить традиционные сорбционные материалы, особенно в задачах адсорбции и

экологической очистки. Предлагаемая в настоящей работе система обладает рядом существенных преимуществ, связанных с сочетанием повышенной биоразлагаемости, биосовместимости и возможностей селективной адсорбции при использовании масштабируемых методов синтеза. В отличие от ранее предложенных решений, основанных преимущественно на синтетических полимерах, в данном исследовании основное внимание уделено разработке гидрогелей на базе природных полимеров с оптимизированными механизмами сшивания и улучшенными механическими характеристиками, ориентированными на применение в природоохранных технологиях.

Особое внимание в биомедицинских исследованиях уделяется гидрогелям, основанным на полимерах биогенного происхождения, в частности полисахаридах [12–14]. Несмотря на их природную биосовместимость и биоразлагаемость, такие системы часто обладают ограниченными механическими характеристиками и недостаточной долговременной стабильностью, особенно в случаях длительной регенерации соединительных тканей, таких как мениск или хрящ, процессы восстановления которых могут занимать несколько месяцев [15,16]. В подобных сценариях предпочтение отдают гидрогелям, синтезированным из искусственных макромолекул, позволяющих целенаправленно регулировать механические свойства, плотность сшивки и долговременную стабильность материала [17].

1.2 Методы получения гидрогелей на основе природных полимеров

Гидрогели классифицируют на физические [18], химические [19] и радиационно-сшитые [20] в зависимости от механизма образования пространственной сетки, обеспечивающей соединение полимерных цепей.

Физические гидрогели могут образовываться посредством самосборки – процесса, при котором полимерные молекулы спонтанно организуются в упорядоченные и устойчивые структуры благодаря действию нековалентных межмолекулярных взаимодействий, таких как водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса, гидрофобные и электростатические взаимодействия [21]. Данный механизм образования гидрогелей является особенно привлекательным, поскольку не требует применения внешних инициаторов, химических добавок или жестких технологических условий, что способствует повышению биосовместимости материала и упрощает технологию его получения [22].

В то же время образование и стабильность таких гидрогелевых структур в значительной степени зависят от параметров окружающей среды, включая pH, температуру и ионную силу раствора. Подобная чувствительность может осложнять достижение высокой воспроизводимости свойств материала и ограничивать его структурную стабильность в физиологических условиях. Кроме того, относительно слабый характер нековалентных взаимодействий зачастую приводит к снижению механической прочности физически сшитых гидрогелей, что может ограничивать их применение в системах, функционирующих при повышенных механических нагрузках или в условиях длительной эксплуатации.

Полиэлектролиты способны образовывать гидрогелевые структуры за счёт ионных взаимодействий. Эти макромолекулы содержат большое количество ионизируемых функциональных групп, благодаря чему в полярных растворителях в присутствии противоионов приобретают электрический заряд [23]. В зависимости от природы ионогенных групп, расположенных вдоль основной цепи макромолекулы, полиэлектролиты подразделяются на поликатионы, несущие положительный заряд [24], полианионы, характеризующиеся отрицательным зарядом [25], а также полиамфолиты, содержащие одновременно катионные и анионные функциональные группы [26].

Показательным примером такого подхода является работа Чжана и соавторов, продемонстрировавших возможность получения композитных гидрогелей на основе электростатических взаимодействий между хитозаном, гепарином и поли(γ-глутаминовой кислотой). Гидрогелевую сеть формировали растворением компонентов в деионизированной воде с последующим перемешиванием и обработкой ультразвуком до получения однородной системы. Отсутствие химических сшивающих агентов позволяет снизить потенциальную цитотоксичность материала и повысить его биосовместимость [27].

Несмотря на простоту синтеза и мягкие условия образования, ионно-сшитые гидрогели обладают рядом недостатков. Такие материалы обычно имеют невысокую механическую прочность и могут терять стабильность в физиологических средах из-за обратимого характера электростатических взаимодействий. Это ограничивает их применение в конструкциях, подвергающихся длительным или интенсивным механическим нагрузкам.

Гидрогели, получаемые методом кристаллизации, формируются на основе обратимых ионных взаимодействий, которые приводят к образованию упорядоченных кристаллических доменов, выполняющих роль физических узлов сетки. Такой подход рассматривается как более безопасная альтернатива традиционным методам ковалентного сшивания, поскольку исключает необходимость применения потенциально токсичных химических сшивающих агентов. Благодаря этому повышается биосовместимость получаемых материалов, что делает данный метод особенно перспективным для биомедицинских приложений [28].

Сапула и соавторы подробно рассмотрели структурные особенности и механизмы образования сетчатой архитектуры кристаллизованных гидрогелей, подчеркнув их универсальность и широкий потенциал использования в различных областях науки и технологии [29]. В свою очередь, Лю и коллеги разработали модифицированный гидрогель на основе хитозана, предназначенный для инкапсуляции изоникотинамида. В данной системе процессы конкурентной кристаллизации и гелеобразования использовались для управления самоорганизацией компонентов и образованием гидрогелевой структуры. Предложенный подход демонстрирует перспективность применения кристаллизационных механизмов при разработке современных систем контролируемой доставки лекарственных веществ [30].

Несмотря на очевидные преимущества, связанные с отсутствием токсичных сшивающих реагентов, кристаллизационный метод синтеза гидрогелей имеет ряд ограничений. Одной из основных проблем кристаллизационных гидрогелей является сложность образования равномерных и устойчивых кристаллических доменов. Неоднородность кристаллической структуры может снижать механическую прочность и повышать вероятность разрушения материала при нагрузке. Кроме того, такие гидрогели часто обладают ограниченной долговечностью, что затрудняет их применение в условиях длительного механического воздействия. В связи с этим актуальной задачей остаётся повышение стабильности и механической прочности кристаллизационных гидрогелей.

Водородные связи играют важную роль в образовании физически сшитых гидрогелей, поскольку стабилизируют полимерную сеть за счёт межмолекулярных взаимодействий. Такие связи возникают между атомом водорода и электроотрицательными атомами кислорода или азота, входящими в состав функциональных групп полимерных цепей. В результате образуются временные узлы пространственной сетки, обеспечивающие структурную целостность гидрогеля [31].

Так, в одной из работ была разработана гибридная система на основе альгината натрия и неорганических наночастиц VSNP для повышения механических свойств волокон. Введение наночастиц усиливало межмолекулярные водородные взаимодействия в полимерной матрице, что способствовало упрочнению материала. При содержании VSNP 30 мас.% прочность на разрыв волокон достигала 3,17 сН/дтекс, а относительное удлинение при разрыве – 10,19%. По сравнению с немодифицированными волокнами альгината натрия эти показатели увеличились на 57,71% и 23,52% соответственно [32].

Несмотря на улучшение механических свойств, гидрогели, стабилизированные преимущественно водородными связями, часто обладают ограниченной долговечностью и недостаточной прочностью. Это затрудняет их применение в условиях высоких механических нагрузок, в частности при создании несущих биомедицинских имплантатов. Дополнительной проблемой является неоднородное распределение водородных связей в объёме гидрогеля. Эффективность образования пространственной сети во многом определяется химическим составом полимера, концентрацией компонентов и условиями синтеза.

Химическая сшивка гидрогелей основана на образовании ковалентных связей между полимерными цепями при использовании сшивающих агентов или в результате химических реакций [33]. Образование прочных межцепных связей повышает механическую прочность гидрогеля, а также улучшает его термическую и структурную стабильность.

В качестве сшивающих агентов при синтезе гидрогелей часто используют глутаральдегид, лимонную кислоту и эпихлоргидрин. Эти соединения обеспечивают образование устойчивой трёхмерной полимерной сети, благодаря

чему химически сшитые гидрогели находят применение в биомедицинской инженерии, очистке воды и мембранных технологиях [34].

Несмотря на перечисленные преимущества, методы химической сшивки имеют ряд ограничений. К числу основных проблем относятся потенциальная токсичность некоторых сшивающих агентов, возможное негативное воздействие на окружающую среду, а также сложность точного регулирования плотности сшивки в формируемой полимерной сети. Контроль этого параметра является критически важным, поскольку он напрямую влияет на механические, диффузионные и сорбционные свойства гидрогеля.

Получение путем подкисления и перехода золь-гель. Данный подход обеспечивает равномерное распределение полиэлектролитов, обладающих противоположными зарядами, что позволяет предотвращать их преждевременное осаждение в процессе образования гидрогелевой структуры и способствует получению более стабильной и однородной полимерной сети [35].

Так, Чжао и соавторы применили данную методику для синтеза гидрогелей на основе альгината натрия и хитозана. В рамках предложенной технологии на первом этапе осуществлялось растворение альгината натрия в присутствии NaCl, после чего в полученный раствор вводили порошок хитозана с образованием суспензии. Далее образование гидрогелевой структуры инициировали воздействием раствора уксусной кислоты, что приводило к гелеобразованию системы [36].

Применение данного подхода позволяет получать гидрогели с высокой структурной стабильностью и улучшенными механическими свойствами. Однако для эффективного гелеобразования необходим строгий контроль технологических параметров, прежде всего pH и ионной силы среды. Изменение этих параметров может существенно влиять на образование полимерной сетки и свойства получаемого гидрогеля. После синтеза гидрогелей необходимо тщательно удалять остаточные растворители и непрореагировавшие компоненты. Это особенно важно для материалов, предназначенных для биомедицинского применения, поскольку наличие примесей может снижать биосовместимость гидрогеля и вызывать токсические эффекты. Недостаточная очистка также может ухудшать свойства материала и ограничивать возможности его практического использования.

Реакция Шиффа является одним из подходов к получению гидрогелей с динамическими свойствами. В основе метода лежит образование иминовых связей между полимерами, содержащими аминные и альдегидные группы. Благодаря обратимому характеру таких связей гидрогели способны к самовосстановлению и могут изменять свои свойства в зависимости от условий среды, в том числе pH [37, 38].

В одной из работ описан одностадийный способ получения гидрогеля на основе хитозана с динамическими иминовыми связями. Полученный материал обладал высокой биосовместимостью и не проявлял признаков токсичности [39].

В то же время обратимый характер иминовых связей определяет динамические свойства гидрогелей, полученных данным методом. Несмотря на

ряд преимуществ, такие гидрогели нередко обладают ограниченной механической прочностью и недостаточной стабильностью в физиологических условиях. Дополнительной сложностью является необходимость точного контроля параметров реакции, прежде всего pH и концентрации реагентов, поскольку эти факторы влияют на образование полимерной сетки и воспроизводимость синтеза.

Радиационная сшивка является эффективным методом получения гидрогелей из природных полимеров с использованием высокоэнергетического излучения, включая γ-лучи, электронные пучки и рентгеновское излучение [40, 41]. Преимуществом данного подхода является возможность образования сетевой структуры без применения химических сшивающих агентов, что способствует повышению биосовместимости материала и снижению риска токсических эффектов.

Под воздействием излучения в полимерных цепях образуются свободные радикалы, которые далее участвуют в реакциях ковалентного сшивания с образованием стабильной трёхмерной сетки [42]. Данный метод позволяет получать стерильные гидрогели с контролируемыми свойствами, благодаря чему он широко применяется в технологиях заживления ран, доставке лекарственных веществ и тканевой инженерии [43].

Кроме того, радиационная сшивка позволяет регулировать процесс гелеобразования за счёт изменения дозы излучения и времени экспозиции. Как показали Чен и соавторы, это даёт возможность контролировать степень сшивки гидрогеля [44].

Однако применение данного метода связано с рядом трудностей. Проведение радиационной сшивки требует использования специализированного оборудования, соблюдения мер радиационной безопасности и контроля работы с высокоэнергетическим излучением. Дополнительной проблемой является регулирование степени сшивки, поскольку этот параметр влияет на механическую прочность гидрогеля, его способность к набуханию и долговечность.

Особый интерес представляют гидрогели с двойной сетью (DN), сочетающие жёсткие и эластичные полимерные компоненты [45]. Такое строение обеспечивает высокую прочность материала и устойчивость к разрушению. Как правило, образование DN-гидрогелей происходит в два этапа. Сначала создаётся жёсткая и плотная полимерная сеть, после чего в её набухшей структуре формируется вторая, более мягкая сеть путём свободнорадикальной полимеризации. В результате образуется взаимопроникающая структура, в которой обе сети сохраняют самостоятельность, обеспечивая сочетание прочности и эластичности (рисунок 1).

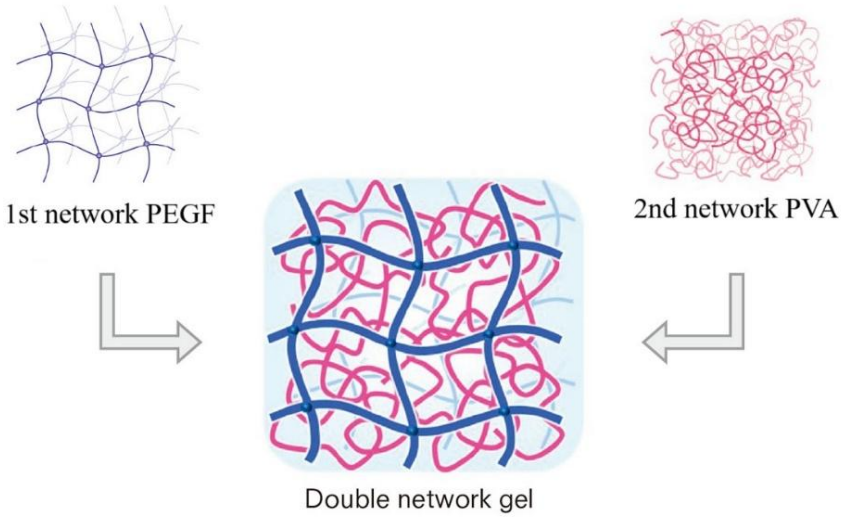


Рисунок 1 – Структура DN-гидрогелей

Исследования показывают, что комбинирование двух взаимопроникающих полимерных сетей позволяет получать материалы с механическими свойствами, превосходящими характеристики отдельных сеток. При оптимальных условиях синтеза гидрогели двойной сети, содержащие до 90% воды, обладают высокой прочностью и устойчивостью к механическим деформациям. Для таких материалов характерны значения модуля упругости 0,1–1,0 МПа и разрушающего напряжения при растяжении 1–10 МПа при относительном удлинении 1000–2000%. При сжатии гидрогели способны выдерживать нагрузки до 20–60 МПа и деформации до 90–95%, а энергия разрушения может достигать сотен и тысяч Дж/м². По уровню механической прочности такие гидрогели сопоставимы с некоторыми мягкими тканями организма.

Тем не менее, у химически сшитых двойных сеток есть существенный недостаток - их механическая прочность значительно ослабляется при повторяющихся циклах деформации. Часто уже при второй деформации модуль упругости оказывается меньше на несколько порядков, чем у исходного геля. Это происходит вследствие необратимого разрыва связей в первой сетке и ее разрушения. А для использования в качестве основы для искусственного мениска двойные сетки должны сохранять свои высокие механические свойства в течение множества циклов сжатия-растяжения [46]. Поэтому, с целью придания двойным сеткам способности сохранять свою механическую прочность, восстанавливая свойства после каждой деформации, было предложено заменить ковалентные «жертвенные» связи на динамические «лабильные» связи, которые способны обратимо разрываться и восстанавливаться. В результате были созданы двойные сетки с обратимыми динамическими сшивками [47–50].

Современным методом производства имплантов является технология 3D-печати. Эта технология, разработанная в 1980-х годах Ч. Халлом, заключается в послойном нанесении специальных чернил с последующим образованием из них трехмерных структур. Первый доступный 3D-принтер был выпущен в 1987 г. [51]. В наши дни 3D-печать является ключевой технологией, позволяющей

быстро производить как сравнительно простые и дешевые продукты массового потребления (механические детали, мебель, одежду и обувь), так и функционально сложные, требующие высокой точности воспроизведения объекты биомедицинского назначения, такие, как искусственные органы и импланты [52–54]. Коммерчески доступными являются пищевые и биологические принтеры. В феврале 2022 г. ученые г. Утрехт (Нидерланды) смогли 3D-напечатать функциональные части печени человека. В 2017 г. технологией 3D-экструзионной печати создали прототип мениска коленного сустава человека из синтетических полимеров [55].

Разработано множество стратегий для улучшения механических свойств синтетических гидрогелей [56]. Например, распространённым подходом является комбинирование нескольких типов макромолекул в интерполимерные, двойные [57,58] или множественные [59,60] сети, что позволяет регулировать модуль упругости, прочность, деформируемость и другие механические характеристики. На поведение таких сетей под механической нагрузкой влияют несколько основных факторов: 1) запутывание цепей между двумя сетями, которое во многом определяется концентрацией каждой сети и молекулярной массой макромолекул; 2) тип и прочность сшивок в каждой сети и, в некоторых случаях, между сетями; 3) микроструктура, формирующаяся во время или после синтеза. Среди этих факторов изменение стратегии сшивки каждого компонента интерполимерных сетей является перспективным способом регулирования их механических свойств, поскольку даёт возможность использовать сшивки различной химической природы и прочности. Для такого подхода синтетические гидрогели предпочтительнее природных полимеров, поскольку они позволяют легче внедрять различные типы сшивок в зависимости от природы конкретного синтетического полимера.

Одним из возможных способов регулирования вязкоупругих свойств полимерных сетей является множественная сшивка, которая позволяет независимо изменять тип и концентрацию каждого сшивающего агента. В литературе описаны различные двойные сшитые синтетические сети на основе одного полимера, включая поли(акриловую кислоту) с ковалентными сшивками N,N'-метиленбисакриламидом и ионными связями, образованными ионами Fe^{3+} [61], а также гидрогели на основе ПЭГ с различными сшивателями [62] и другие. Во многих таких системах было показано повышение механических свойств по сравнению с сетями, содержащими только один тип сшивок.

В последние годы стратегия двойной сшивки применяется и к однокомпонентным сетям из поливинилового спирта. Например, ПВС подвергали ковалентной сшивке глутаровым альдегидом в сочетании с физической сшивкой ионами бората [63] или микрокристаллами [64], формирующимися в результате последовательных циклов замораживания и оттаивания. Недавно был описан новый способ сшивки ПВС - посредством множественных водородных связей с таниновой кислотой (ТК) [65,66]. Были получены механически прочные и вязкие гидрогели ПВС, содержащие как ТК, так и микрокристаллиты.

В этом контексте перспективным подходом к регулированию механического поведения гидрогелей является сочетание интерполимерной (взаимопроникающей) сети и стратегии двойной сшивки [67,68]. Однако факторы, определяющие механические свойства таких систем, изучены недостаточно. Это связано с повышенной сложностью системы, в которой формируются микроструктуры (например, микрофазовое разделение между двумя сетями [69]), существенно влияющие на сшивку каждой сети.

1.3 Способ получения гидрогелей на основе поливинилового спирта

Гидрогели на основе поливинилового спирта (ПВС) в последние годы привлекают повышенное внимание исследователей в области биоматериалов благодаря сочетанию высокой биосовместимости, химической инертности и способности к формированию стабильных трёхмерных сетчатых структур [70-71]. Эти полимерные системы обладают регулируемыми механическими и вязкоупругими свойствами, что позволяет адаптировать их к специфическим требованиям тканевой инженерии и биомедицинских имплантов. Кроме того, благодаря высокой гидрофильности и возможности контролируемой степени сшивки гидрогели ПВС демонстрируют устойчивость к дегидратации, эффективное набухание и способность к внедрению функциональных макромолекул, что расширяет их потенциал для использования в системах доставки лекарственных веществ, восстановлении повреждённых тканей и создании персонализированных биоматериалов.

Совокупность физико-химических свойств делает гидрогели на основе поливинилового спирта перспективными материалами для различных направлений исследований. ПВС-гидрогели обладают высокой биосовместимостью, способностью удерживать значительное количество воды и хорошими механическими характеристиками. Кроме того, их свойства могут изменяться под действием внешних факторов, что позволяет регулировать функциональные параметры материала. Благодаря этим особенностям ПВС-гидрогели находят применение в биомедицине, системах доставки лекарственных веществ, тканевой инженерии и экологических технологиях. В последние годы интерес к таким материалам существенно возрос, что подтверждается увеличением числа исследований, посвящённых их синтезу и свойствам.

Методы синтеза гидрогелей на основе поливинилового спирта включают как физические, так и химические способы сшивания [72–73]. Одним из наиболее распространённых подходов остаются циклы замораживания–оттаивания (F-T) (рисунок 2), позволяющие формировать устойчивую полимерную сеть. Наряду с этим применяются современные методы, такие как облучение электронным пучком и использование многофункциональных низкомолекулярных соединений, которые позволяют регулировать структуру и свойства гидрогелей.

Использование таких подходов даёт возможность изменять механические и функциональные характеристики ПВС-гидрогелей, включая их прочность и стабильность.

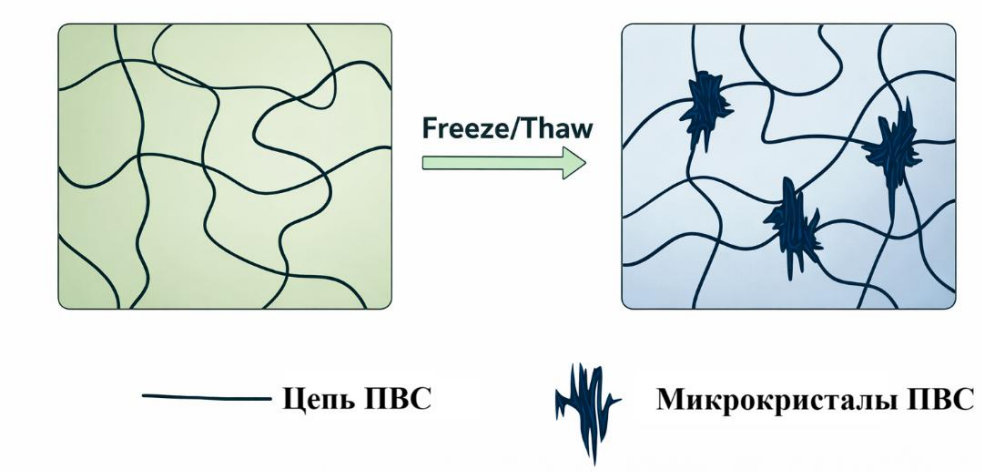


Рисунок 2 – Схема сшивания поливинилового спирта методом F-T

Морфологические и механические свойства гидрогелей на основе поливинилового спирта, полученных методом циклов замораживания–оттаивания, зависят от условий гелеобразования, включая температуру, продолжительность и количество циклов. Существенное влияние также оказывают молекулярная масса ПВС, его концентрация и степень гидролиза.

К основным характеристикам гидрогелей относятся механическая прочность и способность к набуханию. Повышение температуры гелеобразования способствует формированию более плотной полимерной сетки с меньшей водопоглощающей способностью. Изменение температуры и времени замораживания–оттаивания позволяет регулировать физико-механические свойства материала. Например, снижение скорости изменения температуры усиливает кристаллизацию ПВС и повышает прочностные характеристики гидрогеля.

В ряде исследований показано, что скорость оттаивания менее 10 °C/мин, а в отдельных случаях около 0,2 °C/мин, способствует более выраженному структурному упорядочению. Кроме того, гидрогели из полностью гидролизованного ПВС (98,5%) обладают более высокой механической прочностью по сравнению с образцами на основе частично гидролизованного полимера (88%). Повышение концентрации ПВС в исходном растворе также приводит к увеличению прочности и стабильности гидрогеля, одновременно влияя на размер пор и водопоглощение. По литературным данным минимальная концентрация ПВС обычно составляет около 10 мас.%, однако конкретные значения определяются требованиями к конечному материалу.

В последние годы были разработаны методы получения ПВС-гидрогелей с улучшенными механическими свойствами на основе модифицированных подходов замораживания–оттаивания. В частности, использование F-T обработки в сочетании с механическим вытягиванием и направленным

замораживанием позволило повысить прочность на растяжение до 0,3–1,2 МПа, модуль упругости – до 0,03–0,10 МПа, а энергию разрушения – до 160–420 Дж/м².

Традиционные методы получения ПВС-гидрогелей обычно основаны на многократных циклах замораживания и оттаивания, требующих низких температур и длительного времени обработки. При этом недостаточная механическая прочность остаётся одним из основных ограничений таких материалов. Повышение температуры в процессе обработки может приводить к разрушению водородных связей и микрокристаллических областей, вызывая частичное плавление физически сшитой структуры ПВС и переход материала в растворимое состояние. Это указывает на необходимость дальнейшего совершенствования методов синтеза.

Несмотря на использование различных методов химического и физического сшивания, ПВС-гидрогели нередко обладают недостаточной механической прочностью, что ограничивает их применение в биомедицинских и инженерных системах. В связи с этим большое внимание уделяется разработке способов повышения прочностных и упругих свойств таких материалов.

Для улучшения характеристик ПВС-гидрогелей применяют различные подходы, включая изменение условий кристаллизации, формирование ориентированных микроструктур, использование дополнительных сшивающих компонентов и многоступенчатые циклы замораживания-оттаивания. Использование этих методов позволяет повысить устойчивость гидрогелей к механическим нагрузкам и улучшить стабильность их свойств.

Для повышения механической прочности гидрогелей предложены различные подходы, включая блок-сополимеризацию, формирование взаимопроникающих полимерных сетей, гибридных структур и гидрогелей двойной сети. Усиление свойств также достигается за счёт сочетания слабых и сильных межмолекулярных взаимодействий, в том числе электростатического комплексообразования, что способствует увеличению плотности сшивающих узлов.

Согласно концепции диссипации энергии, наличие «жертвенных» структурных элементов в гидрогеле позволяет эффективно рассеивать механическую энергию и снижать вероятность локального разрушения материала [74]. Однако повышение механической прочности нередко сопровождается снижением содержания воды и уменьшением растяжимости гидрогелей. Дополнительной проблемой является возможная токсичность остаточных мономеров и инициаторов свободнорадикальной полимеризации, что ограничивает применение таких материалов в биомедицине и носимых устройствах. Поэтому разработка биосовместимых гидрогелей, сочетающих высокую прочность и эластичность, остаётся важной задачей.

Таниновая кислота представляет собой природное полифенольное соединение, содержащее катехольные группы и способное формировать водородные связи с функциональными группами полимеров. Благодаря этому она может участвовать в сшивании полимерных доменов. Однако выраженная

антирадикальная активность таниновой кислоты замедляет процессы свободнорадикальной полимеризации, что ограничивает её применение в качестве сшивающего агента.

Поливиниловый спирт благодаря низкой стоимости, биосовместимости и возможности химической модификации широко используется для получения гидрогелей. Наиболее распространённым методом синтеза ПВС-гидрогелей остаётся циклическое замораживание–оттаивание, обеспечивающее физическое сшивание за счёт кристаллизации полимерных цепей. Однако гидрогели, полученные только методом F-T, обычно обладают недостаточной прочностью и низкой вязкостью.

Для повышения механической прочности ПВС-гидрогелей применяют подходы, основанные на увеличении числа водородных связей за счёт введения дополнительных точек сшивания. Например, после циклов F-T гидрогель ПВС может быть пропитан таниновой кислотой (рисунок 3), что способствует образованию дополнительных водородных взаимодействий и повышению прочности материала.

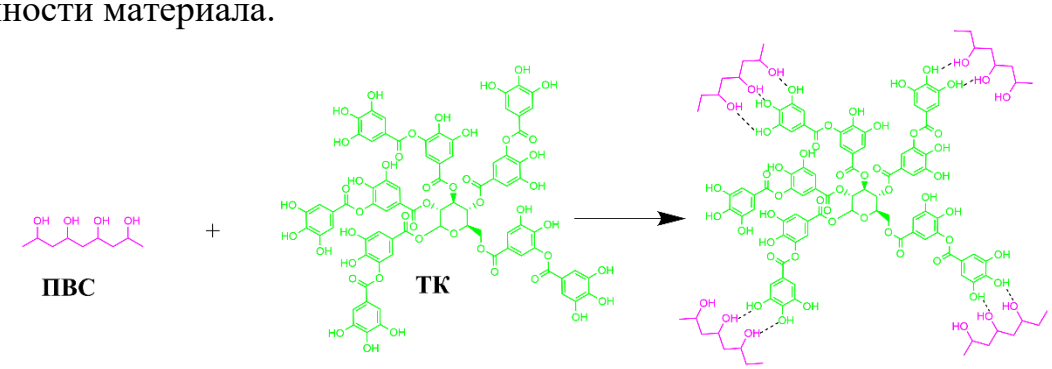


Рисунок 3 – Схема образования дополнительных водородных связей между ПВС и ТК

Однако такие методы часто требуют длительной лиофилизации для получения аэрогелей. Кроме того, несмотря на увеличение прочности, удлинение гидрогелей изменяется незначительно, что ограничивает эффективность подобных подходов.

Помимо повышения механической прочности, таниновая кислота благодаря полифенольной структуре обладает антиоксидантными свойствами и способностью поглощать ультрафиолетовое излучение. Это делает её перспективным компонентом для создания УФ-стабильных ПВС-гидрогелей. Однако влияние дубильной кислоты на устойчивость таких гидрогелей к УФ-излучению изучено недостаточно [75].

В связи с этим разработка ПВС-гидрогелей, сочетающих высокую прочность, эластичность и устойчивость к ультрафиолетовому воздействию, представляет значительный интерес для материаловедения и биомедицинских применений.

1.4 Влияние полиэфирных смол на свойства гидрогелевых систем

Разработка функциональных материалов с высокими механическими характеристиками и стабильными эксплуатационными свойствами остаётся важным направлением современного материаловедения. Благодаря сочетанию прочности, эластичности и возможности регулирования свойств такие материалы применяются в строительстве, биомедицине и других технологических областях [76].

В последние годы особое внимание уделяется исследованию сополимерных систем медицинского назначения, включая материалы для тканевой инженерии, металлополимерные нанокомпозиты, а также двухсетчатые и стимулочувствительные гидрогели.

Олиго- и полиэтиленгликоль фумараты широко используются в качестве матриц для гидрогелей медицинского назначения, в том числе в регенеративной медицине и системах контролируемой доставки лекарственных веществ. Это обусловлено их благоприятным сочетанием механических характеристик, биосовместимости и технологичности [77]. Дополнительно показана возможность эффективного получения криогелей на основе указанных соединений, что расширяет спектр их биомедицинских применений. Простота синтеза и высокая упруго-эластическая способность полиэтиленгликоль фумаратов делают данные полимеры перспективной платформой для конструирования мягких функциональных гидрогелевых материалов.

Гидрогели с повышенной трещиностойкостью и вязкоупругими свойствами, сформированные по принципу двойной полимерной сети, могут быть использованы в качестве биосовместимых материалов для эндопротезирования мягких тканей, в частности при лечении дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как остеоартрит [78]. Архитектура таких систем предполагает наличие двух взаимопроникающих сетей, выполняющих различные функции: первая сеть характеризуется высокой степенью сшивки и обеспечивает жесткость и прочность материала, тогда как вторая обладает меньшей плотностью сшивок и отвечает за эластичность и способность к восстановлению формы после значительных циклических деформаций. В качестве основы для формирования эластичной сети целесообразно использовать полиэфирные структуры, в том числе олиго- и полиэтиленгликоль фумараты, которые ранее были предложены как эффективные компоненты медицинских гидрогелей. При этом поливиниловый спирт может выступать в роли матрицы для формирования первой, жесткой сетки.

1.5 3D-печать гидрогелевых систем

Технология 3D печати, известная также как аддитивное производство, представляет собой метод послойного формирования объектов, при котором материал последовательно наносится в виде тонких срезов до получения готовой структуры [79]. В качестве исходных материалов применяются широкий спектр веществ, включая полимеры, керамику, металлы, композиты и стеклянные

материалы [80]. Процесс построения объекта контролируется компьютером и реализуется на основе цифровой 3D-модели, созданной в системах автоматизированного проектирования, либо путем сканирования реального объекта и преобразования его формы в цифровой файл [81]. Аддитивное производство обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами изготовления. К ним относятся высокая свобода проектирования, возможность экономичной реализации сложных геометрий, точность размеров, сборка многокомпонентных систем без необходимости отдельных соединений, а также сокращение временных и финансовых затрат.

Применение 3D-печати распространяется на широкий спектр отраслей: автомобильную, аэрокосмическую, строительную, пищевую, текстильную, модную, электротехническую, электронную и медицинскую [82]. Особенно активно технология внедряется в биомедицине, где анатомические структуры человека отличаются сложной и индивидуальной формой. Возможность аддитивного производства создавать уникальные геометрические конструкции делает 3D-печать особенно ценной для производства медицинских имплантатов, протезов и вспомогательных устройств.

Согласно стандарту ISO/ASTM 52900-2015, аддитивное производство подразделяется на семь основных методов: струйная печать с использованием связующих веществ, направленное энергетическое осаждение, экструзия материала, струйная печать материалов, спекание порошковых слоев, ламинирование листов и фотополимеризация в ванне [83]. Каждый из этих методов имеет свои особенности и области применения, что позволяет выбирать оптимальную технологию для конкретных задач.

Метод экструзии материала основан на подаче нагретого или полурасплавленного вещества, чаще всего пластиковой нити, через сопло с целью послойного формирования объекта. Примером такого подхода является моделирование методом послойного наплавления (Fused Deposition Modeling, FDM). При экструзионной печати могут использоваться расплавленные или частично расплавленные полимеры, растворы полимеров, дисперсии или пасты. Материал подается слоями с помощью подвижного сопла, при этом движение чернил обеспечивается пневматическим способом (регулированием давления газа), механическим проталкиванием поршнем или винтовым механизмом [84].

Техника прямого энергетического наплавления имеет сходство с экструзией материала, однако ключевое отличие заключается в подвижности сопла: при экструзии сопло статично, а при энергетическом наплавлении оно может перемещаться в нескольких направлениях. При этом лазер или электронный луч используется для локального расплавления материала, который, как правило, представлен металлическими проволоками или порошком. Типичными примерами данного метода являются лазерное наплавление и лазерное формирование сеток [85].

Струйная печать с использованием связующих веществ реализуется через нанесение жидкого связывающего агента на порошковый материал, обеспечивая выборочное соединение частиц. При струйной печати материалами

одновременно наносятся конструкционные и поддерживающие элементы, которые впоследствии отверждаются ультрафиолетовым излучением или термическим воздействием. Этот подход во многом аналогичен двумерной струйной печати и может быть реализован как в непрерывном, так и в капельном режиме по требованию.

Метод послойного сплавления порошков предполагает локальный расплав порошкового материала с последующим его слиянием при помощи лазера или электронного луча. В рамках аддитивного ламинирования листов применяются технологии ультразвукового соединения металлических листов, а при создании ламинированных объектов используют склеивание бумаги или других слоев с помощью клея [86].

Ванновая фотополимеризация основана на отверждении жидкой полимерной смолы ультрафиолетовым светом в выбранных областях слоя за слоем. Платформа погружается по мере формирования каждого слоя, что позволяет получать объекты с высокой точностью, хорошей поверхностной чистотой и высоким разрешением. Ключевыми примерами данной технологии являются стереолитография, ванновая фотополимеризация с масочной проекцией и двухфотонная полимеризация [87].

Главное преимущество 3D-печати заключается в возможности создавать объекты с высокой точностью, повторяемостью, индивидуальной адаптацией под конкретные требования и использованием разнообразных материалов. Гидрогели представляют особый интерес для биомедицинских применений благодаря регулируемым физико-химическим и биологическим характеристикам, что позволяет подбирать их свойства под конкретные задачи. Использование гидрогелей в аддитивном производстве открывает перспективу создания персонализированных конструкций с заданными механическими, химическими и биологическими свойствами, адаптированными под особенности каждого пациента.

Однако гидрогели отличаются чувствительностью к агрессивным технологическим условиям, поэтому не все методы 3D-печати подходят для их обработки. Наиболее распространенные подходы включают лазерные системы, экструзию материала, а также струйную печать с использованием как материала, так и связующего вещества.

Лазерные системы для 3D-печати используют энергию светового излучения, направляемую по заранее заданным траекториям, для инициирования полимеризации и сшивания фоточувствительных полимеров с целью формирования гидрогелей требуемой формы. К основным лазерным подходам относятся двухфотонная полимеризация, стереолитография и лазерно-индуцированный прямой перенос [88].

В стереолитографии ультрафиолетовый лазер инициирует полимеризацию в заданных участках жидкого фотополимера, тогда как строительная платформа постепенно опускается по вертикальной оси. После завершения печати остатки жидкого материала удаляются, а полученная конструкция дополнительно подвергается УФ-отверждению для стабилизации формы [89].

При двухфотонной полимеризации фотоинициатор поглощает два фотона с длиной волны 800 нм, генерируемых фемтосекундным лазером ближнего инфракрасного диапазона. Такой процесс эквивалентен поглощению одного фотона с длиной волны 400 нм и приводит к локальной полимеризации.

В методе лазерно-индуцированного прямого переноса импульсный лазер фокусируется через донорную подложку на гидрогеле, который затем переносится на принимающую поверхность в виде отдельного вокселя. Последовательное объединение таких вокселей обеспечивает формирование трёхмерной структуры [90]. Методы экструзии материала и струйной печати подробно рассмотрены в разделе «Обсуждение результатов».

3D-биопечать является методом аддитивного производства, при котором биоматериалы, содержащие живые клетки (биочернила), послойно наносятся для формирования тканевых конструкций и органоидов. Для создания CAD-моделей используют данные медицинской визуализации, полученные методами рентгенографии, магнитно-резонансной или микрокомпьютерной томографии. Применение 3D-печати позволяет воспроизводить сложные анатомические структуры и интегрировать клетки непосредственно в печатный материал [91].

Гидрогели широко используются в качестве матриц для биопечати благодаря способности поддерживать жизнеспособность клеток и обеспечивать необходимые механические и биохимические свойства среды. Для создания клеточных биоматериалов применяют как природные гидрогели, включая агарозу, альгинат, желатин, хитозан, коллаген, гиалуроновую кислоту, фибрин и кератин, так и их композитные системы [92–94].

Особое внимание уделяется динамическим гидрогелям, способным к самовосстановлению и структурной перестройке. Самовосстанавливающиеся гидрогели могут восстанавливать целостность после повреждения, тогда как материалы с реологической памятью возвращаются к исходной структуре после деформации. В отличие от них, статические гидрогели обладают ограниченной способностью к восстановлению после обработки в процессе 3D-печати.

Формирование динамических гидрогелей основано как на ковалентных, так и на нековалентных взаимодействиях. К ковалентным относятся реакции Дильса–Альдера, ацилгидразоновые, иминовые и дисульфидные связи, тогда как нековалентные взаимодействия включают гидрофобные, водородные и ионные связи [95]. Полимеры, используемые для синтеза самовосстанавливающихся гидрогелей, включают полиакриламид, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, желатин, хитозан и альгинат. Такие материалы находят применение в мягкой робототехнике [96], регенерации тканей и заживлении ран [97], тканевой инженерии [98], нанесении функциональных покрытий [99] и доставке клеток или лекарственных веществ [100].

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Синтез полиэтиленгликоль фумарата

Полиэтиленгликоль фумарат (ПЭГФ) синтезирован посредством поликонденсационной реакции между фумаровой кислотой и полиэтиленгликолем (ПЭГ) в молярном соотношении 1:1. В процессе реакции формировались промежуточные сложные эфиры кислоты, которые выступали ключевыми соединениями на пути образования целевого макромономера, обеспечивая контроль над структурой и функциональностью конечного продукта (рисунок 4).

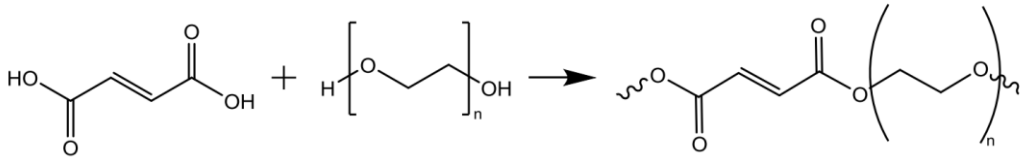
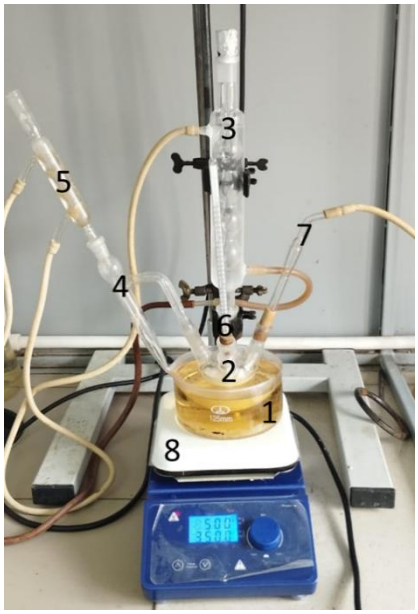


Рисунок 4 – Схема получения ПЭГФ реакцией поликонденсации ПЭГ и ФК

Полиэфирная смола была синтезирована методом прямой поликонденсации полиэтиленгликоля (ПЭГ-600) с фумаровой кислотой в эквимолярном соотношении 1:1. Реакция проводилась в трёхгорлой круглодонной колбе, оснащённой магнитной мешалкой, обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка, термометром (рисунок 5). Для обеспечения равномерного термического режима колбу погружали в силиконовую ванну, а система продувалась азотом для создания инертной атмосферы.



1 – силиконовая ванна; 2 – трехгорлая колба; 3 – обратный холодильник; 4 – ловушка Дина-Старка; 5 –дополнительный обратный холодильник; 6 – термометр; 7 – подведение азота; 8 – магнитная мешалка с нагревом

Рисунок 5 – Установка для проведения реакции поликонденсации

Нагрев осуществляли до 160°С в течение 4-8 часов, после чего смесь подвергали вакуумированию (147,1 мм рт. ст.) в течение 10 мин при той же температуре до прекращения выделения расчётного количества воды, что свидетельствовало о завершении реакции.

Для удаления низкомолекулярных примесей полученный полимер подвергали диализу (рисунок 6). Диализную мембрану (MWCO 3500 Да, Sigma Aldrich) с раствором ПЭГФ помещали в деионизированную воду при комнатной температуре с постоянным перемешиванием на магнитной мешалке со скоростью 250 об/мин в течение трёх дней. Вода заменялась каждые 6 часов для обеспечения эффективного удаления низкомолекулярных фракций.



Рисунок 6 – Диализ образцов ПЭГФ, полученных методом поликонденсации

Выход полученного полимера в диализованных растворах определяли после лиофильной сушки. Для выделения чистого ПЭГФ диализованные образцы дополнительно сушили в сушильном шкафу до достижения постоянной массы. Полученные таким образом сухие образцы ПЭГФ использовались в последующих экспериментах для приготовления гидрогелей.

2.2 Приготовление гидрогеля на основе поливинилового спирта

В качестве первой, жёсткой и высокоплотной сшитой сети использован поливиниловый спирт, в котором формирование пространственной структуры обеспечивается сочетанием кристаллитных доменов и дополнительного физического сшивания таниновой кислотой.

Получение гидрогелей на основе поливинилового спирта осуществлялось в несколько последовательных этапов.

На первом этапе проводился подбор образцов ПВС, различающихся молекулярной массой и степенью гидролиза, с целью оценки их влияния на процессы структурообразования и свойства формируемых гидрогелей. В работе использовали следующие марки ПВС: Mowiol 4-98 с молекулярной массой 27 000 и степенью гидролиза 98%, ПВС марки Alfa Aesar с молекулярной массой 41

000 и степенью гидролиза 98–99%, а также Mowiol 56-98 с молекулярной массой 195 000 и степенью гидролиза 98%.

На следующем этапе осуществляли приготовление водных растворов ПВС. Для этого навески полимера растворяли в дистиллированной воде при нагревании до 75°C и постоянном перемешивании до получения однородных прозрачных растворов. Концентрация ПВС во всех случаях составляла 9 мас.%.

Формирование гидрогелевой структуры проводили методом циклического замораживания–размораживания. Полученные растворы ПВС подвергали нескольким циклам замораживания при температуре –50 °C в течение 2 ч с последующим размораживанием при комнатной температуре также в течение 2 ч. В процессе циклической обработки происходило физическое структурирование системы за счёт образования микрокристаллических областей ПВС, выполняющих роль физических узлов сшивания [101–105].

В результате проведённых циклов замораживания–размораживания были получены односетчатые гидрогелевые структуры на основе поливинилового спирта.

Важно отметить, что поливиниловый спирт является биосовместимым полимером, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения in vivo [106]. Таниновая кислота также характеризуется высокой биосовместимостью и биодеградируемостью [107] и широко используется в пищевой промышленности в качестве добавки Е181, что дополнительно подтверждает перспективность рассматриваемой системы для биомедицинских и регенеративных приложений.

2.3 Синтез гидрогелей с двойной полимерной сеткой

Методика синтеза гидрогелевых систем на основе ПВС/ПЭГФ-ПЭГДА включала несколько последовательно реализуемых стадий, схематически представленных на рисунке 7. На начальном этапе получали водный раствор поливинилового спирта с массовой концентрацией 9%.

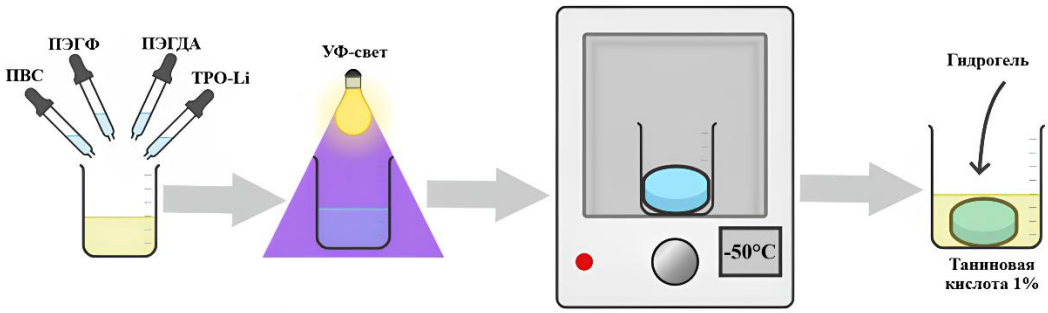


Рисунок 7 – Схема синтеза гидрогелей на основе ПЭГМА, сшитого ПЭГДА, и ПВС, сшитого микрокристаллитами и ТА

На следующем этапе рассчитанные количества ПЭГФ, сшивающего агента полиэтиленгликоль диакрилата (ПЭГДА) и водного раствора ПВС объединяли в реакционной ёмкости, после чего общий объём композиции доводили до 2 мл водой Milli-Q. Смесь подвергали интенсивной механической обработке с

применением высокоскоростного диспергатора T10 basic ULTRA-TURRAX (IKA, Германия).

После гомогенизации в реакционную смесь вводили фотоинициатор литий 2,4,6-триметилбензоилфосфинат (TPO-Li) в количестве 0,25 мас.% от общего объема. Растворы дополнительно перемешивали на магнитной мешалке (250 об/м) до полного растворения фотоинициатора. Подготовленные композиции заливали в формы с заданной толщиной слоя 5 мм и подвергали фотополимеризации под воздействием УФ-излучения с длиной волны 365 нм и мощностью источника 9 Вт в течение нескольких минут.

Полученные гидрогели подвергали циклу замораживания–оттаивания для индукции физического сшивания цепей ПВС. Образцы выдерживали при температуре -50 °C в течение 2 часов, после чего осуществляли медленное размораживание до комнатной температуры в течение 2 часов.

Для реализации дополнительного этапа химического сшивания и формирования двойной сеточной структуры образцы гидрогелей массой 2 г погружали в 1%-ный водный раствор таниновой кислоты объёмом 50 мл на 5 минут. По завершении обработки образцы тщательно промывали дистиллированной деионизированной водой с целью удаления несвязанных остатков ТА с поверхности и из приповерхностных слоёв материала.

2.4 Определение реологических параметров гидрогелей

Реологические характеристики синтезированных гидрогелевых систем исследовали с применением реометра управляемого сдвигового напряжения Anton Paar MCR302 (Anton Paar, Австрия), обеспечивающего высокую точность регистрации вязкоупругих откликов мягких материалов. Измерения проводили в геометрии «пластина–пластина» с использованием нижней пластины типа P-LP25/AL/G1 и верхней измерительной пластины PP25, что позволяло обеспечить однородное распределение сдвиговой деформации по всему объёму образца.

Расстояние (зазор) между рабочими поверхностями пластин устанавливали равным 5 мм, что соответствовало толщине исследуемых гидрогелевых образцов и минимизировало погрешности, связанные с краевыми эффектами и возможным проскальзыванием материала. Перед началом измерений образцы выдерживали в измерительной ячейке до достижения термодинамического равновесия.

Динамические осцилляционные испытания проводили в режиме контролируемой деформации. Частотные зависимости модуля упругости (G') и модуля потерь (G'') регистрировали в широком диапазоне угловых частот ω от 0,05 до 500 рад/с. Амплитуду осцилляционной деформации фиксировали на уровне 0,1%, что предварительно было установлено как область линейной вязкоупругости для исследуемых гидрогелей и обеспечивало независимость измеряемых модулей от величины приложенного напряжения.

Температурный режим экспериментов строго контролировали и поддерживали на уровне 20 ± 0,5 °C с использованием встроенной системы термостатирования на основе элементов Пельтье. Такой подход позволял

исключить влияние температурных флуктуаций на реологический отклик образцов и обеспечить воспроизводимость полученных данных.

2.5 Исследование морфологии полимерной сетки в составе гидрогелей методом сканирующей электронной микроскопии

Микроскопические исследования проводили с использованием сканирующего электронного микроскопа Quanta 200 FEG (FEI, Чехия), оснащённого полевым эмиссионным источником электронов, детекторами, адаптированными для работы в высоковакуумном, низковакуумном и экологическом режимах, а также охлаждающей платформой на основе элементов Пельтье, обеспечивающей понижение температуры образца вплоть до -20 °C. Наличие данных технических возможностей позволяло проводить сравнительный анализ морфологии гидрогелей как в сухом состоянии, так и в условиях, максимально приближенных к их исходному набухшему состоянию.

Метод крио-СЭМ применяли для визуализации морфологии гидрогелей, содержащих замороженную воду, что позволяло частично сохранить пространственную организацию полимерной сети в гидратированном состоянии. В типичном эксперименте небольшой фрагмент гидрогеля (около 2 × 2 × 2 мм³) подвергали быстрому замораживанию в жидком азоте, после чего переносили в вакуумную камеру микроскопа и размещали на охлаждённом предметном столике Пельтье, температура которого поддерживалась на уровне -10 °C.

Фиксацию образца на столике осуществляли с помощью микрокапли воды, которая замерзала в течение нескольких секунд и обеспечивала надёжное крепление. Для получения репрезентативного среза непосредственно перед наблюдением верхний поверхностный слой образца удаляли с использованием лезвия бритвы, предварительно охлаждённого в жидком азоте. Данная процедура позволяла устранить возможные артефакты, связанные с деформацией поверхности или образованием микрокристаллов льда.

Наблюдение морфологии проводили в режиме низкого вакуума при давлении в камере 80–100 Па с использованием детектора вторичных электронов, адаптированного для работы в газовой среде, при ускоряющем напряжении 10 кВ.

2.6 Исследование степени кристалличности методом рентгеновской дифракции

Образование микрокристаллических областей в структуре поливинилового спирта исследовали методом рентгеновской дифракции. Дифракционные измерения проводили с использованием рентгеновского дифрактометра Bruker D8 Discover, оснащённого источником монохроматического излучения Cu Kα с длиной волны λ = 1,54 Å. Эксперименты осуществляли при комнатной температуре, что позволяло анализировать структурное состояние гидрогелей в условиях, близких к стандартным эксплуатационным.

Особое внимание уделяли сохранению гидратированного состояния образцов в процессе регистрации дифрактограмм, поскольку дегидратация

гидрогелей может приводить к дополнительной кристаллизации ПВС и, как следствие, искажению интерпретации результатов. С этой целью образцы гелей помещали в небольшую чашку Петри, установленную на предметном столике дифрактометра, при этом нижняя часть гидрогеля находилась в контакте с водой. Такая конфигурация обеспечивала поддержание высокой влажности в окрестности образца и предотвращала его высыхание на протяжении всего времени измерений.

Полученные рентгенодифракционные данные использовали для качественной и полуколичественной оценки степени кристалличности ПВС, а также для подтверждения образования микрокристаллитов, выполняющих роль физических узлов сшивки в структуре гидрогелей после проведения циклов замораживания–оттаивания.

2.7 Определение состава гидрогелей методом УФ-ВИС-спектроскопии

Ультрафиолетово-видимую спектроскопию применяли для оценки сорбции таниновой кислоты гидрогелевыми матрицами после их выдерживания в водных растворах ТК, а также для исследования кинетики высвобождения (вымывания) ТК из структуры гидрогелей в водной среде. Данный метод позволяет регистрировать характерные электронные переходы ароматических фрагментов ТК и, тем самым количественно и качественно анализировать её присутствие в гидрогелях.

Для качественного подтверждения включения ТК в полимерную матрицу гидрогеля навеску образца гидрогеля массой 0,05 г диспергировали в 10 мл дистиллированной воды. Диспергирование осуществляли с использованием ультразвукового гомогенизатора Bandelin SONOPULS HD 4100 при мощности 70 Вт в течение 30 мин до получения визуально однородной суспензии, что обеспечивало эффективное высвобождение молекул ТА из объёма геля в водную фазу. Полученную суспензию переносили в кварцевую кювету с оптической длиной пути 1 см и регистрировали УФ–ВИС спектры.

Спектральные измерения проводили на УФ–ВИС спектрофотометре Shimadzu UV-1800 в диапазоне длин волн 250–800 нм. В качестве эталонного (референсного) образца использовали суспензию, приготовленную аналогичным образом из гидрогеля, не содержащего ТК. Сравнение спектров позволило достоверно идентифицировать вклад ТК в оптическое поглощение исследуемых систем и исключить влияние собственной абсорбции полимерной матрицы.

Исследование высвобождения таниновой кислоты из гидрогелей проводили в модельной физиологической среде. Образцы гелей помещали в фосфатно-солевой буферный раствор (PBS) и инкубировали при заданных условиях в течение 7 суток. Через определённые временные интервалы из среды инкубации отбирали аликвоты раствора, после чего регистрировали их УФ–ВИС спектры. Полученные спектральные данные использовали для оценки изменения концентрации ТК в растворе со временем, что позволяло анализировать характер и кинетику её высвобождения из гидрогелевой матрицы.

2.8 Определение состава гидрогелей методом Фурье-преобразовательной инфракрасной спектроскопии

Для исследования межмолекулярных взаимодействий и подтверждения формирования дополнительных связей между макромолекулами поливинилового спирта и таниновой кислоты в составе гидрогелей, использовали метод Фурье-преобразовательной инфракрасной (ФП-ИК) спектроскопии с нарушением полного внутреннего отражения (НПВО). Данный метод позволяет регистрировать изменения в колебательных спектрах функциональных групп чувствительные к образованию водородных и координационных связей, без необходимости сложной пробоподготовки.

ИК-спектры образцов регистрировали с использованием Фурье-преобразовательного инфракрасного спектрометра ФСМ-2202 (ОКБ «Спектр», Российская Федерация). Измерения проводили в широком спектральном диапазоне волновых чисел 4000–500 $см^{-1}$, охватывающем характерные области валентных и деформационных колебаний гидроксильных, карбонильных и ароматических групп, при спектральном разрешении 1 $см^{-1}$, что обеспечивало высокую информативность и точность анализа.

С целью минимизации вклада полос поглощения, связанных с остаточной водой, и повышения воспроизводимости спектральных данных, гидрогелевые образцы перед проведением измерений подвергали лиофильной сушке в течение 24 часов. Высушенные образцы непосредственно размещали на кристалле НПВО -приставки, обеспечивая надёжный оптический контакт с измерительной поверхностью.

Полученные ИК-спектры использовали для анализа изменений положения, формы и интенсивности характерных полос поглощения, что позволяло выявить особенности взаимодействия ПВС с ТА и подтвердить участие фенольных групп ТА в формировании дополнительных узлов сшивки в структуре гидрогелей.

2.9 Определение степени набухания гидрогелей

Способность синтезированных гидрогелей к набуханию в водной среде оценивали методом гравиметрического анализа. Для проведения экспериментов образцы гелей нарезали на фрагменты одинакового размера и массы и помещали в физиологический раствор, представляющий собой водный раствор хлорида натрия с массовой концентрацией 0,9%, моделирующий ионный состав биологической среды.

В процессе эксперимента регистрировали изменение массы гидрогелей во времени $m(t)$, извлекая образцы из раствора через заданные временные интервалы. Перед взвешиванием избыточную жидкость с поверхности образцов аккуратно удаляли фильтровальной бумагой, что позволяло минимизировать вклад свободной воды и обеспечить воспроизводимость измерений. Соотношение начальной массы сухого (или исходного) геля m_0 к массе внешней среды устанавливали равным 1:100, что гарантировало постоянство состава раствора и исключало влияние изменения концентрации электролита в ходе набухания.

Количественную оценку степени набухания осуществляли с использованием коэффициента набухания α(t), рассчитываемого по следующему выражению (1):

$$\alpha(t) = \frac{m(t)-m_0}{m_0}, \quad (1)$$

где *m(t)* – масса гидрогеля в момент времени *t*, а m_0 – его начальная масса до начала эксперимента. Полученные зависимости α(t) использовали для анализа кинетики набухания и сопоставления способности различных гидрогелевых систем к поглощению воды, что, в свою очередь, позволяло судить о плотности сшивки и структуре полимерной сети.

2.10 Исследование биосовместимости методом экстрактов

Для базовой оценки биосовместимости гидрогелей применяли метод экстрактов, при котором исследуется влияние компонентов, потенциально высвобождающихся из материала, на жизнеспособность клеток. Такой подход позволяет смоделировать контакт биологических жидкостей организма с гидрогелем *in vivo* и оценить возможное цитотоксическое воздействие растворимых продуктов.

Образец гидрогеля массой 2 г помещали в чашку Петри, содержащую 50 мл фосфатно-солевого буферного раствора. Инкубацию проводили при постоянных контролируемых условиях в течение заданного времени. Через каждые 24 часа из инкубационной среды отбирали аликвоты объёмом 3 мл для анализа, после чего регистрировали их спектры поглощения в диапазоне длин волн 200–800 нм с использованием УФ–ВИС спектрофотометра и кварцевой кюветы с оптической длиной пути 1 см. Спектральный анализ позволял контролировать возможное вымывание компонентов гидрогеля в буферный раствор.

После завершения спектроскопических измерений отобранный объём раствора возвращали в систему с целью поддержания постоянного общего объёма инкубационной среды и неизменного соотношения массы гидрогеля к объёму буфера. В качестве эталонного образца использовали чистый фосфатно-солевой буфер, не контактировавший с гидрогелем. Полученные экстракты в дальнейшем применяли для оценки их влияния на жизнеспособность фибробластов кожи человека в рамках МТТ-теста.

2.11 Исследование биосовместимости методом МТТ-теста

Для проведения *in vitro* цитотоксикологического анализа фибробласты кожи человека культивировали в стандартной питательной среде DMEM (Dulbecco’s Modified Eagle Medium), дополненной 10% (об./об.) фетальной бычьей сывороткой (FBS), а также 1% раствора антибиотиков и противогрибковых препаратов (пенициллин–стрептомицин), что обеспечивало оптимальные условия для роста и пролиферации клеток. Культивирование осуществляли при температуре 37 °C в атмосфере, содержащей 5% CO_2, при насыщенной влажности, что соответствовало физиологическим условиям *in vitro*.

После достижения клеточной культурой необходимой степени конъюгации адгезированные клетки отделяли от поверхности культуральных флаконов с использованием раствора трипсина–ЭДТА. Полученную клеточную суспензию ресуспендировали в свежей питательной среде, после чего осуществляли подсчёт клеток с применением автоматического счётчика, обеспечивающего высокую точность определения концентрации клеточной взвеси.

Фибробласты высевали в 96-луночные планшеты из расчёта 7 000 клеток на одну лунку. После первичного посева клетки инкубировали в течение 12–24 часов для обеспечения их адгезии и восстановления нормальной морфологии. По завершении данного этапа культуральную среду заменяли свежей для удаления остаточных продуктов метаболизма и факторов, связанных с процессом прикрепления.

В экспериментальной серии в лунки планшета вносили экстракты гидрогелей, представленные исходным PBS-буферным раствором, предварительно находившимся в контакте с гидрогелем, а также его последовательные разведения в соотношениях 1:2, 1:4, 1:8 и 1:16. Планшеты далее инкубировали в стандартных условиях культивирования, обеспечивая контакт клеток с исследуемыми веществами в течение заданного времени.

Оценку цитотоксичности и метаболической активности клеток проводили с использованием коммерческого набора CyQUANT™ MTT Cell Proliferation Assay (Invitrogen), основанного на восстановлении тетразолиевой соли MTT митохондриальными ферментами жизнеспособных клеток. В день проведения анализа готовили рабочий раствор MTT концентрацией 12 мМ (5 мг/мл в PBS), а также раствор SDS–HCl, состоящий из 1 г додецилсульфата натрия, растворённого в 10 мл 0,01 М HCl, предназначенный для растворения образующегося формазана.

После завершения экспозиции клеток с исследуемыми экстрактами культуральную среду в лунках заменяли свежей (100 мкл на лунку), после чего в каждую лунку добавляли 10 мкл раствора MTT. В лунках отрицательного контроля содержалась культуральная среда без клеток с добавлением MTT, что позволяло учитывать фоновые значения оптической плотности. Планшеты инкубировали в течение 4 часов при температуре 37 °C в атмосфере 5% CO_2 для обеспечения образования кристаллов формазана.

По завершении инкубации в каждую лунку добавляли 100 мкл раствора SDS–HCl для солюбилизации нерастворимого формазана. Планшеты оставляли при температуре 37 °C на период от 4 до 18 часов до полного растворения окрашенного продукта реакции. Оптическую плотность (OD) измеряли с использованием спектрофотометра Multiskan Sky High (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 570 нм. Расчет относительной жизнеспособности клеток, проводился по формуле (2):

$$Cell\ viability = \frac{OD_{sample}}{OD_{negative\ control}} \cdot 100\% \qquad (2)$$

Полученные значения оптической плотности использовали для расчёта относительной жизнеспособности клеток по сравнению с отрицательным контролем в соответствии со стандартной формулой, приведённой ниже.

2.12 Определение молярной массы методом гель-проникающей хроматографии

Для оценки молекулярной массы синтезированных олиго- и полиэфиров, полученных в результате поликонденсации, определяли среднечисловую (M_n) и средневесовую (M_w) молекулярные массы, с использованием метода гель-проникающей хроматографии (ГПХ).

Анализ молекулярной массы осуществлялся на хроматографе Malvern, оснащённом двухдетекторной системой Viscotek 270 max, что позволяло одновременно регистрировать молекулярную массу и распределение молекул по размерам. В качестве внешнего стандарта применяли полистирол с известными характеристиками; стандартное отклонение определённых молярных масс находилось в диапазоне ±100–120.

Перед анализом образцы полиэтиленгликольных эфиров растворяли в дистиллированной воде, фильтровали для удаления возможных частиц и осадков, после чего подвергали хроматографическому анализу. Полученные данные использовали для определения среднечисловой молекулярной массы и молекулярно-массового распределения, что позволяло оценивать степень полимеризации и её влияние на физико-химические свойства гидрогелей

2.13 Определение химической структуры гидрогелей методом ЯМР-спектроскопии

Ядерный магнитный резонанс протонов (^{1}H NMR) использовался для подтверждения химической структуры и оценки состава сополимеров. Спектры регистрировали на приборе Bruker AMX-400 при температуре 22 °C. Для анализа 0,01 г высушенного полимерного образца растворяли в дейтерированной воде (D_2O) в течение 24 ч до полного растворения. Затем раствор обрабатывали ультразвуковым гомогенизатором мощностью 200 Вт в течение 10 мин для разрушения агрегатов и получения однородной системы.

Химический сдвиг регистрировали относительно стандартного сигнала D_2O (4,79 ppm), что позволяло корректно калибровать спектры. Диапазон наблюдаемых частот составлял 950–4100 Гц, что обеспечивало разрешение всех основных пиков сополимера, включая сигналы, соответствующие метиленовым и метиновым протонам в полимерной цепи. Полученные спектры использовали для идентификации структуры и подтверждения успешного синтеза сополимеров, а также для сопоставления с данными, приведёнными в литературных источниках [108].

2.14 Изучение термического поведения и кинетики гидрогелей

Термическое поведение гидрогелей было исследовано с использованием термогравиметрического анализатора Labsys Evo TG-DTA/DSC (SETARAM, Caluire, Франция). Измерения проводились в корундовых тиглях в диапазоне температур 30–1000 °C в атмосфере аргона. Скорость потока защитного газа и продувочного газа составляла 20 мл/мин и 50 мл/мин соответственно, обеспечивая минимизацию окислительных процессов.

Эксперименты выполняли при различных скоростях нагрева: 5,0; 7,5; 10,0 и 12,5 °C/мин. Масса образцов составляла 10,0 ± 0,5 мг. Каждое измерение повторяли трижды (n = 3) для повышения воспроизводимости и обеспечения возможности статистической обработки результатов.

Обработка полученных данных и построение графиков проводилась в программном обеспечении OriginPro 9.0 и Python 3.10 (Anaconda), с использованием библиотек NumPy, SciPy и Matplotlib (версия 3.10.1). Для анализа кинетических параметров термодеструкции применялись безмодельные подходы Фридмана, Озавы–Флинна–Уолла и методы непараметрической кинетики (НПК). Дополнительно проводили анализ с использованием модели Шестака–Берггрена для оценки механизмов стадийного разложения гидрогелей.

Статистическую обработку результатов выполняли с применением t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Значимость различий между методами расчёта кинетических параметров оценивали при уровне значимости $p < 0,05$ для каждой степени конверсии α.

2.14.1 Методика оценки термической стабильности при циклическом воздействии температуры

Для оценки устойчивости гидрогелей к многократным тепловым воздействиям использовали метод циклического термогравиметрического анализа (ТГА). Каждый температурный цикл включал следующие этапы:

Образец нагревали от 30 до 100 °C со скоростью 10 °C·мин$^{-1}$. После достижения заданной температуры проводили изотермическую выдержку при 100 °C в течение 10 мин. Затем образец охлаждали до 30 °C со скоростью 5 °C·мин$^{-1}$. После охлаждения систему выдерживали при 30 °C в течение 10 мин для установления теплового равновесия.

Данный профиль повторяли в течение 20 последовательных циклов, при этом масса образца регистрировалась непрерывно с использованием термогравиметрического анализа. Полученные данные позволяли оценить: термическую стабильность гидрогеля, динамику потери массы в условиях циклической термической нагрузки, обратимость процессов сорбции-десорбции воды.

2.14.2 Оценка кинетики дегидратации гидрогелей на основе модели Фика

Изотермическая дегидратация гидрогелей проводилась при 80 °C в течение 60 мин. Образцы массой 10–15 мг помещали в алюминиевые тигли и нагревали в

атмосфере аргона с расходом газа 20 мл/мин. Массу регистрировали каждые 1 мин с точностью ±0,1 мкг.

Для количественного анализа процесса дегидратации применялась модель Фика, описывающая молекулярную диффузию влаги в ограниченной пластине [109]. Массу образца в момент времени t (M_t) нормировали к массе полностью сухого образца (M_∞), после чего строили зависимости (3):

$$\frac{M_t}{M_\infty}, \ln\left(1-\frac{M_t}{M_\infty}\right) \tag{3}$$

Начальная стадия дегидратации (потеря массы до ~30 %) аппроксимировалась линейной зависимостью (4):

$$\ln\left(1-\frac{M_t}{M_\infty}\right) = -k\,t + C \tag{4}$$

где k – эффективная скорость обезвоживания (мин$^{-1}$), C – константа интегрирования, M_t – масса образца в момент времени t, M_∞ – масса сухого образца.

Коэффициент диффузии D рассчитывали по формуле (5):

$$D = \frac{k \cdot L^2}{\pi^2} \tag{5}$$

где L – половина толщины образца.

В работе использовали образцы толщиной 3 мм ($L = 1{,}0 \times 10^{-3}$ м). Качество аппроксимации оценивали по коэффициенту детерминации R^2. Во всех случаях значение R^2 превышало 0,94, что свидетельствовало о хорошем соответствии модели Фика начальной стадии дегидратации.

Расчёты и построение графиков выполняли в OriginPro 9.0 и Python с использованием библиотек NumPy, SciPy и Matplotlib. Для оценки кинетических параметров рассчитывали средние значения и стандартные отклонения по результатам трёх независимых измерений (n = 3).

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современной биомедицине и регенеративной медицине гидрогели рассматриваются как перспективные материалы для восстановления и замещения повреждённых тканей. Это связано с их высокой способностью к набуханию, эластичностью и сходством механических свойств с мягкими тканями организма.

Особое внимание уделяется гидрогелям с двойной полимерной сетью. Такие материалы сочетают жёсткую и гибкую полимерные сетки, что позволяет повысить механическую прочность и устойчивость к деформациям. По сравнению с традиционными гидрогелями DN-системы обладают более высокой стабильностью, долговечностью и способностью сохранять форму при механических нагрузках.

В настоящей работе в качестве компонентов двойной сети использовали поливиниловый спирт и модифицированную полиэтиленгликолем полиэфирную смолу. ПВС формировал физически сшитую жёсткую сетку, тогда как ПЭС–ПЭГ обеспечивала образование гибкой химически сшитой структуры, придающей гидрогелю эластичность и стабильность.

Сочетание этих компонентов позволяет повысить механические характеристики материала при сохранении его биосовместимости. Благодаря этим характеристикам гидрогели на основе ПВС/ПЭС-ПЭГ представляют собой перспективную платформу для 3D-печати персонализированных имплантатов, предназначенных для восстановления менисков, хрящей и других элементов опорно-двигательной системы.

При этом возможности модификации состава полимерной сети и условий сшивания открывают дополнительные пути для целенаправленного регулирования механических характеристик и биосовместимости материала.

3.1 Синтез водорастворимых макромономеров полиэфирных смол

На начальном этапе работа направлена на получение образцов сополимера полиэтиленгликоля и фумаровой кислоты методом прямой поликонденсации и определение их молекулярной массы. Синтез ПЭГФ осуществлялся реакцией поликонденсации ПЭГ-600 и фумаровой кислоты при мольном соотношении 1:1 соответственно [110].

Результаты анализа молекулярной массы ПЭГФ представлены на рисунке 8. Полученные данные свидетельствуют об успешном протекании реакции поликонденсации и образовании олигомерного продукта с умеренным распределением по молекулярной массе. Наличие фракций различной длины может оказывать влияние на последующее формирование полимерной сети и свойства гидрогелей на основе ПЭГФ.

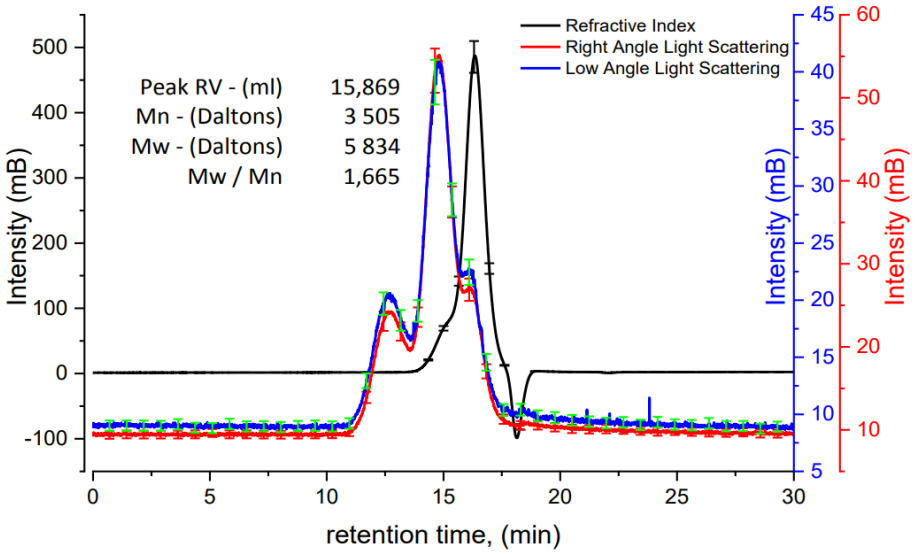


Рисунок 8 – ГПХ-спектр ПЭГФ

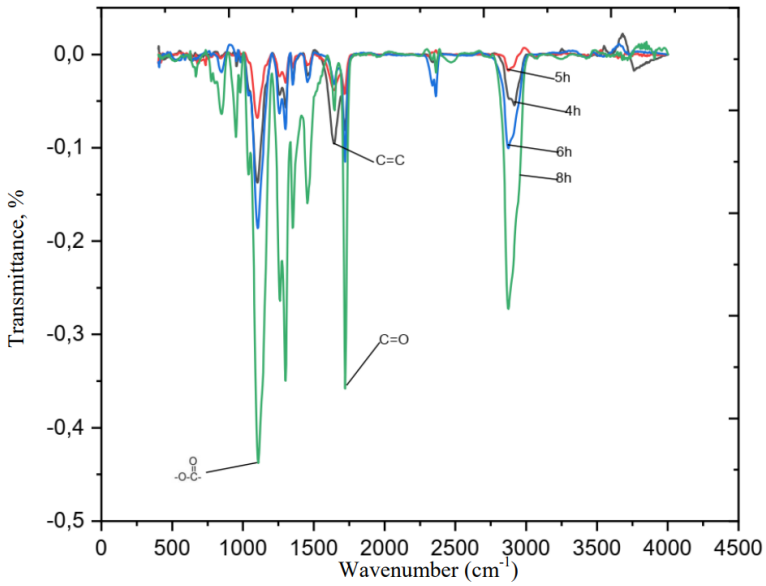
На основе данных, полученных методами многорежимного детектирования (рефрактометрия, светорассеяние под прямым и малым углом), были определены основные характеристики полимерного продукта: Пиковый объем удерживания (Peak RV) составил 15,869 мл, что соответствует основной фракции полимера в колонке гель-проникающей хроматографии.

Среднечисловая молекулярная масса (M_n) ПЭГФ составила 3505 Да, тогда как средневесовая молекулярная масса (M_w) достигала 5834 Да. Значение индекса полидисперсности (M_w/M_n) равнялось 1,665, что свидетельствует об умеренном распределении макромолекул по молекулярной массе.

Полученные данные указывают на присутствие в системе как коротких, так и более протяжённых полимерных цепей. Наличие высокомолекулярных фракций может способствовать формированию более устойчивой полимерной сети и оказывать влияние на механические свойства гидрогеля.

В целом ПЭГФ характеризуется умеренно высокой молекулярной массой, что позволяет использовать его в качестве матричного компонента для получения гидрогелей. Умеренная полидисперсность обеспечивает баланс между структурной стабильностью и эластичностью материала, позволяя контролировать механические и физико-химические свойства гидрогеля при его применении в биомедицине.

Для изучения влияния продолжительности поликонденсации на химическую структуру ПЭГФ образцы отбирали из реакционной смеси через заданные интервалы времени. Очищенные макромономеры подвергали анализу методом инфракрасной (ИК) спектроскопии с целью оценки наличия активных двойных связей, которые необходимы для последующего формирования двойных сетчатых гидрогелей. На рисунке 9 представлены ИК-спектры ПЭГФ, синтезированного после 4,5,6 и 8 часов реакции.



чёрный – ИК-спектры образцов, синтезированных в течение 4 часов; красный – ИК-спектры образцов, синтезированных в течение 5 часов; голубой – ИК-спектры образцов, синтезированных в течение 6 часов; зелёный – ИК-спектры образцов, синтезированных в течение 8 часов.

Рисунок 9 – ИК-спектры полиэтиленгликоль фумарата, полученного при различной продолжительности синтеза

ИК-спектр ПЭГФ демонстрирует характерный сигнал эфирной группы -C-O- ПЭГ при 1100 $см^{-1}$, а также пики при 1730 $см^{-1}$ и 1640 $см^{-1}$, соответствующие карбонильным (-C=O) и винильным (-C=C-) фрагментам фумариловой группы (рис. 9). Анализ ИК-спектров показал, что с увеличением времени поликонденсации интенсивность полосы, соответствующей двойным связям (-C=C-), постепенно уменьшается, тогда как интенсивность сложноэфирных групп (-O-C=O-) возрастает. Это указывает на увеличение степени конверсии в процессе реакции.

При этом даже после 8 часов поликонденсации в структуре ПЭГФ сохраняются ненасыщенные двойные связи, необходимые для последующей полимеризации и формирования ковалентно сшитой гидрогелевой сетки.

На основании данных ИК-спектроскопии были рассчитаны отношения числа карбоксильных групп (-O-C=O-) и ненасыщенных двойных связей (-C=C-) к общему числу карбонильных групп (-C=O-) при различной продолжительности реакции (рисунок 10).

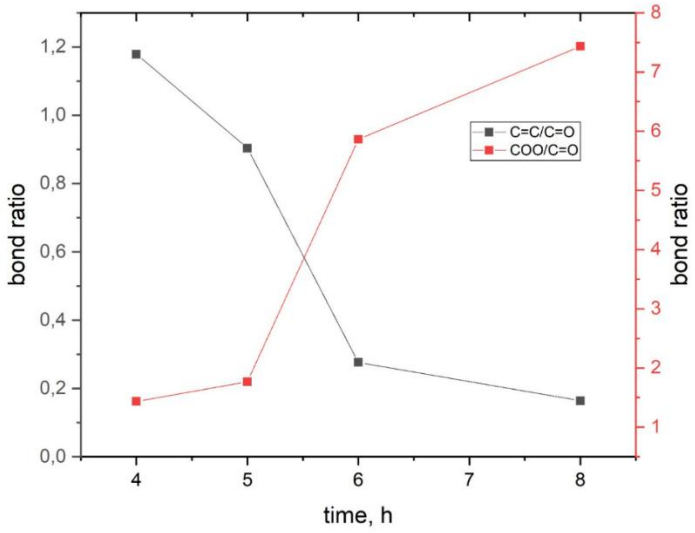


Рисунок 10 – Отношение числа карбоксильных групп (-O-C=O-) и ненасыщенных двойных связей (-C=C-) к общему числу карбонильных связей (-C=O-)

С увеличением времени реакции наблюдалось уменьшение содержания двойных связей и рост количества сложноэфирных групп, что подтверждает протекание поликонденсации и соответствует литературным данным [111].

Для подтверждения химической структуры синтезированного полимера был проведён анализ методом ^{1}H ЯМР-спектроскопии. Полученные спектральные данные подтверждают формирование макромономера ПЭГФ и соответствие его химической структуры предполагаемому строению (рисунок 11).

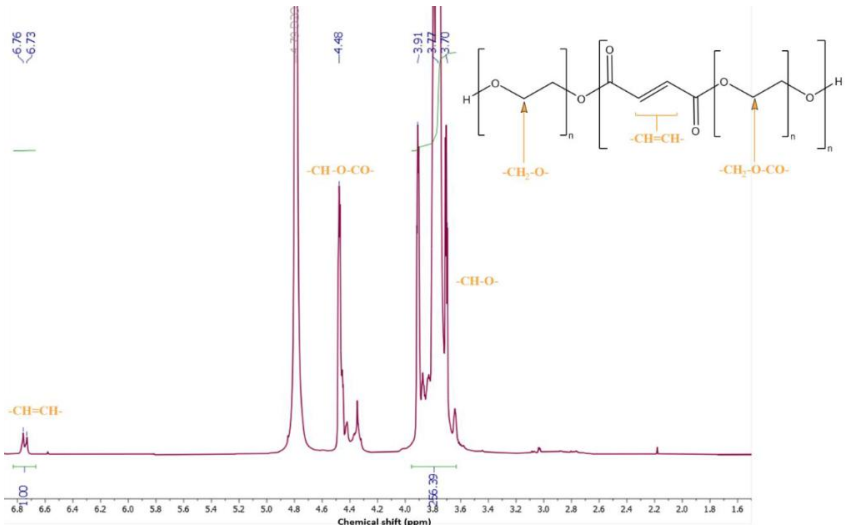


Рисунок 11 – ^{1}H ЯМР-спектр ПЭГФ, полученного после 8 часов поликонденсации

На основании спектра ЯМР было рассчитано соотношение интегральных интенсивностей пиков двойных связей и метиленовых групп ПЭГ-600, которое

составило 0,004. Содержание двойных связей в полученном ПЭГФ составляет 11% от теоретически рассчитанного значения для «идеальной» структуры ПЭГФ, которая должна образовываться в процессе поликонденсации. Таким образом, данные ЯМР находятся в полуколичественном согласии с представленными выше результатами ИК-Фурье-спектроскопии показывают, что после синтеза в структуре ПЭГФ сохраняется определённая доля двойных связей.

Таким образом, методы ^{1}H ЯМР- и ИК-Фурье-спектроскопии подтвердили образование ПЭГФ в результате поликонденсации ПЭГ и фумаровой кислоты. При высокой степени конверсии – после более чем 4 часов поликонденсации – степень ненасыщенности ПЭГФ снижается. В результате после 8 часов реакции содержание ненасыщенных двойных связей в его структуре существенно уменьшается.

3.2 Формирование сетки на основе полиэтиленгликоль фумарата

Вторая гибкая и растяжимая полимерная сетка формируется на основе молекул полиэтиленгликоль фумарата, дополнительно сшитых поперечными цепями полиэтиленгликоля. Наличие двойных связей в основной цепи ПЭГФ позволяет использовать его в качестве макромономера для формирования вторичной сетки с полиэтиленгликоль диакрилатом посредством фотополимеризации, аналогичной методикам, применяемым в 3D-печати (рисунок 12). Для увеличения длины субцепей ПЭГ, соединяющих макромономеры ПЭГФ, в смесь вводится полиэтиленгликоль метакрилат (ПЭГМА), который участвует в реакции как макромономер и одновременно интегрируется в сшивочную сеть, обеспечивая дополнительную гибкость и растяжимость гидрогеля.

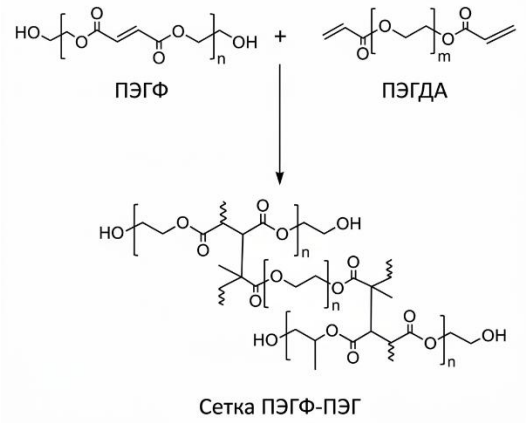


Рисунок 12 – Схема образования сетки на основе ПЭГФ и ПЭГДА

Ключевой особенностью предложенного подхода является проведение фотосшивания в массе, а не в растворе, а также использование коротких макромолекул ПЭГДА и ПЭГМА. Эти полимеры при комнатной температуре обладают пастообразной консистенцией, выраженным пределом текучести и высокой вязкостью, что является критически важным для 3D-печати,

обеспечивая стабильность и управляемую текучесть «чернил» до активации фотополимеризации.

На рисунке 13 представлены фотографии гидрогелей на основе ПЭГФ, после фотосшивания.

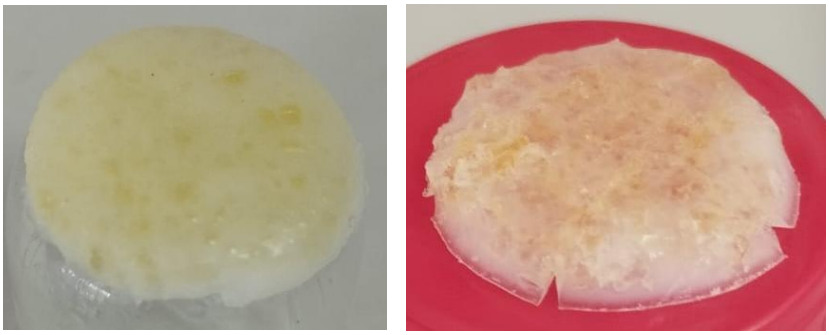


Рисунок 13 – Гидрогель на основе ПЭГФ

Биосовместимость ПЭГМА и ПЭГДА [112], а также присутствие сложноэфирных связей в основной цепи ПЭГФ, обеспечивающих его биоразлагаемость [113], делают полученные материалы перспективными для создания гидрогелей с улучшенными механическими и биологическими свойствами, пригодных для применения в биомедицинских системах и тканевой инженерии.

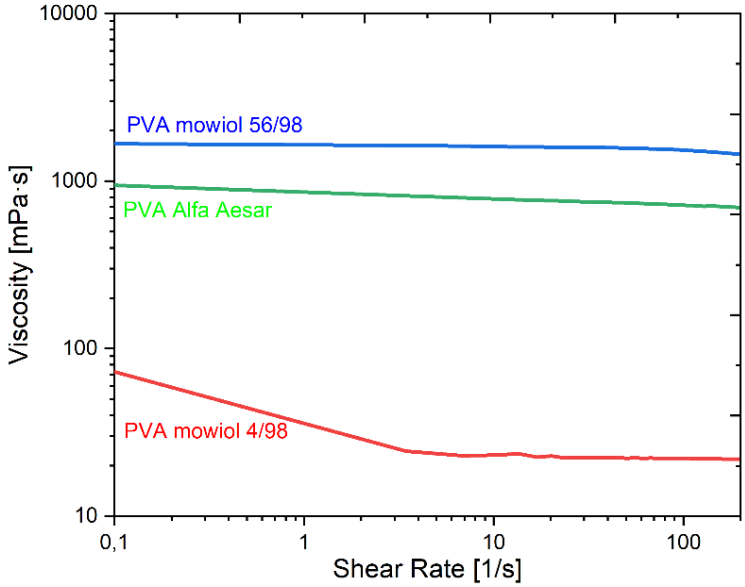
3.3 Синтез гидрогелевых систем на основе поливинилового спирта

В продолжение настоящего исследования проведены систематические работы, направленные на изучение влияния молекулярной массы поливинилового спирта (таблица 1) на процессы формирования сетчатой структуры и на реологические характеристики полученных материалов, включая вязкость, модули упругости и другие параметры деформационного поведения.

Таблица 1 – Характеристики поливинилового спирта

Марка поливинилового спирта	Средняя молекулярная масса г/моль	Степень гидролизации %
Mowiol 4-98	27000	98
Alfa Aesar	41000	98-99
Mowiol 56-98	195000	98

Реологическое поведение водных растворов и композиционных систем на основе поливинилового спирта изучено в широком интервале скоростей сдвига, варьируемых от 0,1 до 100 $с^{-1}$. На рисунке 14 представлена зависимость динамической вязкости от скорости сдвига для образцов ПВС с различной молекулярной массой.



синий – поливиниловый спирт марки mowiol 56/98; зеленый – поливиниловый спирт марки alfa aesar; красный – поливиниловый спирт марки mowiol 4/98

Рисунок 14 – Зависимость вязкости от скорости сдвига для образцов 9%-го водного раствора ПВС различной молекулярной массой

Во всех исследованных системах наблюдается неньютоновское, псевдопластическое (shear-thinning) поведение, выражающееся в снижении вязкости с увеличением скорости сдвига. Данный эффект обусловлен ориентацией и частичным распутыванием полимерных цепей в потоке, а также разрушением межмолекулярных ассоциатов и водородных связей при возрастании деформационной нагрузки.

Абсолютные значения вязкости существенно зависят от молекулярной массы ПВС. Наибольшую вязкость во всём диапазоне скоростей сдвига демонстрируют растворы высокомолекулярного ПВС (MOWIOL 56-98), что связано с увеличенной длиной макромолекулярных цепей, более высокой плотностью зацеплений и усиленными межцепными взаимодействиями. Растворы ПВС средней молекулярной массы (Alfa Aesar) характеризуются промежуточными значениями вязкости, тогда как низкомолекулярный ПВС (MOWIOL 4-98) проявляет наименьшую вязкость и наиболее выраженное снижение при увеличении скорости сдвига.

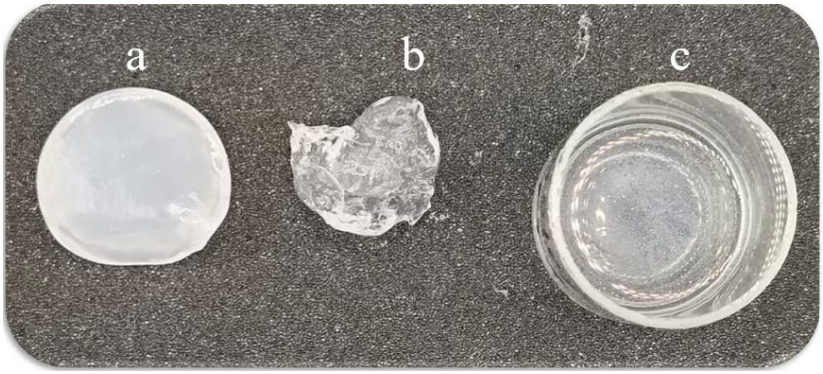
Следует отметить, что для высокомолекулярных образцов характерно более слабое падение вязкости в исследуемом интервале скоростей сдвига, что указывает на устойчивость их пространственной структуры и сохранение значительного числа межцепных взаимодействий даже при интенсивном сдвиге. Напротив, для низкомолекулярного ПВС разрушение структурных ассоциаций происходит уже при сравнительно малых скоростях сдвига, что приводит к резкому снижению вязкости и выходу на квазиплато.

Полученные данные демонстрируют определяющую роль молекулярной массы ПВС в формировании реологических характеристик водных растворов и

композиционных систем. Эти результаты имеют принципиальное значение при выборе состава для экструзионной 3D-печати гидрогелей, а также при проектировании сетчатых гидрогелей с заданными механическими и деформационными свойствами. Контроль молекулярной массы ПВС позволяет управлять вязкостью растворов, устойчивостью сеточной структуры и, как следствие, конечной прочностью и эластичностью гидрогелей.

3.3.1 Синтез односетчатой гидрогелевой структуры на основе поливинилового спирта

Для получения одиночной сетки поливинилового спирта применён метод многократного замораживания-оттаивания. В ходе циклов F-T происходит фазовое разделение воды и полимера, приводящее к сближению макромолекулярных цепей ПВС и их частичной кристаллизации с образованием микрокристаллитов, выполняющих роль физических узлов сшивки. В результате данного процесса формируется пространственно организованная полимерная сетка поливинилового спирта, стабилизированная системой обратимых нековалентных взаимодействий. На рисунке 15 представлены макрофотографии гелей, полученных после сшивки микрокристаллами, демонстрирующие различия их морфологии.

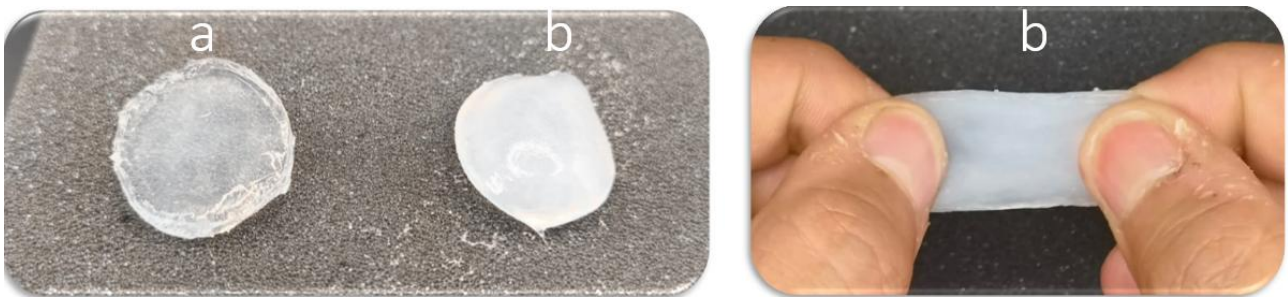


a – ПВС марки mowiol 56/98; b – ПВС марки alfa aesar; c – ПВС марки mowiol 4/98

Рисунок 15 – Макрофотографии гелей ПВС после F-T

Образец (a) с средней молекулярной массой $M_W = 195{,}000$ после обработки сохранил форму и продемонстрировал плотную, эластичную морфологию, типичную для полноценно сформированного физического геля. Образец (b) с $M_W = 41{,}000$ проявил менее выраженные гелеобразующие свойства, характеризуясь рыхлой и частично разрушенной структурой. В случае образца (c) с $M_W = 27{,}000$ после цикла замораживания и размораживания наблюдался вязкий раствор без образования стабильной гелевой сети.

Полученные результаты демонстрируют, что способность поливинилового спирта формировать физически сшитую гелевую сетку при замораживании зависит от длины полимерных цепей. Увеличение молекулярной массы способствует образованию более прочной и устойчивой структуры гидрогеля.



a – после 1-го цикла F-T; b – после 2-го цикла F-T

Рисунок 16 – Макрофотографии геля на основе ПВС Mowiol 56/98

В результате двух последовательных циклов замораживания–оттаивания из 9%-ного водного раствора ПВС был получен физически сшитый гидрогель. Во время каждого цикла происходили частичная кристаллизация и упорядочение полимерных цепей, сопровождающиеся образованием межцепных водородных связей и микрокристаллитов, выполняющих роль физических точек сшивки.

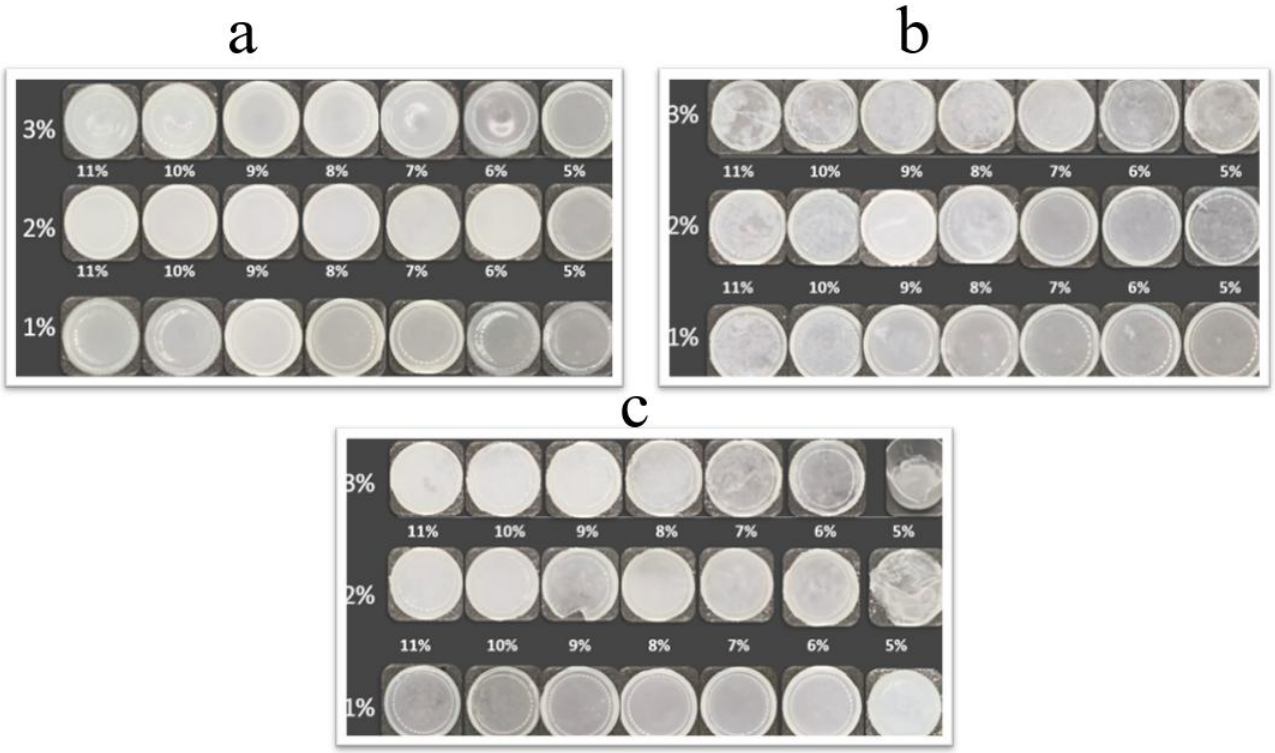
После первого F-T-цикла формировалась неоднородная и сравнительно слабая гелевая структура. Повторное замораживание–оттаивание приводило к дополнительному уплотнению и ориентации полимерной сети. После второго цикла гидрогель приобретал более высокую механическую прочность и эластичность, что обеспечивало возможность значительного растяжения без разрушения структуры (рисунок 16b).

Полученные результаты указывают на формирование более устойчивой структуры за счёт сочетания кристаллических доменов и аморфных участков полимера. Таким образом, двукратная F-T-обработка позволяет получать эластичный и механически стабильный гидрогель ПВС с улучшенными деформационными свойствами.

3.3.2 Исследование влияния молекулярной массы поливинилового спирта на однородность гидрогелей

Для оценки влияния состава двойной сетки на структуру гидрогелей были проанализированы образцы, полученные при разных концентрациях ПВС и ПЭГДА. Основное внимание уделяли внешнему виду гидрогелей и степени их однородности, поскольку эти параметры позволяют оценить совместимость компонентов и особенности формирования полимерной структуры. Также было рассмотрено влияние молекулярной массы ПВС на морфологию и прозрачность полученных образцов.

На рисунке 17 представлены макрофотографии гидрогелей с двойной полимерной сеткой, полученных при изменении концентрации ПВС от 1 до 3% и ПЭГДА от 5 до 11% при постоянном содержании ПЭГМА (11%). Внешний вид образцов различается по степени однородности, что связано с влиянием концентраций ПВС и ПЭГДА на структуру гидрогеля.



a – ПВС марки mowiol 56/98; b – ПВС марки alfa aesar; c – ПВС марки mowiol 4/98

Рисунок 17 – Макрофотографии гелей при варьировании концентраций ПВС и ПЭГДА в составе двойных сеток ПВС-ПЭГМА-ПЭГДА

Для оценки влияния состава и молекулярной массы ПВС на формирование структуры гидрогелей полученные результаты были обобщены в виде фазовой диаграммы гомогенности (рисунок 18). Диаграмма была построена на основе визуальной оценки и структурных различий образцов и позволила выделить области формирования однородных гидрогелей, а также области фазового разделения компонентов. Полученные данные использовали для подбора состава двойной сетки и выбора условий синтеза, обеспечивающих стабильную и равномерную структуру гидрогеля.

Анализ фазовой диаграммы показал, что уменьшение молекулярной массы ПВС способствует повышению однородности гидрогелей. Образцы на основе низкомолекулярного ПВС характеризовались более равномерной структурой и высокой прозрачностью, что может указывать на лучшую совместимость ПВС с акрилатной матрицей ПЭГМА–ПЭГДА.

Вероятно, это связано с тем, что короткие цепи ПВС легче распределяются в реакционной смеси и в меньшей степени склонны к образованию локальных областей с повышенной концентрацией полимера. В результате при фотополимеризации формируется более однородная сетчатая структура без выраженного фазового разделения. Для высокомолекулярного ПВС, напротив, наблюдалась тенденция к появлению неоднородностей и снижению прозрачности гидрогелей, что может быть связано с ограниченной подвижностью длинных макромолекулярных цепей и их частичной агрегацией в системе.

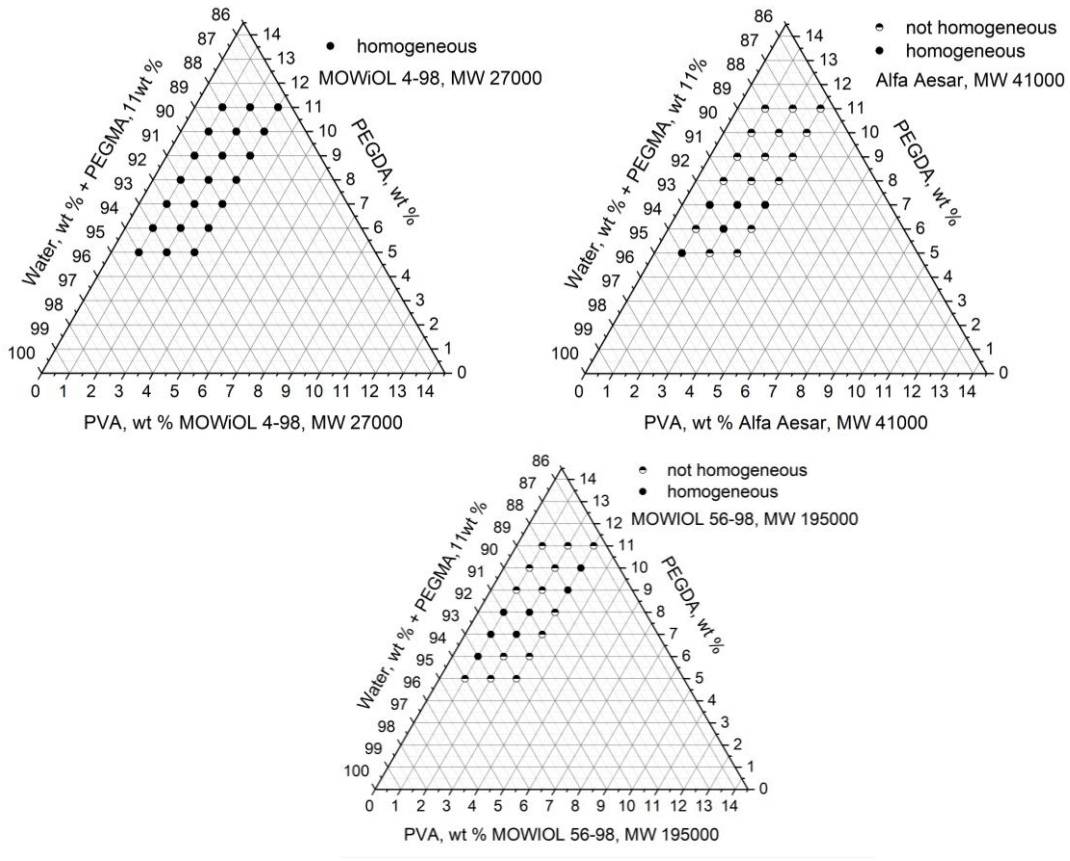


Рисунок 18 – Фазовые диаграммы однородности гидрогелей

Использование ПВС с высокой молекулярной массой сопровождалось фазовым разделением, помутнением и появлением структурной неоднородности. Вероятно, это связано с усилением межмолекулярных взаимодействий и склонностью длинных цепей ПВС к агрегации, что затрудняет их равномерное распределение в реакционной среде и снижает подвижность компонентов акрилатной фазы. Уменьшение молекулярной массы ПВС, напротив, способствовало формированию более однородной и стабильной системы, что приводило к получению прозрачных гидрогелей с равномерной структурой.

3.4 Синтез гидрогелей с двойной сеткой методом фотополимеризации и freeze-thaw

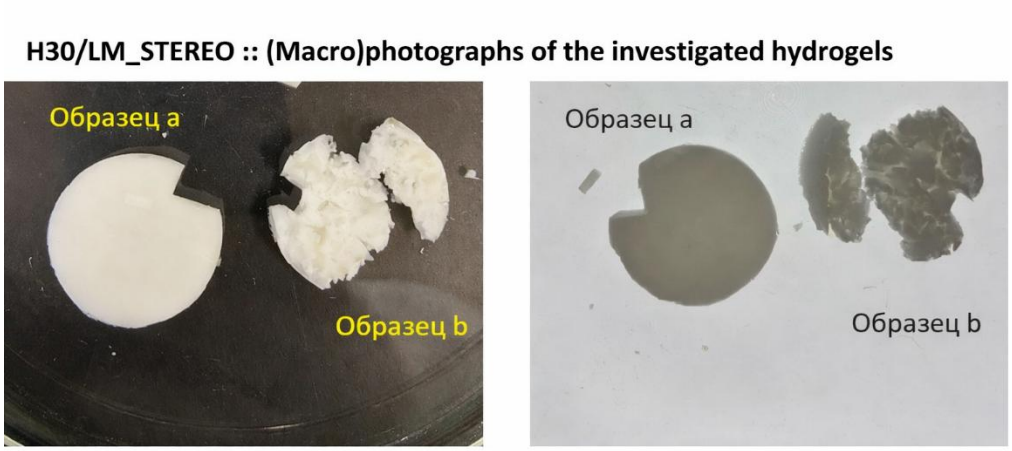
Двойные гидрогелевые сетки ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА получали в два этапа. На первом этапе готовили реакционную смесь, содержащую ПВС, ПЭГФ, ПЭГДА и фотоинициатор TPO-Li. Затем смесь подвергали фотополимеризации при длине волны 365 нм в течение 5 мин, в результате чего формировалась сетка ПЭГФ–ПЭГДА с распределёнными в ней макромолекулами ПВС.

На втором этапе полученный композит подвергали многократным циклам замораживания–оттаивания (F-T) с последующим набуханием в растворе таниновой кислоты.

Этот этап обеспечивает образование поперечных сшивок между макромолекулами ПВС и способствует формированию самостоятельной сетчатой структуры, интегрированной в первичную сетку ПЭГФ-ПЭГДА.

Следует отметить, что в качестве альтернативы ПЭГФ также используется полиэтиленгликоль метакрилат. Замена ПЭГФ на ПЭГМА обусловлена более высокой реакционной способностью метакрилатных групп в условиях фотополимеризации, что способствует формированию более однородной и контролируемой ковалентной сетки. Кроме того, ПЭГФ и ПЭГМА относятся к классу реакционноспособных производных ПЭГ, содержащих ненасыщенные двойные связи, способные участвовать в радикальной фотополимеризации. Это обеспечивает возможность формирования ковалентно сшитых трёхмерных сеток при использовании фотоинициаторов и УФ-облучения. В обоих случаях реализуется механизм свободнорадикальной полимеризации, что делает их технологически совместимыми с методами фотосшивки и позволяет регулировать плотность сетки за счёт концентрации мономера и условий инициирования.

На рисунке 19 представлены гидрогели с двойной сеткой, полученные с использованием ПЭГФ, а также в качестве альтернативы использовался полиэтиленгликоль метакрилат.



образец a – гидрогель с двойной сеткой на основе ПЭГМА-ПЭГДА; образец b – гидрогель с двойной сеткой на основе ПЭГФ-ПЭГДА

Рисунок 19 – Макрофотографии гидрогелей двойной сетчатой структуры при равномерном освещении

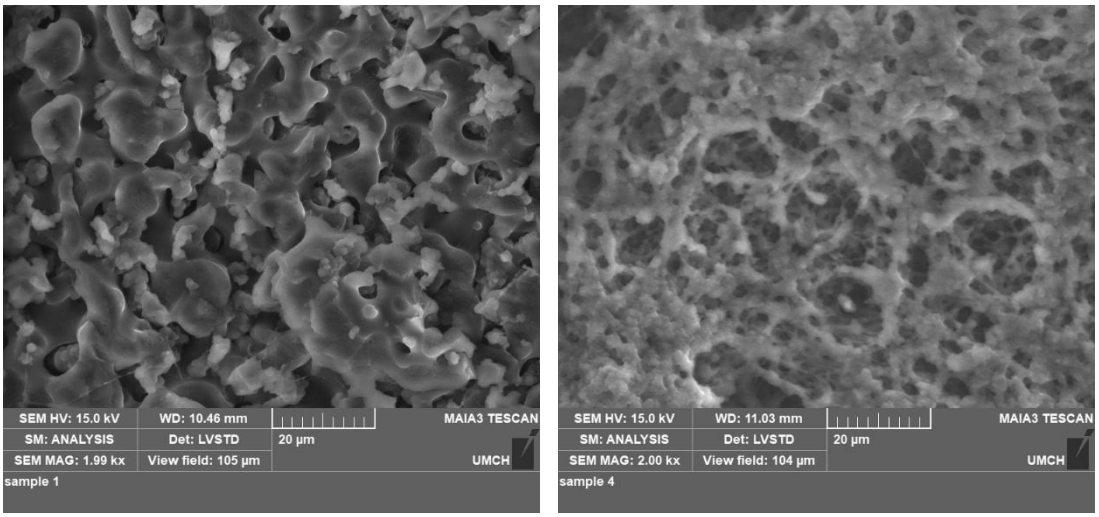
На представленных макрофотографиях показаны исследуемые образцы гидрогелей двойной сетчатой структуры, полученные комбинированным методом фотополимеризации и циклов замораживания–оттаивания (F-T).

Образец a – гидрогель на основе ПЭГМА–ПЭГДА и ПВС. Материал демонстрирует относительно однородную, гладкую и компактную морфологию в виде ровной поверхностью и четко выраженными границами. Структура выглядит монолитной, без выраженной фрагментации, что косвенно свидетельствует о формировании плотной фотосшитой сети на основе

поли(этиленгликоль)метакрилата и поли(этиленгликоль)диакрилата, дополнительно упрочнённой физическими кристаллитами ПВС, сформированными в процессе F-T обработки. Наблюдаемая целостность указывает на высокую степень сшивки и эффективное межсетевое взаимодействие.

Образец b - гидрогель на основе ПЭГФ–ПЭГДА и ПВС. В отличие от образца a, данный гидрогель демонстрирует более выраженную неоднородность, склонность к фрагментации и хрупкость. Макроскопически материал выглядит менее компактным, с шероховатой и рыхлой текстурой, что связано с особенностями химической структуры ПЭГФ и отличиями в плотности химической и физической сеток. Наблюдаемая морфология свидетельствует о возможной меньшей когезионной прочности или иной организации межмолекулярных взаимодействий в системе.

По данным КРИО-СЭМ (рисунок 20) выявлены существенные различия в микроструктурной организации двойных гидрогелей.



образец a – гидрогель с ПЭГМА в его составе; образец b – гидрогель с ПЭГФ в его составе

Рисунок 20 – Крио-СЭМ фотографии гидрогелей

Образец a (ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА) характеризуется относительно плотной и менее выраженно пористой морфологией. Структура представлена взаимосвязанной матрицей с неровными, сглаженными стенками и локальными микропорами преимущественно закрытого или полуоткрытого типа. Поры распределены неоднородно и имеют сравнительно меньшие размеры, при этом наблюдается компактная фаза с ограниченным количеством крупных пустот. Такая морфология указывает на формирование более плотной химически сшитой сети на основе полиэтиленгликоль метакрилата, способствующей снижению среднего диаметра пор и увеличению степени пространственной однородности.

Образец b (ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА) демонстрирует выраженную губчатую, высокопористую структуру с хорошо развитой системой взаимосвязанных макро- и мезопор. Поры имеют преимущественно открытый характер, более

крупные размеры и более равномерное распределение по объёму. Межпоровые перегородки выглядят тоньше и менее массивными по сравнению с образцом a. Подобная архитектура может быть обусловлена особенностями полимеризации полиэтиленгликоль фумарата, приводящими к формированию менее плотной ковалентной сети и, как следствие, к увеличению свободного объёма и степени фазового разделения в процессе криоструктурирования.

Таким образом, совокупность макроскопических и КРИО-СЭМ данных свидетельствует о том, что замена ПЭГФ на ПЭГМА в составе первой ковалентной сети является обоснованным и эффективным решением. Использование ПЭГМА способствует формированию более плотной, однородной и структурно целостной двойной сетки ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА, что проявляется в сниженной фрагментации, более компактной микроморфологии и повышенной пространственной стабильности материала. Такая архитектура потенциально обеспечивает улучшенные механические характеристики, более контролируемую пористость и стабильность структуры по сравнению с системой на основе ПЭГФ. Следовательно, замена ПЭГФ на ПЭГМА является перспективным подходом для получения более прочных и морфологически стабильных двойных гидрогелей.

Проведено визуальное сравнение замороженных и последовательно размороженных гидрогелей ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА с гидрогелями, содержащими однослойную фотосшитую сетку ПЭГМА-ПЭГДА. Гидрогель с однослойной сеткой демонстрирует макроскопическую однородность и прозрачность (рисунок 21a). В отличие от него, двухкомпонентный гидрогель с ПВС, подвергнутый процессу F-T, проявляет непрозрачность и выраженную матовость (рисунок 21b), что свидетельствует о формировании микронеоднородных структур.



образец a – одиночная сетка ПЭГМА-ПЭГДА; образец b – двойная сетка ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА после цикла F-T

Рисунок 21 – Макрофотографии гидрогелей

Наблюдаемая неоднородность гидрогеля может быть связана с двумя основными причинами. Первая обусловлена микрофазовым разделением компонентов взаимопроникающей полимерной сети. Это подтверждается данными световой микроскопии системы ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА (рисунок 22a), на которых видны неоднородные области микронного масштаба, соответствующие микрофазам. Для более детального анализа микроструктуры

применялась крио-СЭМ (рисунок 22b), которая выявила шероховатую, частично непрерывную структуру с выраженным микрофазовым разделением. Средний размер микронеоднородностей, определенный по гистограмме распределения (вставка на рисунке 22b), составляет примерно 5 мкм.

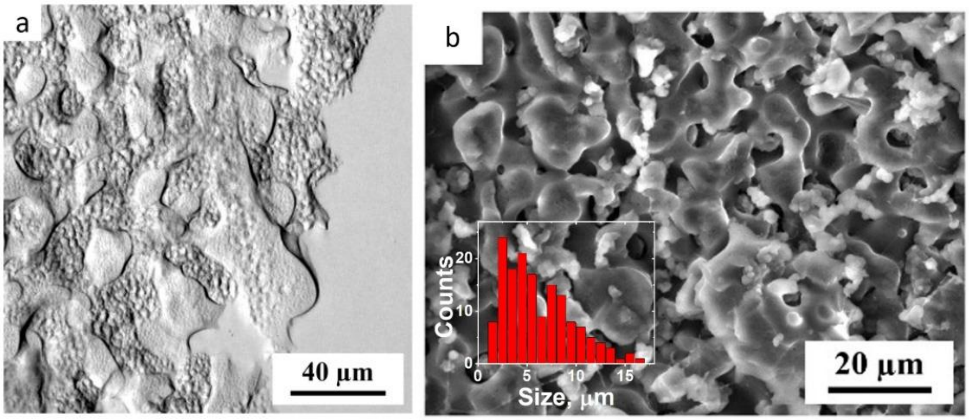


Рисунок 22 – Крио-СЭМ микрофотографии гидрогелей

Аналогичная структура с микрофазовым разделением отмечалась в нескольких системах водорастворимых полимеров [114]; однако в литературе отсутствуют сведения о подобных морфологиях в гидрогелях, содержащих замороженную и последовательно оттаявшую сетку ПВС.

Следует отметить, что гидрогели с более плотной сшитой сеткой ПЭГМА-ПЭГДА (например, с повышенным содержанием сшивающего агента ПЭГДА) становятся непрозрачными уже до проведения замораживания-оттаивания (рисунок 23). Это свидетельствует о том, что микрофазовое разделение начинается до включения ПВС в сетку. Непрозрачность гидрогелей усиливается с ростом концентрации ПЭГДА, что указывает на более выраженную тенденцию к микрофазовому разделению плотносшитой сетки ПЭГМА-ПЭГДА и сетки ПВС.

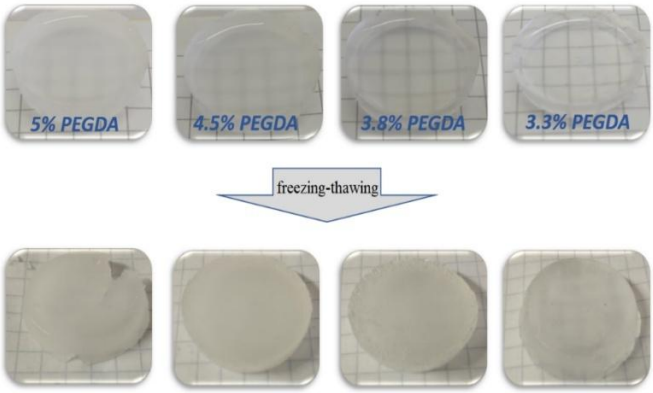
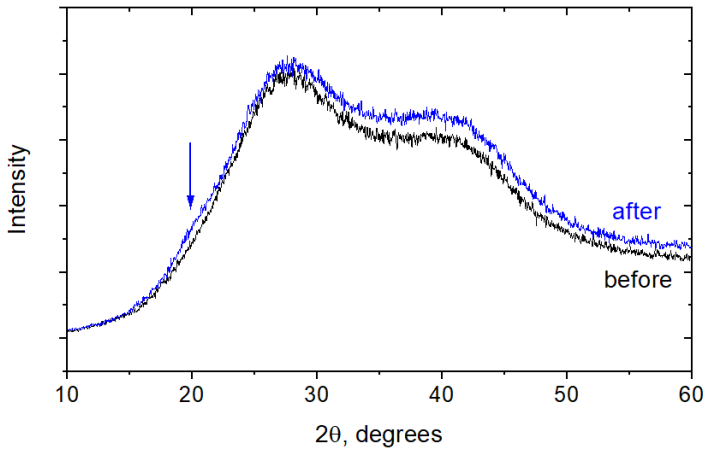


Рисунок 23 – Макрофотографии гидрогелей ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА, содержащих различную концентрацию ПЭГДА, до и после F-T

Вероятной причиной данного микрофазового разделения является следующее. При комнатной температуре вода близка к θ-растворителю для ПВС,

что делает взаимодействия макромолекул ПВС между собой столь же термодинамически выгодными, как и с растворителем. Сетка ПЭГМА-ПЭГДА ограничивает конформационную энтропию цепей ПВС за счет взаимного переплетения полимерных сетей; эти топологические ограничения становятся более значимыми при увеличении плотности сшивки ПЭГМА-ПЭГДА. До замораживания-оттаивания макромолекулы ПВС сохраняют достаточную подвижность благодаря низкой молекулярной массе, поэтому потери конформационной энтропии вследствие зацеплений играют существенную роль. В результате ПВС термодинамически выгодно формировать собственную микрофазу. Замораживание и последующее оттаивание лишь «фиксируют» макромолекулы ПВС, снижая их подвижность, однако это происходит уже в ранее сформированной микрофазно разделенной структуре.

Второй тип микронеоднородностей в гидрогелях ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА представлен микрокристаллитами, формирующимися из макромолекул ПВС в результате циклов замораживания-оттаивания. Их образование подтверждается данными рентгеновской дифракции (рисунок 24), где наблюдается увеличение интенсивности в диапазоне 18-23° после замораживания-оттаивания, что соответствует кристаллической упаковке ПВС [115].



синий – спектр гидрогеля после заморозки; черный – спектр гидрогеля до заморозки

Рисунок 24 – Рентгенодифракционные спектры гидрогеля

Формирование дополнительных поперечных связей между макромолекулами ПВС объясняет зарегистрированное увеличение модуля упругости G_0. Такое объяснение является правдоподобным, учитывая, что в отсутствие сетки ПЭГМА-ПЭГДА, ПВС самостоятельно образует микрокристаллиты при замораживании-оттаивании, приводя к образованию непрозрачной структуры [116]. В рассматриваемой системе присутствие химически сшитой сетки ПЭГМА-ПЭГДА не препятствует кристаллизации ПВС; напротив, микрофазовое разделение способствует этому процессу, увеличивая количество контактов между макромолекулами ПВС.

Однако, когда концентрация ПВС достаточно высока (20%), циклы замораживания-оттаивания приводят к образованию гидрогеля (рисунок 25).



Рисунок 25 – Замороженный и размороженный 20% водный раствор ПВС

Таким образом, ПЭГМА-ПЭГДА способствует кристаллизации ПВС, так что ПВС концентрируется в своих микрофазно-разделенных доменах. Увеличение локальной концентрации ПВС в этих доменах приводит к увеличению числа контактов ПВС-ПВС, способствуя образованию микрокристаллитов.

Как показано далее на основании комплексного анализа реологических (рисунок 26) и структурных характеристик, методом фотополимеризации образовывалась химически сшитая сетка ПЭГМА-ПЭГДА, дополняемая сеткой ПВС, стабилизированной микрокристаллитами и танином.

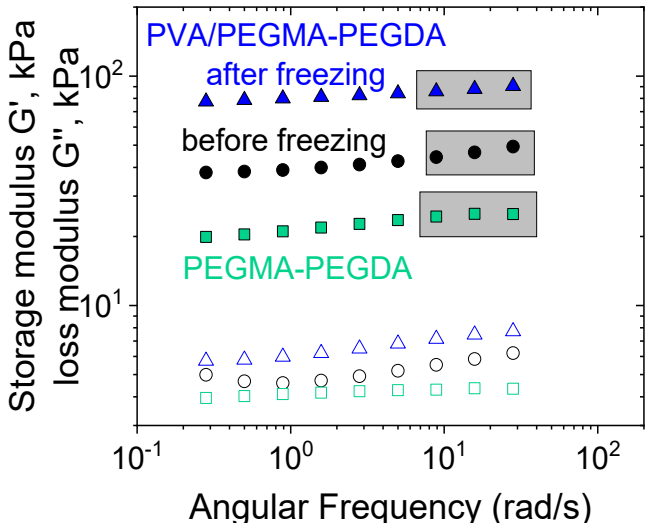


Рисунок 26 – Частотные зависимости модуля упругости G′(заполненные символы) и модуля потерь G′′(пустые символы) для гидрогелей

На рисунке 26 представлены частотные зависимости модулей накопления $G'(\omega)$ и потерь $G''(\omega)$ для гидрогелей ПЭГМА-ПЭГДА (11/11 мас.%) с добавлением и без добавления 3 мас.% ПВС. В обоих случаях наблюдается, что $G'(\omega) > G''(\omega)$ во всем диапазоне исследованных частот приложенного напряжения ω, при этом кривые $G'(\omega)$демонстрируют выраженное плато. Это

подтверждает формирование фотополимеризованной сетки ПЭГМА-ПЭГДА как в отсутствие, так и в присутствии ПВС.

Модуль упругости сдвига G_0(значение плато G') для двухкомпонентной системы превышает аналогичный показатель однокомпонентного гидрогеля ПЭГМА-ПЭГДА, что объясняется переплетением макромолекул ПВС и ПЭГМА и формированием полувзаимопроникающей структуры в гидрогеле ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА [117]. После проведения цикла замораживания-оттаивания гелеобразное поведение ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА сохраняется (рисунок 26): $G'(\omega) > G''(\omega)$, а плато $G'(\omega)$ сохраняется даже при высоких частотах. Более того, модуль упругости G_0для замороженного и последовательно оттаявшего гидрогеля примерно в два раза превышает значение до замораживания. Увеличение G_0явно указывает на структурные изменения гидрогеля в результате замораживания-оттаивания, которые будут детально рассмотрены в последующих разделах.

Таким образом, гидрогели с взаимопроникающей сетчатой структурой ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА характеризуются морфологией с выраженным микрофазовым разделением. Улучшение механических свойств этих систем по сравнению с однородными сетками ПЭГМА-ПЭГДА обусловлено сочетанием нескольких факторов: дополнительными топологическими переплетениями макромолекул ПВС с цепями ПЭГМА, а также формированием дополнительных поперечных связей за счет микрокристаллитов ПВС, возникающих в процессе замораживания-оттаивания.

3.4.1 Исследование влияния УФ-излучения на фотополимеризацию гидрогелей

Для изучения влияния времени фотополимеризации на свойства гидрогелей были проведены реологические исследования образцов ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА. Анализ частотных зависимостей модулей упругости и потерь позволяет оценить формирование полимерной сетки и изменение соотношения между упругими и вязкими свойствами материала при увеличении длительности УФ-облучения.

На рисунке 27 представлены кривые частотной зависимости модуля упругости G' и модуля потерь G'' в диапазоне частот от 0,1 до 100 рад/с. Во всех образцах G' превышает G'' на всем диапазоне частот, что свидетельствует о преимущественно упругом характере материала даже после короткого времени УФ-облучения.

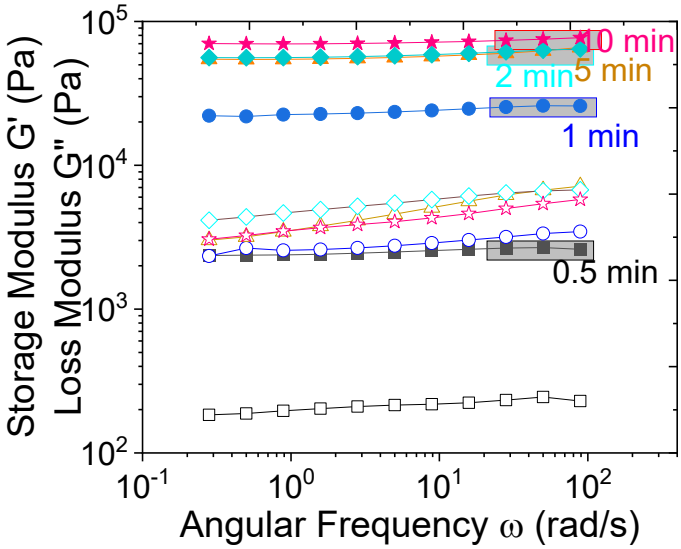


Рисунок 27 – Частотные зависимости модуля упругости G' (заполненные символы) и модуля потерь G" (пустые символы) фотосшитых гидрогелей ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА после различной длительности УФ-облучения

Кривые $G'(\omega)$ демонстрируют плато на низких частотах, что указывает на формирование гидрогеля с поперечно сшитой полимерной сетью. Высота плато G' соответствует модулю упругости гидрогеля G_0. На рисунке 28 показана зависимость модуля упругости G_0 от времени УФ-облучения, что позволяет оценить кинетику формирования сетки и оптимальные условия фотосшивания.

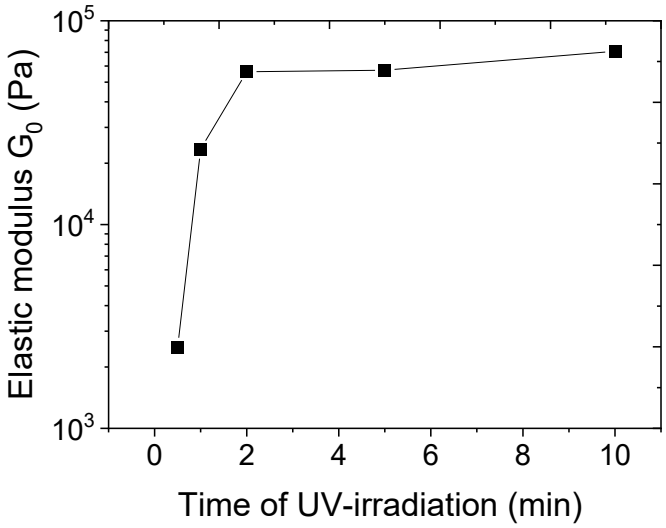


Рисунок 28 – Модуль упругости G_0 фотосшитых гидрогелей ПЭГМА-ПЭГДА/ПВС в зависимости от времени УФ-облучения

С увеличением времени УФ-облучения наблюдается закономерный рост значений модуля упругости G' во всём исследованном диапазоне частот. Наименьшие значения G' наблюдались для образца, облучённого в течение 0,5 мин, что связано с неполным фотосшиванием и формированием менее плотной полимерной сети. При увеличении времени облучения до 1 и 2 мин модуль

G' возрастал, указывая на повышение плотности поперечных связей и степени превращения метакрилатных групп ПЭГМА–ПЭГДА.

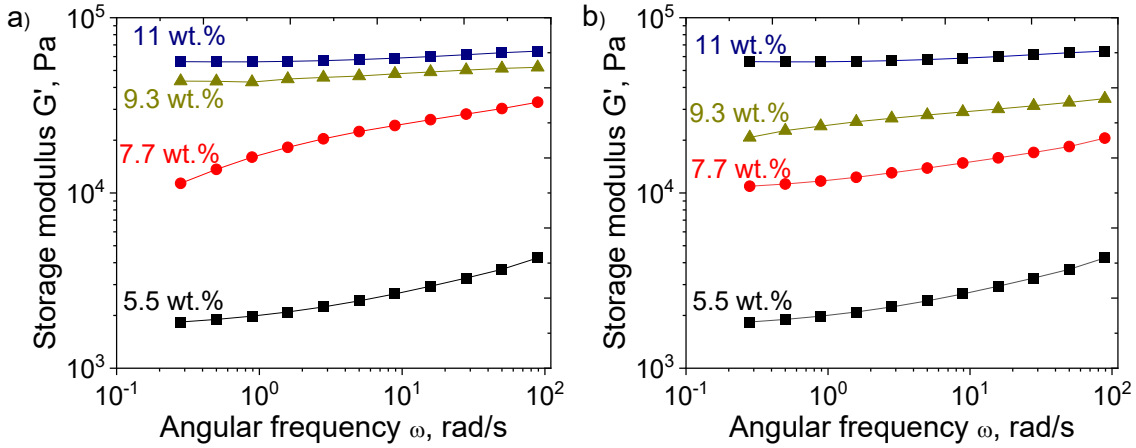
Максимальные значения G' были получены при времени УФ-облучения 5 мин. В этом случае модуль упругости выходил на плато и практически не зависел от частоты, что характерно для сформированной трёхмерной сетки. Одновременно увеличивался модуль потерь G'', однако его значения оставались ниже G', что указывает на преобладание упругих свойств системы.

Анализ зависимости G_0 от времени УФ-облучения (рисунок 28) показал, что наиболее интенсивный рост модуля наблюдается в первые 2–3 мин фотополимеризации. При дальнейшем увеличении времени облучения скорость роста G_0 снижалась, вероятно, вследствие уменьшения подвижности макромолекул и возникновения диффузионных ограничений при высокой степени сшивки.

Увеличение продолжительности облучения сопровождалось повышением плотности полимерной сетки и механической прочности гидрогеля. Однако после 3–5 мин изменения модуля становились менее выраженными, что указывает на приближение системы к насыщению и позволяет рассматривать данный интервал как оптимальный режим фотосшивания.

3.4.2 Исследование влияния концентраций ПЭГМА и ПЭГДА на физико-механические свойства гелей

Для оценки влияния состава на эластические свойства гидрогелей ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА после циклов замораживания–оттаивания были исследованы зависимости $G'(\omega)$ при различном содержании ПЭГМА и ПЭГДА и фиксированной концентрации ПВС (3 мас.%). Увеличение концентрации ПЭГМА и ПЭГДА сопровождалось появлением более выраженного плато на кривых $G'(\omega)$ (рисунок 29), что указывает на формирование более плотной полимерной сетки [118].



a – при различном содержании ПЭГМА (11 мас.% ПЭГДА); b – при различном содержании ПЭГДА (11 мас.% ПЭГМА)

Рисунок 29 – Частотные зависимости модуля упругости G' последовательно для замороженных и размороженных гидрогелей, содержащих 3 мас.% ПВС

При фиксированном содержании ПЭГМА модуль упругости G_0 гидрогелей ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА увеличивается с ростом концентрации ПЭГДА (рисунок 29a), что объясняется ролью ПЭГДА в качестве сшивающего агента в сетке ПЭГМА-ПЭГДА и формированием более плотной и прочной полимерной структуры. Данный эффект сохраняется в присутствии ПВС, стабилизированного микрокристаллитами, поскольку первичная сеть ПЭГМА-ПЭГДА остается интегральной и обеспечивает повышенную эластичность взаимопроникающей сетки.

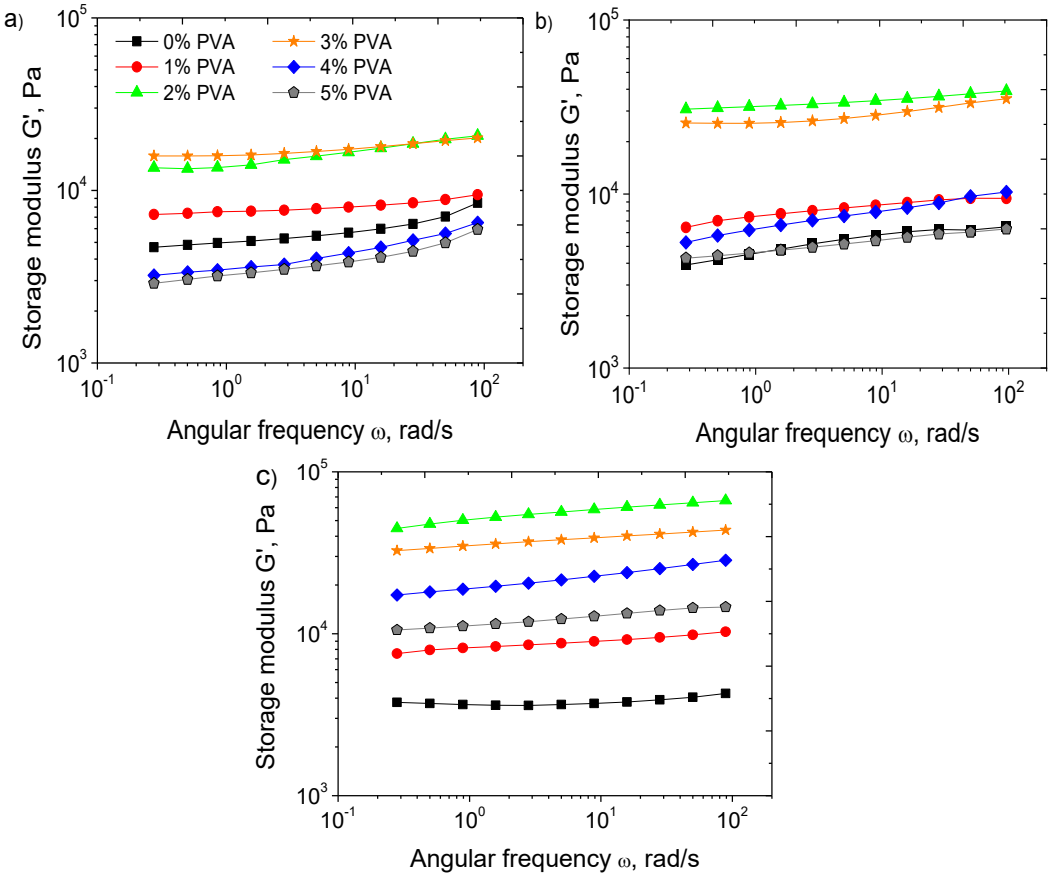
В противоположной ситуации при фиксированном содержании ПЭГДА наблюдается небольшое снижение G_0 с увеличением концентрации ПЭГМА (рисунок 29b). Это связано с тем, что ПЭГМА выступает в роли мономера, образовающего субцепи сети ПЭГМА-ПЭГДА: увеличение его концентрации удлиняет субцепи, но не увеличивает плотность сшивок, что ранее было отмечено для гидрогелей ПЭГМА-ПЭГДА без ПВС [119].

Таким образом, концентрация основного сшивающего агента ПЭГДА оказывает наибольшее влияние на эластичность взаимопроникающих гидрогелей и позволяет регулировать модуль упругости при фиксированной концентрации ПВС. Дополнительная настройка механических свойств может быть достигнута путем изменения содержания ПВС, что будет рассмотрено при дальнейшем обсуждении.

3.4.3 Исследование влияния концентрации поливинилового спирта и добавления таниновой кислоты на физико-механические свойства гидрогелей

Для выявления особых факторов, оказывающих наибольшее влияние на структуру гидрогеля, были исследованы зависимости $G'(\omega)$ для образцов гидрогелей с различным содержанием ПВС в составе. Поскольку содержание ПВС может существенно влиять на формирование пространственной сетки гидрогеля, был проведен анализ изменения модуля упругости при различной концентрации полимера в системе. Особое внимание уделено зависимости $G'(\omega)$, позволяющей оценить жесткость и степень структурированности полученных гидрогелей.

На рисунке 30 представлено, как увеличение концентрации ПВС от 0 до 5 мас.% приводит к немонотонному изменению модуля упругости G_0, который достигает максимального значения при 2 мас.% ПВС. Этот эффект объясняется следующим образом: при увеличении концентрации ПВС растет число топологических переплетений во взаимопроникающей сетке, что способствует формированию более плотной сети и повышению G_0. При концентрациях ПВС выше 2 мас.% возникает микрофазно-разделенная структура, увеличивающая число контактов ПВС-ПВС и ПЭГМА-ПЭГМА, что приводит к снижению модуля упругости.



a – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/ПВС; b – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС; c – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС/ТК

Рисунок 30 – Частотные зависимости модуля упругости $G'(\omega)$ для гидрогелей с различной концентрацией ПВС

Следует отметить, что гидрогель ПЭГДА11/f-ПВС3 без ПЭГМА на рисунке 31 демонстрирует однородную фазовую структуру, что, вероятно, связано с несовместимостью ПЭГМА и ПВС. Подобное немонотонное поведение G_0 с ростом содержания ПВС наблюдалось и в других системах взаимопроникающих гидрогелей.

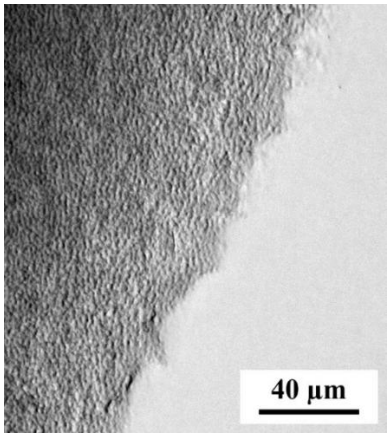
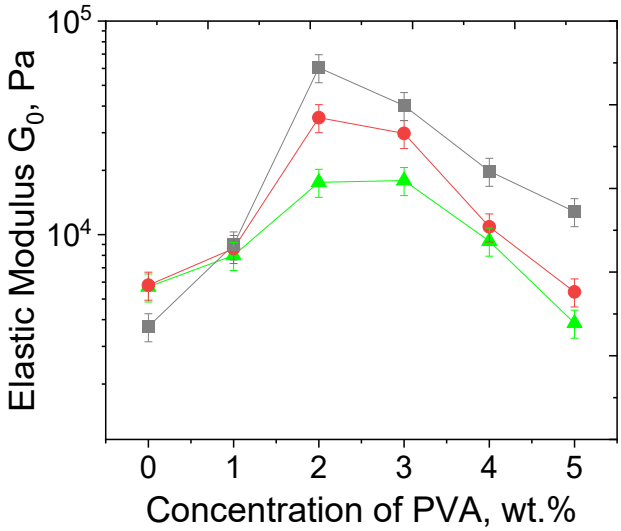


Рисунок 31 – Крио-СЭМ микрофотография гидрогеля

Для гидрогелей ПЭГМА-ПЭГДА/f-ПВС аналогичное немонотонное поведение G_0 сохраняется (рисунок 30b), при этом абсолютные значения модуля упругости замороженных и размороженных образцов превышают показатели исходных гидрогелей практически при всех концентрациях ПВС. Это подтверждает важный вклад микрокристаллических поперечных связей ПВС в эластичность гидрогелей.

Относительное увеличение модуля упругости G_0, обусловленное двойным сшиванием, становится более выраженным при содержании ПВС выше 2 мас.%, поскольку в этих условиях формируется более плотная ПВС-сеть в гидрогелях с микрофазово-разделенными структурами. Следует отметить, что концентрация ПВС, соответствующая максимальному значению G_0в гидрогелях с двойным сшиванием, остается неизменной по сравнению с исходными гидрогелями до замораживания-оттаивания и добавления ТК (рисунок 32). Это свидетельствует о том, что микрофазовое разделение ПВС в гидрогелях ПЭГМА-ПЭГДА/f-ПВС/ТК определяется преимущественно концентрациями ПЭГДА и ПЭГМА и не зависит от образования микрокристаллитов или водородных связей с ТК. Такой результат закономерен, учитывая, что микрофазово-разделенная структура формируется уже на этапе образования сетки ПЭГМА-ПЭГДА в присутствии ПВС, а последующее сшивание ПВС микрокристаллитами и ТК происходит в уже сформированной микрофазно-разделенной сети.



треугольник – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/ПВС; круг – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС; квадрат – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС/ТК

Рисунок 32 – Зависимости модуля упругости G_0 от концентрации ПВС

Погружение гидрогелей ПЭГМА-ПЭГДА/f-ПВС в 1 мас.% водный раствор таниновой кислоты дополнительно увеличивает G_0 при всех концентрациях ПВС (рисунок 30c). Это объясняется образованием дополнительных поперечных связей за счет водородных взаимодействий между гидроксильными группами ПВС и фенольными группами ТК [120].

УФ-видимый спектр гидрогеля ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС/ТК разрезанного на мелкие фрагменты и диспергированного в воде, (рисунок 33) показывает пик при 271 нм, характерный для ТК [121], что подтверждает проникновение ТК в гидрогель.

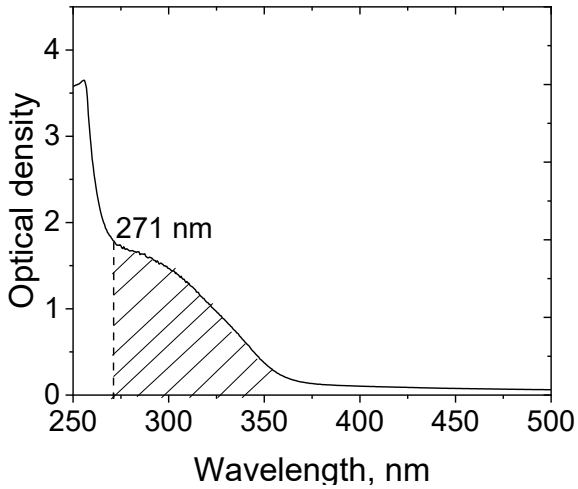


Рисунок 33 – УФ-видимый спектр гидрогеля

На основании УФ-видимых спектров водных растворов ТК различной концентрации (рисунок 34) полуколичественно оценено содержание ТК в гидрогеле, которое составляет примерно 0,9 мас.%.

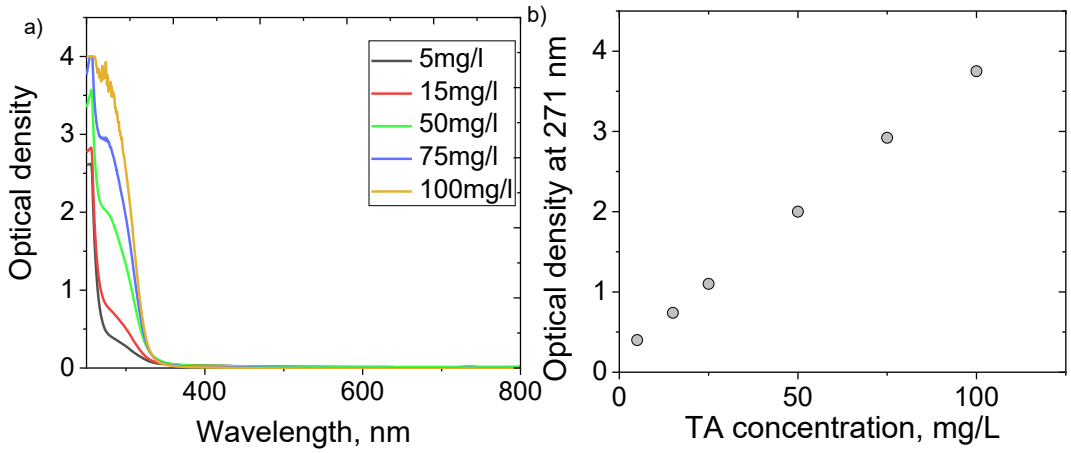
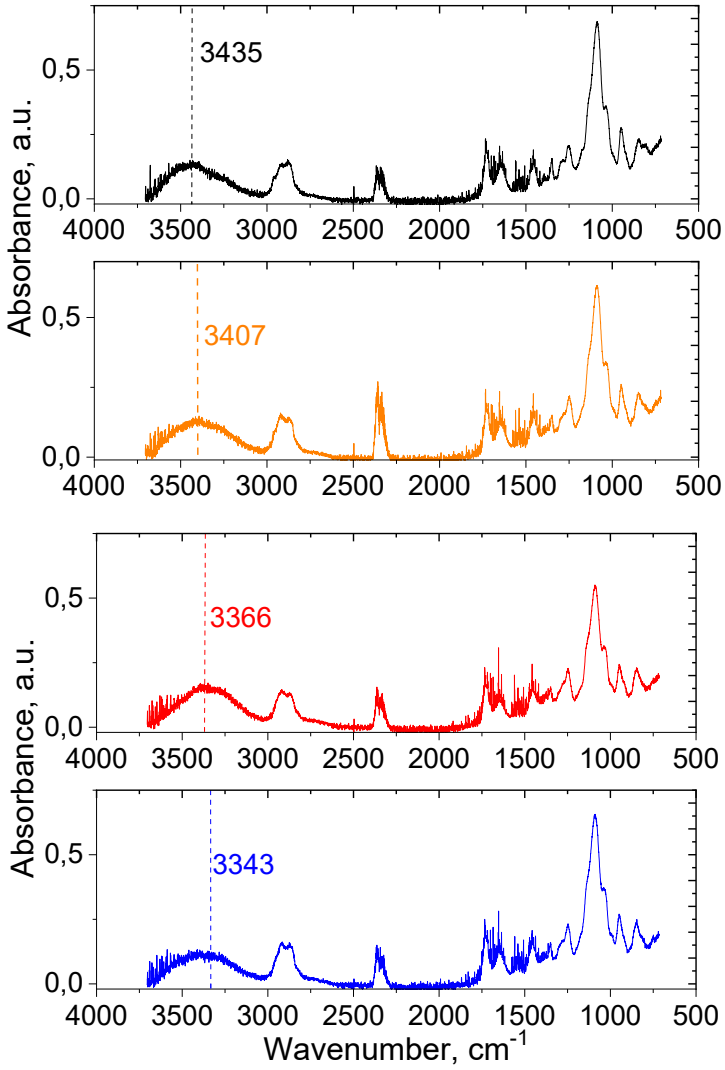


Рисунок 34 – УФ-видимые спектры водных растворов ТК различной концентрации

Концентрацию ТК, абсорбированной в гидрогелях, можно оценить следующим образом. Для гидрогеля ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС2/ТК, разрезанного на мелкие фрагменты и диспергированного ультразвуком в воде с концентрацией 0,5 мас.%, оптическая плотность при 271 нм составляет 1,8. Согласно калибровочной кривой (рисунок 34b), это соответствует концентрации ТК в дисперсии 45 мг/л. Таким образом, концентрация ТК в исходном гидрогеле составляет примерно 5 мг/л. Это указывает на то, что содержание ТК в геле близко к концентрации ТК во внешнем растворе, в который он был погружен (1 мас.%).

Для получения прямых доказательств образования водородных связей зарегистрированы ИК-спектры гидрогелей ПЭГМА11/ПЭГДА5, ПЭГМА11/ПЭГДА5/ПВС3, ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3 и ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3/ТК (рисунок 35).



черный – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5; оранжевый – гидрогель ПЭГФ11/ПЭГДА5/ПВС3; красный – ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3; синий – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3/ТК

Рисунок 35 – ИК-спектры НПВО гидрогелей

В спектрах отчетливо наблюдается характерный сигнал -ОН-групп в диапазоне 3000-3700 $см^{-1}$. Добавление 3 мас.% ПВС к гидрогелю ПЭГМА11/ПЭГДА5 сопровождается смещением максимума пика с 3435 до 3407 $см^{-1}$. Последующее сшивание ПЭГМА11/ПЭГДА5/ПВС3 микрокристаллитами и ТК приводит к последовательному сдвигу максимума до 3366 и 3343 $см^{-1}$, соответственно. В литературе аналогичный сдвиг интерпретируется как снижение силовых констант химических связей под влиянием внутри- или межмолекулярных водородных взаимодействий [122]. Эти результаты подтверждают образование двойной сшитой сетки ПВС, стабилизированной как

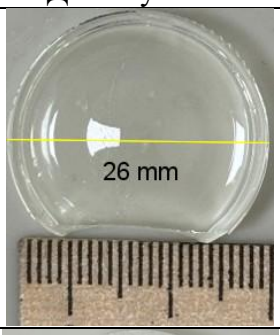
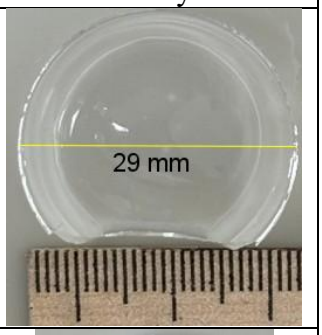
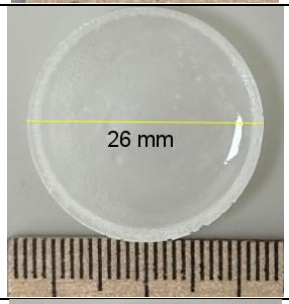
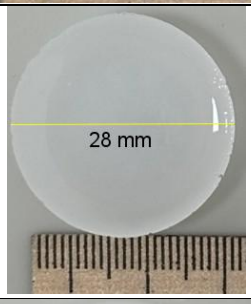
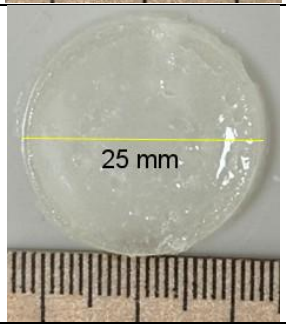
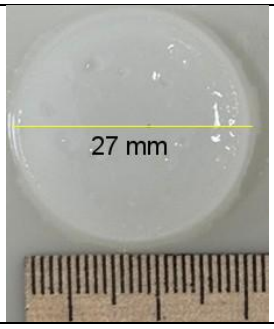
микрокристаллитами, так и ТК, внутри взаимопроникающей сети ПЭГМА11/ПЭГДА5/ПВС3.

3.5 Исследование набухания гидрогелей

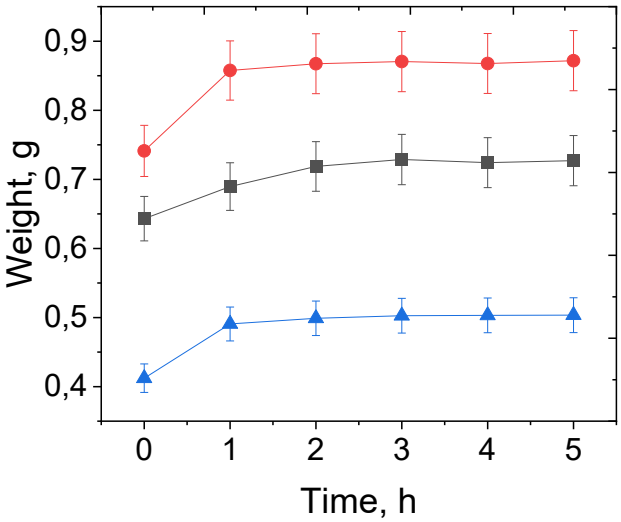
Для оценки перспективности использования разработанных гидрогелей в биомедицинских материалах было выполнено подробное и систематическое исследование процесса набухания разработанных гидрогелей в физиологическом растворе. Проведённые эксперименты позволили оценить скорость набухания гидрогелей, время достижения равновесного состояния, а также изменение их объёма и структуры при длительном контакте с модельной биологической средой. Полученные данные использовали для оценки стабильности формы и свойств гидрогелей в условиях, приближённых к физиологическим. Это важно для дальнейшего применения материалов в системах доставки лекарственных веществ, тканевой инженерии и других биомедицинских областях.

В таблице 2 представлены фотографии гидрогелей до и после набухания в физиологическом растворе в течение 5 часов.

Таблица 2 – Гидрогели до и после набухания.

Гидрогель	До набухания	После набухания
ПЭГДА11/ПЭГМА5		
ПЭГДА11/ПЭГМА5/f-ПВС3		
ПЭГДА11/ПЭГМА5/f-ПВС3/ТК		

На рисунке 36 показано изменение массы гидрогелей в процессе набухания, в свою очередь соответствующие коэффициенты набухания. Значения равновесного коэффициента набухания составляли 0,1–0,25, что соответствует увеличению массы гидрогелей на 10–25% относительно исходной массы.



круг – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5; квадрат – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3; треугольник – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3/ТК

Рисунок 36 – Зависимость массы для гидрогелей от времени

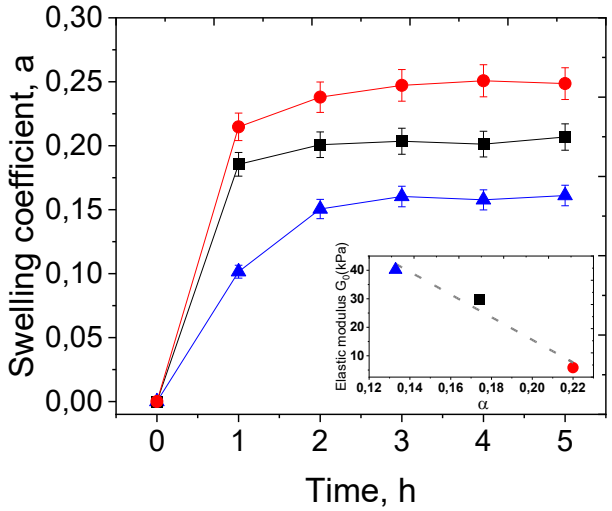
Такой умеренный рост массы согласуется с незаряженной природой гидрогелей, которые известны низкими коэффициентами набухания по сравнению с полиэлектролитными гелями [123]. Значения α для однослойной сетки ПЭГМА-ПЭГДА хорошо согласуются с литературными данными [124]. Аналогично низкие коэффициенты набухания были зарегистрированы для замороженных-размороженных однослойных ПВС-гидрогелей [125].

Гидрогели с ограниченным набуханием предпочтительны для применения в тканевой инженерии, так как они сохраняют структурную целостность и механические свойства, одновременно минимизируя сжатие окружающих тканей при имплантации.

Наблюдается явная обратная зависимость между набуханием и эластичностью: гели с меньшим модулем упругости демонстрируют более выраженное набухание (рисунок 37). Это согласуется с классической теорией эластичности сетей, согласно которой модуль сдвига G_0 пропорционален плотности сшивок ν [126] (уравнение 6):

$$G_0 \sim 0.5 f \nu RT \quad (6)$$

где f- функциональность сшивающего агента (например, 4 для ПЭГДА), R- универсальная газовая постоянная, T- абсолютная температура. Более плотно сшитые сети характеризуются меньшими коэффициентами набухания [127].



круг – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5; квадрат – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3; треугольник – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3/ТК

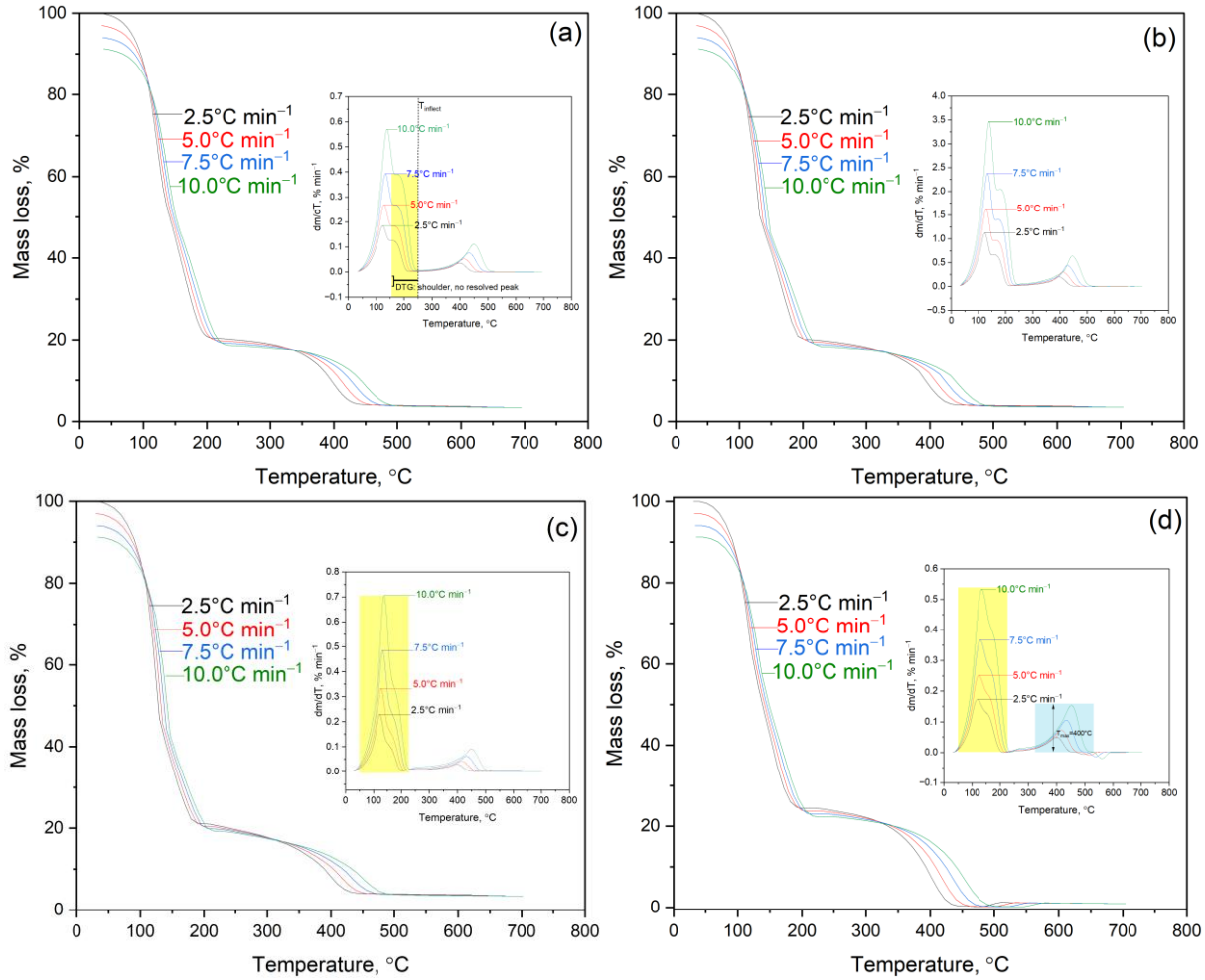
Рисунок 37 – Временные зависимости коэффициентов набухания гидрогелей α

Данные по набуханию подтверждают эффективное формирование поперечных связей в сети ПВС за счет микрокристаллитов и ТК, поскольку эти дополнительные сшивки способствуют увеличению модуля упругости и одновременно ограничивают набухание геля.

3.6 Анализ термического поведения гидрогелей

Для оценки термической устойчивости и способности гидрогелей сохранять структурную целостность при повышенных температурах их термические свойства исследовали методом термогравиметрического анализа. Данный метод позволяет определить температуру начала разложения полимерной матрицы, охарактеризовать основные стадии термической деструкции и установить влияние компонентного состава на термостабильность материала. Анализ изменения массы образцов в процессе нагревания дает возможность определить температурные интервалы удаления влаги, разложения боковых функциональных групп и разрушения основной полимерной цепи. Ранее термогравиметрический анализ применялся для изучения термических характеристик сополимеров на основе полиэфирных смол, полученных из полиэтиленгликоль фумарата и пропиленгликольфумарата [128–130].

На рисунке 38 представлены термогравиметрические (ТГ) и дифференциальные термогравиметрические (ДТГ) кривые гидрогелей ПВС/ПЭГДА–ПЭГМА для композиций с различным соотношением ПВС/ПЭГДА: (a) 1/7, (b) 2/7, (c) 3/7 и (d) 3/11. Полученные термограммы позволяют проследить изменение термического поведения гидрогелей в зависимости от содержания ПВС и ПЭГДА, а также оценить влияние соотношения компонентов на процессы термической деструкции и остаточную массу образцов после нагревания.



a – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС1/ТК; b – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК; c – ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС3/ТК; d – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК

Рисунок 38 – ТГА-кривые гидрогеля

Образец (a), содержащий 1 мас.% ПВС и 7 мас.% ПЭГДА, демонстрирует минимальную плотность сшивки среди исследованных систем, что приводит к образованию рыхлой и пористой полимерной сетки. Первый температурный интервал (50–160 °C) соответствует дегидратации образца и сопровождается потерей массы Δm = 77,8%. Пик при T_{max} = 140 °C на кривой ДТГ связан с удалением свободной и капиллярной воды, не связанной с полимерной матрицей. Второй интервал (160–240 °C) выражен значительно слабее и сопровождается потерей массы Δm = 3,6%. На кривой ДТГ он проявляется в виде небольшого перегиба, связанного с начальным внутримолекулярным обезвоживанием ПВС и термолизом нестабильных боковых групп. Эти процессы соответствуют начальной стадии химической деструкции полимера. В образцах (a) и (b) данный переход выражен более отчётливо, тогда как в образцах (c) и (d) он частично перекрывается основной стадией разложения.

Основная стадия термодеструкции образца (a) наблюдалась в диапазоне 376–492 °C при T_{max} = 445 °C. Полуширина пика ДТГ составляла 68,1 °C, что указывает на сравнительно протяжённый процесс разложения. Остаточная масса

выше 450 °C не превышала 0,4%, что свидетельствует об отсутствии выраженного углеродного остатка после термодеструкции.

Для образца (b), содержащего 2 мас.% ПВС при аналогичных концентрациях ПЭГДА и ПЭГМА, наблюдалось смещение T_{max} дегидратации до 187,7 °C и расширение диапазона дегидратации (50–250 °C) при Δm = 75,0%. Это может быть связано с более сильным удержанием воды в структуре гидрогеля. Основная стадия разложения для образца (b) протекала в диапазоне 376–488 °C при T_{max} = 443 °C. Значение FWHM уменьшалось до 59,6 °C, что указывает на более узкий температурный интервал деструкции. Остаточная масса составляла 0,5%.

Образец (c), содержащий 3 мас.% ПВС и 7 мас.% ПЭГДА, характеризовался наиболее выраженной дегидратацией (Δm = 83,9%) при T_{max} = 135 °C, что может быть связано с повышенной гидрофильностью системы и более интенсивным удержанием влаги. Основная стадия термодеструкции наблюдалась в диапазоне 383–487 °C при T_{max} = 453 °C. Значение FWHM составляло 80,3 °C, что указывает на сравнительно протяжённый процесс разложения. Остаточная масса достигала 0,6%.

Для образца (d), содержащего 3 мас.% ПВС и 11 мас.% ПЭГДА, наблюдался иной профиль термодеструкции. Основная стадия разложения смещалась в диапазон 240–510 °C при T_{max} = 400 °C. Кривая ДТГ характеризовалась широким интенсивным пиком, а остаточная масса составляла 0,3%. Вероятно, увеличение плотности сшивки влияет на характер тепло- и массопереноса в системе, что может приводить к ускоренному разложению после начала термодеструкции.

Ключевые параметры термического поведения всех исследованных образцов (a–d) суммированы в таблице 3, что позволяет сравнить влияние концентрации ПВС и ПЭГДА на дегидратацию, термостабильность и динамику термодеструкции.

Таблица 3 – Тепловые характеристики образцов ПЭГМА/ПЭГДА/f-ПВС/ТК (ПЭГМА 11 мас.% во всех образцах, H_2O 75–81 мас.%): (a) 1/7; (b) 2/7; (c) 3/7; (г) 3/11 (ПВС/ПЭГДА мас.%)

Образец	Δm разложения	T_{max} разложения (°C)	Основной интервал разложения (°C)	T_{max} разложения (°C)	FWHM (°C)	Остаточная масса (%)
(a) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС1/ТК	77,8	140,0	376,0 –492,0	445,0	68,1	0,4
(b) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК	75,0	187,7	376,0 –488,0	443,0	59,6	0,5
(c) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС3/ТК	83,9	135,0	383,0 –487,0	453,0	80,3	0,6
(d) ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК	57,7	137,5	240,0 -510,0	455,0	87,3	0,3

Различия в термическом поведении гидрогелей ПВС/ПЭГДА–ПЭГМА составов (a) 1/7, (b) 2/7, (c) 3/7 и (d) 3/11 (мас.% ПВС/ПЭГДА) связаны с различными механизмами термодеструкции компонентов полимерной матрицы.

Термодеструкция ПВС инициируется гидроксильными группами и сопровождается деполимеризацией с образованием уксусной кислоты и карбонилсодержащих соединений. Наличие гидроксильных групп определяет повышенную чувствительность ПВС к термическому воздействию. Для ПЭГДА основным механизмом разложения является гидролиз сложноэфирных связей с последующим β-расщеплением, приводящим к образованию олигомерных и летучих продуктов, что характерно для полиэфирных систем.

Увеличение содержания ПЭГДА сопровождалось ростом плотности сшивки и снижением водосвязывающей способности гидрогеля. Повышение доли ПВС, напротив, способствовало удержанию влаги и облегчало протекание гидролитических процессов за счёт более гидрофильной структуры сети. Эти особенности, вероятно, влияют на положение температурных максимумов и форму пиков ДТГ (рисунок 38).

Широкие пики ДТГ соответствуют более протяжённому процессу разложения, тогда как узкие пики связаны с локализованной деструкцией в ограниченном температурном диапазоне. Подобные закономерности ранее наблюдались для взаимопроникающих сеток на основе ПВС и полиакрилатов, где термическое поведение определяется гидрофильностью и плотностью сшивки.

Значения T_{max} и FWHM позволяют оценивать термическую устойчивость и характер деструкции гидрогелей. Смещение T_{max} в область более высоких температур указывает на повышение устойчивости полимерной сети к нагреванию. Значение FWHM отражает распределение процесса деструкции по температурному интервалу: более широкий пик соответствует постепенному разложению, а узкий – более резкому разрушению материала.

Для образцов (b) и (c) изменения T_{max} и водосвязывающей способности хорошо согласуются с данными таблицы 3, что указывает на влияние содержания ПВС и плотности сшивки на удержание воды в структуре гидрогеля. Повышение концентрации ПЭГДА до 11 мас.% при фиксированном содержании ПВС 3 мас.% (образец d) приводило к формированию более плотной полимерной сети, ограничивающей количество связанной воды и смещающей основную стадию разложения в область более низких температур (300–400 °C). Вероятно, это связано с ограничением диффузии летучих продуктов и накоплением внутренних напряжений в жёсткой сетке.

Термическое поведение полимерных материалов во многом определяет их эксплуатационные свойства и устойчивость к технологическим воздействиям. Для гидрогелей, применяемых в качестве сорбентов, носителей лекарственных веществ и биоматериалов, важное значение имеют способность удерживать воду и устойчивость к стерилизации, поскольку эти параметры влияют на стабильность материала при сушке, нагревании и хранении.

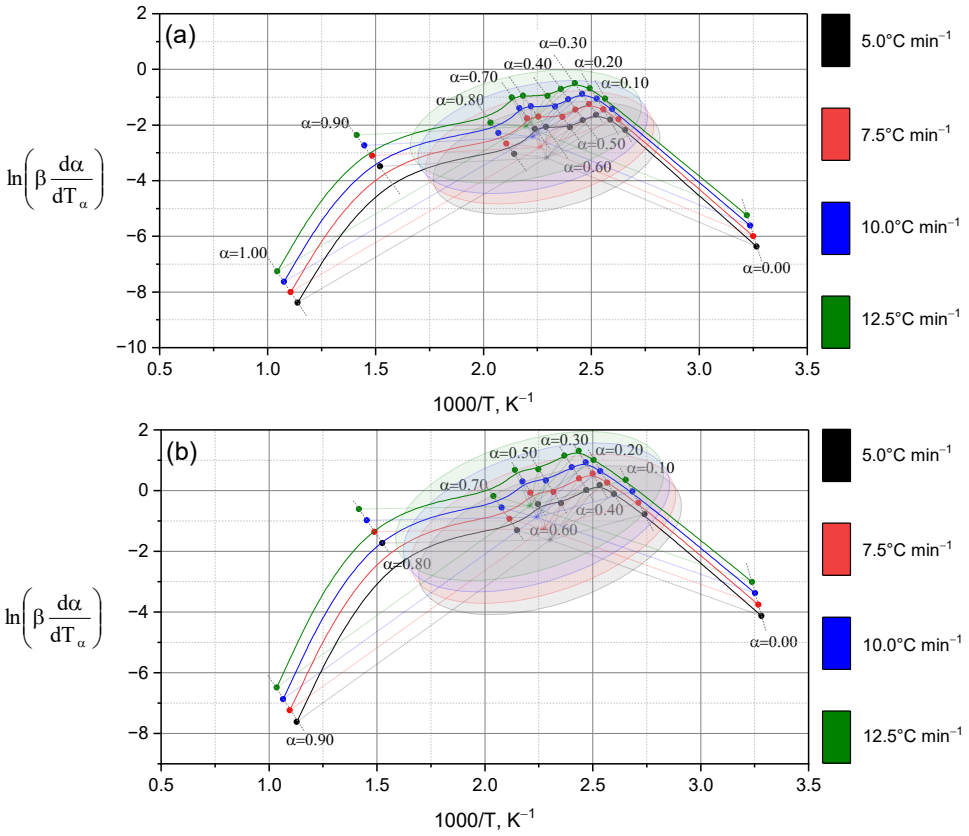
Энергия активации (E_a) является одним из основных параметров, характеризующих термическую стабильность полимеров. Анализ зависимости E_a от степени превращения (α) позволяет оценить особенности протекания термодеструкции и влияние структуры полимерной сети на устойчивость материала.

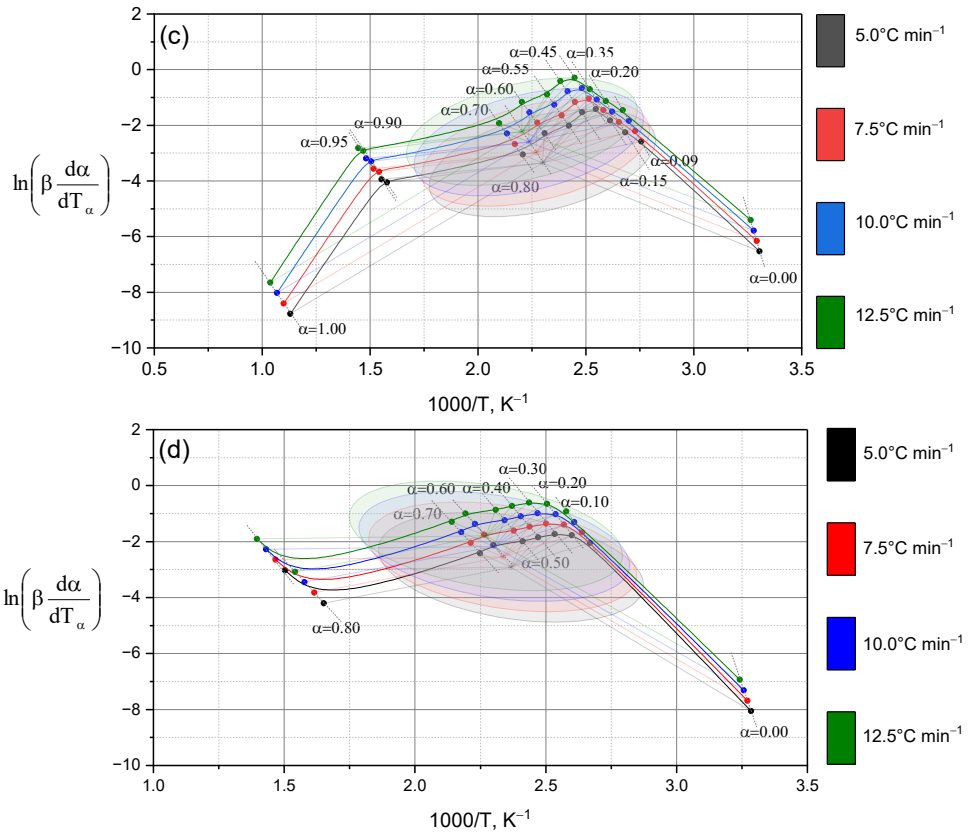
Изоконверсионные методы, включая подходы Фридмана и Озавы–Флинна–Уолла (OFW) [131, 132], позволяют рассчитывать энергию активации без предварительного задания механизма реакции. Благодаря этому их можно применять для анализа сложных многокомпонентных систем, включая гидрогели.

Ранее подобные исследования для гидрогелей ПВС/ПЭГДА–ПЭГМА не проводились. В данной работе впервые выполнено сравнение образцов с различной степенью сшивки на основе распределения энергии активации в зависимости от степени превращения α. Это позволило проследить изменение энергетических барьеров на различных стадиях термодеструкции.

Для более детального анализа процесса термического разложения была изучена кинетика деструкции гидрогелей при различных скоростях нагрева. Такой подход позволяет оценить изменение энергии активации в ходе процесса и проследить особенности протекания термических превращений на разных стадиях разложения.

На рисунке 39 представлены кинетические зависимости, полученные при различных скоростях нагрева (5–12,5 °C/мин), использованные для расчёта распределения энергии активации по степени превращения α.





a – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС1/ТК; b – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК; c – ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС3/ТК; d – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК

Рисунок 39 – Кривые изоконверсии (метод Фридмана)

Зависимости ln(β·dα/dt) от 1/T для различных степеней превращения (α = 0,0–1,0) демонстрируют характерное смещение кривых с увеличением α. Максимальные значения энергии активации наблюдаются в центральной эллипсоидальной области (α = 0,1–0,8), после чего следует снижение. Такая тенденция отражает общую кинетику термодеструкции: по мере протекания реакции энергия активации уменьшается [133], т.е. поддержание реакции требует меньше энергии на поздних стадиях. Данные, представленные в таблице 4, количественно подтверждают данную тенденцию.

Таблица 4 – Значения энергии активации (E_a, кДж·моль$^{-1}$) в зависимости от степени превращения (α), рассчитанные с применением методов Фридмана и Озава–Флинна–Уолла для исследованных соединений

Образец	Метод	Степень превращения (α)				
		0,1	0,3	0,5	0,7	0,9
(a) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС1/ТК	Фридмана	101,87±0,15	95,09±0,20	92,66±0,15	87,73±0,20	86,86±0,15
	OFW	98,82±0,15	92,24±0,20	89,88±0,15	85,10±0,20	84,26±0,15

Продолжение таблицы 4

(b) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК	Фридмана	107,47±0,25	95,54±0,25	93,03±0,15	86,81±0,20	86,78±0,15
	OFW	104,25±0,25	92,67±0,25	90,24±0,15	84,21±0,20	84,18±0,15
(b) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК	Фридмана	107,47±0,25	95,54±0,25	93,03±0,15	86,81±0,20	86,78±0,15
(c) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС3/ТК	OFW	104,25±0,25	92,67±0,25	90,24±0,15	84,21±0,20	84,18±0,15
	OFW	99,87 ± 0,21	92,94±0,10	90,44±0,15	86,76±0,25	81,96±0,20
(c) ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК	Фридмана	102,67±0,15	98,74±0,25	93,07±0,15	87,95±0,15	87,23±0,25
	OFW	99,59±0,15	95,78±0,25	95,78±0,25	85,31±0,15	84,61±0,25

Для всех исследованных образцов наблюдается последовательное снижение энергии активации от α = 0,1 до α = 0,9. Так, для образца (a) (рисунок 39a) метод Фридмана показывает снижение значений E_a от 101,87 до 86,86 кДж·моль$^{-1}$ (101,87 → 95,09 → 92,66 → 87,73 → 86,86), что полностью согласуется с результатами, полученными методом OFW. На начальных стадиях разложения (α = 0,1–0,3) энергия активации достигала максимальных значений (~100–107 кДж·моль$^{-1}$), что связано с разрушением наиболее устойчивых связей в структуре полимера. По мере увеличения степени превращения (α = 0,5–0,8) значения E_a снижались до ~84–87 кДж·моль$^{-1}$, что может указывать на переход к разложению менее стабильных структурных фрагментов.

Характер изменения энергии активации различался для исследуемых образцов. Для образца (b) (рисунок 39b) наблюдалось резкое снижение E_a между α = 0,1 (107,47 кДж·моль$^{-1}$) и α = 0,3 (95,54 кДж·моль$^{-1}$), тогда как для образца (d) (рисунок 39d) уменьшение происходило более постепенно. Это свидетельствует о многостадийном характере термодеструкции.

Сравнение образцов (c) и (d) (рисунок 39c,d) показало, что на начальной стадии значения энергии активации были близкими (~103 кДж·моль$^{-1}$ по Фридману и ~100 кДж·моль$^{-1}$ по OFW). Однако в диапазоне α = 0,3–0,5 образец (d) сохранял более высокие значения E_a (95,78 кДж·моль$^{-1}$ по OFW против 90,44 кДж·моль$^{-1}$ для образца (c)). На поздних стадиях (α = 0,7–0,9) энергия активации образца (c) снижалась быстрее, тогда как для образца (d) она оставалась сравнительно высокой, что может быть связано с большей устойчивостью структуры к термическому разложению.

Таким образом, представленные результаты (рисунок 39) показывают, что термодеструкция гидрогелей не подчиняется единой кинетической модели. Изменение энергии активации с увеличением α указывает на эволюцию механизма реакции по мере протекания процесса, что оправдывает применение независимых от модели изоконверсионных методов (Фридмана и OFW) для точного описания кинетики термодеструкции.

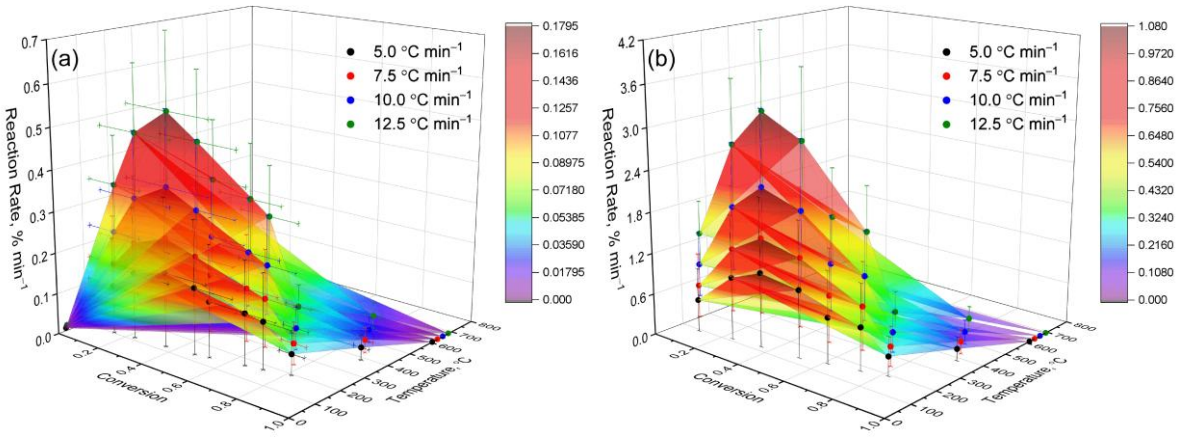
Наблюдаемые различия в термических параметрах кривых ТГА (рисунок 39) непосредственно отражаются в распределении энергии активации, рассчитанной с использованием изоконверсионных методов. Как показано в последующем анализе, увеличение содержания ПЭГДА приводит к росту барьера энергии активации термической деструкции, что коррелирует с повышенной плотностью сшивки и ограниченной диффузией влаги внутри полимерной матрицы.

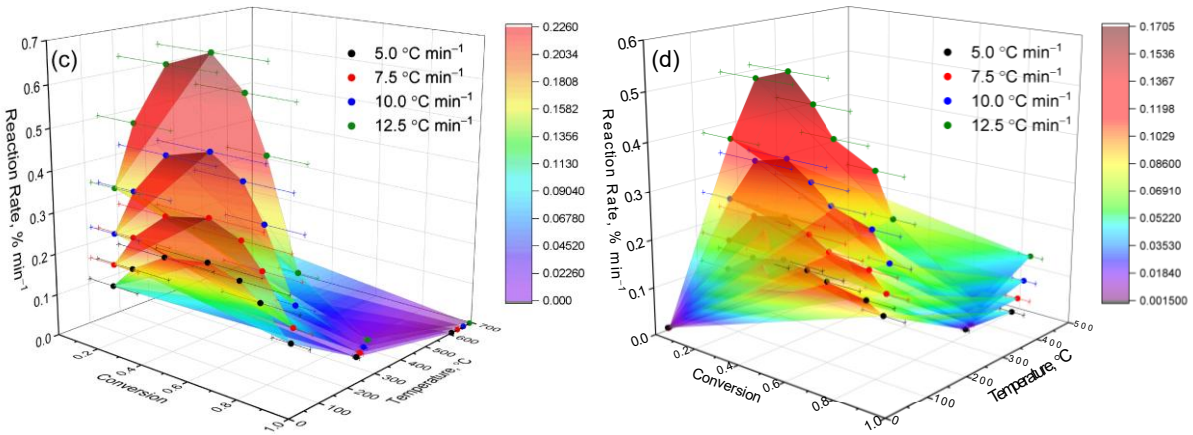
Однако использование одних только изоконверсионных методов не всегда обеспечивает полное и точное описание поведения многокомпонентных или модифицированных систем, в которых несколько стадий термического разложения часто перекрываются, то есть несколько реакций протекают одновременно и взаимно влияют друг на друга. В таких случаях особенно важно применять подходы, не требующие предварительного выбора кинетической модели и способные различать перекрывающиеся процессы.

Для изучения термической деструкции сложных систем высокоэффективными считаются кинетические методы без использования моделей, поскольку они не зависят от заранее определенных механизмов реакций, не ограничивая интерпретацию заранее заданными предположениями. Одним из наиболее подходящих инструментов для такого анализа является метод непараметрической кинетики [134]. Этот подход основан на математической обработке термогравиметрических данных, полученных при различных скоростях нагрева, путем сравнения кривых потери массы, зарегистрированных при разных термических условиях.

В отличие от традиционных изоконверсионных методов (например, Фридмана или Озавы–Флинна–Уолла), метод НПК позволяет эффективно разделять перекрывающиеся стадии, обеспечивая более детальную интерпретацию многокомпонентных процессов. Иными словами, НПК способен «деконволюировать» несколько параллельных реакций и выявлять их индивидуальный вклад в общую кинетику разложения.

Для более детального изучения термокинетических характеристик исследуемых гидрогелей зависимость скорости разложения $(d\alpha/dT)$ от температуры T и степени превращения α была визуализирована в виде трехмерных графиков на рисунке 40.





a – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС1/ТК; b – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК; c – ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС3/ТК; d – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК

Рисунок 40 – Трехмерные зависимости скорости реакции (dα/dT) от температуры (T) и степени превращения (α) при различных скоростях нагрева

Такой подход позволяет анализировать особенности термодеструкции отдельных образцов, включая изменение температурных диапазонов активного разложения и влияние состава полимерной системы. Это даёт возможность оценить роль межмолекулярных взаимодействий и структуры полимерной сетки в формировании термической стабильности гидрогелей.

На рисунке 40 (a–d) представлены трёхмерные зависимости скорости реакции (dα/dT) от температуры T и степени превращения α при скоростях нагрева 5,0, 7,5, 10,0 и 12,5 °C·мин$^{-1}$. Построение таких поверхностей позволяет проследить изменение областей максимальной активности термодеструкции при различных скоростях нагрева. На основе полученных поверхностей были определены максимальные скорости разложения.

Трехмерные графики выявили принципиальные различия между образцами:

Для образца (a) наблюдалась сравнительно простая кинетическая картина, при которой разложение протекало преимущественно в одну стадию без выраженного перекрытия процессов.

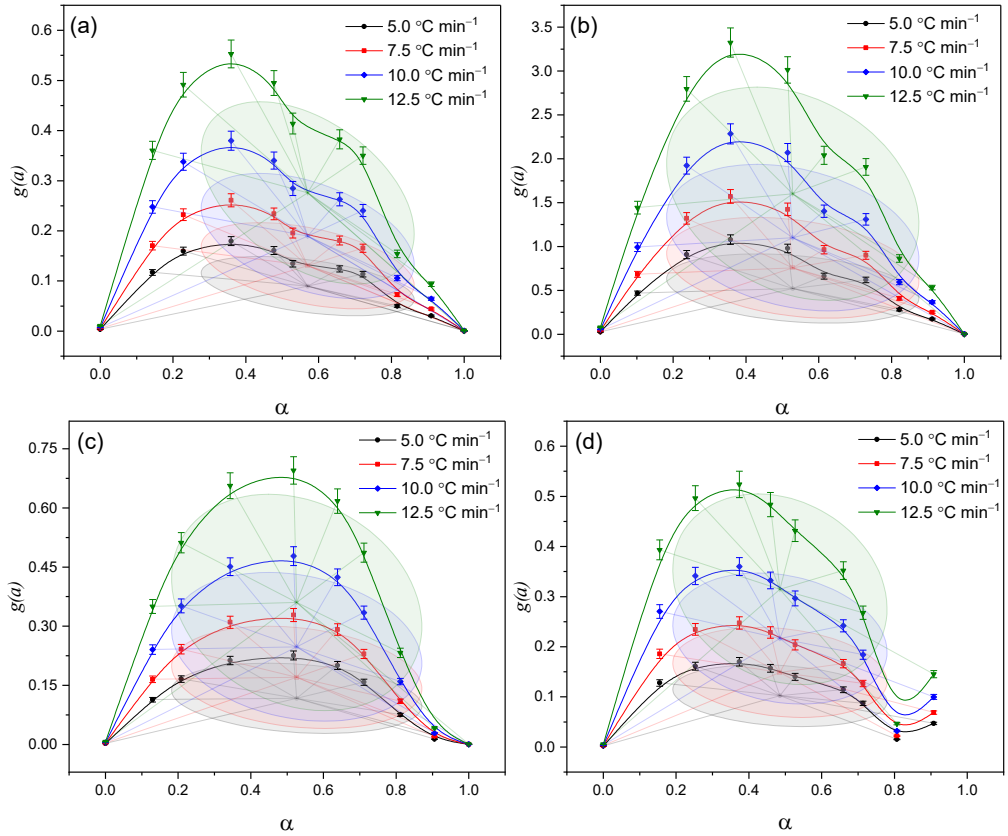
Образец (b) характеризовался более высокой реакционной активностью и многостадийным характером термодеструкции. Вероятно, это связано с большей подвижностью полимерных цепей в менее плотной сетке.

Для образца (c) была характерна узкая область максимальной активности и быстрое затухание процесса разложения. Подобное поведение может указывать на ограничение диффузии летучих продуктов и более высокую термическую устойчивость структуры.

Образец (d) занимал промежуточное положение. Процесс разложения протекал в более широком температурном диапазоне, что может быть связано с меньшей однородностью структуры и вкладом вторичных процессов термодеструкции.

Полученные результаты указывают на взаимосвязь между структурой гидрогеля, плотностью сшивки и кинетикой термического разложения.

Аппроксимация зависимостей g(α)–α (рисунок 41) выявила различия в кинетическом поведении исследуемых образцов.



a – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС1/ТК; b – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК; c – ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС3/ТК; d – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК

Рисунок 41 – Аппроксимация экспериментальных данных в координатах g(α)–α при различных скоростях нагрева

Морфологические изменения оказывают влияние на кинетику термодеструкции и распределение энергии активации. На начальной стадии нагрева (~150 °C) плотная полимерная структура затрудняет диффузию летучих продуктов, вследствие чего для инициирования деструктивных процессов требуется более высокая энергия активации.

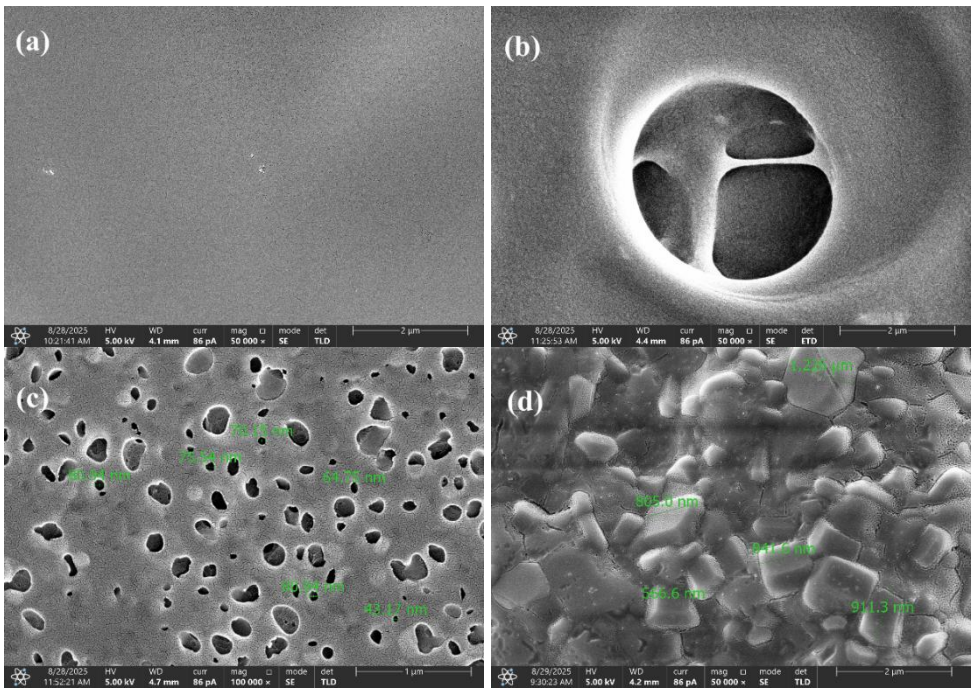
В диапазоне 250–450 °C образование газовых пузырьков и развитие нанопористых областей способствуют усилению теплопередачи и диффузии газообразных продуктов. Это сопровождается снижением энергетического барьера и ускорением процессов разложения полимерной матрицы.

При температурах около 600 °C формируется карбонизированная структура с повышенной термической устойчивостью. Дальнейшая деструкция такого остатка требует более высокой энергии активации, что указывает на увеличение устойчивости материала к термическому разложению.

Полученные результаты показывают, что изменение морфологии гидрогеля в процессе нагрева носит сложный характер. На начальных стадиях более

компактная структура соответствует повышенным значениям энергии активации. По мере формирования пористости и ускорения дегазации энергетический барьер снижается, тогда как при образовании карбонизированного остатка энергия активации вновь возрастает.

Полученные данные термического анализа хорошо согласуются с изменениями морфологии гидрогелей, наблюдаемыми после нагревания. Для оценки структурных преобразований, происходящих в процессе термодеструкции, была исследована поверхность образцов методом сканирующей электронной микроскопии (рисунок 42).



a – 150°C; b – 250°C; c – 450°C; d – 600 °C

Рисунок 42 – Изображения гидрогеля ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК полученные с помощью СЭМ

Микрофотографии СЭМ, представленные на рисунке 42, подтверждают указанные структурные изменения, включая развитие пористости и последующую карбонизацию материала.

Полученные результаты согласуются с данными параметрического анализа термической стабильности образцов (таблица 5), в частности со значениями энергии активации и предэкспоненциального фактора. Эти параметры характеризуют кинетику инициирования термического разложения и позволяют оценить термическую устойчивость исследуемых материалов.

Таблица 5 – Расчетные значения энергии активации (E_a) и предэкспоненциального фактора ($\bar{A}$) для термического разложения гелей ПВС/ПЭГДА–ПЭГМА

Образец	$\bar{E}_{НПК}$, kJ mol^{-1}	$\bar{A}\cdot10^{13}$, s^{-1}	Šesták–Berggren $\alpha^m(1-\alpha)^n$		$\bar{E}_{S-B}$, kJ mol^{-1}	$\bar{A}\cdot10^{13}$, s^{-1}
			m	n		
(a) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС1/ТК	102,70±0,38	29,30±0,20	0,64	1,15	102,31±0,20	22,50±0,20
(b) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК	93,67±0,45	1,45±0,05	0,62	1,05	93,68±0,15	1,59±0,04
(c) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС3/ТК	92,87±0,35	0,05±0,01	0,48	0,45	93,61±0,20	0,12±0,01
(d) ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК	103,59±0,26	0,04±0,01	0,62	1,05	103,49±0,20	0,19±0,01

Для образца (a) энергия активации составила 102,70 ± 0,38 кДж·моль$^{-1}$, а среднее значение предэкспоненциального множителя – $\bar{A} = (29{,}30 \pm 0{,}20) \times 10^{13}$ с$^{-1}$. Высокие значения E_a указывают на наличие значительного энергетического барьера, вследствие чего термодеструкция материала начинается при более высоких энергозатратах. Это может быть связано с повышенной устойчивостью полимерной сетки к термическому воздействию.

Для образца (b), характеризующегося наиболее высокой скоростью термического разложения, средняя энергия активации была ниже и составляла 93,67 ± 0,45 кДж·моль$^{-1}$ при предэкспоненциальном факторе $\bar{A} = (1{,}45 \pm 0{,}05) \times 10^{13}$ с$^{-1}$. Снижение E_a указывает на более лёгкое инициирование процессов деструкции и меньшую устойчивость структуры при нагревании.

Образец (c), характеризующийся низкой скоростью разложения и резким спадом на термограмме, имел минимальное значение предэкспоненциального множителя $\bar{A} = (0{,}05 \pm 0{,}01) \times 10^{13}$ с$^{-1}$. Низкое значение предэкспоненциального фактора может указывать на ограниченный температурный интервал протекания реакции. Разложение образца происходило в сравнительно узком диапазоне температур и сопровождалось быстрым снижением интенсивности процесса после достижения максимума. Вероятно, это связано с ограниченной подвижностью макромолекулярных цепей и особенностями структуры полимерной сети.

Образец (d) отличается высокой энергией активации 103,59 ± 0,26 кДж·моль$^{-1}$ и сохраняет реакционную активность на протяжении более широкого диапазона степеней превращения. Это согласуется с плавным и протяжённым профилем деструкции, наблюдаемым на 3D-кинетических картах, и свидетельствует о равномерном, постепенном процессе термического разложения. Такая кинетическая характеристика отражает структурную стабильность и способность материала противостоять термическому

воздействию в широком диапазоне температур, обеспечивая контролируемое и предсказуемое поведение гидрогеля при нагревании.

Дополнительно, параметры модели Шестака–Бергрена подтверждают выявленные различия между образцами. Так, для образца (c) значения $m = 0{,}48$ и $n = 0{,}45$ указывают на выраженные диффузионные ограничения и локализованный характер реакции. Это может указывать на то, что процесс разложения протекает в ограниченных областях структуры и в значительной степени зависит от подвижности макромолекулярных цепей.

Для образца (d) значения $m = 0{,}62$и $n = 1{,}05$ соответствуют более широкому диапазону степеней превращения и температур разложения, что свидетельствует о более постепенном характере термодеструкции.

Совместный анализ трёхмерных кинетических зависимостей, а также результатов, полученных методами НПК и Шестака–Бергрена, позволил выявить различия в характере термодеструкции исследуемых гидрогелей.

Для образца (a) была характерна сравнительно простая кинетика разложения с умеренной реакционной активностью и ограниченным числом стадий процесса. Образец (b), напротив, отличался более высокой скоростью термодеструкции и меньшей термической устойчивостью при нагревании.

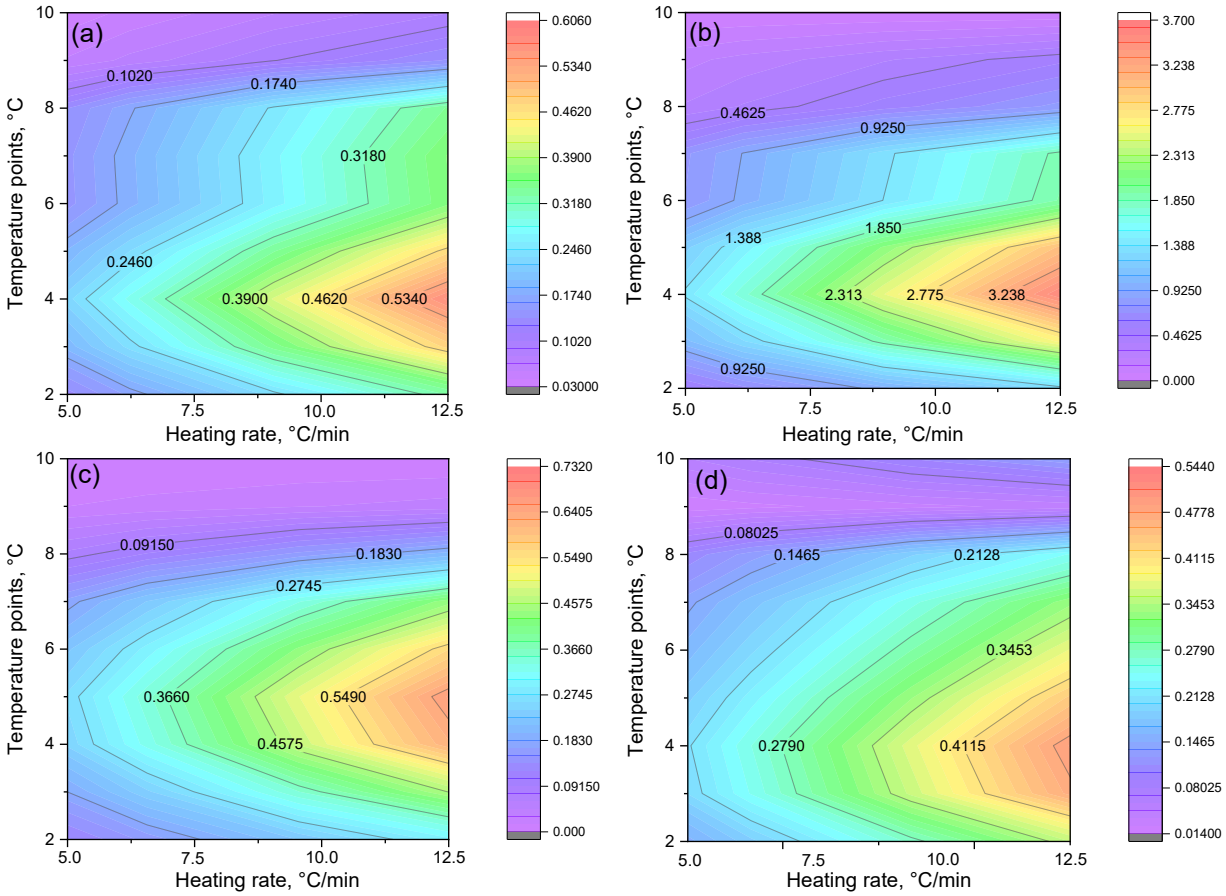
Образцы (c) и (d) характеризовались более высокой стабильностью, однако различались по механизму разложения.

Для образца (c) процесс протекал в узком температурном диапазоне и сопровождался выраженными диффузионными ограничениями.

В случае образца (d) термодеструкция происходила более постепенно и охватывала более широкий диапазон температур.

Полученные различия в кинетике термодеструкции позволяют рассматривать исследуемые гидрогели для различных условий эксплуатации. Образец (b), характеризующийся более высокой реакционной активностью, может представлять интерес для систем, в которых требуется ускоренное или контролируемое разложение, например в материалах для доставки лекарственных веществ или временных гидрогелевых конструкциях. Образец (a), обладающий более высокой энергией активации и умеренной скоростью разложения, потенциально подходит для применений, требующих повышенной термической устойчивости. Более стабильные образцы (c) и (d) могут быть перспективны для систем, работающих при длительных тепловых нагрузках, где важны стабильность структуры и сохранение механических свойств.

На Рисунке 43 представлены тепловые карты распределения скорости реакции ($d\alpha/dt$) для гидрогелей различных составов.



a – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС1/ТК; b – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК; c – ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС3/ТК; d – гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК

Рисунок 43 – Тепловые карты распределения dα/dt в координатах T–β при различных скоростях нагрева 5,0; 7,5; 10,0 и 12,5 °C·мин$^{-1}$ для гидрогелей

Для образца (a) область максимальной активности наблюдалась в сравнительно узком температурном диапазоне при высоких скоростях нагрева. При снижении скорости нагрева процесс разложения протекал более постепенно, что указывает на умеренную интенсивность термодеструкции и ограниченное число стадий процесса.

Тепловые карты для образца (b) показывают наиболее высокую реакционную активность и более сложный характер разложения, вероятно связанный с перекрытием нескольких процессов термодеструкции.

Для образца (c) характерна локализованная зона активности с быстрым снижением скорости реакции, что может быть связано с высокой плотностью сетки и ограниченной подвижностью полимерных цепей.

Образец (d) отличался более широким диапазоном температурной активности и постепенным снижением скорости реакции, что соответствует более протяжённому процессу разложения.

Полученные тепловые карты отражают различия в температурной активности исследуемых гидрогелей и подтверждают влияние плотности сетки и подвижности макромолекулярных цепей на кинетику термодеструкции.

Термокинетический анализ показал различия в устойчивости и механизмах разложения исследуемых образцов. Для сопоставления этих данных с поведением гидрогелей во влажной среде дополнительно была исследована кинетика дегидратации, характеризующая способность материалов удерживать влагу и особенности структуры полимерной сети.

Количественная оценка была выполнена посредством линейной аппроксимации экспериментальных данных во временных координатах, основанной на аналитическом решении уравнения Фика для диффузии. Наклон аппроксимирующей прямой k использовался для расчета эффективного коэффициента диффузии D по выражению (7):

$$D = \frac{k \cdot L^2}{\pi^2} \quad (7)$$

где L – половина толщины образца, выраженная в метрах.

Все рассчитанные параметры – наклон k, коэффициент аппроксимации R^2 и соответствующие значения эффективного коэффициента диффузии D – приведены в Таблице 6. Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение, рассчитанное на основе результатов трех независимых экспериментов $(n = 3)$, что обеспечивает надежность и воспроизводимость полученных данных.

Таблица 6 – Кинетические параметры дегидратации и коэффициенты диффузии гидрогелей, рассчитанные с использованием модели Фика

Образец	Наклон k (мин⁻¹)	R^2 Коэффициент аппроксимации	Толщина 3L (мм)	D·10-8, м²/мин	D·10-10, м²/с
(a) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС1/ТК	0,12±0,001	0,94	3	2,74±0,02	4,56±0,04
(b) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС2/ТК	0,10±0,002	0,94	3	2,28±0,05	3,80±0,08
(c) ПЭГМА11/ПЭГДА7/f-ПВС3/ТК	0,09±0,002	0,94	3	2,05±0,05	3,42±±0,08
(d) ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК	0,09±0,01	0,92	3	2,16±0,23	3,60±0,38

Наибольшее значение наклона аппроксимирующей прямой $k = 0{,}12 \pm 0{,}001$ мин⁻¹ было зафиксировано для образца (a) что соответствует максимальному коэффициенту диффузии $D = (2{,}74 \pm 0{,}02) \times 10^{-8}$ м²/мин. Это свидетельствует о том, что в данном образце миграция влаги внутри полимерной структуры протекает с наивысшей скоростью. Снижение наклона для образцов (b) ($k = 0{,}10 \pm 0{,}002$ мин⁻¹) и (c) ($k = 0{,}09 \pm 0{,}002$ мин⁻¹) приводит к

ожидаемому уменьшению коэффициента диффузии до $D = (2{,}28 \pm 0{,}05) \times 10^{-8}$м²/мин и $D = (2{,}05 \pm 0{,}05) \times 10^{-8}$м²/мин.

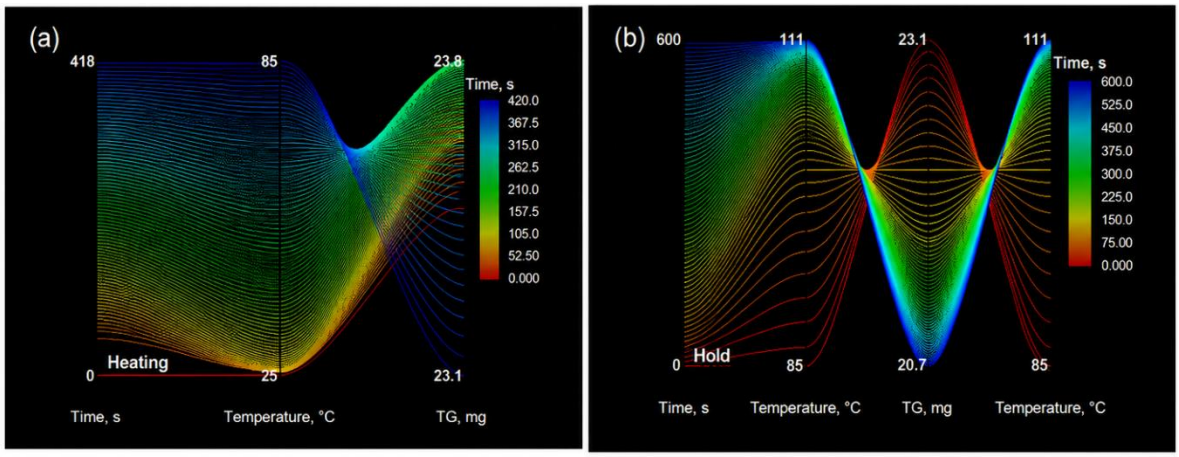
Образцы (c) и (d) характеризовались одинаковыми значениями наклона k, однако коэффициенты диффузии несколько различались: $D = (2{,}05 \pm 0{,}05) \times 10^{-8}$м²/мин для образца (c) и $D = (2{,}16 \pm 0{,}23) \times 10^{-8}$м²/мин для образца (d). Небольшие различия коэффициентов диффузии, вероятно, связаны с особенностями микроструктуры гидрогелей, включая распределение пор и капиллярных областей в полимерной сети.

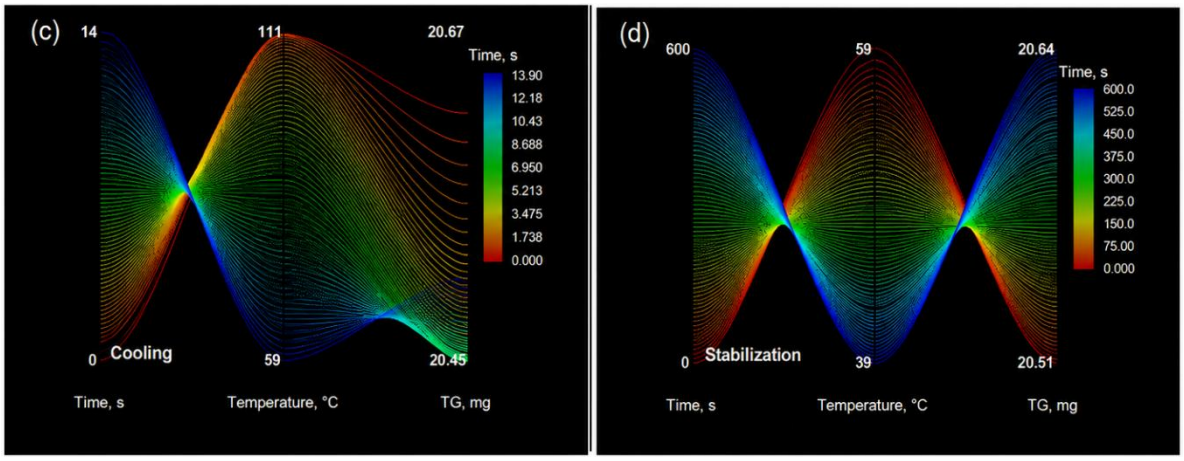
Для образца (d) коэффициент детерминации снижался до $R^2 = 0{,}92$, что свидетельствует об отклонении от идеального диффузионного механизма. Это может указывать на вклад дополнительных процессов переноса влаги, включая сорбцию и структурную релаксацию полимерной сети.

Таким образом, прослеживается чёткая тенденция: с уменьшением скорости дегидратации (наклона k) снижается и коэффициент диффузии. Медленное испарение воды сопровождается затруднением её диффузии через полимерную матрицу, что отражает увеличение сопротивления переносу влаги вследствие уплотнения структуры. В результате повышается устойчивость материала к воздействию влажной среды и снижается его проницаемость для воды, что является критически важным для обеспечения долговременной стабильности гидрогелей при эксплуатации в увлажненных условиях. Сочетание термогравиметрического анализа, аппроксимации и расчетов на основе модели Фика подтверждает, что изменения состава гидрогелей оказывают прямое влияние как на механизм разрушения полимерной матрицы, так и на процессы переноса влаги.

Дополнительно была исследована термостабильность гидрогеля ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК при многократном тепловом воздействии. Для этого использовали термогравиметрический анализ, позволяющий регистрировать изменение массы образца в ходе двадцати последовательных термических циклов. Каждый цикл включал нагрев до 100 °C, изотермическую выдержку, охлаждение и последующую стабилизацию при 30 °C.

Как показано на рисунке 44, отдельные этапы цикла сопровождались характерными изменениями температуры и массы образца.





a – нагрев от 30 до 100 °C со скоростью 10 °C/мин; b – выдержка при 100 °C в течение 10 минут; c – охлаждение до 30 °C со скоростью 5 °C/мин; d – стабилизация при 30 °C в течение 10 минут

Рисунок 44 – Изменение массы образца ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК (ТГ, мг), температуры и времени в течение одного полного термического цикла

Наиболее выраженные потери массы наблюдались на стадии изотермического выдерживания, что может быть связано с процессами термического разложения и десорбции. Напротив, на стадиях охлаждения и стабилизации фиксировались более медленные изменения массы или небольшое её восстановление, что, вероятно, обусловлено повторным поглощением влаги из окружающей среды.

Цветовая шкала на графиках отражает продолжительность эксперимента. На представленных кривых показано уменьшение массы образца на каждой стадии термического цикла, что позволяет визуализировать протекание процессов деструкции и испарения.

Сводные данные, представленные на рисунке 45, показывают, что после 20 последовательных термических циклов образец сохраняет более 65% исходной массы. Это указывает на достаточно высокую термическую устойчивость материала и сохранение способности к влагообмену при многократном нагревании и охлаждении.

Полученные результаты позволяют рассматривать данный гидрогель как перспективный материал для систем, работающих в условиях повторяющихся тепловых воздействий, включая биомедицинские и функциональные полимерные конструкции.

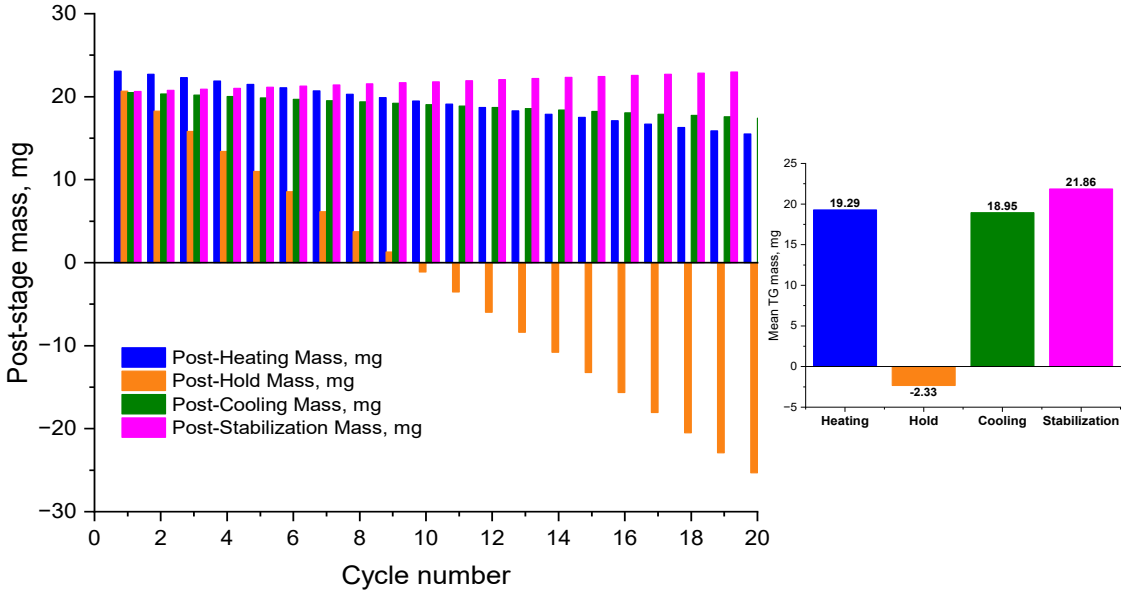


Рисунок 45 – Изменение массы образца ПЭГМА11/ПЭГДА11/f-ПВС3/ТК (ТГ, мг) на разных этапах термического цикла в течение 20 последовательных циклов

Сохранение массы и способности к влагообмену после многократных термических циклов указывает на устойчивость полимерной структуры к повторяющимся процессам нагрева и охлаждения.

Полученные результаты дополняют опубликованные данные о термическом поведении гидрогелей на основе ПВС и ПЭГ [135,136]. В отличие от большинства ранее исследованных систем, включавших преимущественно физически или химически сшитые гидрогели, в данной работе изучались интерпенетрирующиеся полимерные сети на основе ПЭГДА и ПЭГМА.

Использование нескольких кинетических моделей и методов статистической обработки позволило более подробно проанализировать стадии термического разложения гидрогелей, определить их кинетические параметры и оценить влияние состава на характер термодеструкции.

Полученные результаты могут быть использованы при подборе состава гидрогелей с требуемой термической устойчивостью для различных биомедицинских и инженерных применений.

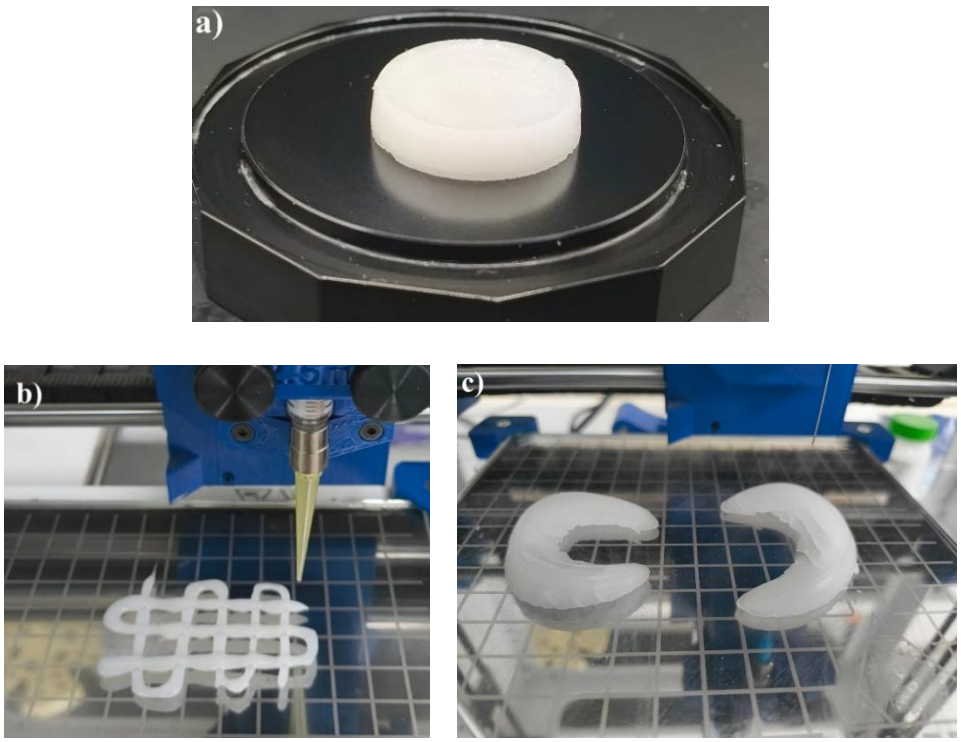
3.7 3D-печать гидрогелей на основе двойных полимерных систем

Настоящая работа посвящена разработке и оптимизации 3D-печати двойных полимерных сеток на основе ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА. Основной задачей является получение гидрогелей, сочетающих механическую прочность, эластичность и биосовместимость.

Целью данного этапа исследования является демонстрация возможности успешного формования гидрогелей с двойной сеточной структурой с использованием различных методов изготовления, включая объемную фотополимеризацию и аддитивные технологии. В частности, была реализована печать гидрогелей следующими способами: фотополимеризацией, с

использованием 3D-принтера методом экструзионной печати, методом стереолитографической 3D-печати.

Полученные образцы (рисунок 46) подтверждают применимость разработанного состава для различных технологий 3D-печати и демонстрируют потенциал двойных гидрогелевых сетей ПВС/ПЭГМА-ПЭГДА для использования в аддитивном производстве биомедицинских конструкций.



a – гидрогель, полученный в объёме методом фотополимеризации; b – гидрогель, напечатанный на 3D-принтере методом экструзии; c – модель мениска человека, напечатанная на 3D-принтере методом SLA в масштабе 1:1

Рисунок 46 – Фотографии гидрогелей, напечатанные на 3D-принтере

К основным технологическим параметрам процесса относились геометрические размеры печатаемой структуры в плоскости XY (40 × 30 мм), толщина формируемого слоя (0,3 мм), ширина экструзионной линии (0,3 мм) и расстояние между соседними линиями, варьируемое в пределах 5 и 10 мм. Общее число наносимых слоёв изменялось от 1 до 8 в зависимости от требуемой высоты конструкции.

Подача материала регулировалась посредством множителя расхода в диапазоне 0,75-2,5, который определял объём экструзируемого гидрогеля (рисунок 47) и функционально являлся аналогом давления экструзии, используемого в пневматических системах дозирования.

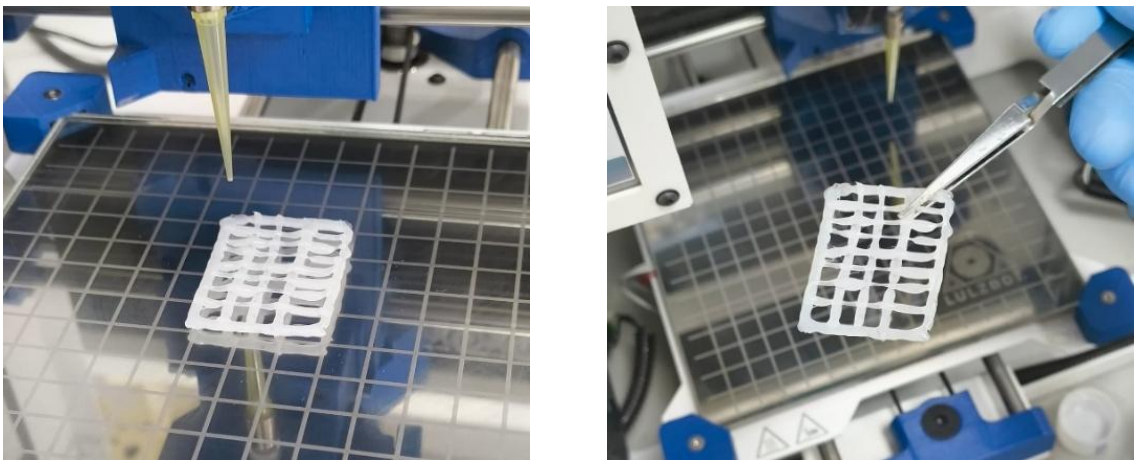
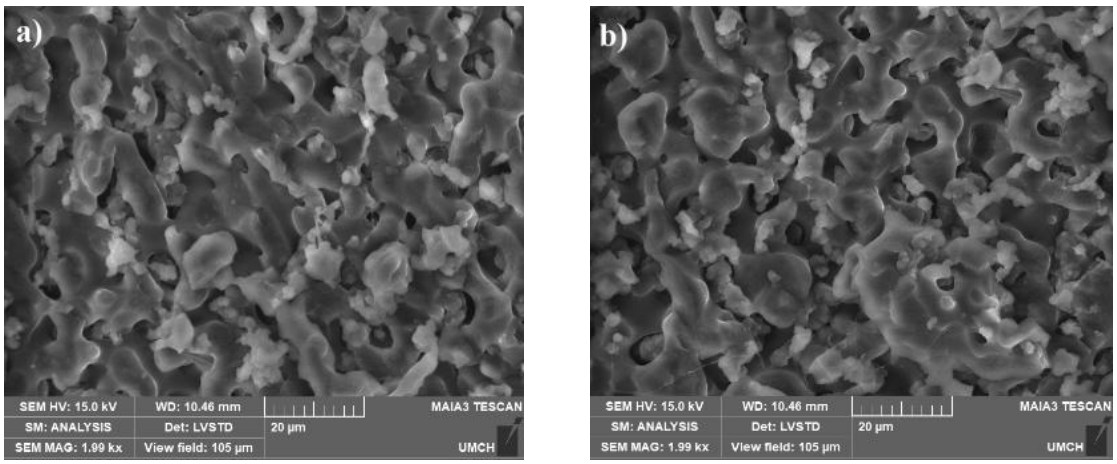


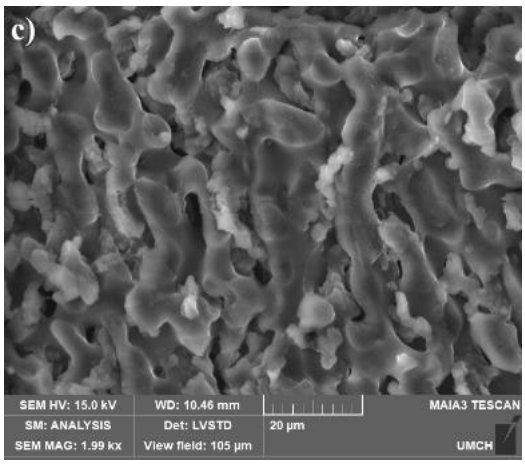
Рисунок 47 – Процесс экструзионной 3D-печати

В процессе формования напечатанные образцы подвергались ультрафиолетовому сшиванию при мощности излучения 36 Вт и длине волны 365 нм в течение 60 с, что обеспечивало быструю стабилизацию структуры и фиксацию пространственной сетки гидрогеля.

Полученные структуры воспроизводили заданную геометрию с ограниченной точностью, что, вероятно, связано с недостаточной текучестью используемых чернил. Это приводило к неоднородности экструзионных линий и частичному слиянию соседних слоёв. При этом после экструзии и последующего УФ-сшивания материал сохранял форму и не разрушался, что указывает на достаточную устойчивость композиции при печати.

Сравнительный анализ крио-СЭМ изображений трёх типов образцов (рисунок 48) не выявил существенных различий в морфологии гидрогелевой структуры.





a – гидрогель, полученный в объёме методом фотополимеризации; b – гидрогель, напечатанный на 3D-принтере методом экструзии; c – модель мениска человека, напечатанная на 3D-принтере методом SLA в масштабе 1:1

Рисунок 48 – Морфология крио-СЭМ изображений гидрогелей

На всех полученных изображениях наблюдается микрофазно-разделённая шероховатая со-непрерывная морфология, сформированная взаимопроникающими доменами различной электронной контрастности, представленными более светлыми и более тёмными областями. Такая структура указывает на наличие гетерогенной организации материала, обусловленной разделением фаз в процессе формирования гидрогеля. Средний характерный размер структурных неоднородностей составляет порядка 5 мкм, что было определено на основе гистограмм распределения размеров микрофаз.

Размер пор и общая архитектура гидрогелевой сети остаются практически неизменными независимо от применяемого метода формования, что свидетельствует о воспроизводимости условий фазового разделения и сопоставимой степени сшивания во всех исследуемых образцах.

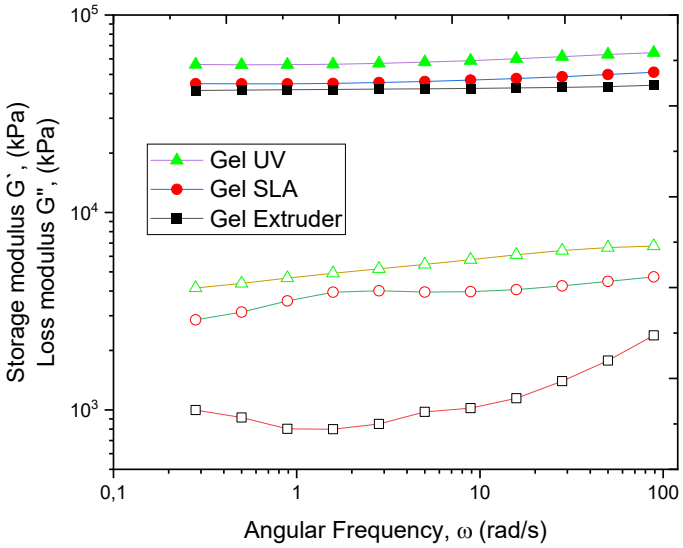
На основании полученных данных можно сделать вывод, что процесс 3D-печати, независимо от используемой технологии (экструзионная или стереолитографическая печать), не оказывает существенного влияния на микроморфологию гидрогеля по сравнению с традиционным методом фотополимеризации. Структурная организация материала в первую очередь определяется его химическим составом и соотношением мономерных компонентов, тогда как метод формования играет второстепенную роль.

3.8 Исследование реологических свойств двойных сеток, полученных методом 3D-печати

После оптимизации параметров 3D-печати и получения стабильных двойных сетчатых гидрогелей на основе ПВС и ПЭГМА-ПЭГДА следующим критически важным этапом является комплексная оценка их механических и структурных характеристик. Это обусловлено тем, что аддитивное формирование материала принципиально отличается от традиционных методов

литья или полимеризации в стационарных формах и может приводить к формированию иной пространственной архитектуры полимерной сети. Соответственно, итоговые физико-механические свойства напечатанных образцов не могут быть напрямую экстраполированы из данных для монолитных систем.

На рисунке 49 представлены частотные зависимости модуля накопления (G') и модуля потерь (G'') для гидрогелей, полученных различными способами формирования. Анализ соотношения G' и G'' позволяет судить о степени эластичности, структурной целостности и стабильности пространственной сетки, а также выявить возможные различия в уровне межсетевых взаимодействий и эффективности сшивки, индуцированных технологией изготовления.



зеленый – гидрогель, полученный в объёме методом фотополимеризации (Gel UV); красный – гидрогель, напечатанный на 3D-принтере методом SLA (Gel SLA); черный – гидрогель, напечатанный на 3D-принтере методом экструзии (Gel Extruder)

Рисунок 49 – Частотные зависимости модулей хранения (G') и потерь (G'') для гидрогелей

Во всех исследованных образцах проявляется характерное для вязкоупругих материалов поведение: значения модулей хранения G' и потерь G'' демонстрируют устойчивый рост при увеличении угловой частоты. При низких частотах преобладает вязкая составляющая, отражающая способность материала к длительной деформации, тогда как при высоких частотах наблюдается доминирование упругого отклика, что свидетельствует о формировании пространственной сетчатой структуры, способной эффективно накапливать и возвращать энергию упругой деформации.

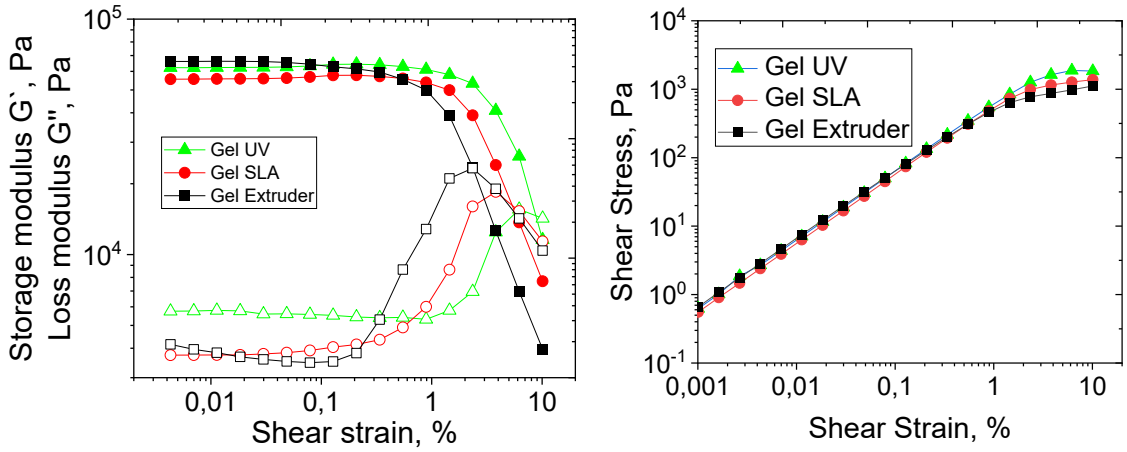
Максимальные значения модулей G' и G'' наблюдались для гидрогеля Gel UV, полученного методом фотополимеризации в массе. Это может быть связано с формированием более однородной полимерной сети вследствие равномерного протекания реакции сшивания по всему объёму образца.

Для гидрогеля, изготовленного методом SLA 3D-печати, значения модуля хранения G' были несколько ниже по сравнению с образцом, полученным в массе. Вероятно, это связано с послойным характером формирования материала, ограниченной глубиной отверждения и неоднородностью межслойных областей, что может приводить к локальным различиям в плотности полимерной сетки.

Образец, полученный экструзионной печатью, характеризовался наименьшими значениями модулей хранения G'и потерь G''. Это может быть связано с менее плотной структурой полимерной сети и более слабыми межмолекулярными взаимодействиями. При этом увеличение G'с ростом частоты указывает на сохранение упругого отклика материала и наличие пространственной сетки.

Для оценки механического поведения гидрогелей при разрушении исследовали зависимости модулей G'и G'', а также касательного напряжения от амплитуды сдвиговой деформации при фиксированной частоте 1 рад/с. Анализ проводили для гидрогелей, полученных фотополимеризацией в массе (Gel UV), SLA 3D-печатью (Gel SLA) и экструзионной 3D-печатью (Gel Extruder).

На рисунке 50 представлены полученные зависимости G', G'' и касательного напряжения от амплитуды деформации для всех исследованных образцов.



зеленый – гидрогель, полученный в объёме методом фотополимеризации (Gel UV); красный – гидрогель, напечатанный на 3D-принтере методом SLA (Gel SLA); черный – гидрогель, напечатанный на 3D-принтере методом экструзии (Gel Extruder)

Рисунок 50 – Зависимость модулей G'и G'', а также от напряжения (Shear stress, Pa) от амплитуды деформации сдвига при частоте 1 рад/с для гидрогелей

В области малых деформаций (до примерно 0,5–1%) для всех образцов наблюдается плато модуля хранения G', который значительно превышает модуль потерь G''. Это свидетельствует о преобладании упругого отклика материала и о сохранении структурной целостности трёхмерной полимерной сети.

С увеличением амплитуды сдвига начинается постепенное снижение G'и одновременный рост G'', что отражает процесс разрушения сетчатой структуры. Точка пересечения кривых G' и G'', соответствующая пределу прочности (yield point), различается для гидрогелей, полученных разными методами: Gel Extruder

- предел прочности при деформации около 0,8-1%; Gel SLA - при 1,5-2%; Gel UV - при 2-3%.

Различия в значениях предела прочности связаны с особенностями формирования гидрогелей. Фотополимеризация в массе обеспечивает более равномерное сшивание и формирование однородной полимерной сети, что способствует повышению механической устойчивости материала. Для образцов, полученных методом SLA- и экструзионной 3D-печати, характерна большая неоднородность структуры, что может приводить к снижению деформационной прочности.

После превышения предела прочности наблюдалось резкое уменьшение модуля хранения G', связанное с разрушением трёхмерной полимерной сети и переходом материала в вязкотекучее состояние.

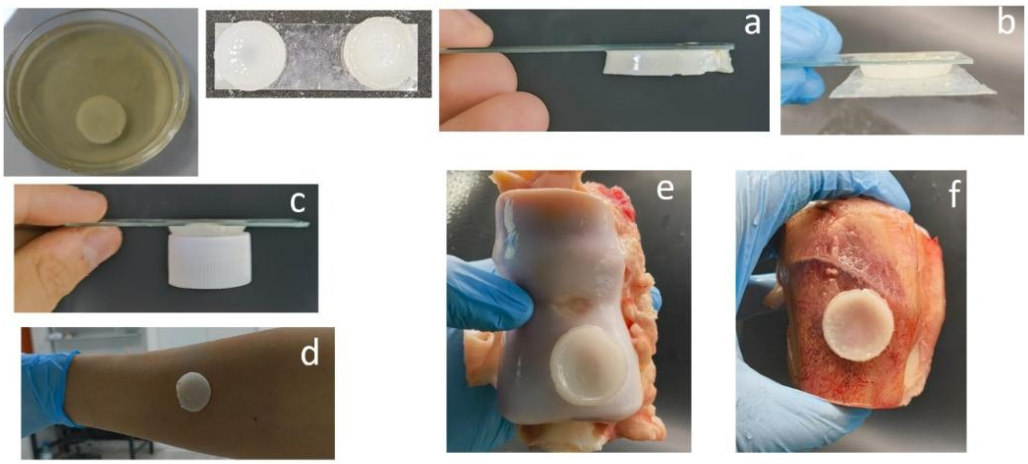
Все исследуемые гидрогели сохраняли устойчивость при малых деформациях, однако при амплитуде сдвига около 1–3% происходило разрушение структуры. Наиболее высокой механической стабильностью характеризовался гидрогель Gel UV, полученный фотополимеризацией в массе.

3.9 Испытания гидрогелей на биоадгезионные свойства

Адгезионные свойства гидрогелей играют важную роль при их использовании в биомедицинских и инженерных системах. Способность материала удерживаться на поверхности различных подложек определяет стабильность его работы и возможность длительного контакта с окружающей средой. Особенно это важно для гидрогелей, применяемых в качестве раневых покрытий, мягких имплантатов, носителей лекарственных веществ и материалов для 3D-биопечати.

Изучение адгезии к органическим и неорганическим поверхностям позволяет оценить характер взаимодействия гидрогеля с различными материалами. Для биологических тканей адгезия влияет на эффективность фиксации и сохранение контакта с поверхностью, тогда как для стеклянных, металлических и полимерных подложек она характеризует возможность использования гидрогеля в составе функциональных покрытий и гибридных конструкций. В связи с этим исследование адгезионных свойств является важным этапом при оценке практического применения разработанных гидрогелей.

Исследование адгезионных свойств показало, что гидрогель ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3/ТК способен фиксироваться на поверхностях различной природы, включая стеклянные, алюминиевые и полимерные подложки, а также биологические ткани (рисунок 51). Это может быть связано с межмолекулярными взаимодействиями между функциональными группами гидрогеля и поверхностью субстрата.



a – стекло; b – алюминий; c – пластик; d – человеческая кожа; e – коленный сустав лошади; f – мышечная ткань лошади

Рисунок 51 – Адгезионные свойства гидрогелей: гидрогель наносили на поверхности различных материалов

Высокая адгезия к стеклянным и металлическим поверхностям, вероятно, связана с образованием водородных и координационных взаимодействий между гидроксильными и карбоксильными группами гидрогеля и оксидными слоями на поверхности материалов. Для полимерных подложек устойчивое сцепление может быть обусловлено сочетанием межмолекулярных взаимодействий, включая гидрофобные контакты и взаимодействия, связанные с присутствием таниновой кислоты в структуре гидрогеля.

Также была выявлена хорошая адгезия гидрогеля к влажным биологическим тканям, включая кожу человека, суставной хрящ и мышечную ткань лошади (рисунок 52). Полученные результаты указывают на возможность применения материала в качестве биоадгезивного гидрогеля для контакта с мягкими тканями.

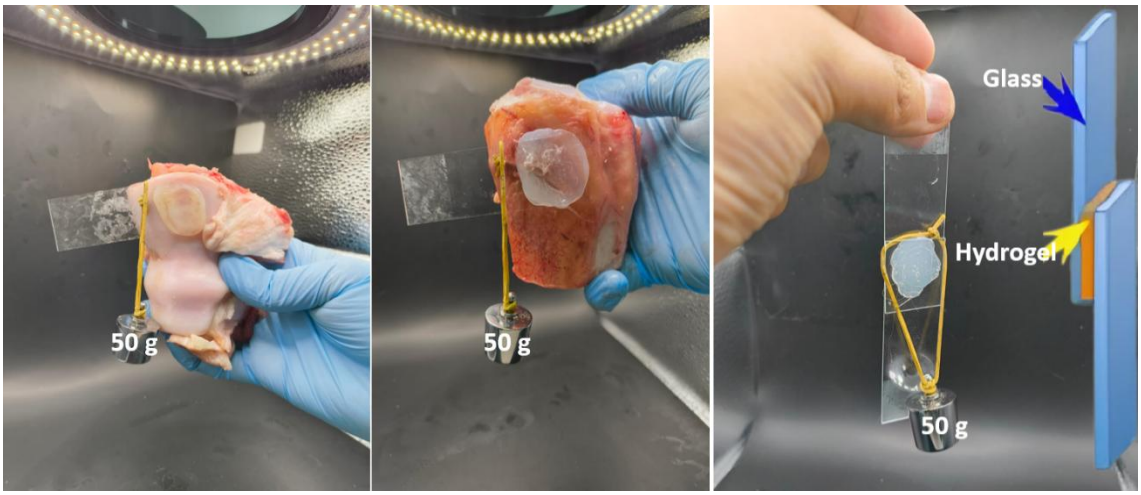


Рисунок 52 – Биоадгезионные свойства гидрогелей на различных биологических подложках

Высокие адгезионные свойства гидрогеля, вероятно, связаны с совместным вкладом компонентов двойной полимерной сети. Сетка ПЭГМА–ПЭГДА обеспечивает механическую стабильность материала, тогда как ПВС способствует образованию водородных связей на границе раздела фаз. Дополнительное влияние может оказывать таниновая кислота, содержащая большое количество функциональных групп, способных участвовать в межмолекулярных взаимодействиях с поверхностью субстрата.

Экспериментально установлено, что гидрогель, помещённый между двумя стеклянными пластинами, формировал устойчивое адгезионное соединение и выдерживал статическую нагрузку не менее 50 г. Аналогичные результаты были получены при испытаниях на мышечной ткани, где материал также сохранял устойчивую фиксацию во влажной среде.

Исходный гидрогель без обработки таниновой кислотой проявлял слабые адгезионные свойства. После кратковременного выдерживания образцов в 1 мас.% водном растворе таниновой кислоты в течение ~5 мин (рисунок 53) адгезия заметно возрастала.

Вероятно, это связано с образованием дополнительных водородных связей между гидроксильными группами ПВС и фенольными группами таниновой кислоты, распределённой по поверхности гидрогеля. Формирование таких взаимодействий способствует более прочному контакту материала с поверхностью подложки.

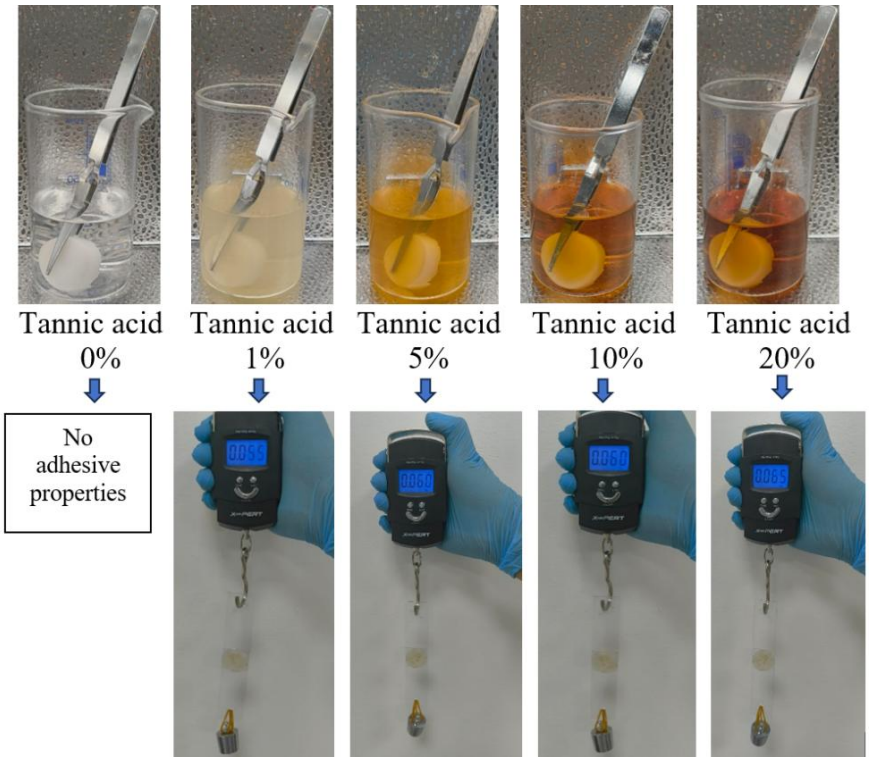


Рисунок 53 – Фотографии и значения адгезионной прочности гидрогелей, обработанных растворами таниновой кислоты различной концентрации

Все образцы гидрогелей подвергались обработке в растворах таниновой кислоты в течение одинакового времени, составляющего 5 минут. При

увеличении концентрации ТК в диапазоне от 1 до 20 мас.% наблюдалось постепенное изменение окраски гидрогелей от светло-жёлтой до тёмно-коричневой. Данный эффект обусловлен формированием динамической системы водородных связей и π-π-взаимодействий между молекулами таниновой кислоты и функциональными группами полимерных цепей, что свидетельствует об эффективной интеграции ТК в структуру гидрогелевой сети.

Для количественной оценки адгезионных характеристик был проведён тест на отрыв (tensile pull-off test) с использованием цифрового динамометра (рисунок 54). В ходе эксперимента измерялась максимальная сила, необходимая для разделения гидрогеля и подложки, после чего рассчитывалась адгезионная прочность. Адгезионную прочность (σ) определяли по соотношению (8):

$$\sigma = F / A \quad (8)$$

где: σ - адгезионная прочность (Па), F - максимальная сила отрыва (Н), A - площадь контакта между гидрогелем и подложкой (м²)

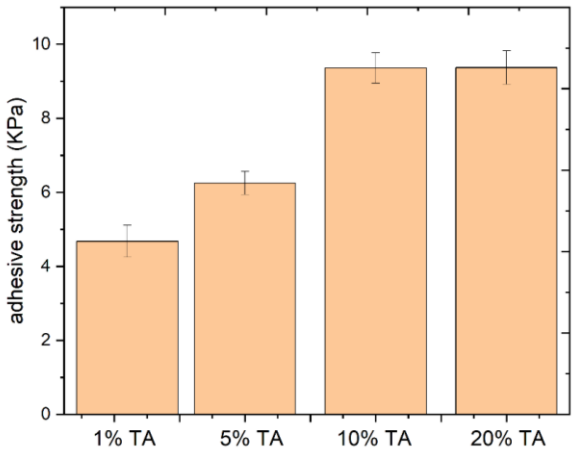


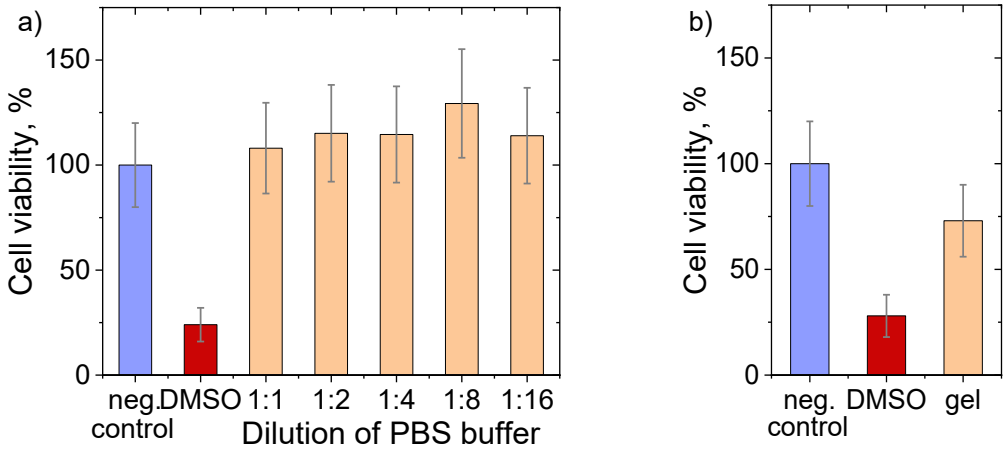
Рисунок 54 – Схема измерения адгезионной силы с использованием цифрового динамометра в режиме отрыва (tensile pull-off)

Анализ экспериментальных данных показал, что адгезионная прочность гидрогелей возрастает с увеличением концентрации таниновой кислоты. Максимальные значения σ, достигающие приблизительно 9-10 кПа, были зафиксированы при содержании ТК 20 мас.%, что указывает на высокую эффективность таниновой кислоты как адгезионно-активного компонента, усиливающего межфазное сцепление между гидрогелем и подложкой.

В совокупности полученные результаты подтверждают, что гидрогель состава ПЭГМА11/ПЭГДА5/f-ПВС3/ТК характеризуется универсальными адгезионными свойствами, высокой стабильностью при контакте с влажными поверхностями и значительным потенциалом применения в качестве биосовместимого клеевого материала для медицинских и инженерно-технических задач.

3.10 Исследование биосовместимости гидрогелей

Реологические и структурные исследования позволили определить оптимальные составы гидрогелей с двойной сеткой, осуществленным методом F-T с участием ТК. Для оценки возможности биомедицинского применения была проведена проверка биосовместимости на модели дермальных фибробластов. На рисунке 55a представлены результаты жизнеспособности клеток после контакта с исходными буферными растворами, в которых предварительно выдерживались гидрогели в течение 1 недели.

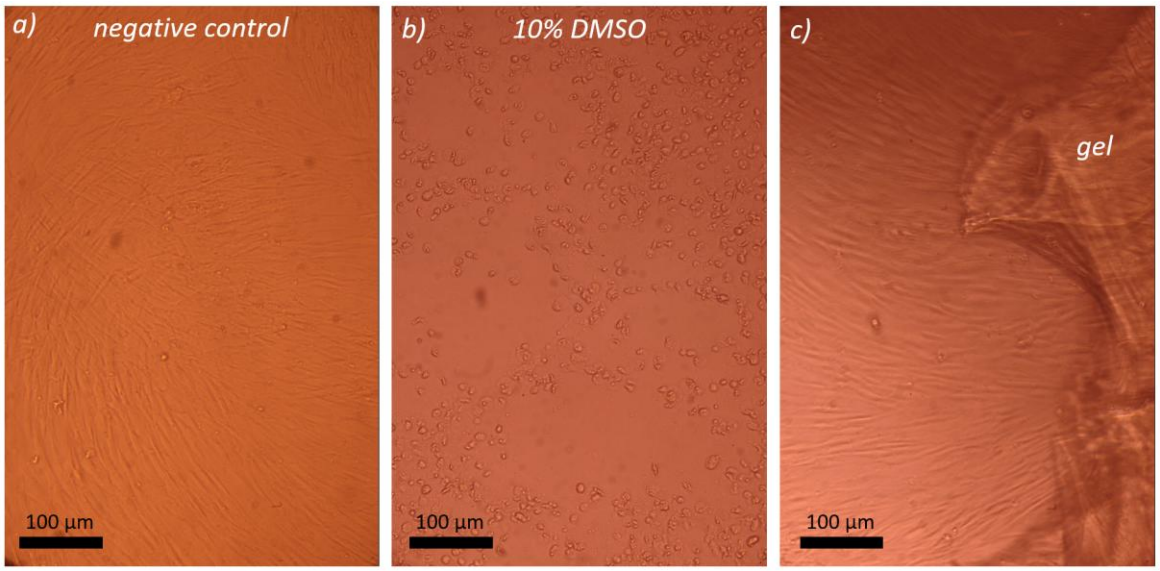


a – разведений PBS-буфера, который предварительно контактировал с гидрогелем; b – гидрогеля, непосредственно контактирующего с клетками

Рисунок 55 – Результаты анализа МТТ, показывающие жизнеспособность клеток (фибробластов)

Видно, что пролиферация клеток в исходном буфере и всех его разведениях остается стабильной и близкой к контрольным значениям в пределах экспериментальной погрешности. Данный модельный эксперимент демонстрирует, что гидрогель не является цитотоксичным (т.е. не выделяет токсичных веществ) при контакте с биологической жидкостью. При непосредственном контакте гидрогеля с клетками жизнеспособность фибробластов превышает 70% (рисунок 55b). Согласно стандарту ISO 10993-5 для оценки цитотоксичности in vitro, гидрогель может считаться нетоксичным [137].

Для оценки цитосовместимости разработанного гидрогеля был проведён анализ морфологии фибробластов при непосредственном контакте с материалом (рисунок 56). Сравнение состояния клеток в контрольных и экспериментальных условиях позволяет оценить влияние гидрогеля на жизнеспособность и сохранение характерной клеточной структуры.



a – контрольный эксперимент; b – при контакте клеток с 10% ДМСО; c – при контакте с гидрогелем

Рисунок 56 – Изображения фибробластов, полученные с помощью оптической микроскопии

На рисунке 56 показана морфология клеток (a) в негативном контроле; (b) в позитивном контроле, при контакте клеток с 10% ДМСО; (c) при непосредственном контакте с гидрогелем. Видно, что фибробласты сохраняют вытянутую форму и не изменяют морфологию в присутствии гидрогеля. Напротив, добавление ДМСО вызывает явный токсический эффект - клетки теряют форму, и живые фибробласты не обнаруживаются.

Результаты демонстрируют, что разработанные гидрогели обладают достаточной биосовместимостью для потенциального биомедицинского применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных экспериментов по диссертационной работе позволяют сделать следующие выводы:

1. Разработана методика синтеза водорастворимого полиэтиленгликоль фумарата методом прямой поликонденсации полиэтиленгликоля с фумаровой кислотой. Получен макромономер со среднечисловой молекулярной массой (M_n) 3505 Да, средневесовой молекулярной массой (M_w) 5834 Да и индексом полидисперсности 1,665. Установлено, что увеличение продолжительности поликонденсации сопровождается снижением содержания ненасыщенных связей. После 8 ч синтеза их содержание составило около 11 % от теоретически рассчитанного значения для идеализированной структуры ПЭГФ, что сохраняет возможность последующего фотохимического сшивания макромономера. Методами гель-проникающей хроматографии, ИК-Фурье- и ^{1}H ЯМР-спектроскопии подтверждены молекулярно-массовые характеристики и химическая структура синтезированного ПЭГФ.

2. Разработаны методики получения гидрогелей с двойной полимерной сеткой на основе систем ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА и ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА. Первая, химически сшитая, сетка формировалась методом фотополимеризации при длине волны 365 нм в присутствии фотоинициатора TPO-Li, вторая, физически сшитая, сетка ПВС — методом циклического замораживания–оттаивания при температуре –50 °C. Сочетание фотохимического и физического способов сшивания обеспечило формирование устойчивых взаимопроникающих полимерных сеток.

3. Установлено влияние состава и условий формирования гидрогелей на их структурные, реологические, физико-механические и адгезионные свойства. Применение ПВС с меньшей молекулярной массой способствовало получению более однородных и прозрачных систем, а увеличение продолжительности УФ-облучения до 5 мин обеспечивало формирование устойчивой химически сшитой сетки. Введение ПВС повышало модуль упругости вследствие образования топологических зацеплений с сетью ПЭГМА–ПЭГДА; максимальное значение модуля достигалось при содержании ПВС 2 мас.%. Увеличение содержания ПВС свыше 2 мас.% сопровождалось микрофазовым разделением и снижением модуля упругости. Повышение концентрации ПЭГДА увеличивало плотность сшивания и механическую устойчивость гидрогелей. Введение 20 мас.% таниновой кислоты повышало максимальную адгезионную прочность материала до 9–10 кПа благодаря формированию множественных водородных связей с поверхностью субстрата.

4. Установлено, что фазовое состояние и морфология гидрогелей определяются природой макромономера, соотношением компонентов и характером межмолекулярных взаимодействий. Замена ПЭГФ на ПЭГМА в составе химически сшитой сетки способствовала формированию более плотной, однородной и структурно устойчивой морфологии. Методом рентгеновской

дифракции подтверждено образование микрокристаллических доменов ПВС при циклическом замораживании–оттаивании, выполняющих функцию физических узлов сшивания. Методом ИК-Фурье-спектроскопии НПВО установлено образование водородных связей между ПВС и таниновой кислотой. Последовательное сшивание ПВС микрокристаллитами и таниновой кислотой повышало модуль упругости гидрогелей соответственно приблизительно в 2 и 6 раз.

5. Методами термогравиметрического и дифференциально-термогравиметрического анализа установлены многостадийный характер термической деструкции гидрогелей и зависимость их термостабильности от состава и плотности полимерной сетки. С применением изоконверсионных, модельных и немодельных подходов рассчитаны кинетические параметры термодеструкции. Показано, что увеличение содержания ПЭГДА повышает энергетический барьер термического разложения вследствие формирования более плотной ковалентной сетки. На основании модели Фика определены эффективные коэффициенты диффузии воды: установлено, что снижение скорости дегидратации сопровождается уменьшением коэффициента диффузии вследствие уплотнения полимерной сетки и повышения её сопротивления переносу влаги.

6. Оптимизированы условия формирования трёхмерных гидрогелевых конструкций методами объёмной фотополимеризации, экструзионной 3D-печати и стереолитографии. Установлено, что способ изготовления определяет модуль накопления, предел линейной вязкоупругости и структурную устойчивость материалов. Наиболее высокими механическими характеристиками обладали образцы, полученные объёмной фотополимеризацией, тогда как экструзионная 3D-печать и стереолитография обеспечивали получение пространственных конструкций заданной геометрии. Исследования методом экстрактов и при непосредственном контакте с дермальными фибробластами подтвердили отсутствие выраженного цитотоксического действия: жизнеспособность клеток превышала 70 %, а фибробласты сохраняли характерную морфологию. Полученные результаты подтверждают перспективность разработанных гидрогелей для создания персонализированных конструкций биомедицинского назначения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Slaughter B. V., Khurshid S. S., Fisher O. Z., Khademhosseini A., Peppas N. A. Hydrogels in regenerative medicine // Advanced Materials. – 2009. – Vol. 21, № 32–33. – P. 3307–3329. https://doi.org/10.1002/adma.200802106

2 Drury J. L., Mooney D. J. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications // Biomaterials. – 2003. – Vol. 24, № 24. – P. 4337–4351. https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00340-5

3 Hoffman A. S. Hydrogels for biomedical applications // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2002. – Vol. 54, № 1. – P. 3–12. https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00239-3

4 Tibbitt M. W., Anseth K. S. Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture // Biotechnology and Bioengineering. – 2009. – Vol. 103, № 4. – P. 655–663. https://doi.org/10.1002/bit.22361

5 Wichterle O., Lím D. Hydrophilic gels for biological use // Nature. – 1960. – Vol. 185. – P. 117–118. https://doi.org/10.1038/185117a0

6 Yannas I. V., Lee E., Orgill D. P., Skrabut E. M., Murphy G. F. Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1989. – Vol. 86, № 3. – P. 933–937. https://doi.org/10.1073/pnas.86.3.933

7 Van Vlierberghe S., Dubruel P., Schacht E. Biopolymer-based hydrogels as scaffolds for tissue engineering applications: a review // Biomacromolecules. – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 1387–1408. https://doi.org/10.1021/bm200083n

8 Malafaya P. B., Silva G. A., Reis R. L. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2007. – Vol. 59, № 4–5. – P. 207–233. https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.03.012

9 Geng R., Wang J., Zhang Z., Dong Q., Wu F., Chen S., Su T., Qi X. Adsorption of antibiotics by polydopamine-modified salecan hydrogel: Performance, kinetics and mechanism studies // Chemical Engineering Journal. – 2023. – Vol. 454. https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.140446

10 Qi X., Chen M., Qian Y., Liu M., Li Z., Shen L., Qin T., Zhao S., Zeng Q., Shen J. Construction of macroporous salecan polysaccharide-based adsorbents for wastewater remediation // International Journal of Biological Macromolecules. – 2019. – Vol. 132. – P. 429–438. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.155

11 Su T., Wu L., Zuo G., Pan X., Shi M., Zhang C., Qi X., Dong W. Incorporation of dumbbell-shaped and Y-shaped cross-linkers in adjustable pullulan/polydopamine hydrogels for selective adsorption of cationic dyes // Environmental Research. – 2020. – Vol. 181. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109010

12 Lee K. Y., Mooney D. J. Alginate: Properties and biomedical applications // Progress in Polymer Science. – 2012. – Vol. 37, № 1. – P. 106–126. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003

13 Burdick J. A., Prestwich G. D. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications // Advanced Materials. – 2011. – Vol. 23, № 12. – P. 41–56. https://doi.org/10.1002/adma.201003963

14 Berradi A., Aziz F., El Achaby M., Ouazzani N., Mandi L. A comprehensive review of polysaccharide-based hydrogels as promising biomaterials // Polymers. – 2023. – Vol. 15, № 13. https://doi.org/10.3390/polym15132908

15 Annabi N., Tamayol A., Uquillas J. A., Akbari M., Bertassoni L. E., Cha C., Camci-Unal G., Dokmeci M. R., Peppas N. A., Khademhosseini A. Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine // Advanced Materials. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 85–123. https://doi.org/10.1002/adma.201303233

16 Kwon H., Brown W. E., Lee C. A., Wang D., Paschos N., Hu J. C., Athanasiou K. A. Surgical and tissue engineering strategies for articular cartilage and meniscus repair // Nature Reviews Rheumatology. – 2019. – Vol. 15, № 9. – P. 550–570. https://doi.org/10.1038/s41584-019-0255-1

17 Zhu J. Bioactive modification of poly(ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 17. – P. 4639–4656. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.02.044

18 Appel E. A., del Barrio J., Loh X. J., Scherman O. A. Supramolecular polymeric hydrogels // Chemical Society Reviews. – 2012. – Vol. 41, № 18. – P. 6195–6214. https://doi.org/10.1039/c2cs35264h

19 Hennink W. E., van Nostrum C. F. Novel crosslinking methods to design hydrogels // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2002. – Vol. 54, № 1. – P. 13–36. https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00240-x

20 Rosiak J. M., Yoshii F. Hydrogels and their medical applications // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 1999. – Vol. 151, № 1–4. – P. 56–64. https://doi.org/10.1016/S0168-583X(99)00118-4

21 Du X., Zhou J., Shi J., Xu B. Supramolecular hydrogelators and hydrogels: From soft matter to molecular biomaterials // Chemical Reviews. – 2015. – Vol. 115, № 24. – P. 13165–13307. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00299

22 Webber M. J., Appel E. A., Meijer E. W., Langer R. Supramolecular biomaterials // Nature Materials. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 13–26. https://doi.org/10.1038/nmat4474

23 Meka V. S., Sing M. K. G., Pichika M. R., Nali S. R., Kolapalli V. R. M., Kesharwani P. A comprehensive review on polyelectrolyte complexes // Drug Discovery Today. – 2017. – Vol. 22, № 11. – P. 1697–1706. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.06.008

24 Dash M., Chiellini F., Ottenbrite R. M., Chiellini E. Chitosan–A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications // Progress in Polymer Science. – 2011. – Vol. 36, № 8. – P. 981–1014. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.02.001

25 Shih I. L., Van Y. T. The production of poly-(γ-glutamic acid) from microorganisms and its various applications // Bioresource Technology. – 2001. – Vol. 79, № 3. – P. 207–225. https://doi.org/10.1016/s0960-8524(01)00074-8

26 Kudaibergenov S. E., Ciferri A. Natural and synthetic polyampholytes, 2: Functions and applications // Macromolecular Rapid Communications. – 2007. – Vol. 28, № 20. – P. 1969–1986. https://doi.org/10.1002/marc.200700197

27 Zhang L., Ma Y., Pan X., Chen S., Zhuang H., Wang S. A composite hydrogel of chitosan/heparin/poly(γ-glutamic acid) loaded with superoxide dismutase for wound healing // Carbohydrate Polymers. – 2018. – Vol. 180. – P. 168–174. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.036

28 Stauffer S. R., Peppas N. A. Poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freezing-thawing cyclic processing // Polymer. – 1992. – Vol. 33, № 18. – P. 3932–3936. https://doi.org/10.1016/0032-3861(92)90385-A

29 Huang L., Li H., Wen S., Xia P., Zeng F., Peng C., Yang J., Tan Y., Liu J., Jiang L., Wang J. Control nucleation for strong and tough crystalline hydrogels with high water content // Nature Communications. – 2024. – Vol. 15. https://doi.org/10.1038/s41467-024-52264-y

30 Liu S., Deng Y., Liu W., Li Z., Li L., Zhang R., Jiang Y. Chitosan hydrogel for controlled crystallization of loaded drug: Role of interplay of assembly processes // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2022. – Vol. 644. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128824

31 Yang J., Chen Y., Zhao L., Zhang J., Luo H. Constructions and properties of physically cross-linked hydrogels based on natural polymers // Polymer Reviews. – 2023. – Vol. 63, № 3. – P. 574–612. https://doi.org/10.1080/15583724.2022.2137525

32 Yan M., Shi J., Tang S., Liu L., Zhu H., Zhou G., Zeng J., Zhang H., Yu Y., Guo J. Strengthening and toughening sodium alginate fibers using a dynamically cross-linked network of inorganic nanoparticles and sodium alginate through the hydrogen bonding strategy // New Journal of Chemistry. – 2021. – Vol. 45, № 23. – P. 10362–10372. https://doi.org/10.1039/D1NJ01423D

33 Ahmed E. M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review // Journal of Advanced Research. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 105–121. https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006

34 Zhang W., Liu Y., Xuan Y., Zhang S. Synthesis and applications of carboxymethyl cellulose hydrogels // Gels. – 2022. – Vol. 8, № 9. https://doi.org/10.3390/gels8090529

35 Zhao J., Chen Y., Yao Y., Tong Z. R., Li P. W., Yang Z. M., Jin S. H. Preparation of the polyelectrolyte complex hydrogel of biopolymers via a semi-dissolution acidification sol-gel transition method and its application in solid-state supercapacitors // Journal of Power Sources. – 2018. – Vol. 378. – P. 603–609. https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2018.01.005

36 Khong T. T., Aarstad O. A., Skjåk-Bræk G., Draget K. I., Vårum K. M. Gelling Concept Combining Chitosan and Alginate–Proof of Principle // Biomacromolecules. – 2013. – Vol. 14, № 8. – P. 2765–2771. https://doi.org/10.1021/bm400610b

37 Duceac I. A., Coseri S. Chitosan Schiff-Base Hydrogels–A Critical Perspective Review // Gels. – 2022. – Vol. 8, № 12. https://doi.org/10.3390/gels8120779

38 Xu Y., Li Y., Chen Q., Fu L., Tao L., Wei Y. Injectable and Self-Healing Chitosan Hydrogel Based on Imine Bonds: Design and Therapeutic Applications //

International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, № 8. https://doi.org/10.3390/ijms19082198

39 Yang B., Zhang Y., Zhang X., Tao L., Li S., Wei Y. Facilely Prepared Inexpensive and Biocompatible Self-Healing Hydrogel: A New Injectable Cell Therapy Carrier // Polymer Chemistry. – 2012. – Vol. 3, № 12. – P. 3235–3238. https://doi.org/10.1039/C2PY20627G

40 More A. P., Chapekar S. Irradiation Assisted Synthesis of Hydrogel: A Review // Polymer Bulletin. – 2024. – Vol. 81. – P. 5839–5908. https://doi.org/10.1007/s00289-023-05020-z

41 Zhang H., Tang B., Zhang B., Huang K., Li S., Zhang Y., Zhang H., Bai L., Wu Y., Cheng Y., Yang Y., Han G. X-Ray-Activated Polymerization Expanding the Frontiers of Deep-Tissue Hydrogel Formation // Nature Communications. – 2024. – Vol. 15. https://doi.org/10.1038/s41467-024-47559-z

42 Rosiak J. M., Ulański P. Synthesis of Hydrogels by Irradiation of Polymers in Aqueous Solution // Radiation Physics and Chemistry. – 1999. – Vol. 55, № 2. – P. 139–151. https://doi.org/10.1016/S0969-806X(98)00319-3

43 Ahmed M. S., Islam M., Hasan M. K., Nam K.-W. A Comprehensive Review of Radiation-Induced Hydrogels: Synthesis, Properties, and Multidimensional Applications // Gels. – 2024. – Vol. 10, № 6. https://doi.org/10.3390/gels10060381

44 Chen J., Rong L., Lin H., Xiao R., Wu H. Radiation Synthesis of pH-Sensitive Hydrogels from β-Cyclodextrin-Grafted PEG and Acrylic Acid for Drug Delivery // Materials Chemistry and Physics. – 2009. – Vol. 116, № 1. – P. 148–152. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2009.03.005

45 Gong J. P., Katsuyama Y., Kurokawa T., Osada Y. Double-Network Hydrogels with Extremely High Mechanical Strength // Advanced Materials. – 2003. – Vol. 15, № 14. – P. 1155–1158. https://doi.org/10.1002/adma.200304907

46 Webber R. E., Creton C., Brown H. R., Gong J. P. Large Strain Hysteresis and Mullins Effect of Tough Double-Network Hydrogels // Macromolecules. – 2007. – Vol. 40, № 8. – P. 2919–2927. https://doi.org/10.1021/ma062924y

47 Sun J.-Y., Zhao X., Illeperuma W. R. K., Chaudhuri O., Oh K. H., Mooney D. J., Vlassak J. J., Suo Z. Highly Stretchable and Tough Hydrogels // Nature. – 2012. – Vol. 489, № 7414. – P. 133–136. https://doi.org/10.1038/nature11409

48 Bakarich S. E., Pidcock G. C., Balding P., Stevens L., Calvert P. Recovery from Applied Strain in Interpenetrating Polymer Network Hydrogels with Ionic and Covalent Cross-Links // Soft Matter. – 2012. – Vol. 8, № 39. – P. 9985–9988. https://doi.org/10.1039/C2SM26745D

49 Wang X.-H., Song F., Qian D., He Y.-D., Nie W.-C., Wang X.-L., Wang Y.-Z. Strong and Tough Fully Physically Crosslinked Double Network Hydrogels with Tunable Mechanics and High Self-Healing Performance // Chemical Engineering Journal. – 2018. – Vol. 349. – P. 588–594. https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.05.081

50 Rodell C. B., Dusaj N. N., Highley C. B., Burdick J. A. Injectable and Cytocompatible Tough Double-Network Hydrogels through Tandem Supramolecular and Covalent Crosslinking // Advanced Materials. – 2016. – Vol. 28, № 39. – P. 8419–8424. https://doi.org/10.1002/adma.201602268

51 Gross B. C., Erkal J. L., Lockwood S. Y., Chen C., Spence D. M. Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences // Analytical Chemistry. – 2014. – Vol. 86, № 7. – P. 3240–3253. https://doi.org/10.1021/ac403397r

52 Ngo T. D., Kashani A., Imbalzano G., Nguyen K. T. Q., Hui D. Additive Manufacturing (3D Printing): A Review of Materials, Methods, Applications and Challenges // Composites Part B: Engineering. – 2018. – Vol. 143. – P. 172–196. https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.02.012

53 Murphy S. V., Atala A. 3D Bioprinting of Tissues and Organs // Nature Biotechnology. – 2014. – Vol. 32, № 8. – P. 773–785. https://doi.org/10.1038/nbt.2958

54 Bernal P. N., Bouwmeester M., Madrid-Wolff J., Falandt M. et al. Volumetric Bioprinting of Organoids and Optically Tuned Hydrogels to Build Liver-Like Metabolic Biofactories // Advanced Materials. – 2022. – Vol. 34, № 15. https://doi.org/10.1002/adma.202110054

55 Yang F., Tadepalli V., Wiley B. J. 3D Printing of a Double Network Hydrogel with a Compression Strength and Elastic Modulus Greater than Those of Cartilage // ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2017. – Vol. 3, № 5. – P. 863–869. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00094

56 Zhao X. Multi-Scale Multi-Mechanism Design of Tough Hydrogels: Building Dissipation into Stretchy Networks // Soft Matter. – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 672–687. https://doi.org/10.1039/C3SM52272E

57 Dragan E. S. Design and Applications of Interpenetrating Polymer Network Hydrogels. A Review // Chemical Engineering Journal. – 2014. – Vol. 243. – P. 572–590. https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.01.065

58 Chen Q., Chen H., Zhu L., Zheng J. Fundamentals of Double Network Hydrogels // Journal of Materials Chemistry B. – 2015. – Vol. 3, № 18. – P. 3654–3676. https://doi.org/10.1039/c5tb00123d

59 Tavsanli B., Can V., Okay O. Mechanically Strong Triple Network Hydrogels Based on Hyaluronan and Poly(N,N-dimethylacrylamide) // Soft Matter. – 2015. – Vol. 11, № 43. – P. 8517–8524. https://doi.org/10.1039/C5SM01941A

60 Zhang X., Chen Q., Chen K., Feng C., Feng H., Li X., Zhang D. A Robust Low-Friction Triple Network Hydrogel Based on Multiple Synergistic Enhancement Mechanisms // Friction. – 2024. – Vol. 12, № 12. – P. 2726–2740. https://doi.org/10.1007/s40544-024-0907-2

61 Zhong M., Liu Y.-T., Liu X.-Y., Shi F.-K., Zhang L., Zhu M., Xie X.-M. Dually Cross-Linked Single-Network Poly(acrylic acid) Hydrogels with Superior Mechanical Properties and Water Absorbency // Soft Matter. – 2016. – Vol. 12, № 24. – P. 5420–5428. https://doi.org/10.1039/c6sm00242k

62 Katashima T., Chung U.-I., Sakai T. Mechanical Properties of Doubly Crosslinked Gels // Polymer Journal. – 2019. – Vol. 51, № 9. – P. 851–859. https://doi.org/10.1038/s41428-019-0203-6

63 Mayumi K., Guo J., Narita T., Hui C.-Y., Creton C. Fracture of Dual Crosslink Gels with Permanent and Transient Crosslinks // Extreme Mechanics Letters. – 2016. – Vol. 6. – P. 52–59. https://doi.org/10.1016/j.eml.2015.12.002

64 Lozinsky V. I. Cryotropic gelation of poly(vinyl alcohol) solutions // Russian Chemical Reviews. – 1998. – Vol. 67, № 7. – P. 573–586 https://doi.org/10.1070/rc1998v067n07abeh000399

65 Hong K. H. Polyvinyl Alcohol/Tannic Acid Hydrogel Prepared by a Freeze–Thawing Process for Wound Dressing Applications // Polymer Bulletin. – 2017. – Vol. 74, № 7. – P. 2861–2872. https://doi.org/10.1007/s00289-016-1868-z

66 Chen Y.-N., Peng L., Liu T., Wang Y., Shi S., Wang H. Poly(vinyl alcohol)–Tannic Acid Hydrogels with Excellent Mechanical Properties and Shape Memory Behaviors // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2016. – Vol. 8, № 40. – P. 27199–27206. https://doi.org/10.1021/acsami.6b08374

67 Pacelli S., Rampetsreiter K., Modaresi S., Subham S. et al. Fabrication of a Double-Cross-Linked Interpenetrating Polymeric Network (IPN) Hydrogel Surface Modified with Polydopamine to Modulate the Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2018. – Vol. 10, № 30. – P. 24955–24962. https://doi.org/10.1021/acsami.8b05200

68 Pal A., Nayak J., Roy B., Maiti S., Nath Chowdhury S., Das P., Katheria A., Ray S. K., Chattopadhyay S., Das N. C. Dual Crosslinked Interpenetrating Polymer Network-Based Porous Hydrogel Membrane for Solid-State Supercapacitor Applications // Polymer. – 2024. – Vol. 308. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2024.127408

69 Cona C., Bailey K., Barker E. Characterization methods to determine interpenetrating polymer network (IPN) in hydrogels // Polymers. – 2024. – Vol. 16, № 14. – Art. 2050. https://doi.org/10.3390/polym16142050

70 Liang X., Zhong H.-J., Ding H., Yu B., Ma X., Liu X., Chong C.-M., He J. Polyvinyl Alcohol (PVA)-Based Hydrogels: Recent Progress in Fabrication, Properties, and Multifunctional Applications // Polymers. – 2024. – Vol. 16, № 19. – Art. 2755. https://doi.org/10.3390/polym16192755

71 Adelnia H., Ensandoost R., Shebbrin Moonshi S., Gavgani J. N., Vasafi E. I., Ta H. T. Freeze/Thawed Polyvinyl Alcohol Hydrogels: Present, Past and Future // European Polymer Journal. – 2022. – Vol. 164. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110974

72 Górska A., Baran E., Knapik-Kowalczuk J., Szafraniec-Szczęsny J., Paluch M., Kulinowski P., Mendyk A. Physically cross-linked PVA hydrogels as potential wound dressings: How freezing conditions and formulation composition define cryogel structure and performance // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16, № 11. – Art. 1388. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111388

73 Rahman Khan M. M., Rumon M. M. H. Synthesis of PVA-Based Hydrogels for Biomedical Applications: Recent Trends and Advances // Gels. – 2025. – Vol. 11, № 2. – Art. 88. https://doi.org/10.3390/gels11020088

74 Gong J. P. Why Are Double Network Hydrogels So Tough? // Soft Matter. – 2010. – Vol. 6, № 12. – P. 2583–2590. https://doi.org/10.1039/b924290b

75 Si C., Tian X., Wang Y., Wang Z., Wang X., Lv D., Wang A., Wang F., Geng L., Zhao J., Hu R., Zhu Q. A Polyvinyl Alcohol–Tannic Acid Gel with Exceptional

Mechanical Properties and Ultraviolet Resistance // Gels. – 2022. – Vol. 8, № 11. – Art. 751. https://doi.org/10.3390/gels8110751

76 Priya A. S., Premanand R., Ragupathi I., Bhaviripudi V. R., Aepuru R., Kannan K., Shanmugaraj K. Comprehensive review of hydrogel synthesis, characterization, and emerging applications // Journal of Composites Science. – 2024. – Vol. 8, № 11. – Art. 457. https://doi.org/10.3390/jcs8110457

77 Gaihre B., Liu X., Miller A. L., Yaszemski M. J., Lu L. Poly(caprolactone fumarate) and oligo[poly(ethylene glycol) fumarate]: Two decades of exploration in biomedical applications // Polymer Reviews. – 2021. – Vol. 61, № 2. – P. 319–356. https://doi.org/10.1080/15583724.2020.1758718

78 Rahimkhoei V., Akinay Y., Akbari A., Aljeboree A. M., Alsultany F. H., Salavati-Niasari M. Harnessing biopolymeric double network hydrogels for cartilage repair: A review of current strategies // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2026. – Vol. 37. – Art. 55. https://doi.org/10.1007/s10856-026-07023-4

79 Gibson I., Rosen D., Stucker B. Additive Manufacturing Technologies: 3D Printing, Rapid Prototyping, and Direct Digital Manufacturing. – 2nd ed. – New York: Springer, 2015. – 498 p. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2113-3

80 Zhou L., Miller J., Vezza J., Mayster M., Raffay M., Justice Q., Al Tamimi Z., Hansotte G., Sunkara L. D., Bernat J. Additive manufacturing: A comprehensive review // Sensors. – 2024. – Vol. 24, № 9. – Art. 2668. https://doi.org/10.3390/s24092668

81 Rengier F., Mehndiratta A., von Tengg-Kobligk H., Zechmann C. M., Unterhinninghofen R., Kauczor H.-U., Giesel F. L. 3D printing based on imaging data: Review of medical applications // International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 335–341. https://doi.org/10.1007/s11548-010-0476-x

82 Attaran M. The rise of 3-D printing: The advantages of additive manufacturing over traditional manufacturing // Business Horizons. – 2017. – Vol. 60, № 5. – P. 677–688. https://doi.org/10.1016/j.bushor.2017.05.011

83 Bikas H., Stavropoulos P., Chryssolouris G. Additive manufacturing methods and modelling approaches: A critical review // The International Journal of Advanced Manufacturing Technology. – 2016. – Vol. 83. – P. 389–405. https://doi.org/10.1007/s00170-015-7576-2

84 Koltsaki M., Mavri M. A comprehensive overview of additive manufacturing processes through a time-based classification model // 3D Printing and Additive Manufacturing. – 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 363–382. https://doi.org/10.1089/3dp.2022.0167

85 Thompson S. M., Bian L., Shamsaei N., Yadollahi A. An overview of direct laser deposition for additive manufacturing. Part I: Transport phenomena, modeling and diagnostics // Additive Manufacturing. – 2015. – Vol. 8. – P. 36–62. https://doi.org/10.1016/j.addma.2015.07.001

86 Calignano F., Manfredi D., Ambrosio E. P., Biamino S., Lombardi M., Atzeni E., Salmi A., Minetola P., Iuliano L., Fino P. Overview on additive manufacturing

technologies // Proceedings of the IEEE. – 2017. – Vol. 105, № 4. – P. 593–612. https://doi.org/10.1109/JPROC.2016.2625098

87 Bagheri A., Jin J. Photopolymerization in 3D printing // ACS Applied Polymer Materials. – 2019. – Vol. 1, № 4. – P. 593–611. https://doi.org/10.1021/acsapm.8b00165

88 Manoliu D. S., Zagar C., Negut I., Visan A. I. Laser-based fabrication of hydrogel scaffolds for medicine: From principles to clinical applications // Gels. – 2025. – Vol. 11, № 10. – Art. 811. https://doi.org/10.3390/gels11100811

89 Melchels F. P. W., Feijen J., Grijpma D. W. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 24. – P. 6121–6130. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.04.050

90 Chang J., Sun X. Laser-induced forward transfer based laser bioprinting in biomedical applications // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2023. – Vol. 11. – Art. 1255782. https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1255782

91 Mirsky N. A., Ehlen Q. T., Greenfield J. A. et al. Three-dimensional bioprinting: A comprehensive review for applications in tissue engineering and regenerative medicine // Bioengineering. – 2024. – Vol. 11, № 8. – Art. 777. https://doi.org/10.3390/bioengineering11080777

92 Hospodiuk M., Dey M., Sosnoski D., Ozbolat I. T. The bioink: A comprehensive review on bioprintable materials // Biotechnology Advances. – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 217–239. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.12.006

93 Gungor-Ozkerim P. S., Inci I., Zhang Y. S., Khademhosseini A., Dokmeci M. R. Bioinks for 3D bioprinting: An overview // Biomaterials Science. – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 915–946. https://doi.org/10.1039/c7bm00765e

94 Placone J. K., Navarro J., Laslo G. W., Lerman M. J., Gabard A. R., Herendeen G. J., Falco E. E., Tomblyn S., Burnett L., Fisher J. P. Development and characterization of a 3D printed, keratin-based hydrogel // Annals of Biomedical Engineering. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 237–248. https://doi.org/10.1007/s10439-016-1621-7

95 Fan L., Ge X., Qian Y., Wei M., Zhang Z., Yuan W.-E., Ouyang Y. Advances in synthesis and applications of self-healing hydrogels // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2020. – Vol. 8. – Art. 654. https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00654

96 Qin H., Zhang T., Li N., Cong H.-P., Yu S.-H. Anisotropic and self-healing hydrogels with multi-responsive actuating capability // Nature Communications. – 2019. – Vol. 10. – Art. 2202. https://doi.org/10.1038/s41467-019-10243-8

97 Qu J., Zhao X., Liang Y., Zhang T., Ma P. X., Guo B. Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing // Biomaterials. – 2018. – Vol. 183. – P. 185–199. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.08.044

98 Wang L., Wang J., Zhou X., Sun J., Zhu B., Duan C., Chen P., Guo X., Zhang T., Guo H. A new self-healing hydrogel containing hucMSC-derived exosomes promotes bone regeneration // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2020. – Vol. 8. – Art. 564731. https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.564731

99 Kim C.-L., Kim D.-E. Durability and self-healing effects of hydrogel coatings with respect to contact condition // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – Art. 6896. https://doi.org/10.1038/s41598-017-07106-x

100 Wei Z., Gerecht S. A self-healing hydrogel as an injectable instructive carrier for cellular morphogenesis // Biomaterials. – 2018. – Vol. 185. – P. 86–96. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.09.003

101 Hassan C. M., Peppas N. A. Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods // Advances in Polymer Science. – 2000. – Vol. 153. – P. 37–65. https://doi.org/10.1007/3-540-46414-X_2

102 Ricciardi R., Auriemma F., De Rosa C., Lauprêtre F. X-ray diffraction analysis of poly(vinyl alcohol) hydrogels obtained by freezing and thawing techniques // Macromolecules. – 2004. – Vol. 37, № 5. – P. 1921–1927. https://doi.org/10.1021/ma035663q

103 Lozinsky V. I., Damshkaln L. G., Kurochkin I. N., Kurochkin I. I. Study of cryostructuring of polymer systems: 28. Physicochemical properties and morphology of poly(vinyl alcohol) cryogels formed by multiple freezing–thawing // Colloid Journal. – 2008. – Vol. 70, № 2. – P. 189–198. https://doi.org/10.1134/S1061933X08020117

104 Soto-Bustamante F., Bassu G., Fratini E., Laurati M. Effect of composition and freeze–thaw on the network structure, porosity and mechanical properties of polyvinyl-alcohol/chitosan hydrogels // Gels. – 2023. – Vol. 9, № 5. – Art. 396. https://doi.org/10.3390/gels9050396

105 Willcox P. J., Howie D. W., Schmidt-Rohr K., Hoagland D. A., Gido S. P., Pudjijanto S., Venkatraman S., Kleiner L. W. Microstructure of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by freeze/thaw cycling // Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics. – 1999. – Vol. 37, № 24. – P. 3438–3454. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0488(19991215)37:24%3C3438::AID-POLB6%3E3.0.CO;2-9

106 Zhong Y., Lin Q., Yu H., Shao L., Cui X., Pang Q., Zhu Y., Hou R. Construction methods and biomedical applications of PVA-based hydrogels // Frontiers in Chemistry. – 2024. – Vol. 12. – Art. 1376799. https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1376799

107 Jafari H., Ghaffari-Bohlouli P., Niknezhad S. V., Abedi A., Izadifar Z., Mohammadinejad R., Varma R. S., Shavandi A. Tannic acid: a versatile polyphenol for design of biomedical hydrogels // Journal of Materials Chemistry B. – 2022. – Vol. 10, № 31. – P. 5873–5912. https://doi.org/10.1039/d2tb01056a

108 Najafi V., Ziaee F., Kabiri K., Zohouriaan Mehr M. J., Abdollahi H., Mosalla Nezhad P., Jalilian S. M., Nouri A. Aqueous free-radical polymerization of PEGMEMA macromer: kinetic studies via an on-line ^{1}H NMR technique // Iranian Polymer Journal. – 2012. – Vol. 21. – P. 683–688. https://doi.org/10.1007/s13726-012-0072-8

109 Bustamante P. A., Anessi M. C., Santoro N. C., Ciavaro N., Horak C. Analysis of the swelling kinetic in hydrogels gelled by radiation and by thermal cycling

// Brazilian Journal of Radiation Sciences. – 2021. – Vol. 9, № 1A. – P. 1–15. https://doi.org/10.15392/bjrs.v9i1A.1348

110 Tazhbayev Y. M., Kazhmuratova A. T., Zhaparova L. Zh., Tuleuov U. B., Nassikhatuly Y., Mitricheva E. S., Kwiatkowski A. L., Shibaev A. V. Synthesis of Water-Soluble Polyethylene Glycol Fumarates for Biomedical Applications // Eurasian Journal of Chemistry. – 2024. – Vol. 29, № 2 (114). – P. 4–12. – https://doi.org/10.31489/2959-0663/2-24-7

111 Burkeev M. Zh., Zhunissova M. S., Tazhbayev Y. M., Fomin V. N., Sarsenbekova A. Zh., Burkeyeva G. K., Kazhmuratova A. T., Zhumagalieva T. S., Zhakupbekova E. Zh., Khamitova T. O. Influence of RAFT agent on the mechanism of copolymerization of polypropylene glycol maleinate with acrylic acid // Polymers. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 1–10. https://doi.org/10.3390/polym14091884

112 Tuleuov U. B., Kwiatkowski A. L., Kazhmuratova A. T., Zhaparova L. Zh., Nassikhatuly Y., Šlouf M., Shibaev A. V., Petrenko V. I., Lanceros-Méndez S., Tazhbayev Y. M. Biocompatible interpenetrating network hydrogels with dually cross-linked polyol // Polymers. – 2025. – Vol. 17, № 20. – Art. 2737. https://doi.org/10.3390/polym17202737

113 Hashemi Doulabi A., Mirzadeh H., Imani M., Bagheri-Khoulenjani S. Chitosan/polyethylene glycol fumarate blend films for wound dressing application: in vitro biocompatibility and biodegradability assays // Progress in Biomaterials. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 143–150. https://doi.org/10.1007/s40204-018-0093-2

114 Kozhunova E. Yu., Rudyak V. Yu., et al. Microphase separation of stimuli-responsive interpenetrating network microgels investigated by scattering methods // Journal of Colloid and Interface Science. – 2021. – Vol. 597. – P. 297–305. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.03.178

115 Ricciardi R., Auriemma F., Gaillet C., De Rosa C., Lauprêtre F. Investigation of the crystallinity of freeze/thaw poly(vinyl alcohol) hydrogels by different techniques // Macromolecules. – 2004. – Vol. 37, № 25. – P. 9510–9516. https://doi.org/10.1021/ma048418v

116 Holloway J. L., Lowman A. M., Palmese G. R. The role of crystallization and phase separation in the formation of physically cross-linked PVA hydrogels // Soft Matter. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 826–833. https://doi.org/10.1039/C2SM26763B

117 Gursel I., Balcik C., Arica Y., Akkus O., Akkas N., Hasirci V. Synthesis and mechanical properties of interpenetrating networks of polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate and polyhydroxyethyl methacrylate // Biomaterials. – 1998. – Vol. 19, № 13. – P. 1137–1143. https://doi.org/10.1016/s0142-9612(98)00009-x

118 Shibaev A. V., Muravlev D. A., Muravleva A. K., Matveev V. V., Chalykh A. E., Philippova O. E. pH-Dependent gelation of a stiff anionic polysaccharide in the presence of metal ions // Polymers. – 2020. – Vol. 12, № 4. – Art. 868. https://doi.org/10.3390/polym12040868

119 Beamish J. A., Zhu J., Kottke-Marchant K., Marchant R. E. The effects of monoacrylated poly(ethylene glycol) on the properties of poly(ethylene glycol) diacrylate hydrogels used for tissue engineering // Journal of Biomedical Materials

Research Part A. – 2010. – Vol. 92A, № 2. – P. 441–450. https://doi.org/10.1002/jbm.a.32353

120 Chen Y.-N., Jiao C., Zhao Y., Zhang J., Wang H. Self-assembled polyvinyl alcohol–tannic acid hydrogels with diverse microstructures and good mechanical properties // ACS Omega. – 2018. – Vol. 3, № 9. – P. 11788–11795. https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02041

121 Lee D., Hwang H., Kim J.-S., Park J., Youn D., Kim D., Hahn J., Seo M., Lee H. VATA: A poly(vinyl alcohol)- and tannic acid-based nontoxic underwater adhesive // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2020. – Vol. 12, № 18. – P. 20933–20941. https://doi.org/10.1021/acsami.0c02037

122 Luo C., Huang M., Sun X., Wei N., Shi H., Li H., Lin M., Sun J. Super-strong, nonswellable, and biocompatible hydrogels inspired by human tendons // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 2638–2649. https://doi.org/10.1021/acsami.1c23102

123 Horkay F. Polyelectrolyte gels: A unique class of soft materials // Gels. – 2021. – Vol. 7, № 3. – Art. 102. https://doi.org/10.3390/gels7030102

124 Preobrazhenskiy I. I., Putlyaev V. I. The ability to control swelling and degradation processes of hydrogels based on a mixture of PEGMA/PEGDA monomers // Mendeleev Communications. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. 83–85. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.01.026

125 Hassan C. M., Peppas N. A. Structure and morphology of freeze/thawed PVA hydrogels // Macromolecules. – 2000. – Vol. 33, № 7. – P. 2472–2479. https://doi.org/10.1021/ma9907587

126 Tang J., Chen Q. Understanding elasticity and swellability of polymer gels from a perspective of polymer/solvent interaction // Current Opinion in Colloid & Interface Science. – 2025. – Vol. 75. – Art. 101872. https://doi.org/10.1016/j.cocis.2024.101872

127 Morozova S., Muthukumar M. Elasticity at swelling equilibrium of ultrasoft polyelectrolyte gels: Comparisons of theory and experiments // Macromolecules. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 2456–2466. https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b02656

128 Tuleuov U. B., Kazhmuratova A. T., Bolatbay A. N., Nassikhatuly E., Koishugulova A. R. Comparative analysis of thermal decomposition kinetics of copolymers based on polyethylene glycol fumarate with methacrylic acid // Eurasian Journal of Chemistry. – 2023. – Vol. 28, № 2 (110). – P. 76–85. https://doi.org/10.31489/2959-0663/2-23-6

129 Davrenbekov S. Zh., Toleuov U. B., Bolatbai A. N., Havlicek D., Khamitova T. O., Zhakupbekova E. J. Study of thermal decomposition of the copolymer based on polyethylene glycol fumarate with methacrylic acid // Chemical Journal of Kazakhstan. – 2022. – Vol. 4, № 80. – P. 110–119. https://doi.org/10.51580/2022-3/2710-1185.99

130 Burkeyev M. Zh., Tuleuov U. B., Bolatbay A. N., Khavlichek D., Davrenbekov S. Zh., Tazhbayev Ye. M., Zhakupbekova E. Zh. Investigation of the destruction of copolymers of poly(ethylene glycol) fumarate with methacrylic acid using differential equations // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry Series. – 2021. – № 3 (103). – P. 47–52. https://doi.org/10.31489/2021Ch3/47-52

131 Ozawa T. A new method of analyzing thermogravimetric data // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1965. – Vol. 38, № 11. – P. 1881–1886. https://doi.org/10.1246/bcsj.38.1881

132 Flynn J. H., Wall L. A. A quick, direct method for the determination of activation energy from thermogravimetric data // Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters. – 1966. – Vol. 4, № 5. – P. 323–328. https://doi.org/10.1002/pol.1966.110040504

133 Sbirrazzuoli N. Advanced isoconversional kinetic analysis for the elucidation of complex reaction mechanisms: A new method for the identification of rate-limiting steps // Molecules. – 2019. – Vol. 24, № 9. – Art. 1683. https://doi.org/10.3390/molecules24091683

134 Serra R., Nomen R., Sempere J. The non-parametric kinetics: A new method for the kinetic study of thermoanalytical data // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 1998. – Vol. 52. – P. 933–943. https://doi.org/10.1023/A:1010120203389

135 Tsioptsias C., Fardis D., Ntampou X., Tsivintzelis I., Panayiotou C. Thermal behavior of poly(vinyl alcohol) in the form of physically crosslinked film // Polymers. – 2023. – Vol. 15, № 8. – Art. 1843. https://doi.org/10.3390/polym15081843

136 Alhulaybi Z. A., Dubdub I. Kinetics study of PVA polymer by model-free and model-fitting methods using TGA // Polymers. – 2024. – Vol. 16, № 5. – Art. 629. https://doi.org/10.3390/polym16050629

137 Gruber S., Nickel A. Toxic or not toxic? The specifications of the standard ISO 10993-5 are not explicit enough to yield comparable results in the cytotoxicity assessment of an identical medical device // Frontiers in Medical Technology. – 2023. – Vol. 5. – Art. 1195529. https://doi.org/10.3389/fmedt.2023.1195529

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патент на изобретение

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT

№ 38059

ӨНЕРТАБЫСҚА / НА ИЗОБРЕТЕНИЕ / FOR INVENTION

(21) 2025/0085.1

(22) 03.02.2025

(45) 29.05.2026

(54) Қос торлардың негізінде тіндердің жекелендірілген регенерациясына арналған полимерлі гидрогелдерді алу тәсілі
Способ получения полимерных гидрогелей на основе двойных сеток для персонализированной регенерации тканей
A method for producing polymer hydrogels based on double networks for personalized tissue regeneration

(73) «Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (KZ)
Некоммерческое акционерное общество «Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова» (KZ)
«Karaganda University named after academician E.A. Buketov» Non-profit Joint Stock Company (KZ)

(72) Тажбаев Еркеблан Муратович (KZ)
Кажмуратова Акерке Темиргалиевна (KZ)
Төлеуов Ұлығбек Борашұлы (KZ)
Жапарова Ляззат Жанибековна (KZ)
Насихатұлы Ермауыт (KZ)

Tazhbayev Yerkeblan Muratovich (KZ)
Kazhmuratova Akerke Temirgalievna (KZ)
Toleuov Ulygbek Borashuly (KZ)
Zhaparova Lyazzat Zhanibekovna (KZ)
Nasikhatuly Ermauyt (KZ)

ЭЦҚ қол қойылды С. Ахметов
Подписано ЭЦП С. Ахметов
Signed with EDS S. Akhmetov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of the «National Institute of Intellectual Property» RSE

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Отчет о научно-исследовательской работе

Министерство науки и высшего образования Республики Казахстан
Комитет науки

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАРАГАНДИНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.БУКЕТОВА»
(НАО «КАРНИУ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.БУКЕТОВА»)

УДК 541.128:678.5:577.1
№ госрегистрации 0123РК00216
Инв. №

УТВЕРЖДАЮ
Член Правления, проректор по
научной работе НАО
«Карагандинский национальный
исследовательский университет
имени академика Е.А.Букетова»
_____Е.М.Тажбаев
«10» _____ 2025 г.

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

AP19677568 «Биосовместимые полимерные гидрогели на основе двойных сеток для персонализированной регенерации тканей»
(заключительный)

Научный руководитель НИР,
К.х.н., ассоциированный профессор _____ Кажмуратова А.Т.

Караганда 2025

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель НИР:		
ВНС, к.х.н., ассоц. профессор	16.10.2025 подпись, дата	Кажмуратова А.Т. (введение, разделы 1.1-3.4, заключение)
Исполнители:		
ГНС, д.х.н., профессор	16.10.2025 подпись, дата	Тажбаев Е.М. (разделы 1.1-3.4)
СНС, доктор PhD	16.10.2025 подпись, дата	Жапарова Л.Ж. (разделы 2.3-2.4, 3.1-3.3)
СНС, магистр наук	16.10.2025 подпись, дата	Төлеуов Ұ.Б. (разделы 1.1-3.3)
СНС, магистр наук	16.10.2025 подпись, дата	Насихатұлы Е. (раздел 1.2-1.3, 3.4)
Нормоконтроль	16.10.2025 подпись, дата	Ранова Г.А.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Выписка из протокола НТС

НАО «Карагандинский национальный исследовательский университет имени академика Е.А. Букетова»

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА

16.10.2025 № 3

Караганда
Заседание Научно-технического совета

Председатель — Тажбаев Е.М.
Секретарь — Аталикова А.С.

Присутствовали: 19 чел. из 19 членов.

Повестка дня:

3. Разное

3.11. СЛУШАЛИ:
Председателя НТС Тажбаева Е.М. об утверждении заключительного отчета по научно-исследовательскому проекту № AP19677568 «Биосовместимые полимерные гидрогели на основе двойных сеток для персонализированной регенерации тканей», научный руководитель - к.х.н. Кажмуратова Акерке Темиргалиевна.

ПОСТАНОВИЛИ:
Утвердить заключительный отчет по научно-исследовательскому проекту № AP19677568 «Биосовместимые полимерные гидрогели на основе двойных сеток для персонализированной регенерации тканей», научный руководитель - к.х.н. Кажмуратова Акерке Темиргалиевна.

Председатель _____ Е.М. Тажбаев

Секретарь _____ А.С. Аталикова

Верно.
Секретарь _____ А.С. Аталикова
16.10.2025г.