

НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Лебедева Катерина Олександрівна

УДК 662.749.3

ДИСЕРТАЦІЯ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ ПОЛІМЕРНІ ГІДРОГЕЛЕВІ МАТЕРІАЛИ,
МОДИФІКОВАНІ ПОХІДНИМИ ВУГІЛЛЯ

Спеціальність: 161 – Хімічні технології та інженерія

Галузь знань: 16 – Хімічна інженерія та біоінженерія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



К.О. ЛЕБЕДЄВА

Наукові керівники:

Черкашина Ганна Миколаївна,

кандидат технічних наук, доцент

Клочко Наталія Петрівна,

кандидат технічних наук, старший

науковий співробітник

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Лебедєва К.О. Біологічно-активні полімерні гідрогелеві матеріали, модифіковані похідними вугілля. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 161 – Хімічні технології та інженерія. – Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, 2026.

Дисертація спрямована на розвиток наукових основ і методів ефективного використання гумінових солей бурого вугілля для модифікації біополімерних гідрогелів з метою одержання високоефективних біологічно активних полімерних матеріалів.

Об'єкт дослідження – процеси одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля.

Предмет дослідження – механізми, технологічні схеми та режимні параметри процесів одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля у вигляді лужних солей гумінових кислот.

Метою дисертаційної роботи є створення основ одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля.

У *вступі* обґрунтована актуальність задач дослідження, показано зв'язок роботи з науковими темами, сформульована мета та основні задачі, наведено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, визначено особистий внесок здобувача, відзначена апробація результатів роботи.

В *першому розділі* вивчено сучасний стан та перспективи одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля. Розглянута типологія, властивості та використання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, наведені напрями одержання природних гідрогелевих полімерних матеріалів з високою біологічною активністю

та зроблено огляд напрямів модифікації природних біополімерних гідрогелів гуміновими кислотами для посилення їх біологічної активності.

В *другому розділі* охарактеризовано необхідний і достатній набір інструментальних, переважно, стандартизованих методів дослідження. В експериментальній частині роботи використані сучасні стандартизовані методи визначення властивостей бурого вугілля та лужних солей гумінових кислот. Дослідження будови, структури, якісних і кількісних характеристик лужних солей гумінових кислот бурого вугілля та біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів здійснено методами технічного, елементного, хімічного, спектрального, ТЕМ мікроскопічного, скануючого електронного мікроскопічного, рентгенівського флуоресцентного мікроаналізу із енергодисперсійною рентгенівською спектроскопією, УФ- та люмінесцентної спектрофотометрії, кондуктометрії та іншими. Дослідження технологічних, реологічних, експлуатаційних та гемостатичних властивостей біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих лужними солями гумінових кислот бурого вугілля вели, як стандартизованими методиками, такі згідно власно розробленого устаткування, діючих ДСТУ, міжнародних стандартів ISO та інших.

У *третьому розділі* описано обґрунтування вибору та дослідження сировинних матеріалів для одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними бурого вугілля. Наведено дослідження раціонального складу біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів для подальшої модифікації похідними бурого вугілля та оптимальних концентрацій основних компонентів біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів при модифікації похідними бурого вугілля.

У *четвертому розділі* наведено дослідження фізико-хімічних особливостей модифікації похідними бурого вугілля біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів. Представлено структурні та морфологічні особливості та фізико-хімічні взаємодії при модифікації лужними солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів.

У п'ятому розділі представлено дослідження експлуатаційних властивостей та розробка напрямів застосування біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними бурого вугілля. Приводяться результати дослідження експлуатаційних властивостей біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними бурого вугілля та опис модифікованих натрієвими солями гумінових кислот бурого вугілля біологічно активних полімерних гідрогелів для одержання трансдермальних гемостатичних матеріалів.

У висновках наведено основні результати наукової роботи щодо вирішення поставлених наукових задач дослідження.

За результатами дослідження отримано такі наукові результати:

– встановлено, що саме біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію є термочутливими і мають перехід гель-золь, що проявляється в різкому зниженні їх кінематичної в'язкості при фізіологічній температурі 37°C. Саме ці оптимізовані біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали є оптимальними з точки зору їх подальшої модифікації лужними солями гумінових кислот бурого вугілля;

– встановлено, що модифікація біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію натрієвою та кальцієвою солями гумінових кислот різних концентрацій, дозволяє контролювати реологічні властивості біополімерних гідрогелів у широкому діапазоні;

– вперше запропоновані схеми модифікації та структури модифікованих натрієвою і кальцієвою солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію, відповідно. Встановлено, що для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію, модифікація натрієвою сіллю гумінових кислот через їх взаємодію з альгілатом натрію супроводжується конформаційною зміною вторинної структури желатину. В той же час, схема модифікації кальцієвою сіллю гумінових кислот відбувається за рахунок зшивання желатину та альгілату натрію через іонні взаємодії Ca^{2+} між карбоксильними групами

альгілату натрію, желатину та включає такі складові: іони Ca^{2+} утворюють хелатні взаємодії між блоками альгілату натрію, желатин може зв'язуватися через іонні взаємодії між аміногрупами та карбоксильними групами альгілату натрію або кальцієвою сіллю гумінових кислот, які додають додаткові точки зв'язування через комплексоутворення з Ca^{2+} та водневі зв'язки;

– вперше показано, що біологічно активні полімерні гідрогелі желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію при модифікації кальцієвою та натрієвою солями гумінових кислот мають здатність до автофлуоресценції завдяки внутрішнім флуорофорам альгілату та желатину при квантовому виходу флуоресценції до 35%.

Практичне значення отриманих результатів:

– створенні біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію, модифіковані кальцієвими солями гумінових кислот, завдяки іонному обміну між Ca^{2+} і Na^+ із альгілатом натрію, дають змогу одержати більш в'язкі та термостабільні біополімерні гідрогелі системи желатин-альгілат натрію-кальцієва сіль гумінових кислот, які мають високий потенціал для використання для 3Д-біодруку хрящових та суглобних матеріалів при лікуванні ран із помірною та сильною ексудацією;

– розроблені модифіковані натрієвими солями гумінових кислот біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. альгілатом натрію за рівнем швидкості водопоглинання та здатності до набрякання при фізіологічній температурі у водному розчині 142 мМ NaCl та 2,5 мМ CaCl_2 , які імітують кров та ексудат із рани, виявили придатність для використання в гемостатичних, ранозагоюючих пов'язках та матеріалах.

– було створено гемостатичні пластри медичного призначення з застосуванням гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію, модифікованих натрієвими солями гумінових кислот;

– розроблена технологічна схема використання лужних солей гумінових кислот бурого вугілля, як модифікаторів при одержанні біологічно активних

полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з альгінатом натрію, модифікованих лужними солями гумінових кислот бурого вугілля;

– результати розробок гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих лужними солями гумінових кислот бурого вугілля пройшли успішні напівпромислові випробовування в умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка» та прийняті до впровадження, що підтверджено актом впровадження;

– теоретичні та практичні результати, які отримані під час виконання досліджень, впроваджені у навчальний процес кафедр загальної фармації, технології переробки нафти, газу та твердого палива та технології пластичних мас і біологічно активних полімерів НТУ «ХП», що підтверджено актами впровадження.

Ключові слова: біополімери, біологічна активність, матеріали, синтез, гідрогелі, вугілля, гумінові кислоти, модифікація, гемостатичність, біосумісність, структура, властивості, гель-золь, антимікробність, антиоксидантність.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Лебедєва К. О., Черкашина Г.М., Савченко Д.О., Лебедєв В.В. Вивчення особливостей гелеутворення та реологічних властивостей гідрогелів на основі агар-агару. *Інтегровані технології та енергозбереження*. 2022. № 3. С. 42-51. DOI: 10.20998/2078-5364.2022.3.05 (Б).
2. Miroshnichenko D., Lebedeva K., Cherkashina A., Lebedev V., Tsereniuk O., Krygina N. Study of hybrid modification with humic acids of environmentally safe biodegradable hydrogel films based on hydroxypropyl methylcellulose. *C - Journal of Carbon Research*. 2022. Vol. 8. P. 71. DOI: 10.3390/c8040071 (Scopus, Нідерланди).
3. Лебедєва К. О., Черкашина Г. М., Савченко Д. О., Матюхов Д. В., Лебедєв В. В. Вивчення біологічно-активних полімерних гідрогелів для

регулювання водно-ліпідного балансу. *Інтегровані технології та енергозбереження*. 2023. № 2. С. 77-84. DOI: 10.20998/2078-5364.2023.2.07. (Б).

4. Lebedev V.V., Miroshnichenko D.V., Lebedeva K.O., Cherkashina A.M., Kariiev A.I. Brown coal humic substances hybrid modified biologically active polymeric hydrogel materials research. *Colloquium-journal*. 2023. №12(171). P. 54-57. DOI: 10.24412/2520-6990-2023-12171-54-57. (Index Copernicus, Польща).

5. Lebedeva K. O., Cherkashina A. M., Masikevych Y. G., Masikevych A. Y., Voronkin A. A., Lebedev V. V. Modeling of smart bio-medical active polymeric hydrogel transdermal materials. *Journal of Engineering Sciences*. 2024. Vol. 11(1). P. C1–C7. DOI: 10.21272/jes.2024.11(1).c1. (A, Scopus, Україна).

6. Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Voronkin A., Kopach V., Petrushenko S., Fedonenko A., Klochko N. Biopolymer-based sustainable Internet of Things for smart homes. *Discover Civil Engineering*. 2024. Vol. 1. P. 20. DOI: 10.1007/s44290-024-00021-x. (DOAJ, Німеччина)

7. Miroshnichenko D., Lebedeva K., Lebedev V., Cherkashina A., Petrushenko S., Hrubnyk I., Yudina Y., Bogoyavlenska O., Klochko N., Lysenko L., Miroshnychenko M. Hemostatic ability of thermosensitive biologically active gelatin-alginate hydrogels modified with humic acids and impregnated with aminocaproic acid. *Journal of Research Updates in Polymer Science*. 2024. Vol. 13. P. 155–160. DOI: 10.6000/1929-5995.2024.13.16. (Scopus, Канада).

8. Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Petrushenko S., Bogatyrenko S., Olkhovska A., Hrubnyk I., Maloshtan L., Kopach V., Klochko N. Hemostatic gelatin-alginate hydrogels modified with humic acids and impregnated with aminocaproic acid. *Journal of Research Updates in Polymer Science*. 2024. Vol. 13. P. 34–44. DOI: 10.6000/1929-5995.2024.13.05. (Scopus, Канада).

9. Miroshnichenko D., Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Petrushenko S., Bogoyavlenska O., Olkhovska A., Hrubnyk I., Maloshtan L., Klochko N. Thermosensitive and wound-healing gelatin-alginate biopolymer hydrogels modified with humic acids. *Journal of Renewable Materials*. 2024. Vol. 12. P. 1691–1713. doi: 10.32604/jrm.2024.054769. (Scopus, CIIA).

10. Petrushenko S.I., Fijalkowski M., Adach K., Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Rudnieva K.I., Klochko N.P.. Autofluorescent activity of thermosensitive, hemostatic, and wound healing biopolymer hydrogels. *Gels*. 2025. Vol. 11(4). P. 301. DOI: 10.3390/gels11040301. (Scopus, Швейцарія).

11. Лебедева К. О., Матюхов Д. В., Черкашина Г. М., Терещенко І. А., Литвиненко Є.І. Сучасні тренди використання біологічно-активних гелеутворюючих полісахаридів у харчовій галузі, косметології та медицині. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ»*. Серія: Хімія, хімічна технологія та екологія. 2025. № 1 (13). С. 67-73. DOI: 10.20998/2079-0821.2025.01.10 (Б).

Розділи монографій:

12. Miroshnichenko D., Pyshyev S., Lebedev V., Korchak B., Shved M., Lebedeva K., Cherkashina A., Savchenko D., Klochko N., Tykhomyrova T., Lysenko L.. The rational use of lignite resources: monograph. *Advances in Environmental Research*. Vol. 97. Chapter 1. Nova. 2023. P. 1–63. (Нідерланди).

13. Lebedeva K., Cherkashina A., Tykhomyrova T., Lebedev V. Study of smart bioactive humic-polymeric hydrogel transdermal materials. *Materials Science Forum*. 2023. Vol. 1096. P. 121–8. DOI: 10.4028/p-lhxqi1. (Scopus, Швейцарія).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

14. Черкашина Г. М. Лебедева К. О., Савченко Д. О. Біологічно-активні полімерні гідрогелеві матеріали трансдермальних систем доставки речовин. *Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я: MicroCAD-2022: тези доповідей XXX Міжнародної науково-практичної конференції*. Харків: НТУ «ХПІ», 2022. С. 484.

15. Лебедева К. О., Черкашина Г.М., Савченко Д.О., Лендич Є. С., Мазченко М. В., Матюхов Д. В. Дослідження гібридної модифікації похідними вугілля екологічно безпечних гідрогелів. *Теоретичні та практичні дослідження молодих вчених: збірка тез XVI Міжнародної науково-практичної конференції магістрантів та аспірантів*. Харків: НТУ «ХПІ», 2022. С. 304

16. Лебедева К. О., Черкашина Г.М., Воронкін А. А., Савченко Д.О. Дослідження смарт біологічно активних полімерних гідрогелевих

трансдермальних матеріалів, модифікованих гуміновими кислотами. *Сучасні технології переробки паливних копалин: тези доповідей VI Міжнародної науково-технічної конференції*. Харків : НТУ «ХПІ», 2023. С. 61-63.

17. Lebedeva K.O., Cherkashina A.M., Tykhomyrova T.S., Savchenko D.O., Lebedev V.V. Design and researching of biologically active polymeric hydrogel transdermal materials modified by humic acid. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2023. Vol. 1254 (1). P. 012009. DOI: 10.1088/1755-1315/1254/1/012009. (Scopus, Велика Британія).

18. Lebedeva K., Cherkashina A., Tykhomyrova T., Moiseev V., Lebedev V. Research of biologically active polymeric hydrogel transdermal materials. *Lecture Notes in Mechanical Engineering*. 2023. Vol. 2. P. 211–220. DOI: 10.1007/978-3-031-32774-2_21(Scopus, Германія).

19. Lebedeva K., Tykhomyrova T., Lebedev V., Cherkashina A., Moiseev V., Masikevych A. Researching of biologically active polymeric hydrogel transdermal nanomaterial's modification by humic acid. *2023 IEEE 13th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP): proceedings*. Bratislava, Slovakia, 2023, P. NSS11-1-NSS11-4. DOI: 10.1109/NAP59739.2023.10310857. (Scopus, Словачія).

20. Lebedeva K., Cherkashina A., Voronkin A., Lebedev V., Klochko N., Masikevych A. Design and researching smart biologically active polymeric hydrogel transdermal nanomaterial's. *2023 IEEE 4th KhPI Week on Advanced Technology (KhPIWeek): proceedings*. Kharkiv, Ukraine, 2023. P. 1-5. DOI: 10.1109/KhPIWeek61412.2023.10312985. (Scopus, Україна).

21. Lebedeva K.O., Lebedev V.V., Klochko N.P., Cherkashina A.M., Bogoyavlenska O.V., Miroshnichenko D.V. Thermo-responsive hydrogels based on gelatin-alginate composition with humic acids intended for controlled drug delivery. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2024. Vol. 1415(1). P. 012071. DOI: 10.1088/1755-1315/1415/1/012071. (Scopus, Велика Британія).

22. Lebedeva K., Klochko N., Miroshnichenko D., Cherkashina A., Bogoyavlenska O., Lebedev V. Design and research of thermo-responsive gelatin-

alginate-humic nanocomposite hydrogels for controlled drug delivery. *2024 IEEE 14th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP): proceedings*. Riga, Latvia, 2024. P. 1-6. DOI: 10.1109/NAP62956.2024.10739758. (Scopus, Латвія).

23. Lebedeva K., Cherkashina A., Kopach V., Lebedev V., Miroshnichenko D., Klochko N. Kinetics and degree of swelling of hemostatic hydrogels with a gelatin-alginate system modified with humic acids. *2024 IEEE 5th KhPI Week on Advanced Technology (KhPIWeek): proceedings*. Kharkiv, Ukraine, 2024. P. 1-5. DOI: 10.1109/KhPIWeek61434.2024.10878043. (Scopus, Україна).

24. Лебедєва К.О., Черкашина Г.М., Петрушенко С.І., Богатиренко С. І., Ольховська А.Б. Грубник І.М., Лебедєв В.В., Ключко Н.П., Грушецький В. О. Дослідження гемостатичної здатності новітніх термочутливих біологічно активних желатин-альгінатних гідрогелів. *Сучасні полімерні матеріали та композити: одержання, переробка та дослідження: тези доповідей I Міжнародної науково-технічної конференції*. Харків: НТУ «ХПІ», 2025. С. 61.

ABSTRACT

Lebedieva K.O. Biologically-active polymer hydrogel materials modified with coal derivatives. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 161 – Chemical technologies and engineering. – National Technical University “Kharkiv Polytechnic Institute”, Kharkiv, 2026.

The dissertation is aimed at developing scientific foundations and methods for the effective use of humic salts of brown coal for the modification of biopolymer hydrogels in order to obtain highly effective biologically active polymer materials.

Object of research – processes of obtaining biologically active polymer hydrogel materials modified with coal derivatives.

Subject of research – mechanisms, technological schemes and regime parameters of processes of obtaining biologically active polymer hydrogel materials modified with coal derivatives in the form of alkaline salts of humic acids.

The purpose of the dissertation is to create the foundations of obtaining biologically active polymer hydrogel materials modified with coal derivatives.

The introduction substantiates the relevance of the research tasks, shows the connection of the work with scientific topics, formulates the goal and main tasks, gives the scientific novelty and practical significance of the results obtained, determines the personal contribution of the applicant, and notes the approval of the results of the work.

The first section studies the current state and prospects for obtaining biologically active polymer hydrogel materials modified with coal derivatives. The typology, properties and use of biologically active polymer hydrogel materials are considered, directions for obtaining natural hydrogel polymer materials with high biological activity are given, and a review of the directions for modifying natural biopolymer hydrogels with humic acids to enhance their biological activity is made.

The second section describes the necessary and sufficient set of instrumental, mainly standardized research methods is characterized. In the experimental part of the work, modern standardized methods for determining the properties of brown coal and

alkaline salts of humic acids are used. The study of the structure, structure, qualitative and quantitative characteristics of alkaline salts of humic acids of brown coal and biologically active polymer hydrogel materials was carried out by the methods of technical, elemental, chemical, spectral, TEM microscopic, scanning electron microscopic, X-ray fluorescence microanalysis with energy-dispersive X-ray spectroscopy, UV and luminescent spectrophotometry, conductometry and others. The study of the technological, rheological, operational and hemostatic properties of biologically active polymer hydrogel materials modified with alkaline salts of humic acids of brown coal was carried out by standardized methods, such as according to the equipment developed by the company, the current DSTU, international ISO standards and others..

The third section describes the justification for the selection and study of raw materials for the production of biologically active polymer hydrogel materials modified with brown coal derivatives. A study of the rational composition of biologically active polymer hydrogel materials for further modification with brown coal derivatives and optimal concentrations of the main components of biologically active polymer hydrogel materials during modification with brown coal derivatives is presented.

The fourth section presents a study of the physicochemical features of modification of biologically active polymer hydrogel materials with brown coal derivatives. Structural and morphological features and physicochemical interactions during modification of biologically active polymer hydrogel materials with alkaline salts of humic acids are presented.

The fifth section presents a study of the operational properties and development of directions for the application of biologically active polymer hydrogel materials modified with brown coal derivatives. The results of the study of the operational properties of biologically active polymer hydrogel materials modified with brown coal derivatives are presented and a description of biologically active polymer hydrogels modified with sodium salts of humic acids of brown coal for obtaining transdermal hemostatic materials is given.

The conclusions present the main results of scientific work on solving the scientific problems of the study.

According to the results of the study, the following scientific results were obtained:

- it was established that biologically active polymeric hydrogel materials of gelatin with 6.4% wt. sodium alginate are thermosensitive and have a gel-sol transition, which is manifested in a sharp decrease in their kinematic viscosity at a physiological temperature of 37 °C. It is these optimized biologically active polymeric hydrogel materials that are optimal from the point of view of their further modification with alkaline salts of humic acids of brown coal;

- it was established that the modification of biologically active polymeric hydrogel materials of gelatin with 6.4 % wt. sodium alginate with sodium and calcium salts of humic acids of different concentrations allows controlling the rheological properties of biopolymer hydrogels in a wide range;

- for the first time, modification schemes and structures of biologically active polymeric hydrogel materials of gelatin modified with sodium and calcium salts of humic acids with 6.4 wt. % sodium alginate, respectively, were proposed. It was found that for biologically active polymeric hydrogel materials of gelatin with 6.4 wt. % sodium alginate, modification with sodium salt of humic acids due to their interaction with sodium alginate is accompanied by a conformational change in the secondary structure of gelatin. At the same time, the scheme of modification with calcium salt of humic acids occurs due to crosslinking of gelatin and sodium alginate through ionic interactions of Ca^{2+} between carboxyl groups of sodium alginate, gelatin and includes the following components: Ca^{2+} ions form chelate interactions between sodium alginate blocks, gelatin can bind through ionic interactions between amino groups and carboxyl groups of sodium alginate or calcium salt of humic acids, which add additional binding points through complexation with Ca^{2+} and hydrogen bonds;

- it was shown for the first time that biologically active polymer hydrogels of gelatin with 6.4 wt. % sodium alginate when modified with calcium and sodium salts of humic acids have the ability to autofluorescence due to internal fluorophores of alginate and gelatin with a fluorescence quantum yield of up to 35%.

Practical significance of the results obtained:

- the creation of biologically active polymer hydrogel materials of gelatin with 6.4% wt. sodium alginate, modified with calcium salts of humic acids, due to ion exchange between Ca^{2+} and Na^+ with sodium alginate, allows obtaining more viscous and thermally stable biopolymer hydrogels of the gelatin-sodium alginate-calcium salt of humic acids system, which have high potential for use for 3D-bioprinting of cartilage and joint materials in the treatment of wounds with moderate and severe exudation;

- biologically active polymer hydrogel materials of gelatin with 6.4 % wt. sodium alginate modified with humic acids were developed. sodium alginate in terms of water absorption rate and swelling ability at physiological temperature in an aqueous solution of 142 mM NaCl and 2.5 mM CaCl_2 , which simulate blood and wound exudate, have shown suitability for use in hemostatic, wound-healing dressings and materials.

- hemostatic medical plasters were created using hemostatic biologically active polymeric hydrogel materials of gelatin with 6.4 % wt. sodium alginate, modified with sodium salts of humic acids;

- a technological scheme for using alkaline salts of humic acids of brown coal as modifiers in the production of biologically active polymeric hydrogel materials of gelatin with sodium alginate, modified with alkaline salts of humic acids of brown coal;

- the results of the development of hemostatic biologically active polymer hydrogel materials modified with alkaline salts of humic acids of brown coal have successfully passed semi-industrial tests in the conditions of PJSC “Chempharmaceutical Plant “Chervona Zirka” and have been accepted for implementation, which is confirmed by the act of implementation;

- the theoretical and practical results obtained during the research have been implemented in the educational process of the departments of general pharmacy, technology of oil, gas and solid fuel processing and technology of plastics and biologically active polymers of NTU “KhPI”, which is confirmed by the acts of implementation.

Keywords: biopolymers, biological activity, materials, synthesis, hydrogels, coal, humic acids, modification, hemostaticity, biocompatibility, structure, properties, gel-sol, antimicrobial, antioxidant.

List of the applicant's publications

Scientific works in which the main scientific results of the dissertation are published:

1. Lebedieva K. O., Cherkashyna H.M., Savchenko D.O., Lebediev V.V. Vyvchennia osoblyvostei heleutvorennia ta reolohichnykh vlastyvostei hidrohelei na osnovi ahara-aharu. *Intehrovani tekhnolohii ta enerhozberezhennia*. 2022. № 3. S. 42-51. DOI: 10.20998/2078-5364.2022.3.05 (Б).
2. Miroshnichenko D., Lebedeva K., Cherkashina A., Lebedev V., Tsereniuk O., Krygina N. Study of hybrid modification with humic acids of environmentally safe biodegradable hydrogel films based on hydroxypropyl methylcellulose. *C - Journal of Carbon Research*. 2022. Vol. 8. P. 71. DOI: 10.3390/c8040071 (Scopus, Niderlandy).
3. Lebedieva K. O., Cherkashyna H. M., Savchenko D. O., Matiukhov D. V., Lebediev V. V. Vyvchennia biolohichno-aktyvnykh polimernykh hidroheliiv dlia rehuliuвання водно-lipidnoho balansu. *Intehrovani tekhnolohii ta enerhozberezhennia*. 2023. № 2. S. 77-84. DOI: 10.20998/2078-5364.2023.2.07 (Б).
4. Lebedev V.V., Miroshnichenko D.V., Lebedeva K.O., Cherkashina A.M., Kariev A.I. Brown coal humic substances hybrid modified biologically active polymeric hydrogel materials research. *Colloquium-journal*. 2023. №12(171). R. 54-57. DOI: 10.24412/2520-6990-2023-12171-54-57. (Index Copernicus, Polsha).
5. Lebedeva K. O., Cherkashina A. M., Masikevych Y. G., Masikevych A. Y., Voronkin A. A., Lebedev V. V. Modeling of smart bio-medical active polymeric hydrogel transdermal materials. *Journal of Engineering Sciences*. 2024. Vol. 11(1). P. C1–C7. DOI: 10.21272/jes.2024.11(1).c1. (A, Scopus, Ukraina).
6. Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Voronkin A., Kopach V., Petrushenko S., Fedonenko A., Klochko N. Biopolymer-based sustainable Internet of

Things for smart homes. *Discover Civil Engineering*. 2024. Vol. 1. P. 20. DOI: 10.1007/s44290-024-00021-x. (DOAJ, Nimechyna)

7. Miroshnichenko D., Lebedeva K., Lebedev V., Cherkashina A., Petrushenko S., Hrubnyk I., Yudina Y., Bogoyavlenska O., Klochko N., Lysenko L., Miroshnychenko M. Hemostatic ability of thermosensitive biologically active gelatin-alginate hydrogels modified with humic acids and impregnated with aminocaproic acid. *Journal of Research Updates in Polymer Science*. 2024. Vol. 13. P. 155–160. DOI: 10.6000/1929-5995.2024.13.16. (Scopus, Kanada).

8. Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Petrushenko S., Bogatyrenko S., Olkhovska A., Hrubnyk I., Maloshtan L., Kopach V., Klochko N. Hemostatic gelatin-alginate hydrogels modified with humic acids and impregnated with aminocaproic acid. *Journal of Research Updates in Polymer Science*. 2024. Vol. 13. P. 34–44. DOI: 10.6000/1929-5995.2024.13.05. (Scopus, Kanada).

9. Miroshnichenko D., Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Petrushenko S., Bogoyavlenska O., Olkhovska A., Hrubnyk I., Maloshtan L., Klochko N. Thermosensitive and wound-healing gelatin-alginate biopolymer hydrogels modified with humic acids. *Journal of Renewable Materials*. 2024. Vol. 12. P. 1691–1713. doi: 10.32604/jrm.2024.054769. (Scopus, SShA).

10. Petrushenko S.I., Fijalkowski M., Adach K., Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Rudnieva K.I., Klochko N.P.. Autofluorescent activity of thermosensitive, hemostatic, and wound healing biopolymer hydrogels. *Gels*. 2025. Vol. 11(4). P. 301. DOI: 10.3390/gels11040301. (Scopus, Shveitsariia).

11. Lebedieva K. O., Matiukhov D. V., Cherkashyna H. M., Tereshchenko I. A., Lytvynenko Ye.I. Suchasni trendy vykorystannia biolohichno-aktyvnykh helevtavoriuiuchykh polisakharydiv u kharchovii haluzi, kosmetolohii ta medytsyni. *Visnyk Natsionalnoho tekhnichnoho universytetu «KhPI»*. Serii: *Khimiia, khimichna tekhnolohiia ta ekolohiia*. 2025. № 1 (13). S. 67-73. DOI: 10.20998/2079-0821.2025.01.10 (Б).

12. Miroshnichenko D., Pyshyev S., Lebedev V., Korchak B., Shved M., Lebedeva K., Cherkashina A., Savchenko D., Klochko N., Tykhomyrova T., Lysenko L.. The

rational use of lignite resources: monograph. *Advances in Environmental Research*. Vol. 97. Chapter 1. Nova. 2023. R. 1–63. (Niderlandy).

13. Lebedeva K., Cherkashina A., Tykhomyrova T., Lebedev V. Study of smart bioactive humic-polymeric hydrogel transdermal materials. *Materials Science Forum*. 2023. Vol. 1096. P. 121–8. DOI: 10.4028/p-lhxqi1. (Scopus, Shveitsariia).

Published works of approbation nature:

14. Cherkashyna H. M. Lebedieva K. O., Savchenko D. O. Biologichno-aktyvni polimerni hidrohelevi materialy transdermalnykh system dostavky rehovyn. *Informatsiini tekhnolohii: nauka, tekhnika, tekhnolohiia, osvita, zdorovia: MicroCAD-2022: tezy dopovidei KhKhKh Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii*. Kharkiv: NTU «KhPI», 2022. S. 484.

15. Lebedieva K. O., Cherkashyna H.M., Savchenko D.O., Liendych, Ye. S., Mazchenko, M. V., Matiukhov, D. V. Doslidzhennia hibrydnoi modyfikatsii pokhidnymy vuhillia ekologichno bezpechnykh hidroheliiv. *Teoretychni ta praktychni doslidzhennia molodykh vchenykh: zbirka tez XVI Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsi mahistrantiv ta aspirantiv*. Kharkiv: NTU «KhPI», 2022. S. 304.

16. Lebedieva K. O., Cherkashyna H.M., Voronkin A. A., Savchenko D.O. Doslidzhennia smart biologichno aktyvnykh polimernykh hidrohelevykh transdermalnykh materialiv, modyfikovanykh huminovymy kyslotamy. *Suchasni tekhnolohii pererobky palnykh kopalyn: tezy dopovidei VI Mizhnarodnoi naukovo-tekhnichnoi konferentsii*. Kharkiv: NTU «KhPI», 2023. S. 61-63.

17. Lebedeva K.O., Cherkashina A.M., Tykhomyrova T.S., Savchenko D.O., Lebedev V.V. Design and researching of biologically active polymeric hydrogel transdermal materials modified by humic acid. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2023. Vol. 1254 (1). R. 012009. DOI: 10.1088/1755-1315/1254/1/012009. (Scopus, Velyka Brytaniia).

18. Lebedeva K., Cherkashina A., Tykhomyrova T., Moiseev V., Lebedev V. Research of biologically active polymeric hydrogel transdermal materials. *Lecture Notes*

in Mechanical Engineering. 2023. Vol. 2. P. 211–220. DOI: 10.1007/978-3-031-32774-2_21(Scopus, Hermaniia).

19. Lebedeva K., Tykhomyrova T., Lebedev V., Cherkashina A., Moiseev V., Masikevych A. Researching of biologically active polymeric hydrogel transdermal nanomaterials modification by humic acid. *2023 IEEE 13th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP): proceedings*. Bratislava, Slovakia, 2023, R. NSS11-1-NSS11-4. DOI: 10.1109/NAP59739.2023.10310857. (Scopus, Slovakia).

20. Lebedeva K., Cherkashina A., Voronkin A., Lebedev V., Klochko N., Masikevych A. Design and researching smart biologically active polymeric hydrogel transdermal nanomaterials. *2023 IEEE 4th KhPI Week on Advanced Technology (KhPIWeek): proceedings*. Kharkiv, Ukraine, 2023. R. 1-5. DOI: 10.1109/KhPIWeek61412.2023.10312985. (Scopus, Ukraina).

21. Lebedeva K.O., Cherkashina A.M., Tykhomyrova T.S., Savchenko D.O., Lebedev V.V. Design and researching of biologically active polymeric hydrogel transdermal materials modified by humic acid. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2023. Vol. 1254 (1). R. 012009. DOI: 10.1088/1755-1315/1254/1/012009. (Scopus, Velyka Brytaniia).

22. Lebedeva K., Klochko N., Miroshnichenko D., Cherkashina A., Bogoyavlenska O., Lebedev V. Design and research of thermo-responsive gelatin-alginate-humic nanocomposite hydrogels for controlled drug delivery. *2024 IEEE 14th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP): proceedings*. Riga, Latvia, 2024. R. 1-6. DOI: 10.1109/NAP62956.2024.10739758. (Scopus, Latviia).

23. Lebedeva K., Cherkashina A., Kopach V., Lebedev V., Miroshnichenko D., Klochko N. Kinetics and degree of swelling of hemostatic hydrogels with a gelatin-alginate system modified with humic acids. *2024 IEEE 5th KhPI Week on Advanced Technology (KhPIWeek): proceedings*. Kharkiv, Ukraine, 2024. R. 1-5. DOI: 10.1109/KhPIWeek61434.2024.10878043. (Scopus, Ukraina).

24. Lebedieva K.O., Cherkashyna H.M., Petrushenko S.I., Bohatyrenko S. I., Olkhovska A.B. Hrubnyk I.M., Lebediev V.V., Klochko N.P., Hrushetskyi V. O. Doslidzhennia hemostatychnoi zdatnosti novitnikh termochutlyvykh biolohichno aktyvnykh zhelatyn-alhinatnykh hidroheliu. *Suchasni polimerni materialy ta kompozyty: oderzhannia, pererobka ta doslidzhennia: tezy dopovidei I Mizhnarodnoi naukovo-tekhnichnoi konferentsii*. Kharkiv: NTU «KhPI», 2025. S. 61.

ЗМІСТ

Стор.

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ | 4 |
| ВСТУП..... | 6 |
| РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ОДЕРЖАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ, МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИМИ ВУГІЛЛЯ..... | 16 |
| 1.1 Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали: типологія, властивості та використання..... | 16 |
| 1.2 Напрями одержання природних гідрогелевих полімерних матеріалів з високою біологічною активністю | 24 |
| 1.3 Модифікація природних біополімерних гідрогелів гуміновими кислотами для посилення їх біологічної активності | 31 |
| 1.4 Висновки за розділом 1 | 37 |
| РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 39 |
| 2.1 Об'єкти дослідження | 39 |
| 2.2 Методи одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів | 41 |
| 2.3 Методи дослідження..... | 43 |
| 2.3.1 Методи дослідження будови, структури, якісних і кількісних характеристик лужних солей гумінових кислот бурого вугілля та біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів..... | 43 |
| 2.3.2 Методи дослідження технологічних та реологічних характеристик біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів | 46 |
| 2.3.3 Методи дослідження експлуатаційних характеристик біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів..... | 47 |
| 2.4 Методи статистичної обробки експериментальних даних | 52 |
| 2.4 Висновки за розділом 2 | 53 |
| РОЗДІЛ 3 ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВИННИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИМИ БУРОГО ВУГІЛЛЯ..... | 55 |
| 3.1 Дослідження раціонального складу біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів для подальшої модифікації похідними бурого вугілля | 55 |

| | |
|---|-----|
| 3.2 Дослідження оптимальних концентрацій основних компонентів біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів при модифікації похідними бурого вугілля..... | 62 |
| 3.3 Висновки за розділом 3 | 72 |
| РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ МОДИФІКАЦІЇ ПОХІДНИМИ БУРОГО ВУГІЛЛЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ..... | 74 |
| 4.1 Дослідження структурних та морфологічних особливостей при модифікації лужними солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів | 74 |
| 4.2 Дослідження фізико-хімічних взаємодій при модифікації лужними солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів..... | 90 |
| 4.3 Висновки за розділом 4 | 97 |
| РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПЛУАТАЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА РОЗРОБКА НАПРЯМІВ ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ, МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИМИ БУРОГО ВУГІЛЛЯ..... | 99 |
| 5.1 Дослідження експлуатаційних властивостей біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними бурого вугілля..... | 99 |
| 5.2 Дослідження модифікованих натрієвими солями гумінових кислот бурого вугілля біологічно активних полімерних гідрогелів для одержання трансдермальних гемостатичних матеріалів, | 107 |
| 5.3 Висновки за розділом 5 | 118 |
| ВИСНОВКИ | 120 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 123 |
| ДОДАТОК А | 137 |
| ДОДАТОК Б..... | 142 |
| ДОДАТОК В | 143 |
| ДОДАТОК Г | 144 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

- HANA – натрієва сіль гумінових кислот бурого вугілля
- HACA – кальцієва сіль гумінових кислот бурого вугілля
- ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза
- АН, SA – альгінат натрію
- W_t^r – вологість на робочий стан, %
- W^a – вологість на аналітичний стан, %
- W_t^{raf} – волога на робочий беззольний стан, %
- w_{max}^{af} – максимальна вологоємність, %
- A^r – зольність на робочий стан, %
- A^a – зольність на аналітичний стан, %
- A^d – зольність на сухий стан, %
- MM^a – вміст мінеральної маси на аналітичний стан, %
- MM^d – вміст мінеральної маси на сухий стан, %
- S_t^a – вміст загальної сірки на аналітичний стан, %
- S_t^d – вміст загальної сірки на сухий стан, %
- V^d (V^o) – вихід летких речовин на сухий стан, %;
- V^{daf} – вихід летких речовин на сухий беззольний стан, %
- C^{daf} – вміст карбону на сухий беззольний стан, %
- C_f^o – вихід нелеткого вуглецю на сухий безмінеральний стан, %
- H^{daf} – вміст гідрогену на сухий беззольний стан, %
- N^{daf} – вміст нітрогену на сухий беззольний стан, %
- O_d^{daf} – вміст оксигену на сухий беззольний стан, %
- ν – умовна в'язкість, с
- T_{GS} – температура гель-золь переходу, °C
- μ – питома електропровідність, мкСм/см
- EDS – ступінь рівноважного набрякання (equilibrium degree of swelling)
- TSA – триптон соєвий агар

ДАС – декстрозний агар Сабуро

ФСБ – фосфатно-сольовий буферний розчин

КУО – колонієутворюючі одиниці

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Серед перспективних класів біологічно активних матеріалів для ранових покриттів і гемостатиків провідне місце посідають полімерні гідрогелі, оскільки вони за своєю структурою та вмістом води близькі до позаклітинного матриксу, здатні забезпечувати м'який контакт із тканинами, високу сорбційну здатність до ексудату, бар'єрну функцію та контрольоване вивільнення біологічно активних компонентів. Гідрогелеві системи можуть бути адаптовані під конкретні функціональні потреби за рахунок вибору полімерної матриці, типу зшивання, пористості, механічної міцності, деградації та біосумісності. Водночас на практиці існує низка невирішених питань: забезпечення швидкого та стабільного гемостатичного ефекту без надмірної адгезії до рани, поєднання гемостазу з антибактеріальною та протизапальною дією, збереження механічної цілісності у вологому середовищі, а також технологічність і доступність матеріалів при масштабуванні виробництва.

Тому актуальність створення новітніх біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля, визначається сукупністю наукових і соціально-практичних чинників: високою медичною потребою у сучасних гемостатичних та ранозагоювальних засобах із мультифункціональною біологічно активною дією, перспективністю гідрогелевих полімерних систем як платформи для створення «розумних» ранових матеріалів, високим потенціалом похідних вугілля як доступних модифікаторів, здатних надати гідрогелям сорбційні, антиоксидантні, протизапальні та гемостатично-регенеративні властивості та недостатньою розробленістю фундаментальних закономірностей «склад-структура-властивості-біологічна дія» для гідрогелів, модифікованих похідними вугілля.

На сьогодні розроблення основ одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля, є своєчасним і науково обґрунтованим напрямом, спрямованим на створення нового покоління біологічно активних матеріалів із прогнозованими властивостями, доведеною

біосумісністю та потенціалом практичного впровадження у клінічну та військово-медичну практику. Таким чином, розробка новітніх біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля є актуальною науково-практичною проблемою, що визначила тему дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась на кафедрах технології пластичних мас і біологічно активних полімерів та технології переробки нафти, газу та твердого палива НТУ «Харківський політехнічний інститут» в рамках ініціативних та прикладних держбюджетних тем МОН України: «Розробка та одержання нових біологічно активних полімерних матеріалів» (ініціативна тема № 0123U104324), «Розробка кровоспинних гідрогелевих і мікроголчастих трансдермальних пластирів для невідкладної стабілізації поранених в бойових умовах» (ДР № 0124U001414), «Розробка технології 3Д друку з використанням полімерних та керамічних матеріалів для реабілітації поранених» (ДР № 0125U000703), в яких здобувачка була виконавцем окремих етапів.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є створення основ одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні задачі:

- вивчити сучасний стан та перспективи одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля;
- провести обґрунтування вибору та дослідження сировинних матеріалів для одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів модифікованих похідними бурого вугілля;
- встановити структурні та морфологічні особливості при модифікації лужними солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів;
- встановити фізико-хімічні взаємодії при модифікації лужними солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів;

- визначити комплекс експлуатаційних властивостей біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними бурого вугілля;
- дослідити модифіковані натрієвими солями гумінових кислот бурого вугілля біологічно активні полімерні гідрогелі для одержання трансдермальних гемостатичних матеріалів;
- розробити технологічну схему процесів одержання і раціональні склади біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля.

Об'єкт дослідження – процеси одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля.

Предмет дослідження – механізми, технологічні схеми та режимні параметри процесів одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля у вигляді лужних солей гумінових кислот.

Методи дослідження. В експериментальній частині роботи використані сучасні стандартизовані методи визначення властивостей бурого вугілля та лужних солей гумінових кислот. Дослідження будови, структури, якісних і кількісних характеристик лужних солей гумінових кислот бурого вугілля та біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів здійснено методами технічного (W^a , A^d , S^d_t , V^{daf}), елементного (C^{daf} , H^{daf} , N^{daf} , S^d_t , O^{daf} , HA^{daf}_f , HA^{daf}_t), хімічного (SiO_2 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , MgO , CaO , Na_2O , K_2O , SO_3), спектрального (ІЧ-спектрофотометр «Nicolet 380»), TEM мікроскопічного (мікроскоп Selmi EMV-125), скануючого електронного мікроскопічного (SEM), рентгенівського флуоресцентного мікроаналізу (XRF) із енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (EDS) за допомогою системи Zeiss ULTRA Plus SEM, УФ- та люмінесцентної спектрофотометрії із застосуванням спектрофотометру LAMBDA 35 PerkinElmer та оптоволоконного спектрофотометру BLACK-Comet CXR-SR-25, кондуктометрії на кондуктометрі TDS-метрі HM digital COM-100. Дослідження технологічних та реологічних характеристик біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів вели стандартним методом визначення кінематичної в'язкості за допомогою скляного віскозиметра ВПЖ-2 3,35 та візуальним

спостереження з метою визначення часу розм'якшення та подальшого топлення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів. Фізико-механічні, експлуатаційні та гемостатичні властивості біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих лужними солями гумінових кислот бурого вугілля визначались згідно власно розробленого устаткування, діючих ДСТУ та міжнародних стандартів ISO: ступінь набрякання (згідно ISO 62:2008), трансмембрані властивості по методу імітації доставки амінокапронової кислоти в рану, абсорбційна здатність вільного набряку (згідно EN 13726:2023); гемостатична здатність (модифікований метод Моравіца та Альтхаузена в умовах *in vitro*), антибактеріальність (згідно ISO 846 та ДСТУ EN 14995:2018) та інші.

Обробка експериментальних даних виконана із застосуванням методів математичної статистики із залученням програмних пакетів Microsoft Office Excel.

Наукова новизна отриманих результатів:

- встановлено, що біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію є термочутливими і мають перехід гель-золь, що проявляється в різкому зниженні їх кінематичної в'язкості при фізіологічній температурі 37°C. Саме ці оптимізовані біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали є оптимальними з точки зору їх подальшої модифікації лужними солями гумінових кислот бурого вугілля;

- встановлено, що модифікація біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію натрієвою та кальцієвою солями гумінових кислот різних концентрацій, дозволяє контролювати реологічні властивості біополімерних гідрогелів у широкому діапазоні;

- вперше запропоновані схеми модифікації та структури модифікованих натрієвою і кальцієвою солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію, відповідно. Встановлено, що для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію, модифікація натрієвою сіллю гумінових кислот через їх взаємодію з альгілатом натрію супроводжується конформаційною зміною вторинної структури желатину. В той же час, схема модифікації

кальцієвою сіллю гумінових кислот відбувається за рахунок зшивання желатину та альгінату натрію через іонні взаємодії Ca^{2+} між карбоксильними групами альгінату натрію, желатину та включає такі складові: іони Ca^{2+} утворюють хелатні взаємодії між блоками альгінату натрію, желатин може зв'язуватися через іонні взаємодії між аміногрупами та карбоксильними групами альгінату натрію або кальцієвою сіллю гумінових кислот, які додають додаткові точки зв'язування через комплексоутворення з Ca^{2+} та водневі зв'язки;

– вперше показано, що біологічно активні полімерні гідрогелі желатину з 6,4 % мас. альгінату натрію при модифікації кальцієвою та натрієвою солями гумінових кислот мають здатність до автофлуоресценції завдяки внутрішнім флуорофорам альгінату та желатину при квантовому виходу флуоресценції до 35%.

Практичне значення отриманих результатів:

– розроблені модифіковані натрієвими солями гумінових кислот біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. альгінатом натрію за рівнем швидкості водопоглинання та здатності до набрякання при фізіологічній температурі у водному розчині 142 мМ NaCl та 2,5 мМ CaCl_2 , які імітують кров та ексудат із рани, виявили придатність для використання в гемостатичних, ранозагоюючих пов'язках та матеріалах.

– було створено гемостатичні пластри медичного призначення з застосуванням гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгінату натрію, модифікованих натрієвими солями гумінових кислот;

– розроблена технологічна схема використання лужних солей гумінових кислот бурого вугілля, як модифікаторів при одержанні біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з альгінатом натрію, модифікованих лужними солями гумінових кислот бурого вугілля;

– створенні біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. альгінату натрію, модифіковані кальцієвими солями гумінових кислот, завдяки іонному обміну між Ca^{2+} і Na^+ із альгінатом натрію,

дають змогу одержати більш в'язкі та термостабільні біополімерні гідрогелі системи желатин-альгінат кальцієва сіль гумінових кислот, які мають високий потенціал для використання для 3Д-біодруку хрящових та суглобних матеріалів при лікуванні ран із помірною та сильною ексудацією;

— результати розробок гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих лужними солями гумінових кислот бурого вугілля пройшли успішні напівпромислові випробовування в умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка» та прийняті до впровадження, що підтверджено актом впровадження;

— теоретичні та практичні результати, які отримані під час виконання досліджень, впроваджені у навчальний процес кафедр загальної фармації, технології переробки нафти, газу та твердого палива та технології пластичних мас і біологічно активних полімерів НТУ «ХП», що підтверджено актами впровадження.

Авторський внесок здобувача. Наукові положення і результати, викладені в дисертаційній роботі та винесені на захист, отримані особисто здобувачем. Серед них: визначення мети, постановка завдань досліджень, положення наукової новизни і практичної цінності, зокрема, встановлення здатності лужних солей гумінових кислот бурого вугілля виступати модифікатором по відношенню до біологічно активних гідрогелевих полімерних матеріалів; створення гемостатичних пластирів медичного призначення з застосуванням гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгінату натрію, модифіковані натрієвими солями гумінових кислот; розробка схеми технологічних процесів одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з альгінатом натрію, модифіковані лужними солями гумінових кислот бурого вугілля; формулювання висновків; впровадження результатів роботи в промисловість та навчальний процес.

У наукових публікаціях, підготовлених у співавторстві (додаток Д), здобувачу належить:

А) статті у фахових виданнях України:

[1] – здобувач встановила основні закономірності у аналізі кінетики реології одержаних гідрогелів, а також брала участь в обговоренні отриманих результатів та написанні статті. Співавтори Черкашина Г.М., Савченко Д.О., Лебедев В.В. виконали дослідження щодо підготовки та оцінки якості гідрогелів, а також у вивченні процесів гелеутворення та реологічних властивостей гідрогелів на основі агар-агару;

[3] – здобувач сформуvalа загальну концепцію механізму регулювання водно-ліпідного балансу гідрогелів при модифікації. Співавтори Черкашина Г. М., Савченко Д. О., Матюхов Д. В., Лебедев В. В. виконали дослідження щодо процесів одержання біологічно активних полімерних гідрогелів для регулювання водно-ліпідного балансу;

[11] – здобувач виконувала узагальнення та аналіз літературних даних про особливості напрямів застосування біологічно-активних гідрогелів в медичній галузі, а також обговоренні отриманих результатів та написанні статті. Співавтори Матюхов Д. В., Черкашина Г. М., Терещенко І. А., Литвиненко Є.І. виконали дослідження щодо сучасних трендів використання біологічно активних гелеутворюючих полісахаридів у харчовій галузі, косметології та медицині;

Б) статті у наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus

[2] – здобувач сформуvalа основні принципи реології при аналізі одержаних гідрогелів, а також обговоренні отриманих результатів та написанні статті;

[5] – здобувач сформуvalа загальні принципи моделювання при модифікації гідрогелів гуміновими кислотами, а також брала участь у обговоренні отриманих результатів та написанні статті;

[7] – здобувач сформуvalа загальні принципи гемостатичної дії біоактивних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами, а також брала участь у обговоренні отриманих результатів та написанні статті;

[8] – здобувач сформувала концепцію сумісної гемостатичної дії амінокапронової кислоти при аналізі одержаних гідрогелів, а також брав участь у обговоренні отриманих результатів та написанні статті;

[9] – здобувач узагальнила основні закономірності термочутливості в рамках біологічної активності гідрогелів, а також брав участь у обговоренні отриманих результатів та написанні статті;

[10] – здобувач сформувала концепцію автолюмінесценції в рамках біологічної активності гідрогелів;

В) статті у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу

[4] – здобувач сформувала загальну модель процесів одержання біоактивних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами, а також брала участь у обговоренні отриманих результатів та написанні статті;

[6] – здобувач сформувала концепцію «розумних» біологічно активних гідрогелів та брала участь у обговоренні отриманих результатів та написанні статті;

Г) розділи монографій

[12] – здобувач систематизувала та відокремила принципи трансдермальних процесів одержання біоактивних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами, а також брала участь у обговоренні отриманих результатів;

[13] – здобувач сформувала загальну модель трансдермальної активності при одержанні біоактивних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами, а також брала участь у обговоренні отриманих результатів та написанні статті;

Д) публікації апробаційного характеру:

[14] – здобувач брала участь в одержанні та дослідженні біологічної активності гідрогелів та їх реологічних характеристик;

[15] – здобувач визначила загальні закономірності модифікації біологічної активності гідрогелів та брала участь в обговоренні їх спектральних характеристик;

[16] – здобувач брала участь у одержанні та дослідженні біологічної активності гідрогелів та їх ступеню набухання;

[17] – здобувачем визначено реологічні показники одержаних біоактивних трансдермальних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами ;

[18] – здобувачем визначено основні функціональні групи, які приймають участь при гібридній модифікації біоактивних трансдермальних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами;

[19] – здобувачем визначено показники термопереходу одержаних біоактивних трансдермальних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами;

[20] – здобувачем визначено характеристики нанорозмірних гумінів при модифікації одержаних біоактивних трансдермальних матеріалів;

[21] – здобувачем визначено показники трансдермального переходу одержаних біоактивних трансдермальних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами;

[22] – здобувачем визначено характеристики термопереходів одержаних біоактивних трансдермальних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами;

[23] – здобувачем досліджено кінетику поглинання одержаних біоактивних трансдермальних матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами;

[24] – здобувачем визначено гемостатичну здатність одержаних біоактивних гідрогелів матеріалів, модифікованих гуміновими речовинами.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідалися на: XXX Міжнародній науково-практичній конференції «Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я: MicroCAD-2022» (м. Харків, 2022 р.), XVI Міжнародній науково-практичній конференції магістрантів та аспірантів «Теоретичні та практичні дослідження молодих вчених» (м. Харків, 2022 р.), VI Міжнародній науково-технічній конференції «Сучасні технології переробки паливних копалин» (м. Харків, 2023 р.), 13th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP) (м.

Братислава, Словачія, 2023 р.), 4th KhPI Week on Advanced Technology (KhPIWeek) (м. Харків, 2023 р.), 14th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP) (м. Ріга, Литва, 2024 р.), 5th KhPI Week on Advanced Technology (KhPIWeek) (м. Харків, 2024 р.), I Міжнародній науково-технічній конференції «Сучасні полімерні матеріали та композити: одержання, переробка та дослідження» (м. Харків, 2025 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 24 наукові праці, у тому числі: 6 статей у періодичних наукових виданнях, які включені до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 3 статті у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 2 статті у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу та 2 розділів монографій; 11 матеріалів та тез доповідей на Міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях, з яких 7 індексується у наукометричній базі Scopus.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається з анотації українською і англійською мовами, вступу, п'яти розділів з висновками до кожного з них, загальних висновків, переліку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг дисертації складає 144 сторінки. Обсяг основного тексту складає 117 сторінок, 4 додатки розміщені на 8 сторінках. Список використаних джерел містить 121 найменування на 14 сторінках. Дисертація містить 38 рисунків по тексту, 13 таблиць по тексту.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ОДЕРЖАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ, МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИМИ ВУГІЛЛЯ

1.1 Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали: типологія, властивості та використання

Гідрогелі — це тривимірні зшиті полімерні сітки, здатні утримувати значні кількості води, що зумовлює їхню близькість до м'яких біологічних тканин та високу сумісність із клітинами і біомолекулами [1]. Гідрогелі являють собою зшиті гідрофільні полімери, здатні набухати у воді та формувати нерозчинну тривимірну просторову сітку [2]. Вони можуть бути гнучкими і м'якими, що є результатом їх водопоглинаючої здатності. Саме тому гідрогелі розглядають як ключовий клас біоматеріалів для тканинної інженерії, контрольованої доставки препаратів, сенсорики та перев'язувальних матеріалів [3].

Гідрогелі широко використовуються для різного промислового, харчового, косметологічного, біомедичного та іншого застосування – загусники, креми, гелі, речовини тканинної інженерії та молекулярного імпринтингу, сфера імуноізоляції та стоволової терапії, перев'язувальні матеріали, основи для доставки ліків та тощо [4].

Через високий вміст води, м'яку структуру та пористість, вони нагадують тканину живого організму. Внаслідок здатності поглинати та утримувати значні обсяги рідини, гідрогелі стали предметом ретельного вивчення не тільки з позицій виявлення фундаментальних закономірностей поведінки набряклих полімерних систем, а й з позицій практичного застосування у цілій низці галузей. Оскільки гідрогелі біологічно розкладаються, біосумісні та нетоксичні, вони викликають великий інтерес у фармацевтичній та біомедичній галузях [5].

Біологічна активність таких систем може бути інгерентною (полімер сам відіграє роль біологічного сигналу) або індукованою (за рахунок іммобілізованих пептидів/факторів, наночастинок, іонів тощо) [2,3]. Оглядові праці останніх років узагальнюють принципи структуру-властивості та приклади клінічно релевантних застосувань гідрогелів у біомедицині [4].

Гідрогелі класифікуються на основі багатьох факторів, включаючи їх походження, склад, конфігурацію структури, заряд сітки, фізичні властивості, метод утворення і механізм зшивання [6].

У синтезі гідрогелю беруть участь натуральні біорозкладані полімери, перший тип біополімерів – білки (фібрин, колаген і желатин), другий – полісахариди (хітозан, крохмаль, альгінат). Як правило, природним полімерам надають перевагу над синтетичними через їх низьку вартість, здатність до біологічного розкладання, легку доступність, високу біосумісність і нетоксичність. Залежно від бажаної структури та галузі використання, а також з метою вдосконалення механічних властивостей, гідрогелі можуть бути створені різними способами зшивання [7].

Хімічно зшиті гідрогелі утворюються в результаті хімічної реакції, вони мають постійні зв'язки. Хімічне зшивання передбачає прищеплення мономерів до полімерного скелета або використання зшиваючого агента для з'єднання двох і більше полімерних ланцюгів [8].

На відміну від хімічно зшитих гідрогелів, фізично зшиті гідрогелі мають тимчасові зв'язки. Фізично зшиті гідрогелі можуть бути синтезовані одним із таких методів: кристалізація, іонна взаємодія та стереокомплексоутворення. Ці фізичні зшивання не є постійними за своєю природою, але вони достатні, щоб зробити гідрогелі нерозчинними у воді.

У разі іонних взаємодій гідрогелі можуть зазнавати процесу зшивання в умовах навколишнього середовища. Існує підвищена цікавість до фізичних або оборотних гідрогелів через відносну легкість виробництва та відсутність потреби у використанні зшиваючих агентів.

Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали - це інноваційний клас матеріалів, що поєднують у собі фізико-хімічні переваги класичних гідрогелів та здатність специфічно взаємодіяти з біологічними об'єктами (клітинами, тканинами, ферментами).

Біологічна активність полімерних гідрогелевих матеріалів пов'язана з такими їх складовими:

- включення до їх структури ліків, пептидів або білків [9];
- використання гідрогелевих полімерів, що мають власну терапевтичну дію (наприклад, хітозан має антибактеріальні властивості) [10];
- створення «розумних» систем, що реагують на біологічні стимули (рН, ферменти та ін.).

Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали відрізняються від звичайних низкою унікальних характеристик. Їм притаманна біосумісність та біодеградація - фундаментальні властивості для медичного застосування [11]. Такі матеріали не повинні викликати імунної відповіді (відторгнення) і мають здатність розкладатися в організмі на нетоксичні продукти після виконання своєї функції.

Для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів характерна стимул-чутливість або «smart» поведінка. Багато сучасних гідрогелів здатні змінювати свій об'єм або структуру під впливом зовнішніх чинників:

- термочутливість: зміна стану при температурі тіла [12];
- рН-чутливість: вивільнення ліків у кислому середовищі шлунку або в запалених тканинах [13].

Сучасні досягнення у області створення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів дозволили розробити широке коло «розумних» полімерів [9]. Їх особливість полягає в тому, що вони, за аналогією з живою матерією, здатні сприймати інформацію з навколишнього середовища та змінюватись відповідно до цієї інформації. Серед водорозчинних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів «розумними» можуть бути названі системи, які оборотно реагують на зміни властивостей середовища (рН, температура, присутність певних речовин, освітленість, електричне поле). Біологічно активні полімерні гідрогелеві

матеріали на основі «розумних» полімерів – це пористі, добре набухаючі, але нерозчинні у воді матеріали, які при зміні зовнішніх умов, наприклад, температури, кислотності або хімічного складу середовища здатні змінювати ступінь набухання у воді або навіть переходити у розчинний стан. Набухання є характерною властивістю гідрогелів, яка залежить від різних умов навколишнього середовища, таких як рН і температура.

Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали можна класифікувати на дві основні групи за кількістю факторів стимулювання, на які вони реагують. Так, існує широке коло біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, що реагують на один стимул:

1. Термочутливі гідрогелі. Термогелі – це тип полімерів, які утворюють гелі шляхом набухання у воді. У багатьох термочутливих полімерів спостерігається зменшення або збільшення розчинності при зміні температури. Термогелі складаються з амфіфільних полімерів, що містять як гідрофільні, так і гідрофобні ділянки, що дозволяє їм здійснювати золь-гель фазовий перехід у відповідь на зміни температури. Це відбувається без потреби в зовнішніх тригерах, наприклад, таких як ферменти, що робить процес екологічно безпечним. Відсутність токсичних зшиваючих агентів підвищує біосумісність термогелів. Застосування термогелів поширюється на різні галузі, включаючи доставку ліків, де вони використовуються для створення систем контрольованого та пролонгованого вивільнення завдяки їхній здатності проходити золь-гель переходи у відповідь на зміни температури. У 3D-культурі клітин термогелі забезпечують опорний каркас, який імітує позаклітинний матрикс, сприяючи росту клітин та формуванню тканин. Крім того, в тканинній інженерії ці гідрогелі відіграють вирішальну роль, забезпечуючи біосумісне та ін'єкційне середовище, яке підтримує проліферацію клітин та регенерацію тканин, що робить їх придатними для відновлення та регенерації тканин *in situ*.

2. Гідрогелі, що реагують на рН. рН-чутливі гідрогелі інтенсивно розробляються, причому на їхню поведінку при набуханні та розбуханні впливає кілька факторів. Ці фактори включають іонний заряд, ступінь іонізації, рН

навколишнього середовища, тип мономеру, концентрацію полімеру та гідрофільність сіток. Найважливіші екологічні застосування рН-чутливих гідрогелів включають очищення води, контрольоване вивільнення агрохімікатів, екологічне зондування та відновлення ґрунту. Найважливіші біомедичні застосування рН-чутливих гідрогелів включають системи доставки ліків та терапію раку, тканинну інженерію, загоєння ран, біосенсоріку та контрольоване вивільнення терапевтичних агентів.

3. Фоточутливі гідрогелі. Фоточутливі гідрогелі інтегровані з фотореактивним компонентом. Світловий сигнал стимулює хімічну реакцію. Цей сигнал передається функціональному компоненту гідрогелю, регулюючи його властивості. Фоточутливі гідрогелі використовуються для створення динамічних клітинних мікросередовищ, що забезпечують контрольоване вивільнення ліків, проектування адаптивних поверхонь, розробки м'яких актуаторів та виробництва загоюваних м'яких матеріалів.

4. Електрочутливі гідрогелі. Електрочутливі, або електроактивні, гідрогелі та наногідрогелі – це особливий клас матеріалів, здатних зазнавати точних просторових змін – розширення або стискання – у відповідь на зовнішнє електричне поле. Ці гідрогелі застосовуються для створення біоміметичних штучних м'язів. Їх швидка та відтворювана активація робить їх безцінними для доставки ліків та біомедичної інженерії.

5. Магніточутливі гідрогелі. Магніточутливі гідрогелі – це матеріали з вбудованими магнітними наночастинками, такими як оксид заліза або інші феромагнітні матеріали. Ці наночастинки рівномірно розподіляються в матриці гідрогелю. Під впливом магнітного поля змінюються механічні, структурні або функціональні властивості гідрогеля. Магніточутливі гідрогелі мають широкий спектр застосування в різних галузях, часто для цілеспрямованої доставки ліків. Вони також відіграють певну роль у тканинній інженерії як каркаси з регульованими механічними властивостями, що сприяють росту та диференціації клітин. Крім того, ці гідрогелі використовуються при лікуванні раку. У галузі м'якої робототехніки та актуаторів магніточутливі гідрогелі ідеально підходять для

створення пристроїв, які можуть зазнавати оборотних змін форми під дією магнітних подразників, що дозволяє розробляти м'які роботизовані системи, актуатори та штучні м'язи. Вони також застосовуються в сенсорах та діагностичних інструментах, для виготовлення біологічних маркерів. Застосування в довкіллі включає їх використання в системах очищення води та видалення забруднюючих речовин. Їхні магнітні властивості дозволяють легко відокремлювати гідрогель після обробки. Ці гідрогелі використовуються в розробці інтелектуальних матеріалів, таких як чутливі поверхні, настроювані оптичні пристрої та передові покриття.

В той же час, є група біологічно активних полімерних гідрогелів, що реагують на різні стимули: гідрогелі, що реагують на різні подразники, мають кілька переваг порівняно з гідрогелями, що реагують на один подразник. Ці гідрогелі також є більш стабільними та чутливими, зберігаючи функціональність у ширшому діапазоні умов. Вони мають ширшу сферу застосування, включаючи біомедичне використання (наприклад, цільова доставка ліків та тканинна інженерія), м'яку робототехніку, відновлення навколишнього середовища та багатофункціональні сенсори.

Властивості конкретного гідрогелю відіграють вирішальну роль у визначенні його придатності для певного застосування. Однак на ці властивості значною мірою впливають умови навколишнього середовища. У деяких випадках випробування гідрогелю в точних умовах його передбачуваного застосування неможливе. У таких випадках особливо важливо використовувати теоретичні моделі для детального вивчення його властивостей на різні умови.

Для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів характерні висока вологоємність та дифузійність [14]. Завдяки високому вмісту води, гідрогелі імітують фізико-хімічні властивості позаклітинного матриксу. Це дозволяє поживним речовинам і кисню вільно циркулювати крізь матеріал, що критично важливо для регенерації тканин. Механічна подібність до м'яких тканин біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів зумовлена тим, що модуль пружності гідрогелів можна налаштувати так, щоб він відповідав модулю

пружності шкіри, м'язів або хрящів, що мінімізує механічне подразнення оточуючих тканин.

Типологія біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів обумовлена походженням полімерної матриці. Існують природні біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали на основі гіалуронової кислоти, альгінату, хітозану, желатину та колагену, для яких характерні біорозкладність, біосумісність, інгерентна біологічна функціональність, але варіабельність партій і обмежена механіка. [15]. Відомі і синтетичні біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали на основі полівінілового спирту, поліакриламідну та полівінілпіролідону, для яких спостерігається точна хімічна керованість, відтворюваність, але біоактивність зазвичай потребує функціоналізації [16]. Нижче в таблиці 1.1 наведена порівняльна характеристика біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів.

Таблиця 1.1 – Порівняння природних та синтетичних основ

| Тип полімеру | Приклади | Переваги | Недоліки |
|--------------|--|--|---|
| Природні | Колаген, гіалуронова кислота, альгінат, хітозан | Висока біоактивність, низька токсичність | Низька механічна міцність, важко контролювати швидкість розпаду |
| Синтетичні | ПЕГ (поліетиленгліколь), ПВА (полівініловий спирт) | Відтворюваність, висока механічна міцність | Відсутність власних біосигналів для клітин |

Біологічна активність та здатність до гель-золь переходу, властиві гідрогелям, одержаним на основі біополімерів, у тому числі і пектиновим полісахаридам. Це обумовлено тим, що дані біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали належать до фізичних гелів.

Залежно від природи та структури біополімеру гідрогелі формують декількома способами:

1) Формування сполучних зон у гідрогелі шляхом нагрівання та охолодження розчину біополімеру, що призводить до «заплутування» молекули зі спіральною структурою.

2) Одержання іонно-пов'язаних гідрогелів шляхом додавання іонів полівалентних металів, що призводить до формування структури у вигляді яєчної коробки. Даний спосіб використовується для одержання гідрогелів з пектинів зі ступенем етерифікації $< 50\%$ [9].

3) Формування гідрогелю з розчинних полісахаридів, що мають здатність до власного гелеутворення, при рН 2,0-3,5 у присутності низькомолекулярних вуглеводів. За допомогою цього методу утворюються гідрогелі із пектинових речовин зі ступенем етерифікації $> 50\%$. При цьому ця область рН перешкоджає процесу депротонування неетерифікованих ділянок галактуронової кислоти та сприяє утворенню водневих зв'язків між ланцюгами пектинової макромолекули [10].

4. Одержання гідрогелю за допомогою послідовного заморожування та розморожування, що призводить до збільшення міцності гідрогелів.

Таким чином, для одержання гідрогелів на основі пектинових полісахаридів в даний час застосовують два способи, засновані на взаємодії карбоксильних груп галактуронової кислоти. При цьому формується структура гідрогелів або у вигляді "яєчної коробки" (для низькоетерифікованих пектинів), або утворюються тривимірні сітки з іммобілізованими вуглеводами, що знижують активність води (для високоетерифікованих пектинів) [11].

Механічні властивості гідрогелів, одержаних у різний спосіб, істотно відрізняються. Наприклад, модуль Юнга агарозного гелю змінюється в залежності від концентрації. Якщо при вмісті агарози 0.5% ця величина становить 30 кПа, то при збільшенні концентрації до 3% модуль Юнга зростає до 52 кПа, а при 5% концентрації - до 2300 кПа [12]. Цей факт пояснюється тим, що низько концентровані гідрогелі не стисливі (коефіцієнт Пуассон близький до 0,5), а концентровані - стисливі (коефіцієнт Пуассон становить 0,32) [13].

Для гідрогелів на основі пектинових полісахаридів на значення модуля Юнга впливає температура формування гідрогелів. Наприклад, при температурі 5°C дана величина становить для низькоетерифікованих пектинів 1.8 кПа, а для високоетерифікованих - 0,95 кПа [14]. Встановлено, що концентрація при цьому практично не впливає на значення модуля Юнга, який не перевищує 10 кПа у всіх випадках [15]. При цьому коефіцієнт Пуассона пектинових гідрогелів становив 0.4-0.5 [16]. Зважаючи на низьке значення коефіцієнту Пуассона та модуля Юнга, а також наявності пружної деформації, гідрогелі на основі біополімерів, у тому числі і пектинових полісахаридів, можна віднести до еластомерів [17].

Гідрогелі в основному наносять місцево, на шкіру, волосся, а також використовують для догляду за ротовою порожниною. Використання біоадгезивних гідрогелів для догляду за шкірою має важливі переваги, наприклад, тривалий час перебування на місці нанесення та меншу частоту введення продукту.

До цього часу було виготовлено кілька біологічно активних рецептур у вигляді гідрогелів, що містять біологічно активні інгредієнти. Вибрані гідрогелі є відповідними біоадгезивними гідрогелевими композиціями для нанесення на шкіру. Гідрогелі, що використовуються в біологічно активних препаратах, можуть бути засновані на численних біополімерах, зокрема колагені, желатині, гіалуроновій кислоті, альгінаті, хітозані, ксантановій камеді, пектині, крохмалі, целюлозі та її похідних. Таким чином, біологічно-активні полімерні гідрогелі - це платформні матеріали, здатні поєднувати біосумісність, керовану механіку і програмовану біологічну відповідь.

1.2 Напрями одержання природних гідрогелевих полімерних матеріалів з високою біологічною активністю

Завдяки малій вазі, чудовим механічним властивостям, біосумісності, нетоксичності та низькій вартості природні біополімери та їх композити можуть

бути придатними для екологічно чистого та великомасштабного виробництва і таким чином відкривають нові можливості для функціональної електроніки та біомедицини [11-17]. Відповідно до [14,15,17,18], використання цих «зелених» природних біополімерів і композитів у біомедицині та біоінженерії може допомогти відновити та реконструювати пошкоджені, втрачені або нефункціональні тканини організму. Іншим важливим застосуванням природних біополімерів та їх композитів у біомедицині є тимчасові імпланти та функціональні медичні актуатори, які можуть розчинятися в організмі людини [14,15,18]. Природні біополімери також можуть бути використані в біомедичних цілях як кровоспинні засоби, ранові пов'язки, а також для доставки ліків і загоєння ран [19-22]. Серед них природні біополімерні гідрогелі, сімейство тривимірних (3D) полімерних матеріалів, для яких основна частина матриці складається з води (зазвичай 75–90% мас.), мають чудові дифузійні властивості і, отже, широко використовуються для доставки ліків, в регенеративній медицині, тканинній інженерії, для створення штучних органів та в суміжних галузях [19,20,22-25]. Форму гідрогелю можна налаштувати за допомогою методів формування та виготовлення, що дозволяє компонентам природного біополімерного гідрогелю імітувати біотканини та органи, а також створювати виконавчі механізми та датчики для різних біомедичних застосувань [23]. Асоціація молекул природного біополімерного гідрогелю відбувається за рахунок нековалентних зв'язків, таких як водневі зв'язки, π - π -стекинги, сили Ван-дер-Ваальса, координаційні сполуки із металами, електростатичні взаємодії та взаємодії хазяїн-гість, що, як правило, є термооборотними. Одержані агрегати, як правило, з високим співвідношенням сторін, утворюють тривимірну сітку та надають сумішам біополімерних гідрогелів в'язкопружні властивості [25,26]. Зокрема, термочутливі гідрогелі мають властивість змінювати свій об'єм і форму при нагріванні вище певної температури, яка називається нижньою критичною температурою розчину, тобто температурою, нижче якої змішуються компоненти суміші для всіх композицій. Основний механізм набухання (або набрякання) термочутливих гідрогелів і їх зневоднення (або дегідратації) можна пояснити викликаним температурою зсувом розчинності

гідрогелей у водних розчинах. Тому нижчу критичну температуру розчину зазвичай розглядають як показник для оцінки об'ємно-фазового переходу гідрогелю [24]. Відповідно до [25], чутливі до температури гідрогелі піддаються поглинанню води або дегідратації при зміні температури, що призводить до збільшення або зменшення об'єму або до відповідних змін форми через варіації рівноважних ентальпії та ентропії, молекулярного перегрупування, взаємодії між гідрогелевою сіткою та водою [25]. Температура золь-гель переходу, а також температура переходу гель-золь вказують на температурний діапазон термодинамічної стабільності гелів [16]. Варіації температур золь-гель залежно від концентрації біополімерного гідрогелю та його складу визначають межу між двома доменами на фазовій діаграмі: золевим і гелем. Властивість природних біополімерних гідрогелів змінювати форму/об'єм корисна для створення актуаторів у м'яких роботах і в системах доставки ліків [23–25]. Крім того, гідрогелі з критичною температурою розчину, близькою до температури тіла людини (тобто до фізіологічної температури $\sim 37^{\circ}\text{C}$), є особливо придатними для транспортування та вивільнення ліків, оскільки вивільнення ліків із системи на основі гідрогелю може спонтанно активуватися, як тільки гідрогель прикріплюється до шкіри людини або потрапляє в людський організм [24].

З моменту їх появи природні біополімерні гідрогелі протягом тривалого часу використовувалися як носії для цільових систем доставки ліків завдяки великій кількості функціональних груп для іммобілізації ліків, чудовій біосумісності з середовищем *in vivo* та контрольованому періоду деградації для саморозкладання [19,20,22-25]. Нові природні біополімерні гідрогелі, що реагують на подразники, включаючи чутливі до температури гідрогелі, які належать до «розумних» гідрогелевих матеріалів, здатних демонструвати значну деформацію через набрякання/зневоднення після впливу подразників навколишнього середовища, можуть надати додаткові переваги, такі як точно контрольоване вивільнення ліків у бажаний час і в потрібному місці [23-25]. Багато з цих гідрогелевих полімерних матриць є переважно гідрогелями з однією сіткою, що означає, що вони мають одну зшити полімерну сітку [22,23,26]. Багатофазні природні біополімерні

гідрогелі складаються з різних фаз, неоднорідні і, як правило, каламутні. Для цих гелів характерним є зшивання різних матеріалів і волоконне армування, яке поєднує в собі властивості різних матеріалів. Основною причиною виникнення окремих фаз у таких гідрогелях є великі поперечні зв'язки, які перешкоджають ентропії та росту полімерних ланцюгів [19,21-23,27]. Сучасні дослідження показали ефективність використання багатофазних природних біополімерних гідрогелів на основі біополімеру альгінату, або альгінату натрію (АН) в тканинній інженерії, а також для біомедичної доставки з метою зупинення кровотечі (гемостазу) [20], як в місцевих біоактивних ранових пов'язках [21,22], так і в таких біологічно активних засобах як трансдермальні пластирі в косметичі [28-30].

АН є гідрофільним аніонним полісахаридом, який можна витягти з бурих морських водоростей. Структурно це лінійний сополімер, що складається з блоків (1,4)- α -l-гулуранату (G-одиниці) та (1,4)- β -d-маннуранату (модулю M), які чергуються [12,22,27,31,32]. Як природний полісахарид АН має рН-залежну аніонну природу і може взаємодіяти з катіонними поліелектролітами та протеогліканами [12]. Чисті розчини АН не виявляють температурних ефектів [27,32]. У той же час природні біополімерні гідрогелі АН здатні утворювати гідрогелі шляхом іонотропного гелеутворення з двовалентними або багатовалентними катіонами. Наприклад, у присутності іонів кальцію карбоксильні групи АН в G-одиницях суміжних полімерних ланцюгів зшиваються через взаємодію з двовалентними металами з утворенням їх солей, який демонструє модель яєчної коробки з чудовими механічними властивостями [12,21,29]. Відповідно до [30], АН також здатний утворювати гелі з катіонами перехідних металів, такими як Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} і Fe^{2+} завдяки їх іонному зшиванню в присутності двовалентних катіонів. Крім того, автори [31] описали утворення безметалевих гідрогелів АН у присутності вільної органічної амінокислоти глутаміну, в яких протонувана амінокислота створювала екрануючий ефект при електростатичному відштовхуванні ланцюгів АН, що приводило до перехресного зчеплення ланцюгів та до стабілізації ланцюг-ланцюг.

Одним із перспективних двосіткових та багатофазних гідрогелів на основі АН є природні біополімерні гідрогелі желатину-альгінату, структуру якого утворюють гомополімерні та гетерополімерні блоки [27,28,30,31]. Желатин – це напівпрозора білкова сполука, що утворюється шляхом часткового гідролізу та денатурації нерозчинного волокнистого білка колагену, який можна одержати з тварин, таких як велика рогата худоба, свині, і з морських організмів, таких як риб'яча луска та риб'яча шкіра [12]. Це природний поліамфоліт, що має як позитивно, так і негативно заряджені групи, а також гідроксильні групи та гідрофобні групи [30]. Вторинна структура желатину утворена різними поліпептидними ланцюгами, включаючи α -ланцюги, β ланцюги та γ ланцюги, і, на відміну від природного колагену, він розчинний у воді, оскільки його триспіральна пептидна структура «розкручується» на окремі пептидні ланцюги [12].

На даний час желатин продемонстрував широкий потенціал застосування в різних областях завдяки своїй доступності та біосумісності. Зокрема, желатин широко використовується при створенні ранозагоювальних медичних пов'язок і є одним із найбільш часто використовуваних біополімерів, гідрогелі яких є термооборотними [27]. Желатин забезпечує негайний гемостаз, а також запобігає контрактурі (стягуванню) рани та деформації контурів, які пов'язані з традиційним загоєнням ран. Як правило, термооборотні фізичні гідрогелі желатину отримують охолодженням водних розчинів до температур нижче 30°C, при яких відбувається перехід золь-гель через прогресивні конформаційні зміни ланцюгів желатину, відомі як перетворення катушки на спіраль, що приводить до утворення сітки потрібної спіралі [30].

АН завдяки своїм біологічним і технічним характеристикам [31,32] часто використовується в якості базового компонента для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, але так само часто він виконує цю функцію разом із іншими речовинами вуглеводної природи для оптимізації властивостей композитів. Хітозан, агар, карагенан [33], ксантан, гелланова, персидська та трагакантова камеді, пектин [34], крохмаль [35], карбоксиметилпахімаран і карбоксиметилцелюлоза [36] застосовуються для створення біологічно активних

полімерних гідрогелевих матеріалів, покриттів, стабілізації емульсій та інкапсуляції речовин і мікроорганізмів. Вони підвищують механічну міцність, стабільність, поліпшують текстуру та гелеутворюючі властивості продуктів, а також сприяють контрольованому вивільненню активних речовин. Хітозан і ксантан можуть використовуватись в інкапсуляції пробіотиків, карагенан – у виробництві молочних гелів. Пектин впливає на стабільність емульсій та кишкову ферментацію.

Однією з найважливіших переваг контрольованого гелеутворення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів є можливість одержання капсул (капсуляція/інкапсуляція) [37]. Цей прийом застосовується з метою захистити активні інгредієнти від впливу зовнішніх факторів, таких як світло, кисень, волога, кислотність, дія ензимів чи субстратів тощо. Капсули можуть бути застосовані для поступового вивільнення активних інгредієнтів, що дозволяє забезпечити керовану ефективність процесу протягом тривалого часу. Те саме можна назвати в залежності від технологічного контексту іммобілізацією активних речовин з уточненням того, чи мається на увазі фіксація молекул чи часток активного компонента або мікроорганізмів у самому гелі чи за стінкою; а також – чи являє собою капсула окреме тіло, або комірку цього тіла; якого вона розміру тощо. Прикладами можуть бути інкапсуляція білків [38] в альгінатних мікрогелях, пробіотиків у харчових продуктах [39], ефірних олій [40], антиоксидантів [41], бактерицидних компонентів, ензимів [42], наночастинок [37]. Деякі з результатів досліджень інкапсуляції активних речовин наведено нижче:

Захист капсулами на основі альгінату покращує термічну стабільність глюкозооксидази у 2,8-4,3 раза при 85°C. Фермент зберігав 80% активності після 4 тижнів при 4°C, при цьому 70% ферменту вивільнялося у шлунково-кишковому середовищі. Протеаза, з *Aspergillus oryzae* [42], інкапсульована з використанням 2,0% альгінату та 0,2% хітозану, забезпечувала найвищий рівень ефективності інкапсуляції 77,2%. Збереження активності інкапсульованої протеази та термін придатності інкапсульованого ферменту становили 75,8 % та 27,2 тижнів відповідно після зберігання при 4 °C протягом 10 тижнів. Ліпаза з *Thermomyces*

Ianuginoseus, інкапсульована з використанням 2,0% альгілату та 0,4% ксантанової камеді, забезпечила найвищий рівень ефективності інкапсуляції - 43,9%. Збереження активності інкапсульованої ліпази та період напіврозпаду становили 77,9 % та 27,8 тижнів відповідно після зберігання при 4 °C протягом 10 тижнів.

Альгілат-желатинові композитні гелі також використовуються в харчових і біомедичних цілях, зокрема у біочорниках для 3D-біодруку [43-51]. Співвідношення змішування та температура впливають на фазову поведінку та структуроутворення альгілат-желатинових композитних гелів. При температурі 40 °C рідкий желатин затримував процес гелеутворення, буферизуючи зниження pH, тоді як при температурі 21 °C гелеподібний желатин призводив до швидшого гелеутворення.

Гелеутворюючі біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали широко використовуються у дослідженнях травлення [52-58] а також для вирішення проблем, пов'язаних із захворюваннями шлунково-кишкового тракту і розладами харчової поведінки. Відомі дослідження впливу харчових біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів на ферментацію кишковою мікробіотою, всмоктування речовин у шлунково-кишковому тракті. Вони застосовуються для контролю кишкового ліполізу, регуляції апетиту, інгібування панкреатичної ліпази, регуляції глікемії та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки.

Емульсійно-альгілатні кульки, призначені для контролю кишкового ліполізу показують, що ліполіз можна контролювати за допомогою варіації розміру кульок і сітки, що призводить до широкого діапазону профілів вивільнення.

Інкапсуляція ліпідів у гідрогелеві кульки захищає їх від проксимального всмоктування, що сприяє сигналам про насичення в дистальному відділі тонкої кишки. Інкапсуляція ліпідів альгілатними кульками знижує біодоступність, затримуючи доступність ліпідів для перетравлення до вільних жирних кислот, необхідних для стимуляції рецепторів дванадцятипалої кишки та вивільнення холецистокініну.

Альгілати пригнічують травні ферменти *in vitro*, що може мати потенціал у лікуванні ожиріння. Альгілати здатні впливати на відчуття насичення та регуляцію

споживання їжі, затримуючи спорожнення шлунка та ослаблюючи постпрандіальні реакції на рівень глюкози. Альгінатний напій послаблює постпрандіальну глікемію у чоловіків, знижуючи пікову глікемію на 14%.

Альгінат натрію використовується в офтальмології для створення очних крапель [59], гелів та інтраокулярних імплантів, які забезпечують тривале зволоження, контрольоване вивільнення ліків та зниження внутрішньоочного тиску при глаукомі. Дослідження показали, що гелі на основі альгінату натрію сприяють регенерації рогівки та покращують комфорт пацієнтів із сухістю очей.

Дуже перспективним виглядає створення біологічно активних гідрогелів желатину та альгінату з використанням гумінових кислот бурого вугілля, оскільки велика кількість карбоксильних і фенольних груп у їх складі забезпечує водневі зв'язки з пептидними ланцюгами желатину та електростатичні/іонні взаємодії з полікарбоксилатними ланками альгінату, що дозволяє тонко налаштовувати термореверсивну геляцію, реологію та набухання матеріалу. Додавання гумінових кислот потенційно підсилює або, за певних концентрацій, керовано послаблює желатинові гелі завдяки нековалентним взаємодіям, що відкриває шлях до регулювання механіки без токсичних зшивачів. З іншого боку, власна біоактивність лігнітних гумінових кислот у вигляді антиоксидантності, протизапальності, антимікробності доповнює базові функції носія й може зменшувати оксидативний стрес у рані, пригнічувати патогенну флору та зв'язувати іони металів, що релевантно для інфікованих і хронічних уражень шкіри.

1.3 Модифікація природних біополімерних гідрогелів гуміновими кислотами для посилення їх біологічної активності

Гумінові кислоти є найбільш вивченою групою природних гумінових речовин, які є нетоксичними комплексоутворюючими лігандами [60-64]. Слід зазначити, що саме похідні бурого вугілля у вигляді гумінових кислот складають

основну частину органічної речовини в ґрунті, торфі, бурому вугіллі, стічних водах, природних водах та їх осадах [64]. Тому гумінові кислоти можна розглядати як біологічні відходи, які зустрічаються в природі у великих кількостях [65]. Хімічний склад і властивості гумінових кислот можуть змінюватися залежно від географічного положення, походження, віку, клімату та біологічних умов, що ускладнює точну характеристику цих речовин. Вважають [64-69], що молекулярні маси гумінових кислот коливаються в діапазоні від 2.0 до 1300 кг/моль. Відповідно до загальноприйнятої на сьогоднішній день думки [33], гумінові кислоти складаються з відносно низькомолекулярних сполук (2-150 кг/моль), які самоорганізуються в супрамолекулярні структури, що утримуються слабкими дисперсійними силами, такими як сили Ван-дер-Ваальса, взаємодії π - π і СН- π . За даними [65], включення гумінових кислот до желатинової сітки покращує в'язкопружні властивості, а також дещо підвищує термічну стабільність одержаного композиційного біополімерного гідрогелю, в якому температури золь-гель переходу підвищуються до 33–35°C. Доступні до придбання хімікати гумінові кислоти виділяють з торфу і бурого вугілля у вигляді фракції, розчинної в лугах, але нерозчинної при подальшому підкисленні [65,66].

Відповідно до [60], оскільки вода відіграє ключову роль у стабілізації потрійної спіральної структури желатину та утвореної гідрогелевої сітки, будучи здатною діяти як ланка між ланцюгами желатину через Н-зв'язки, при високому вмісті гумінових кислот вторинна структура желатину втрачала структуру потрійної спіралі. Крім того, в [60] вміст гумінових кислот понад 13,3 % мас. викликав явище набухання внаслідок поглинання води гуміновими кислотами, а також зниження термостабільності гідрогелю желатину, модифікованого гуміновими кислотами. Крім того, така висока концентрація гумінових кислот спричинила часткову коагуляцію желатину з утворенням агрегатів, а також явище випадання осаду, які завадили ланцюгам желатину повернутися до спіралей потрійної структури.

Автори [66] підтвердили взаємодію гумінових кислот з іонами кальцію, яка може відбуватися в НАСА. Відповідно до [66], іони Ca^{2+} в основному є

пов'язаними із карбоксильними групами гумінових кислот, утворюючи бідентатні комплекси, які впливають на агрегацію, зв'язуючи карбоксильні групи різних молекул, зближуючи їх і утримуючи разом. Крім того, іони кальцію також можуть впливати на агрегацію шляхом одночасної координації двох карбоксильних груп однієї молекули гумінової кислоти, що приводить до утворення комплексу кальцій-гумінова кислота зі зниженим сумарним негативним зарядом, що дозволяє таким комплексам наближатися один до одного та взаємодіяти через водневі зв'язки. Таким чином, присутність Ca^{2+} є фундаментальною для підтримки стабільності агрегатів кальцієвих солей гумінових кислот як тимчасових утримувачів іонів кальцію [66,67]. Динамічні процеси агрегації-деагрегації в кальцієвих солях гумінових кислот повинні опосередковувати транспорт кальцію в модифікованих гуміновими кислотами желатин-альгінатних гідрогелях, що є важливим для їх використання при загоєнні ран і доставці ліків.

В роботі [67] для покращення функціональності гідрогелів АН та желатин-АН щодо їх біомедичних застосувань, таких як загоєння ран і доставка ліків, було використано зшивання цих гідрогелів двовалентними катіонами, зокрема іонами Ca^{2+} із розчинів солей кальцію. Перехресне зшивання АН катіоном Ca^{2+} здійснювали шляхом занурення висушеної мембрани із альгінату натрію у розчин солі кальцію [61]. АН також може бути іонно зшитим у фазі золю шляхом наливання розчину солі кальцію поверх розчину АН, діалізу гелевої ванни, що містив розчин солі кальцію, і повільного вивільнення іона Ca^{2+} з комплексу кальцій-глюконолактон [61]. Однак, згідно з [61], перехресне зшивання у фазі золю може призвести до контрактури рани, на яку буде нанесено одержаний ранозагоювальний препарат, та до деформації контурів, пов'язаних зі звичайним загоєнням ран. У [61] автори зменшили стиснення гелю під час золь-гель переходу АН гідрогелю шляхом змішування плівкоутворюючого розчину, що містив альгінат натрію і іони Ca^{2+} з желатином, який сам має здатність до забезпечення негайного гемостазу і також широко використовується в синтезі ранових пов'язок.

Під час вибору гемостатичного агенту для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, який з метою кровоспинення повинен виділятися із

гідрогелю при нанесенні його на рану і доставлятися в місце кровотечі, має бути враховане наступне. Гемостаз – це складний процес, який включає два етапи: первинний гемостаз і вторинний гемостаз (коагуляційний каскад) [63-65]. Під час первинного гемостазу скорочення гладкої мускулатури судин зумовлює звуження судин для зменшення крововтрати із рани. У той же час секретовані прокоагулянтні білки та фактори тромбоцитів активуються, прилипають і агрегують у місці пошкодження: біля місця травми збираються тромбоцити, виділяють тромбопластин, який разом із протромбіном, кальцієм і вітаміном К сприяють утворенню фібрину, формуючи м'які тромбоцитарні пробки.

Фібрин – це високомолекулярний, неглобулярний білок, що утворюється у плазмі крові під дією ферменту тромбіну з синтезованого в печінці фібриногену і має форму волокон, згустки яких складають основу тромба при згортанні крові. На стадії первинного гемостазу, у разі застосування кровоспинних препаратів, таких як порошки або гідрогелі, відбувається швидке і рясне всмоктування води з крові кровоспинними засобами, що сприяє агрегації клітин крові і тромбоцитів для посилення гемостазу, оскільки здійснюється тампонажний ефект для зупинки кровотечі [66]. Вищевказаний первинний гемостаз забезпечує короткочасний ефект. Етап вторинного гемостазу – це процес формування сітки фібрину, завдяки якому кров переходить з рідкого у гелеподібний стан, і надалі відбувається згортання фібрину із утворенням на місці початкової тромбоцитарної пробки міцного гемостатичного тромба. Такий процес гемокоагуляції (зсідання крові) без використання кровоспинних засобів може тривати від двох до п'ятнадцяти хвилин, залежно від складності рани [67], і така неконтрольована кровотеча від травми – причина смерті номер один серед факторів ризику, що є причиною нагальної потреби в ефективних гемостатичних засобах.

Існують два шляхи функціонування гемостатичних матеріалів: активний шлях і пасивний шлях. Активний шлях запускає описаний вище первинний і вторинний гемостаз зі специфічним ефектом ініціації каскаду згортання крові, тоді як пасивний шлях забезпечує гемостаз за рахунок гемосумісності і протизапальних властивостей кровоспинних засобів [65]. На даний час комерційно доступні

кровоспинні агенти включають неорганічні речовини, такі як цеоліт, порошки кремнезему, монтморилоніту і каоліну, а також полімерні органічні матеріали, у тому числі окислену целюлозу, колаген, хітозан, фіброїн шовку, фібрин, кератин, тромбін, фібриноген, крохмаль, поліетиленгліколь, ціаноакрилат та ін. [65,66]. Однак багатьом із цих гемостатичних агентів притаманні такі недоліки, як висока вартість, обмежені кровоспинний або антибактеріальний ефекти, погана біорозкладаність і схильність до імунних реакцій [65,66]. Наприклад, згідно [20], низький активний рН окисленої целюлози, близько 3,1, робить її цитотоксичною і інактивує багато біологічно активних інгредієнтів, обмежуючи використання цього гемостатика, особливо для чутливих тканин. Фібрин, тромбін і фібриноген мають короткий термін зберігання та ризик передачі захворювань [10]. Цеоліти сильно нагріваються, коли поглинають воду із крові, що викликає термічне пошкодження і некроз навколишніх тканин [20]. Крім того, індивідуальні імунні системи можуть не сприймати деякі із наведених гемостатичних матеріалів, або надмірне згортання крові може призводити до тромбозу, що матиме летальні наслідки [64]. Таким чином, згідно літературних даних [63,64,68-71], наявні кровоспинні матеріали чи методи не можуть забезпечити безпечність і ефективність гемостазу, наприклад, через обмежене згортання крові або погану біосумісність кровоспинних речовин, а також, на додаток, через їх низьку здатність доступу до джерела кровотечі. Останнє особливо важливо для кровоточивих ран неправильної зовнішньої та внутрішньої форми, коли крововилив розташований глибоко в складних і прихованих областях, і тому просте використання турнікету, джгута або марлі не може працювати [64,68, 69]. Отже, розробка нових гемостатичних матеріалів становить великий інтерес, і потрібні значні міждисциплінарні дослідницькі зусилля, спрямовані на створення ідеального кровоспинного засобу. Відповідно до [63-65], ідеальний кровоспинний матеріал має такі властивості: здатність доставляти гемостатичний засіб менш ніж за 30 секунд і зупиняти кровотечу протягом 2 хвилин; достатня здатність до біологічного розкладання, відсутність цитотоксичності та здатність до біоабсорбції; клінічна безпека; простота використання і низька вартість. Через

обмежені гемостатичні властивості однокомпонентних гемостатичних матеріалів необхідно розробляти композиційні гемостатичні матеріали, що містять кілька активних гемостатичних агентів для покращення їх гемостатичних властивостей. Тому сучасною тенденцією є поєднання різних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів для одержання ідеального гемостатичного продукту [63,65,72,73]. Желатин, завдяки таким своїм чудовим характеристикам як повільна антигенність, доступність, біосумісність та здатність до біодеградації сприяє гемостазу не тільки шляхом активації та агрегації тромбоцитів, але також шляхом блокування рани, оскільки сухий порошок желатину має здатність до набухання до 200% *in vivo* при контакті з кров'ю, утворюючи структурну гідрогелеву матрицю, яка сприяє згортанню крові [76-87]. Пов'язаний із катіонами кальцію біополімерний аніон альгінат є кровоспинним препаратом здатним реагувати на стимули [20, 53], гемостатичні властивості є характерними також для термочутливих желатин-альгінатних гідрогелів [73,74]. Відповідно до [20,63], відмінна біосумісність альгінату, його біорозкладаність, нетоксичність, неімуногенність, доступність, високе водопоглинання та швидке гелеутворення у присутності іонів кальцію роблять альгінатні пов'язки особливо придатними для загоєння ексудуючих ран із рідкими виділеннями.

Крім того, швидкому утворенню фібрину в місці кровотечі повинен сприяти гемостатичний агент, який здатен до антифібринолізу, що підсилює кровоспинну дію [71]. Згідно [68,74,75], таким гемостатичним агентом є амінокапронова кислота, яку доцільно додавати до кровоспинних гідрогелів. Амінокапронова кислота (ϵ -амінокапронова кислота, 6-аміногексанова кислота, $C_6H_{13}NO_2$) – це синтетичний антифібринолітичний препарат, який пригнічує активацію плазміногену, затримуючи тим самим розкладання тромбів, чим сприяє зменшенню крововтрати [68]. Амінокапронова кислота давно використовується в клінічній практиці як кровоспинний засіб широкого спектру дії [75]. Нещодавно автори [68] розробили біосумісну та біорозкладну біополімерну похідну хітозану, що була щеплена амінокапроною кислотою, яка має антибактеріальні і кровоспинні властивості для перешкоджання вторинним кровотечам, оскільки

дисоційована амінокапронова кислота виявляє антиплазмінову активність, уповільнюючи руйнування тромбів і зменшуючи можливість вторинної ранової кровотечі.

Таким чином, розробка біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів розглядаються як ідеальний матеріал завдяки його біосумісним та антимікробним ефектам, і ці властивості гідрогелів можуть бути модифіковані похідними бурого вугілля з метою підвищення їх біологічної активності.

1.4 Висновки за розділом 1

1. Біологічно-активні полімерні гідрогелі на основі природних полімерів - це платформні матеріали, здатні поєднувати біосумісність, керовану механіку і програмовану біологічну відповідь. Використання похідних вугілля - гумінових кислот, в процесах модифікації біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів формують концептуально й практично перспективний клас модифікаторів для желатинових та альгінатних гідрогелів: вони одночасно налаштовують структуру-властивості (термочутливість, механіка, набухання) й наділяють матрицю терапевтичними функціями (антиоксидантність, антимікробність, протизапальність), що відповідає сучасній парадигмі «матеріал-як-лікарський засіб» у рановому менеджменті та локальній доставці.

2. Похідні бурого вугілля у вигляді гумінових кислот є доступними, багатофункціональними природними поліелектролітами з високою щільністю карбоксильних і фенольних груп, що забезпечують водневі зв'язки з пептидними ланцюгами желатину та електростатичні/іонні взаємодії з полікарбоксилатними ланками альгінату. Завдяки цьому гумінові кислоти потенційно дають змогу тонко налаштовувати гелеутворення, реологію та ступінь набухання без введення токсичних ковалентних зшивачів.

3. Модифікація біологічно активних полімерних гідрогелевих желатин-альгінатних гуміновими кислотами може підсилити або керовано послабити сітку через нековалентні взаємодії, що надає інструментів для цільового підбору

механіки і термостійкості гідрогелю під конкретні біомедичні сценарії. Сучасні схеми екстракції/очищення з бурого вугілля забезпечують високі виходи гумінових кислот, низький вміст токсичних металів і відтворювані функціональні групи, що є передумовою масштабування й регуляторної прийнятності біоактивних композитів на їх основі.

4. Гумінові кислоти бурого вугілля проявляють антиоксидантну, протизапальну та антимікробну активність, а також хелатувальну здатність до іонів металів, що у складі гідрогелів може зменшувати оксидативний стрес, пригнічувати бактеріальне навантаження та сприяти детоксикації у осередках ушкодження — особливо релевантно для інфікованих і хронічних ран. Це обґрунтовує вибір гумінових кислот як маловартісних, екологічно дружніх і мультифункціональних добавок для розроблення біологічно активних гідрогелів наступного покоління.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

Дослідження об'єктів дисертації відбувалось на кафедрах технології пластичних мас і біологічно активних полімерів та технології переробки нафти, газу та твердого палива Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут».

Вибір зразку бурого вугілля для одержання лужних солей гумінових кислот обумовлений використанням діючих розрізів Морозівського родовища Дніпровського буровугільного басейну, з яких взято буре вугілля. В таблиці 2.1 – 2.2 наведена характеристика вивчених в рамках дослідження зразків бурого вугілля згідно ДСТУ 4096–2002 [884], ДСТУ ISO 1928:2006 [89] та ISO 5073:2021 [90].

Таблиця 2.1 – Технічний аналіз бурого вугілля*

| Технічний аналіз, мас. % | | | |
|--------------------------|-------|---------|-------|
| W^a | A^d | S_t^d | V^d |
| 26,4 | 13,0 | 0,58 | 61,8 |

* W_t^r – вологість на робочий стан, %; A^d – зольність на сухий стан, %; S_t^d – вміст загальної сірки на сухий стан, %; V^d – вихід летких речовин на сухий беззольний стан, %.

Таблиця 2.2 – Елементний аналіз бурого вугілля

| Елементний аналіз, мас. % | | | | |
|---------------------------|-----------|-----------|---------|-------------|
| C^{daf} | H^{daf} | N^{daf} | S_t^d | O_d^{daf} |
| 69,55 | 4,65 | 0,70 | 3,50 | 24,57 |

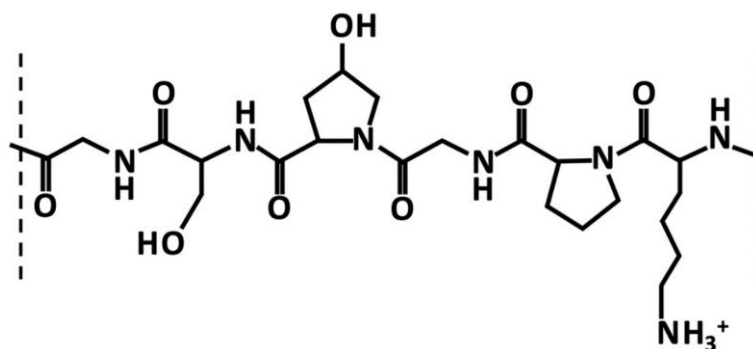
* S_t^d – вміст загальної сірки на сухий стан; C_f^o – вихід нелеткого вуглецю на сухий безмінеральний стан, %; H^{daf} – вміст гідрогену на сухий беззольний стан, %; N^{daf} – вміст нітрогену на сухий беззольний стан, %; O_d^{daf} – вміст оксигену на сухий беззольний стан, %.

Одержання лужних солей гумінових кислот проводили за класичною технологією їх екстрагування з використанням хімічних методів, які базуються на кип'ятінні вихідної сировини в лужному розчині. Вихідну сировину (буре вугілля)

подрібнювали до розміру частинок 0,2-0,5 мм, заливали водним розчином лугу (NaOH або Ca (OH)₂) концентрацією 1,5 %. Витримували 2 доби при періодичному перемішуванні. Потім проводили екстракцію лужних солей гумінових кислот в реакторі з нержавіючої сталі за температури 55-60 °С при постійному перемішуванні розчину протягом 60 хв. Після охолодження розчину проводили декантацію лужного розчину гумінових речовин з наступним осадженням частинок бурого вугілля з використанням центрифуги при 3000 об/хв. впродовж 10 хв. Збирали лужний водний розчин гумінових кислот.

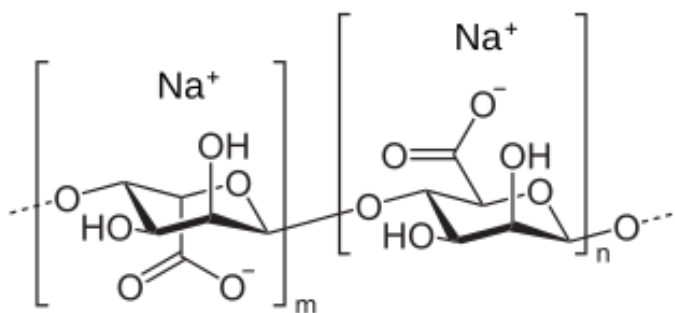
Для одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів використовували природні полімери - желатин, альгінат натрію (АН), гідроксіпропілметилцелюлозу (ГПМЦ) та агар-агар.

Желатин марки П-11 – жовтуватий порошок, переважно білок, що складається на 100% із желатину, структурна формула желатину наведена нижче:



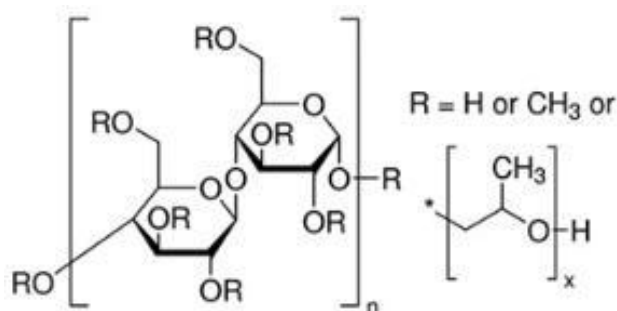
Його хімічний склад включає білки, зокрема амінокислоти, як-от гліцин, пролін та окипролін, а також мікро- і макроелементи, вітаміни. Він не містить жирів і вуглеводів.

АН – білий порошок з молекулярною масою 216 г/моль виробництва Lianyungang Fengyun Seaweed Manufacturer Co., Ltd., Китай. Це полісахариди, які одержують з бурих водоростей, він дає прозорі безколірні драглі. Структурна формула АН – це полімерна структура, що складається з повторюваних мономерних одиниць, а її загальна формула – (C₆H₇O₆)Na_n:



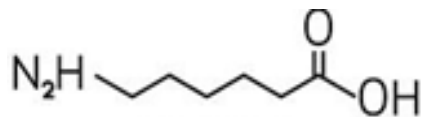
Це означає, що вона є полісахаридом, який утворюється з мономерних блоків, а індекс n вказує на полімеризацію, тобто на велику кількість цих блоків, які з'єднані у довгий ланцюг.

ГПМЦ марки Walocel™ виробництва Dow Corning (США). Загальна формула ГПМЦ - $(\text{OCH}_3)_n(\text{OC}_3\text{H}_6\text{OH})_p$, $m=3-(n+p)$:



Агар-агар – рослинний аналог желатину, який добувають із морських водоростей. Використовували агар-агар торгівельної марки «Добрик» (Україна). Містить близько 1,5-4 % мас. мінеральних солей, 10 – 20 % мас. води та 70 – 80 % мас. полісахаридів, у складі яких виявлені D-і L-галактози, 3,6-ангідрогалактоз, пентози, D-глюкуронова та піровиноградна кислоти.

Як гемостатик використовували амінокапронову кислоту - білий порошок виробництва UmanHimTrade Co. (Україна). Загальна формула $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$:



2.2 Методи одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів

Усі дослідження біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали одержано на кафедрі технології пластичних мас і біологічно активних полімерів.

Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали з желатину, АН та одержаних лужних солей гумінових кислот одержували експериментально наступним чином. Спочатку розраховану попередньо кількість желатину поміщали в нагріту до $75 \pm 2^\circ\text{C}$ дистильовану воду і перемішували на водяній бані з магнітною мішалкою і нагрівальною пластиною VEVOR 85-2 з до одержання чистого розчину желатину впродовж 15-20 хвилин. Потім до желатинового розчину додавали АН і перемішували магнітною мішалкою VEVOR 85-2 до одержання однорідного розчину желатин-АН конкретної концентрації. Після цього в одержані розчини желатин-АН конкретної концентрації при температурі $70\text{--}80^\circ\text{C}$ додавали лужні солі гумінових кислот в концентраціях від 1,6-6,4 % мас і перемішували магнітною мішалкою VEVOR 85-2 до одержання однорідного розчину впродовж 15-20 хвилин.

Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали з агар-агару, АН та одержаних лужних солей гумінових кислот одержували експериментально наступним чином. Спочатку розраховану попередньо кількість агар-агару поміщали в нагріту до $75 \pm 2^\circ\text{C}$ дистильовану воду і перемішували на водяній бані з магнітною мішалкою і нагрівальною пластиною VEVOR 85-2 до одержання чистого розчину агар-агару впродовж 5-10 хвилин. Потім до розчину агар-агару додавали АН і перемішували магнітною мішалкою VEVOR 85-2 до одержання однорідного розчину агар-агар-АН конкретної концентрації впродовж 15-20 хвилин. Після цього в одержані розчини агар-агар-АН конкретної концентрації при температурі $70\text{--}80^\circ\text{C}$ додавали лужні солі гумінових кислот в концентраціях від 1,6-6,4 % мас і перемішували магнітною мішалкою VEVOR 85-2 до одержання однорідного розчину впродовж 15-20 хвилин.

Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали з ГПМЦ, АН та одержаних лужних солей гумінових кислот одержували експериментально наступним чином. Спочатку розраховану попередньо кількість ГПМЦ поміщали в нагріту до $75 \pm 2^\circ\text{C}$ дистильовану воду і перемішували на водяній бані з магнітною мішалкою і нагрівальною пластиною VEVOR 85-2 з до одержання чистого розчину ГПМЦ впродовж 15-20 хвилин. Потім до розчину ГПМЦ додавали АН і

перемішували магнітною мішалкою VEVOR 85-2 до одержання однорідного розчину ГПМЦ-АН конкретної концентрації впродовж 15-20 хвилин. Після цього в одержані розчини ГПМЦ-АН конкретної концентрації при температурі 70–80 °C додавали лужні солі гумінових кислот в концентраціях від 1,6-6,4 % мас і перемішували магнітною мішалкою VEVOR 85-2 до одержання однорідного розчину впродовж 15-20 хвилин.

Додавання амінокапронової кислоти для просочування нею біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів здійснювали наступним чином. Конкретну кількість порошку амінокапронової кислоти додавали до зразка розчину біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, нагрітого до температури вище 50°C і ретельно перемішували до одержання суспензії впродовж 15-20 хвилин.

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Методи дослідження будови, структури, якісних і кількісних характеристик лужних солей гумінових кислот бурого вугілля та біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів

Для проведення технічного та елементного аналізу вугілля використовували стандартні методи досліджень [88, 89]. Згідно стандарту ISO 5073:2021 [90] проводили визначення загального виходу гумінових кислот та виходу вільних гумінових кислот.

Для визначення структури та морфології лужних солей гумінових кислот та біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів використано мікроскопічні дослідження, які виконувалися за допомогою цифрового мікроскопу Digital Microscope HD color CMOS Sensor (Китай). Морфологія лужних солей гумінових кислот визначалась за допомогою просвічуючої електронної мікроскопії (ТЕМ) із використанням мікроскопа ТЕМ.

Для визначення структури лужних солей гумінових кислот та біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів використовували рентгенівський флуоресцентний мікроаналіз (XRF) із енергодисперсійною рентгенівською спектроскопією (EDS) за допомогою системи Shimadzu XRD-6100 з монохроматичним випромінюванням $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda_x = 1,54060 \text{ \AA}$), що працював в геометрії Бреґга–Брентано (θ – 2θ). За допомогою програми “New_Profile v.3.4 (486)” експериментальні рентгенівські дифрактограми оброблено аналітичними методами для видалення фону, згладжування та розщеплення дублету $\text{K}\alpha_1$ – $\text{K}\alpha_2$. Крім того, за допомогою програми «New_Profile v.3.4 (486)» розраховано параметри дифракційних профілів, у тому числі проведено коректне визначення кутів Бреґга θ та форми піків Бреґга шляхом розкладання складних профілів на складові із використанням апроксимації Гауса.

Для визначення міжплощинних відстаней кристалічної решітки використовують модель дифракції рентгенівських променів по Бреґгу, коли умовою конструктивної дифракції (появи піку на рентгенівській дифрактограмі) є співвідношення [91]

$$2d \sin \theta = n\lambda, \quad (2.1)$$

де d – міжплощинна відстань;

θ – кут між пучком рентгенівського променя та кристалічною площиною;

λ – довжина хвилі рентгенівського променя;

n – ціле число.

Методом розширення рентгенівських ліній із використанням рівняння Шеррера [71] оцінено середній розмір нанокристалітів D у гідрогелях

$$D = (k \cdot \lambda_x) / (\beta \cdot \cos \theta), \quad (2.2)$$

де $k = 0,9$ – стала Шеррера для сферичних нанокристалів;

β – визначене в радіанах розширення піку Брегга на половині максимальної інтенсивності (повна ширина на половині максимуму, FWHM), що було отримано після обробки рентгенівської дифрактограми за допомогою програми «New_Profile v.3.4 (486)» та віднімання інструментального розширення піку.

Щільність дислокацій оцінювали, згідно з [72], із співвідношення $1/D^2$.

Функціональний склад лужних солей гумінових кислот та біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів визначено за смугами поглинання ІЧ-спектрів, які знімали на ІЧ-спектрофотометрі «Nicolet 380» (США).

Морфологію та хімічний склад сухих гідрогелевих промивок вивчали за допомогою скануючої електронної мікроскопії (SEM) та енергодисперсійної рентгенівської спектрометрії (EDS) з використанням Zeiss ULTRA Plus SEM (ZEISS, Єна, Німеччина) з детектором вторинних електронів (CE), оснащеним детектором OXFORD X-Max 20 EDS (Oxford Instruments, Абінгдон, Велика Британія), що забезпечує елементне картування на площах близько 50×50 мкм. Враховуючи діелектричні властивості біополімерних гідрогелів, перед їх аналізом за допомогою SEM та EDS на поверхню гідрогелів наносили плівки сплаву Au80Pd20 товщиною 50 нм методом магнетронного розпилення в радіочастотному діапазоні. Зображення SEM та EDS-спектри реєстрували при прискорювальній напрузі 10 кВ. ЕДС-карти зразків являли собою суперпозиції сигналу, отриманого від детектора зворотного розсіювання електронів (забарвленого білим кольором), та інтенсивностей характеристичних ліній елементів С, О, N, Na та Ca (забарвлених у відтінки відповідного кольору). Роздільна здатність EDS-карти становила 500×500 пікселів.

Спектри оптичного пропускання $T(\lambda)$ гідрогелевих плівок на скляних підкладках були записані відносно чистих скляних підкладок у діапазоні довжин хвиль λ від 250 до 500 нм за допомогою спектрофотометра LAMBDA 35 PerkinElmer (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Шелтон, Коннектикут, США).

Для аналізу автофлуоресценції біополімерних гідрогелів спектри флуоресценції випромінювання сухих гідрогелевих промивок були збуджені

лазерним випромінюванням з довжиною хвилі 405 нм за кімнатної температури та записані за допомогою волоконно-оптичного спектрометра BLACK-Comet CXR-SR-25. Квантовий вихід флуоресценції (Φ) був визначений як відсоткове відношення кількості випромінених фотонів до кількості поглинених фотонів на основі інтегральної інтенсивності випромінюваного світла до інтегральної інтенсивності збудженого світла.

Для дослідження процесів структуроутворення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів проведено кондуктометричні дослідження полімерних розчинів з використанням комбінованого TDS-метра HM digital COM-100 (США). Питому електропровідність μ^{pe2} (мкС/см) розчинів визначали шляхом занурення приладу до фіксації постійного значення вимірюваного показника μ^{per} .

2.3.2 Методи дослідження технологічних та реологічних характеристик біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів

Для визначення основних технологічних та реологічних характеристик біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів застосовано стандартний метод визначення кінематичної в'язкості (мм²/с) відповідно до ISO 2431 [92] за допомогою скляного віскозиметра ВПЖ-2 3,35 з діаметром капіляра 3,35 мм і константою віскозиметра 10 на основі визначення часу протікання певного об'єму золю через капіляр з мірної ємності. Кінематична в'язкість має вигляд

$$v = K \cdot t = 10 \cdot t \quad (2.3)$$

де v - кінематична в'язкість рідини, мм²/с;

K - константа віскозиметра (10 мм²/с²),

t - середній час витікання досліджуваної рідини через капіляр, с.

Температуру переходу гель-золь T_{GS} реєстрували від початку вільного потоку золю через розширення в капілярі діаметром 3,35 мм.

Для дослідження переходу гель-золь біологічно активних біополімерних гідрогелів були проведені візуальні спостереження з метою визначення часу розм'якшення та подальшого їх плавлення. Для цього формували біополімерні гідрогелеві шайби висотою 1 см і діаметром 1.5 см та поміщали їх на скляну пластину, яку попередньо нагрівали до температур 32-50 °С для імітації процесу переходу гель-золь. Результати експерименту фіксували цифровою камерою.

2.3.3 Методи дослідження експлуатаційних характеристик біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів

Ступінь набрякання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів Q розраховували за формулою

$$Q = 100 \cdot \left(\frac{m_1 - m}{m} \right), \quad (2.4)$$

де m_1 – маса набряклого зразка, г;

m – маса зразка до витримування у водному розчині, г.

Для оцінки трансмембранних властивостей біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів використаний метод імітації доставки амінокапронової кислоти в рану, в якому використовувалася власно сконструйована установка, яка показана на рисунку 2.1. В ній напівпроникна мембрана із білого пергаментного паперу покриває один кінець скляної труби із внутрішнім діаметром 50 мм. Всередину скляної труби через другий відкритий її кінець опускають на поверхню мембрани попередньо сформовану гідрогелеву шайбу об'ємом 5 мл і діаметром 50 мм, яка просочена амінокапроновою кислотою ~0,2 г/мл. Після цього скляну трубу із гідрогелевою шайбою на поверхні мембрани занурюють вертикально протягом десяти хвилин в об'єм 45 мл нагрітих до фізіологічної температури $37 \pm 1^\circ\text{C}$ дистильованої води або водного розчину 142 мМ NaCl і 2,5 мМ CaCl_2 , подібного за іонним складом до сироватки крові або до ранового ексудату.



Рисунок 2.1 – Схема пристрою для дослідження трансмембранних властивостей біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів

За рахунок дифузії і осмосу, молекули води та іони солі із розчину проникають крізь напівпроникну мембрану в гідрогель, забезпечуючи його набрякання і розчинення в гідрогелі амінокапронової кислоти. Навпаки, молекули розчиненої амінокапронової кислоти проникають крізь мембрану і переносяться в дистильовану воду або розчин 142 мМ NaCl і 2,5 мМ CaCl₂. Кількість амінокапронової кислоти, що виділяється з гідрогелю і проходить крізь мембрану у дистильовану воду або у водний розчин 142 мМ NaCl і 2,5 мМ CaCl₂, визначають кислотно-основним титруванням одержаних розчинів. Для цього в одержаний розчин додають 25 мл ацетону, 5 мл води і 1 мл 0,1% індикатора тимолфталейну і титрують розчином гідроксиду натрію 0,1 М NaOH до синього кольору. Результати титрування були порівняні із еталонним титруванням, згідно з яким 1 мл 0,1 М NaOH відповідає 13,12 мг амінокапронової кислоти. Для кожного біологічно активного полімерного гідрогелевого матеріалу експерименти із дослідження трансмембранного переносу амінокапронової кислоти повторювали тричі з метою підтвердження відтворюваності результатів.

Щоб оцінити здатність біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів поглинати кров і ексудат на ділянці рани, використали вимірювання абсорбційної здатності вільного набряку відповідно до Європейського стандарту

EN 13726:2023 «Методи випробувань для ранових пов'язок. Аспекти поглинання, перенесення пари вологи, водонепроникності та розтяжності» (“Test Methods for Wound Dressings. Aspects of absorption, moisture vapor transfer, waterproofing and stretchability”) [19,35,43]. Для цього були виготовлені зразки біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів у вигляді шайб діаметром 1,5 см, товщиною 3 мм із сухою масою W_0 1,8 г. Шайби біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів занурювали на 30 секунд у чашки Петрі, наповнені водними розчинами 142 мМ NaCl і 2,5 мМ CaCl₂, нагрітими до температури $37 \pm 1^\circ\text{C}$ при об'ємному співвідношенні розчин/гідрогель 40:1. Після 30 секунд набухання реєстрували вагу зразка W_1 . Поглинальну здатність біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, а саме ступінь рівноважного набрякання (equilibrium degree of swelling, *EDS*) для кожного гідрогелю розраховували за формулою

$$\text{Поглинальна здатність, \%} = EDS, \% = \frac{(W_1 - W_0)}{W_0} \times 100 \quad (2.5)$$

Скорочення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів через їх зшивання під час висихання було визначено для оцінки стягування (контрактури) рани та деформації її контуру, які виступають незручностями, що пов'язані зі звичайним загоєнням ран. Відповідно до [71], поверхневу контрактуру кожного гідрогелю визначали як процентне співвідношення поверхні набряклого зразка A_0 та поверхні відповідного сухого зразка гідрогелю A_1 після 48 годин витримки на повітрі. Зменшення поверхні гідрогелю було розраховано за допомогою формули

$$\text{Поверхнева контрактура, \%} = \frac{A_1 \times 100}{A_0} \quad (2.6)$$

Зменшення об'єму біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів при його висиханні, тобто його об'ємну контрактуру визначали як відношення об'єму набряклого зразка гідрогелю V_0 до об'єму відповідного сухого зразка

гідрогелю V_1 після 48 годин витримки на повітрі у відсотках. Таке скорочення об'єму було розраховано за допомогою формули

$$\text{Об'ємна контрактура, \%} = \frac{V_1 \times 100}{V_0} \quad (2.7)$$

В даній роботі швидкість всмоктування крові та ексудату із рани біологічно активними полімерними гідрогелевими матеріалами імітували і вимірювали, відповідно до [83], за допомогою власно сконструйованного приладу, який схематично представлено на рисунку 2.2.

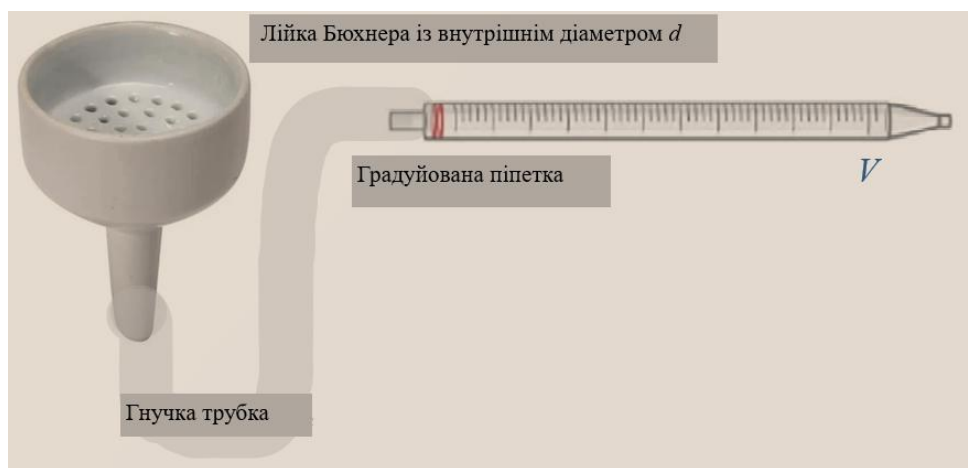


Рисунок 2.2 – Схема пристрою для дослідження швидкості всмоктування води біологічно активними полімерними гідрогелевими матеріалами

Цей пристрій складається з лійки Бюхнера, гнучкої трубки та градуїрованої піпетки. За допомогою гнучкої трубки градуїзовану піпетку приєднували до вихідного отвору лійки Бюхнера та розміщували в горизонтальному положенні на тій самій висоті, що й дно лійки Бюхнера. Для проведення вимірювань при кімнатній температурі у лійку Бюхнера наливали дистильовану воду до стабілізації рівня рідини в градуїзованій піпетці та реєстрували рівень рідини V_0 у градуїзованій піпетці. Потім у лійку Бюхнера помістили шайбу із біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів об'ємом 15 мл, висотою 0,9 см і діаметром 5 см, і внаслідок її набухання рівень рідини в градуїзованій піпетці почав знижуватися. Записували час t , за який досягався новий стабільний рівень рідини

в градуїзованій піпетці V_1 , і визначали швидкість поглинання рідини, згідно з [55], за допомогою наступної формули

$$\text{швидкість поглинання рідини} = 4(V_0 - V_1) / t\pi d^2, \quad (2.8)$$

де d – внутрішній діаметр лійки Бюхнера.

Визначення гемостатичної здатності біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів проводили *in vitro* за рівнем придатності для кровоспинення желатин-альгінатних гідрогелів, модифікованих лужними солями гумінових кислот та просочених амінокапроновою кислотою. Попередній тест полягав у візуальному спостереженні за потемнінням крові, яку накапали на поверхню гемостатичних гідрогелів, нагрітих до фізіологічної температури 37°C. Після цього ми використали тест на визначення впливу гідрогелів на прискорення згортання крові за модифікованим методом Моравіца та Альтхаузена, щоб визначити час згортання, який є загальним терміном для часу, необхідного для утворення згустку, тобто коагуляції крові [67]. У клінічних умовах медичні працівники вимірюють час згортання як час, необхідний для утворення фібрину в крові, що є одним із перших ознак згортання. Нормальний діапазон часу згортання становить 2–15 хвилин [67]. У тесті вимірювали час, необхідний для згортання крові на скляній пластині, вкритій гемостатичним гідрогелем, при температурі 37°C. Для цього краплю свіжої кролячої крові переносили на поверхню кровоспинного гідрогелю так, щоб на поверхні гідрогелю площею 1 см² утворилася кров'яна пляма діаметром 4–6 мм, після чого до плями крові кожні 30 секунд прикладали скляний стрижень з кулькою на кінці. Початком згортання крові вважається момент появи перших ниток фібрину вздовж стрижня. Час згортання визначали за інтервалом між нанесенням краплі крові на поверхню гідрогелю та утворенням ниток фібрину.

Стерилізацію біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів проводили етиленоксидом відповідно до стандарту SIST EN 550:2000, кишкову

паличку (*E. coli*) навмисно вводили в нестерильні зразки гідрогелю для імітації мікробного забруднення. Бактеріальну суспензію готували до каламутності, еквівалентної стандарту Макфарланда 1.0, що відповідає приблизно 3×10^8 КУО/мл. Для оцінки ефективності стерилізації етиленоксидом щодо знищення *E. coli* із забруднених гідрогелів зразки піддавали стандартизованому процесу стерилізації [121]. Для оцінки початкової стерильності зразків біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів було використано метод підрахунку на пластинах відповідно до стандартів USP 43-NF 38 для мікробіологічного дослідження нестерильних продуктів. Зразки піддавали серійним десятиковим розведенням від 10^{-1} до 10^{-4} та аналізували за допомогою методу розливу на пластини. Для кожного розведення 1 мл асептично переносили та висівали під агар. Пластини з агаром інкубували при 37 °C впродовж 18–24 годин в аеробних умовах. Для мікробного підрахунку використовували два типи поживних середовищ: триптон соєвий агар (ТСА) та декстрозний агар Сабуро (ДАС) (1). Контрольна група (Кнтр1) складалася зі стерильного фосфатно-сольового буферного розчину (ФСБ) та простого агару як негативного контролю (Кнтр). Кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл розраховували наступним чином:

$$\frac{\text{КУО}}{\text{мл}} = \frac{\text{Кількість колоній}}{\text{Об'єм чаши}}, \quad (2.9)$$

2.4 Методи статистичної обробки експериментальних даних

В даній роботі, для отримання окремих показників властивостей лужних солей гумінових кислот та біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, які об'єктивно відображають результати здійснених при експериментальному вимірюванні, використовуються первинні методи статистичної обробки експериментальних даних [93–95]. В рамках проведення паралельних експериментів для лужних солей гумінових кислот та біологічно

активних полімерних гідрогелевих матеріалів, використовували вибірковою середньою величиною, яка розраховується за формулою наступного вигляду [93]

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad (2.10)$$

де x_i – значення показника i -го зразка;

n – число зразків у виборці.

Для отримання точних результатів вимірювань та їх достовірності, використано 10 паралельних вимірювань для кожного зразка [94].

Для оцінки адекватності отриманих аналітичних залежностей використовувався коефіцієнт детермінації

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(\hat{y}_i - y_i)^2}{\sum(y_i - \bar{y})^2}, \quad (2.11)$$

де y_i – реальні значення y у кожному спостереженні;

\hat{y}_i – значення, передбачені визначеною лінією регресії залежностей;

\bar{y} – середнє за всіма реальними значеннями y_i .

2.4 Висновки за розділом 2

1. При одержанні біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів з лужними солями гумінових кислот бурого вугілля використовували такі сировинні матеріали: буре вугілля, лужні солі гумінових кислот з бурого вугілля, харчовий желатин марки Р-11, ГПМЦ марки Walocel™, агар-агар торгівельної марки «Добрик», АН виробництва Lianyungang Fengyun Seaweed Manufacturer Co., Ltd. та амінокапронову кислоту виробництва UmanHimTrade Co.

2. Дослідження будови, структури, якісних і кількісних характеристик лужних солей гумінових кислот бурого вугілля та біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів здійснено методами технічного (W^a , A^d , S^d_t , V^{daf}),

елементного (C^{daf} , H^{daf} , N^{daf} , S^d , O^{daf} , HA^{daf_f} , HA^{daf_t}), хімічного (SiO_2 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , MgO , CaO , Na_2O , K_2O , SO_3), спектрального (ІЧ-спектрофотометр «Nicolet 380»), TEM мікроскопічного (мікроскоп Selmi EMV-125), скануючого електронного мікроскопічного (SEM), рентгенівського флуоресцентного мікроаналізу (XRF) із енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (EDS) за допомогою системи Zeiss ULTRA Plus SEM, УФ- та люмінесцентної спектрофотометрії з застосуванням спектрофотометру LAMBDA 35 PerkinElmer та оптоволоконного спектрофотометру BLACK-Comet CXR-SR-25, кондуктометрії на кондуктометрі TDS-метрі HM digital COM-100.

3. Дослідження технологічних та реологічних характеристик біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів вели стандартним методом визначення кінематичної в'язкості за допомогою скляного віскозиметра ВПЖ-2 3,35 та візуальним спостереження з метою визначення часу розм'якшення та подальшого топлення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів. Фізико-механічні, експлуатаційні та гемостатичні властивості біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих лужних солей гумінових кислот бурого вугілля визначались згідно власно розробленого устаткування, діючих ДСТУ та міжнародних стандартів ISO: ступінь набрякання (згідно ISO 62:2008), трансмембрані властивості по методу імітації доставки амінокапронової кислоти в рану, абсорбційна здатність вільного набряку (згідно EN 13726:2023); гемостатична здатність (модифікований метод Моравіца та Альтхаузена в умовах *in vitro*), антибактеріальність (згідно ISO 846 та ДСТУ EN 14995:2018) та інші.

4. Обробка експериментальних даних виконано із застосуванням методів математичної статистики із залученням програмних пакетів Microsoft Office Excel.

РОЗДІЛ 3

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВИННИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИМИ БУРОГО ВУГІЛЛЯ

На основі раніше проведених досліджень на кафедрі технології пластичних мас і біологічно активних полімерів НТУ «ХП» [96-101], було доведено високу актуальність використання природних гідрогелевих матеріалів на основі желатину, ГПМЦ, агар-агару та АН в процесах одержання різнофункціональних матеріалів з власною біологічною активністю. Тому в рамках модифікації лужними солями гумінових кислот бурого вугілля при розробці біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів були досліджені саме ці природні полімерні гідрогелеві матриці.

3.1 Дослідження раціонального складу біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів для подальшої модифікації похідними бурого вугілля

Спочатку було досліджено біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали на основі ГПМЦ та АН [102], так на рисунку 3.1. наведено залежність їх умовної в'язкості та провідності від різного вмісту АН. З даних рисунку 3.1 видно, що за рахунок значної інтенсифікації процесів структуроутворення в системах ГПМЦ-АН питома електропровідність змінюється з 1630 до 2950 мкСм/см та значно зростає в'язкість. Далі були проведені дослідження з визначення впливу вмісту АН на найбільш важливі характеристики біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів: ступеню набрякання та часу гелеутворення.

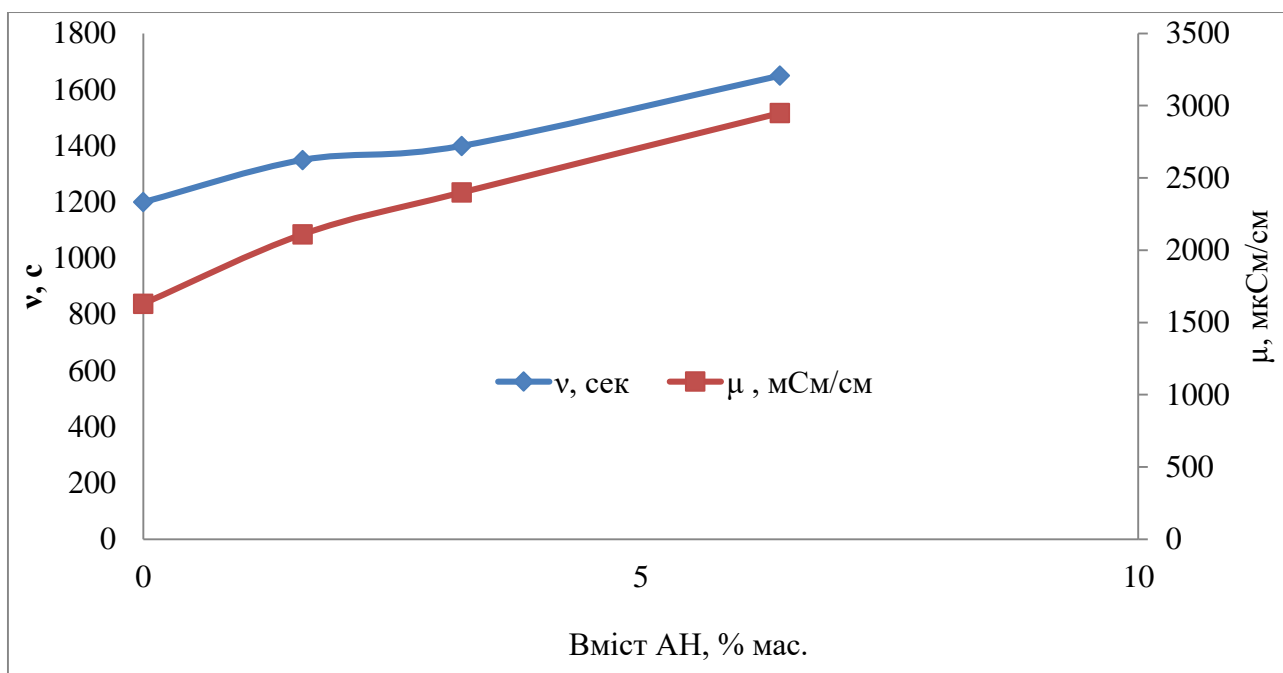


Рисунок 3.1 – Залежність умовної в'язкості (ν , с) та електропровідності (μ , мкСм/см) біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів з ГПМЦ від різного вмісту АН

Графічна залежність цих показників в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах на основі ГПМЦ та АН від вмісту АН наведена на рисунку 3.2.

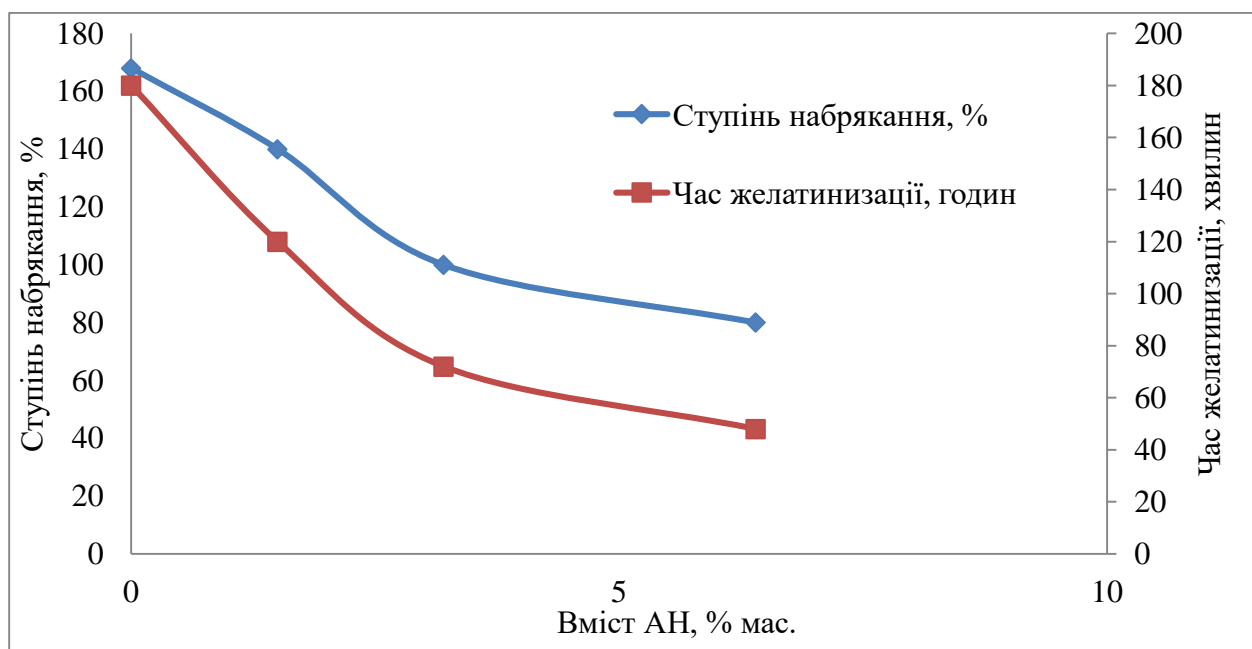


Рисунок 3.2 – Графічна залежність ступеню набрякання та часу гелеутворення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів з ГПМЦ від різного вмісту АН

З рисунку 3.2 видно, що при збільшенні вмісту АН дозволяє знизити ступінь набрякання за рахунок зменшення часу гелеутворення, що обумовлено підвищенням процесів структурування.

Далі було досліджено біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали на основі агар-агару та АН [103], так на рисунку 3.3. наведено залежність їх умовної в'язкості та провідності від різного вмісту АН.

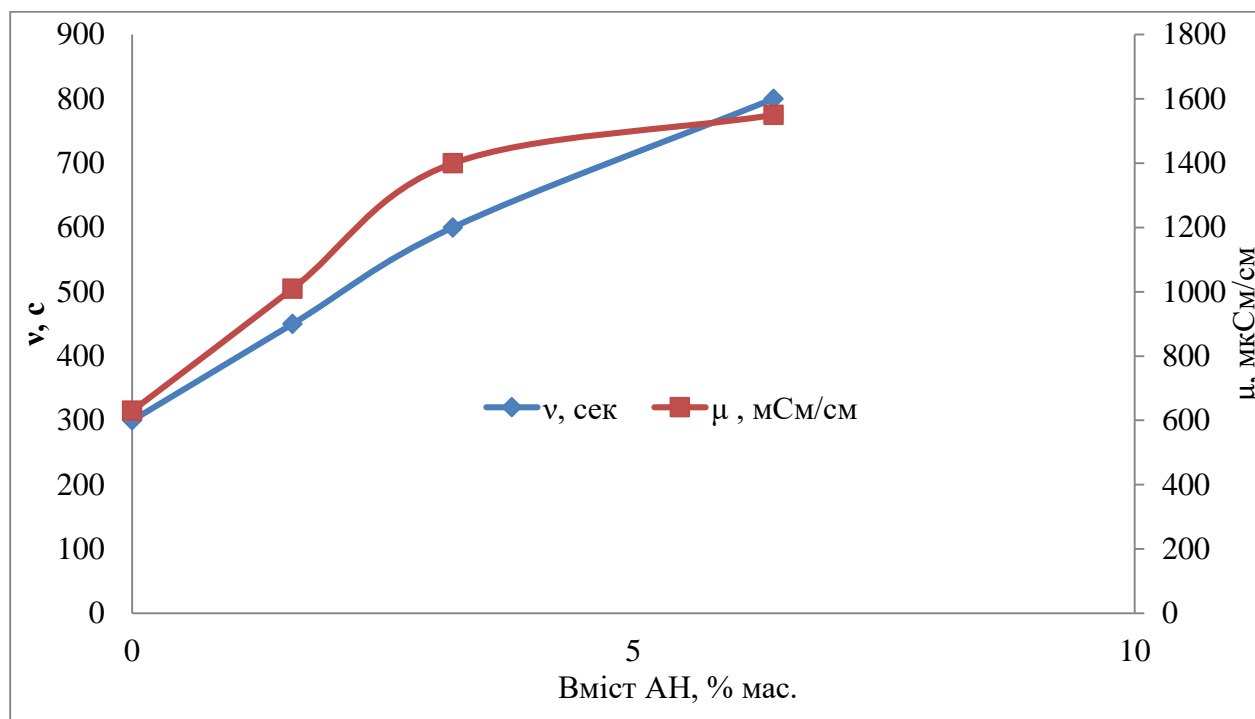


Рисунок 3.3 –Залежність умовної в'язкості (ν , с) та електропровідності (μ , мкСм/см) біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів з агар-агару від різного вмісту АН

З даних рисунку 3.3 видно, що за рахунок значної інтенсифікації процесів структуроутворення в системах ГПМЦ-АН питома електропровідність виконується з 630 до 1550 мкСм/см та значно зростає в'язкість. Далі були проведені дослідження з визначення впливу вмісту АН на найбільш важливі характеристики біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів: ступеню набрякання та часу гелеутворення. Графічна залежність цих показників в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах на основі агар-агару та АН від вмісту АН наведена на рисунку 3.4.

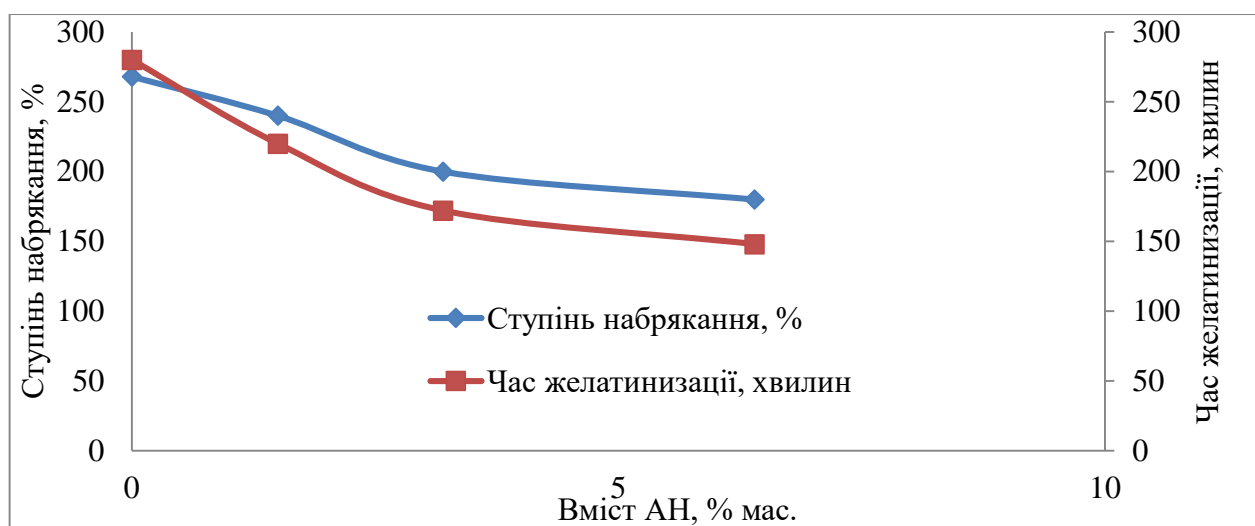


Рисунок 3.4 –Графічна залежність ступеню набрякання та часу гелеутворення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів з агару від різного вмісту АН

З рисунку 3.4 видно, що при збільшенні вмісту АН знижується ступінь набрякання за рахунок зменшення часу гелеутворення, що обумовлено підвищенням процесів структурування.

Далі було досліджено біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали на основі желатину та АН [104], так на рисунку 3.5. наведено залежність їх умовної в'язкості та провідності від різного вмісту АН.

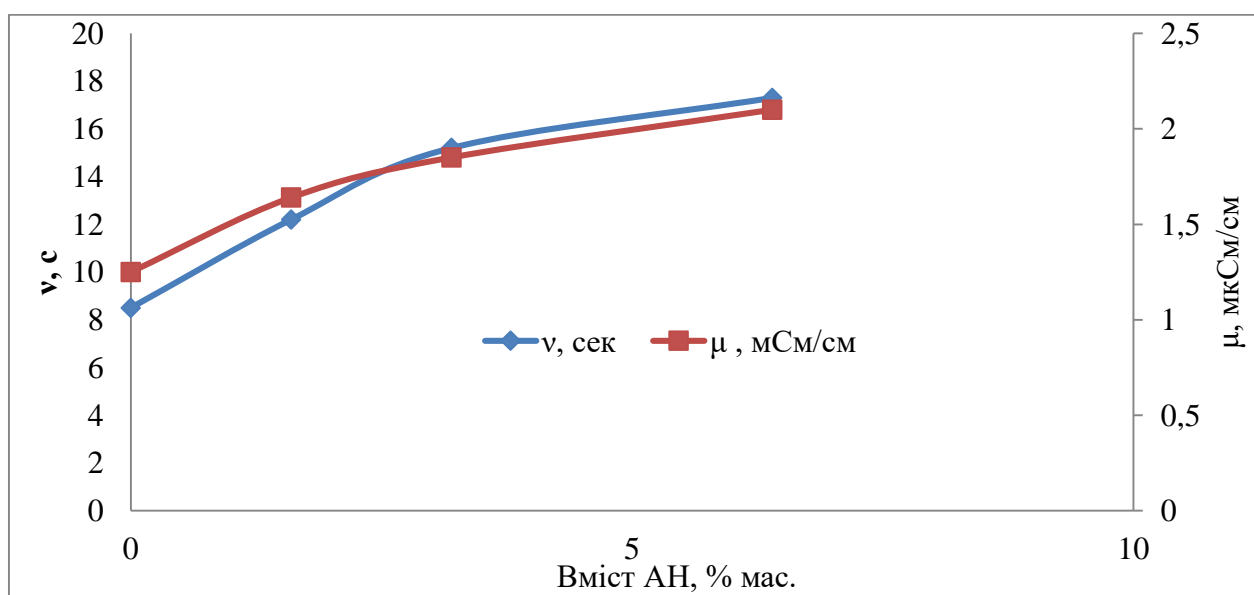


Рисунок 3.5 –Залежність умовної в'язкості (ν , с) та електропровідності (μ , мкСм/см) біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів з желатину від різного вмісту АН

З даних рисунку 3.5 видно, що за рахунок значної інтенсифікації процесів структуроутворення в системах желатин-АН питома електропровідність змінюється з 1250 до 2100 мкСм/см та значно зростає в'язкість. Далі були проведені дослідження з визначення впливу вмісту АН на найбільш важливі характеристики біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів: ступеню набрякання та часу гелеутворення. Графічна залежність цих показників в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах на основі желатину та АН від вмісту АН наведена на рисунку 3.6.

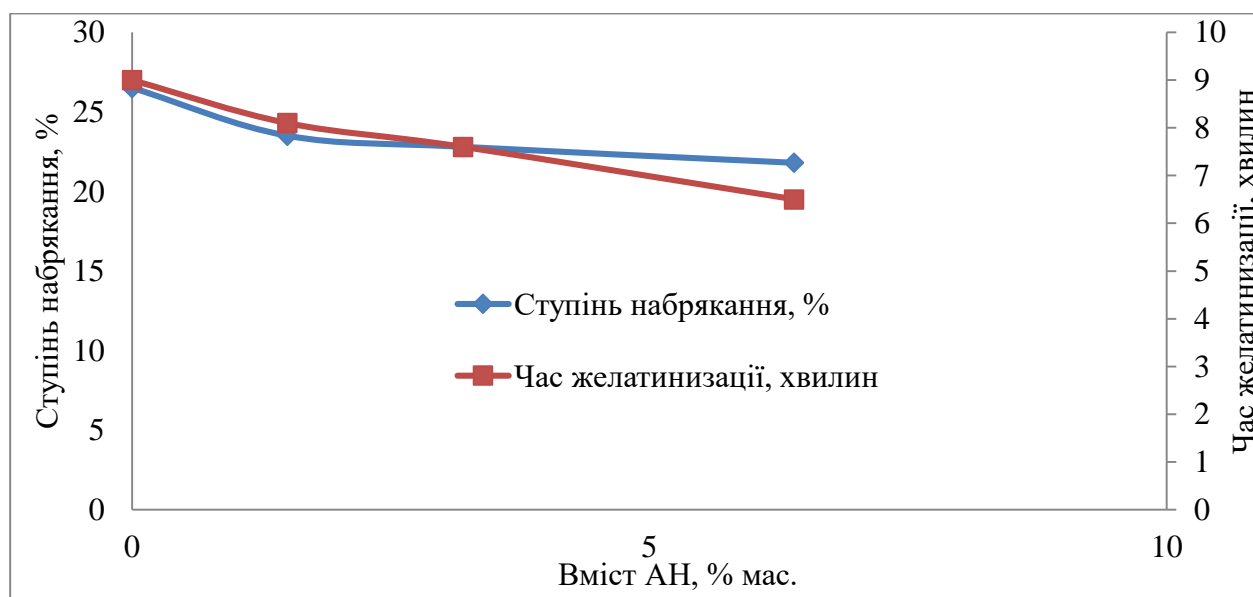


Рисунок 3.6 –Графічна залежність ступеню набрякання та часу гелеутворення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів з желатину від різного вмісту АН

З рисунку 3.6 видно, що при збільшенні вмісту АН дозволяє знизити ступінь набрякання за рахунок зменшення часу гелеутворення, що обумовлено підвищенням процесів структурування.

Наступні дослідження проводили для вибору найбільш ефективної з досліджених природних гідрогелевих полімерних систем з точки зору їх гель-золь переходів для забезпечення високого рівня біологічної активності в умовах достатнього ступеня набухання в умовах трансдермального переходу [105, 106]. На рисунку 3.7 наведено порівняльний аналіз гель-золь переходів біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів на основі ГПМЦ, агар-агару та

желатину при оптимальному вмісті в них АН. Виходячи з даних рисунку 3.7, найбільш оптимальний гель-золь перехід в досліджених біологічно активних полімерних гідрогелевих системах желатин-АН з 14 % мас. желатину і 3,2 % мас. АН для яких температура топлення T_m становить $35,9^{\circ}\text{C}$. Для біологічно активних полімерних гідрогелевих систем агар-агар-АН характерна значно низчий гель-золь перехід біля 33°C , в той же час, як для біологічно активних полімерних гідрогелевих систем ГПМЦ-АН гель-золь перехід не спостерігається до температур 40°C , а факточно він починається біля температури топлення ГПМЦ на рівні 65°C .

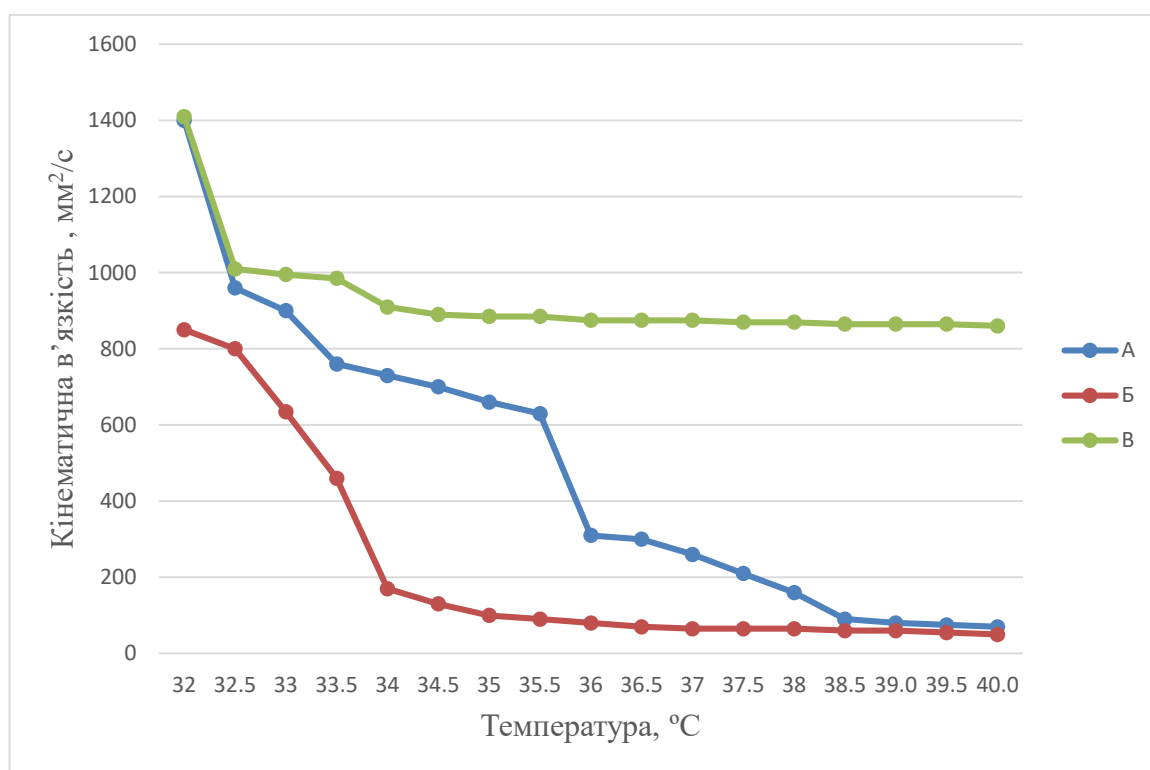


Рисунок 3.7 - Залежність кінетматичної в'язкості від температури при дослідженні гель-золь переходу біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів: А – желатин-АН, Б – агар-агар-АН, В – ГПМЦ-АН

В подальшому було вирішено підвищити теплову стабільність желатин-АП гідрогелю і тим самим наблизити температуру топлення T_m до фізіологічного рівня 37°C шляхом збільшення концентрації його компонентів. При виборі концентрації желатину ми виходили з інформації [105,106] про те, що при концентраціях понад 13 мас.% желатину і температурах нижче 40°C ланцюги

желатину зазнають прогресивної конформаційної зміни від клубка до спіралі, утворюючи сітки з потрійних спіралей. На рисунку 3.8 наведені реологічні дослідження гель-золь переходу термочутливих гідрогелів, які проводили при вмістили 14 % мас. желатину та різних концентраціях альгінату: 3,2 % мас., 6,4 % мас. або 9,6 % мас.

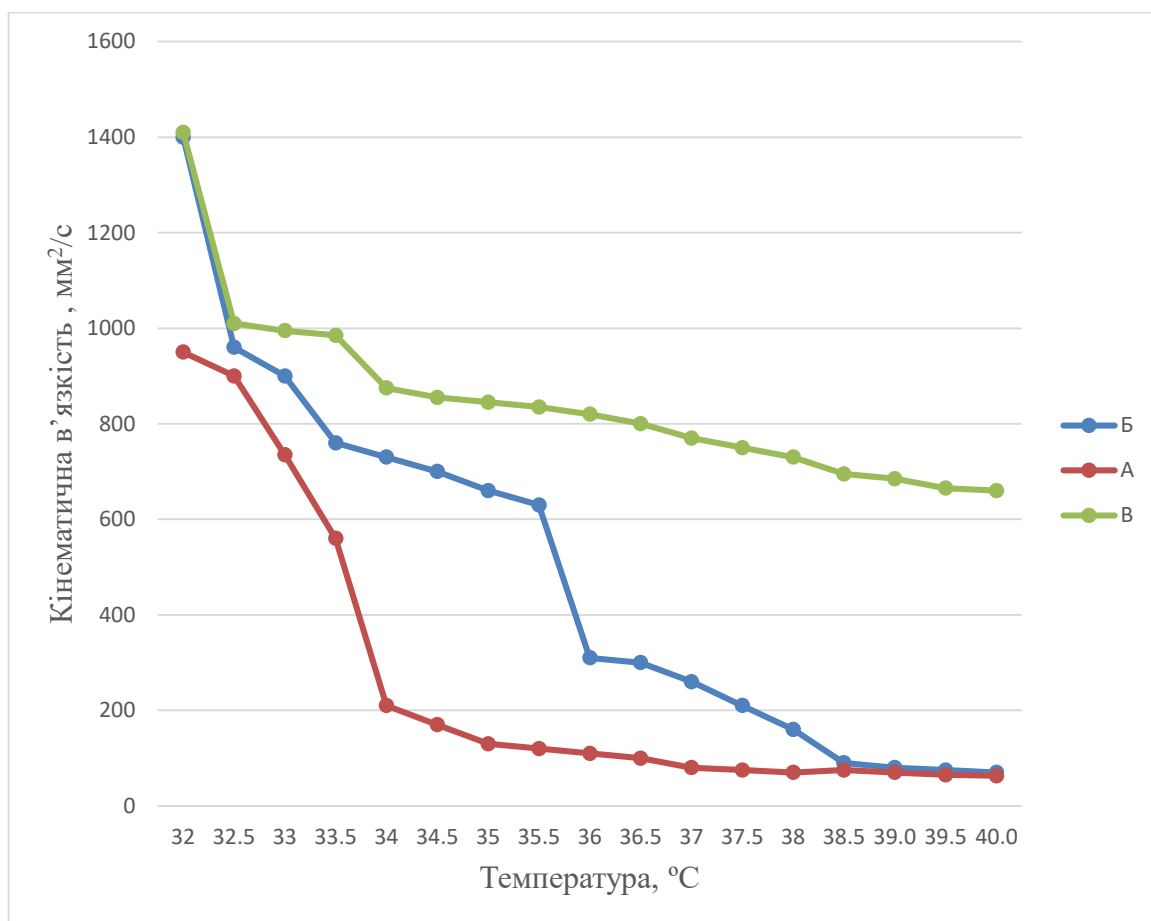


Рисунок 3.8 - Залежність кінетматичної в'язкості від температури при дослідженні гель-золь переходу біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину при різному вмісті АН: А – желатин-АН 3,2 % мас., Б – желатин-АН 6,4 % мас., В – желатин-АН 9,6 % мас.

Експериментальні дослідження показали, що для термочутливих гель-золь гідрогелів, який містить 14 мас.% желатин і 3,2 мас.% АН, у всьому діапазоні досліджень кінематичної в'язкості не спостерігалось формування стабільної течії золю. Гідрогель з підвищеним вмістом АН, що містить 14 % мас. желатину і 9,6 % мас. АН, мав температуру топлення $T_m \approx 71$ °C, і при дослідженні кінематичної

в'язкості не спостерігалось утворення його стабільної течії золю. Як добре видно з рисунку 3.8, згідно з реологічними дослідженнями, біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину, 6,4 % мас. АН, є термочутливим і має перехід гель-золь, що проявляється в різкому зниженні його кінематичної в'язкості при фізіологічній температурі 37°C. Саме ці оптимізовані біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали є оптимальними з точки зору їх подальшої модифікації лужними солями гумінових кислот бурого вугілля.

3.2 Дослідження оптимальних концентрацій основних компонентів біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів при модифікації похідними бурого вугілля

З метою модифікації біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину та АН, було вилучено два види лужних похідних гумінових кислот – натрієва сіль гумінових кислот (НАНА) і кальцієва сіль гумінових кислот (НАСА) [114]. Вони були одержані з бурого вугілля екстракцією розчином пірофосфату натрію з подальшою екстракцією лугом, а саме розчином 1% NaOH для НАНА та розчином 0, 2% Ca(OH)₂ для НАСА, відповідно, з наступним осадженням соляною кислотою.

Нижче наведено досліджені умови вилучення НАНА і НАСА:

1. Подрібнення 10–15 г бурого вугілля до розміру <1 мм.
2. Екстрагування толуолом (ДСТУ 5789, Україна), сушіння на повітрі та подрібнення залишку до розміру <0,2 мм.
3. Перенесення 1,5 г залишку в колбу А (250 см³), додавши 100 см³ розчину пірофосфату натрію, перемішування протягом 1 години за допомогою механічного шейкера.
4. Центрифугування при обертах 210 с⁻¹ 15 хв, зливання (декантування) розчину в колбу В (1000 см³).

5. Промивання залишку двічі в розчині 1 % мас. гідроксиду натрію для HANA або в розчині 0,2 % мас. гідроксиду кальцію для НАСА, центрифугування та збір промивного розчину в колбу В.

6. Перенесення залишку в колбу А, додавання розчину гідроксиду, нагрівання протягом 2 год, охолодження до кімнатної температури, центрифугування та декантування в колбу В.

7. Промивання двічі залишку, центрифугування і збір у колбу В, фільтруючи вміст колби В у нову колбу об'ємом 1000 см³ із додаванням води до об'єму 1000 см³.

8. Додавання 60 см³ 5% HCl до 100 см³ фільтрату для осадження гумінових кислот, центрифугування, декантування і промивання осаду водою.

9. Додавання 5 см³ 5% HCl до колоїдного розчину для осадження гумінових кислот, фільтрування через беззольний фільтр, сушіння при $(90 \pm 5)^{\circ}\text{C}$, перенесення фільтра з осадом у тигель, відпал при температурі $(600 \pm 25)^{\circ}\text{C}$ протягом 1–2 год.

10. Охолодження, висушування та зважування до різниці мас $<0,001$ г, визначення маси HANA або НАСА шляхом віднімання маси тигля.

Нижче на рисунку 3.9 наведені оптичні мікрофотографії вилучених з бурого вугілля концентрованих суспензій лужних солей гумінових кислот.

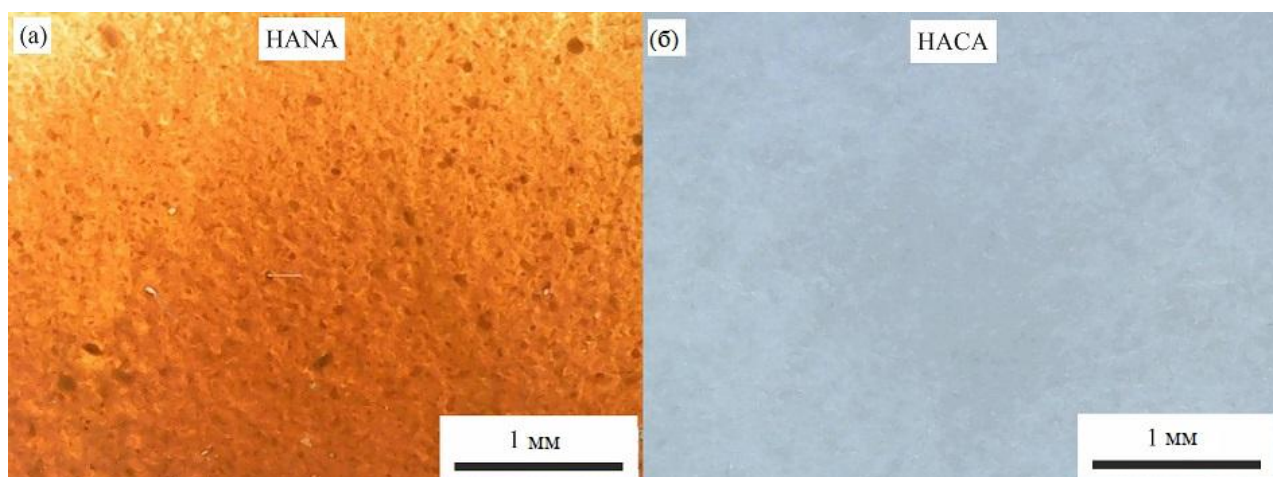


Рисунок 3.9 – Оптичні мікрофотографії концентрованих суспензій гумінових кислот: (а) – HANA в 1 % мас. водному розчині NaOH; (б) – НАСА у 0.2 % мас. водному розчині Ca(OH)₂

В таблиці 3.1 наведено склад біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, які досліджувалися при модифікації лужними солями гумінових кислот.

Таблиця 3.1 – Склади біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, які досліджувалися при модифікації лужними солями гумінових кислот.

| Позначка композиції | Склад гідрогеля, мас. % | | | | | |
|---------------------|-------------------------|-----|------|------|--|------------------|
| | Желатин | АН | HANA | HACA | Амінокапронова кислота 1,018 г (~0,2 г/мл) | H ₂ O |
| GN-SA3.2 | 14 | 3,2 | | | | 82,8 |
| GN-SA6.4 | 14 | 6,4 | | | | 79,6 |
| GN-SA9.6 | 14 | 9,6 | | | | 76,4 |
| GN-SA-HANA2.5 | 14 | 6,4 | 2,5 | - | - | 77,1 |
| GN-SA-HANA5 | 14 | 6,4 | 5 | - | - | 74,6 |
| GN-SA-HANA7.5 | 14 | 6,4 | 7,5 | - | - | 72,1 |
| GN-SA-HACA2.5 | 14 | 6,4 | - | 2,5 | - | 77,1 |
| GN-SA-HACA5 | 14 | 6,4 | - | 5 | - | 74,6 |
| GN-SA-HACA7.5 | 14 | 6,4 | - | 7,5 | - | 72,1 |
| GN-SA-AA | 14 | 6,4 | - | - | + | 79,6 |
| GN-SA-HANA2.5-AA | 14 | 6,4 | 2,5 | - | + | 77,1 |
| GN-SA-HANA5-AA | 14 | 6,4 | 5 | - | + | 74,6 |
| GN-SA-HANA7.5-AA | 14 | 6,4 | 7,5 | - | + | 72,1 |

На рисунку 3.10 наведено оптичні мікрофотографії досліджених складів біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів. Гідрогель чистого АН на рисунку 3.10а містить 6,4 % мас. АН. Желатиновий гідрогель на рисунку 3.10(б) містить 14 % мас. желатину. Склад желатин-АН біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, в тому числі модифікованих HANA та HACA, наведено в таблиці 3.1. Як видно на оптичних мікрофотографіях на рисунку 3.10 є, ж і з, біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали, які модифіковані HANA, містять великі нерозчинені темні частинки розміром до десятків мікрометрів, кількість яких збільшується із збільшенням концентрації HANA від 2,5 до 7,5 мас. %. Ці мікрочастинки є схожими на ті, які наведено на оптичній мікрофотографії HANA на рисунку 3,9а.

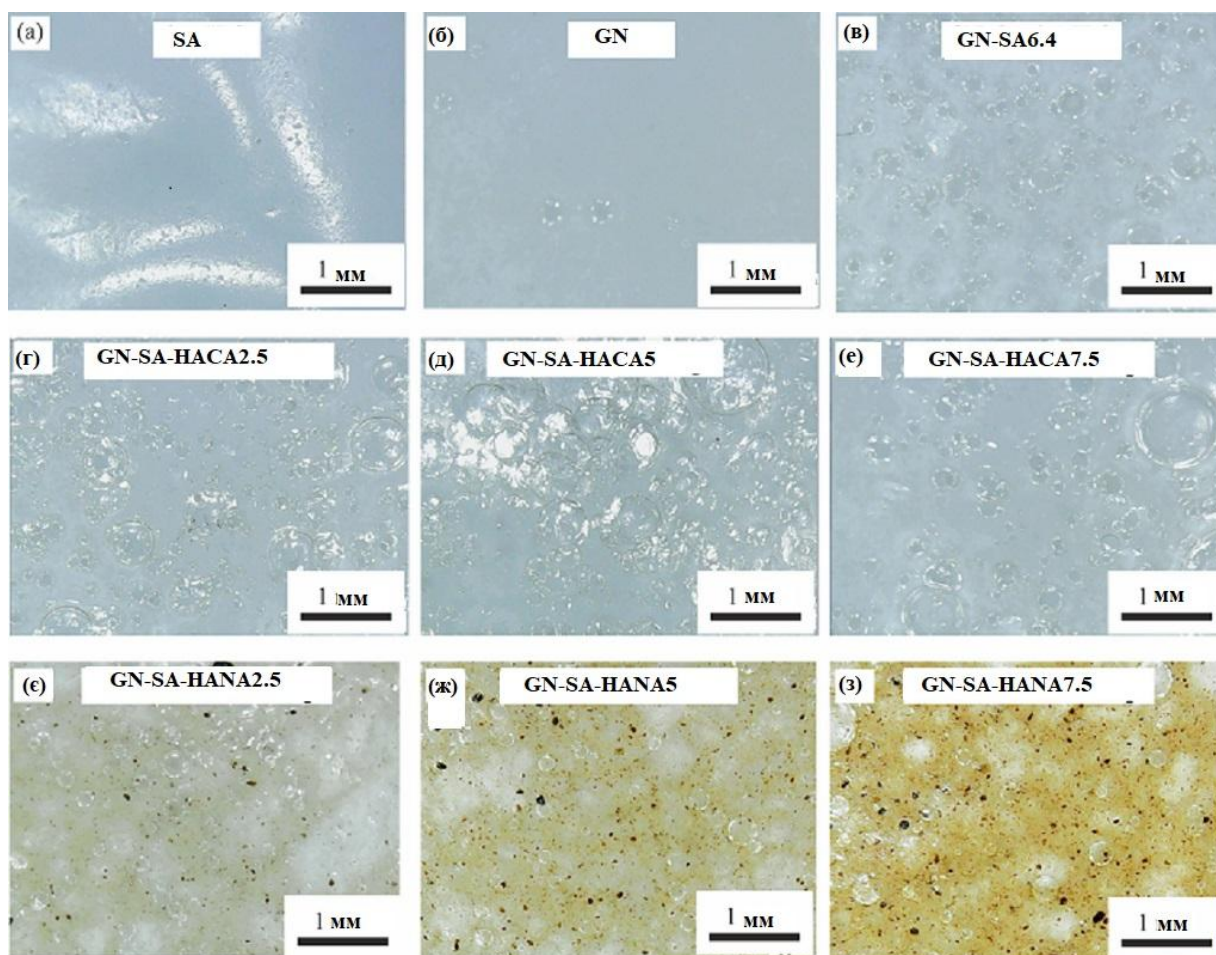


Рисунок 3.10 – Оптичні мікрофотографії досліджених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів із різними складами: а – 6,4 % мас. АН; б – 14 % мас. желатину; в – 6,4 % мас. АН та 14 % мас. желатину; (г) – 6,4 % мас. АН, 14 % мас. желатину та 2,5 % мас. НАСА; д – 6,4 % мас. АН, 14 % мас. GN та 5 % мас. НАСА; е – 6,4 % мас. АН, 14 % мас. желатину та 5 % мас. НАСА; є – 6,4 % мас. АН, 14 % мас. желатину та 2.5 % мас. HANA; (ж) – 6,4 % мас. SA+14 % мас. GN+5 % мас. HANA; з – 6,4 % мас. АН, 14 % мас. желатину та 7,5 % мас. HANA

Реологічні вимірювання одержаних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, які досліджувалися при модифікації лужними солями гумінових кислот, склад яких представлено в таблиці 3.1, були проведені для визначення їх температур переходу гель-золь. Відповідно до [60] та на основі даних попередніх робіт [107–113], які показали покращення механічних та трансдермальних характеристик біополімерних гідрогелів за рахунок їх

модифікації гуміновими кислотами, у даній роботі для наближення температури гель-золь переходу T_{GS} до фізіологічного рівня, до біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН було додано лужні солі гумінових кислот HANA та НАСА. Як можна бачити на рисунку 3.11, у разі додавання до біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН HANA спостерігається невелике збільшення температури переходу гель-золь.

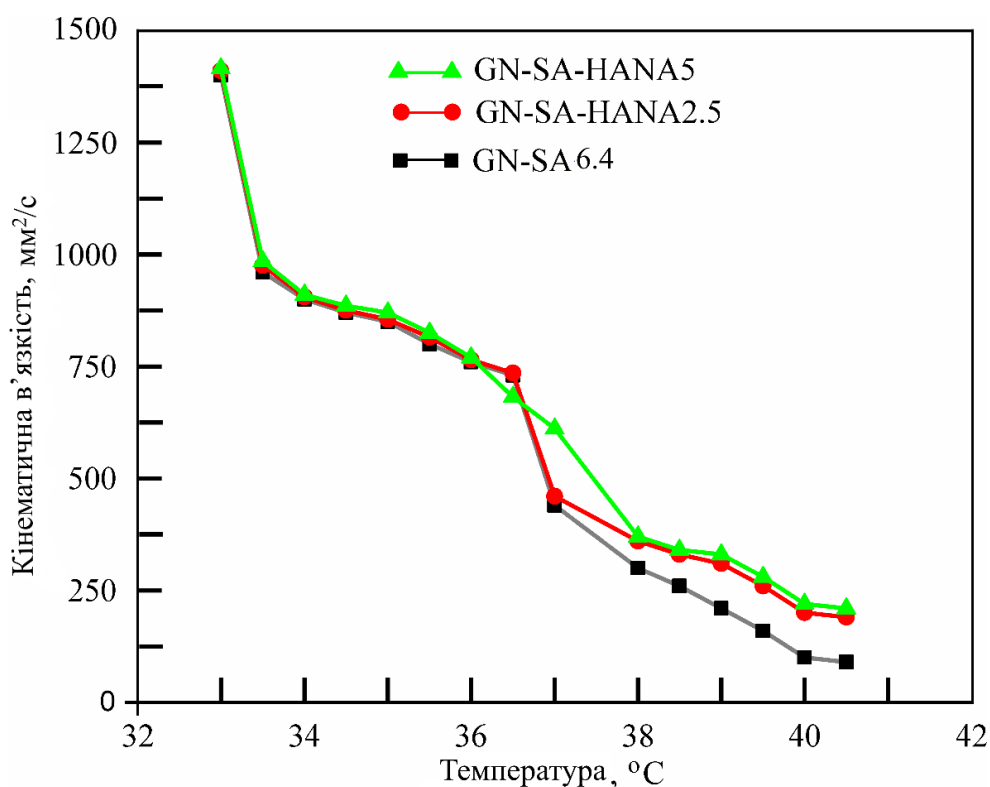


Рисунок 3.11 – Залежність кінетматичної в'язкості від температури при дослідженні біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас.

АН, які були одержані шляхом додавання до цього желатин-альгінатного гідрогелю 2,5 % мас. HANA і 5 % мас. HANA, відповідно

А саме, біологічно активний полімерний гідргель желатину з 6,4 % мас. АН, який містить 2.5 % мас. HANA, має $T_{GS} \approx 36,9^{\circ}\text{C}$, а біологічно активний полімерний гідргель желатину з 6,4 % мас. АН із вмістом 5 % мас. HANA має $T_{GS} \approx 37,2^{\circ}\text{C}$. Як видно на рисунку 3.11 як біологічно активні полімерні гідрогелі желатину з 2,5 % мас. HANA, так і з 5 % мас. HANA при температурах вище T_{GS} продемонстрували

незначне підвищення рівня кінематичної в'язкості. У той же час, коли вміст HANA був підвищений до 7,5 мас. %, діапазон переходу гель-золь змістився до температур T_{GS} рівня 45-50°C (не показано на рисунку 3.11). Вищенаведене добре корелює з даними [60] для модифікованих HANA желатинових гідрогелів, в яких гумінові кислоти покращували механічні та термічні властивості гідрогелю, сприяючи формуванню більш тісної желатинової сітки.

У разі використання НАСА для модифікації біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас. АН при збільшенні вмісту НАСА в ряду 2,5-5-7,5 мас. %, спостерігалось значне підвищення T_{GS} до температур в діапазоні 55–60°C. Крім того, при вивченні кінематичної в'язкості не відбувалося утворення стабільного потоку золю, внаслідок чого не було можливості вивчити реологічні властивості біополімерних гідрогелів, які містили НАСА, за стандартною методикою визначення кінематичної в'язкості із використанням скляного віскозиметра. За даними [40,45,52,61], у біополімерних гідрогелях, в які були додані гумінові кислоти з водних розчинів НАСА і 0,2 % мас. $\text{Ca}(\text{OH})_2$, відбувався іонний обмін між Ca^{2+} , у тому числі з НАСА, та Na^+ із альгінату натрію завдяки його аніонній природі та хелатоутворюючій здатності з подальшим утворенням більш щільних сіток із більш в'язких і термостабільних гідрогелів.

На підтвердження віскозиметричних досліджень, на рисунку 3.12 наведено фотографії шайб, які сформовано із досліджених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, що містять 3,2 % мас. АН і 14 % мас. желатину, в тому числі і які модифіковано HANA та НАСА, чий склад представлений в таблиці 3.1. Через відмінності в методах одержання HANA і НАСА, кольори біологічно активних полімерних гідрогелів із вмістом HANA і із вмістом НАСА є різними, поясненням чого є мікрофотографії порівняно великих, розміром до десятків мікрометрів темних частинок HANA на рисунках 3.9а і 3.10є,ж,з. Для досліджень періоду переходу гель-золь біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів були проведені візуальні спостереження з метою визначення часу розм'якшення та подальшого їх плавлення. Для цього формували представлені на рисунку 3.12 біополімерні гідрогелеві шайби висотою 1 см і діаметром 1,5 см та

поміщали їх на скляну пластину, яку попередньо нагрівали до фізіологічної температури 37°C для імітації процесу переходу гель-золь при нанесенні гідрогелевої пов'язки на шкіру людини. Результати експерименту фіксували цифровою камерою – рисунок 3.12.

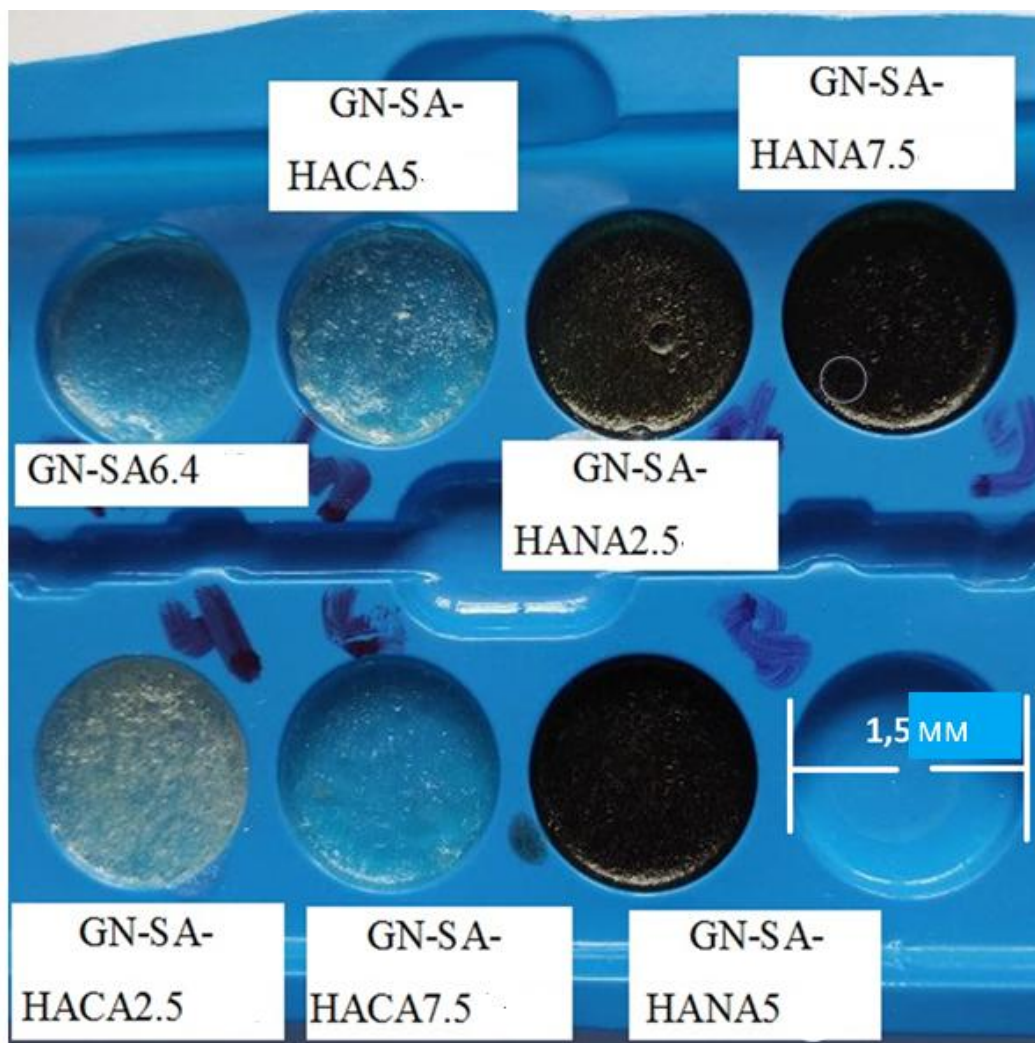


Рисунок 3.12 – Фотографії шайб, які сформовано із досліджених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, склади яких представлені в таблиці 3.1

На фотографіях на рисунку 3.13 наочно показано результати дослідження розм'якшення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів внаслідок дестабілізації їх численних водневих зв'язків при підвищенні температури зразка до 37°C.

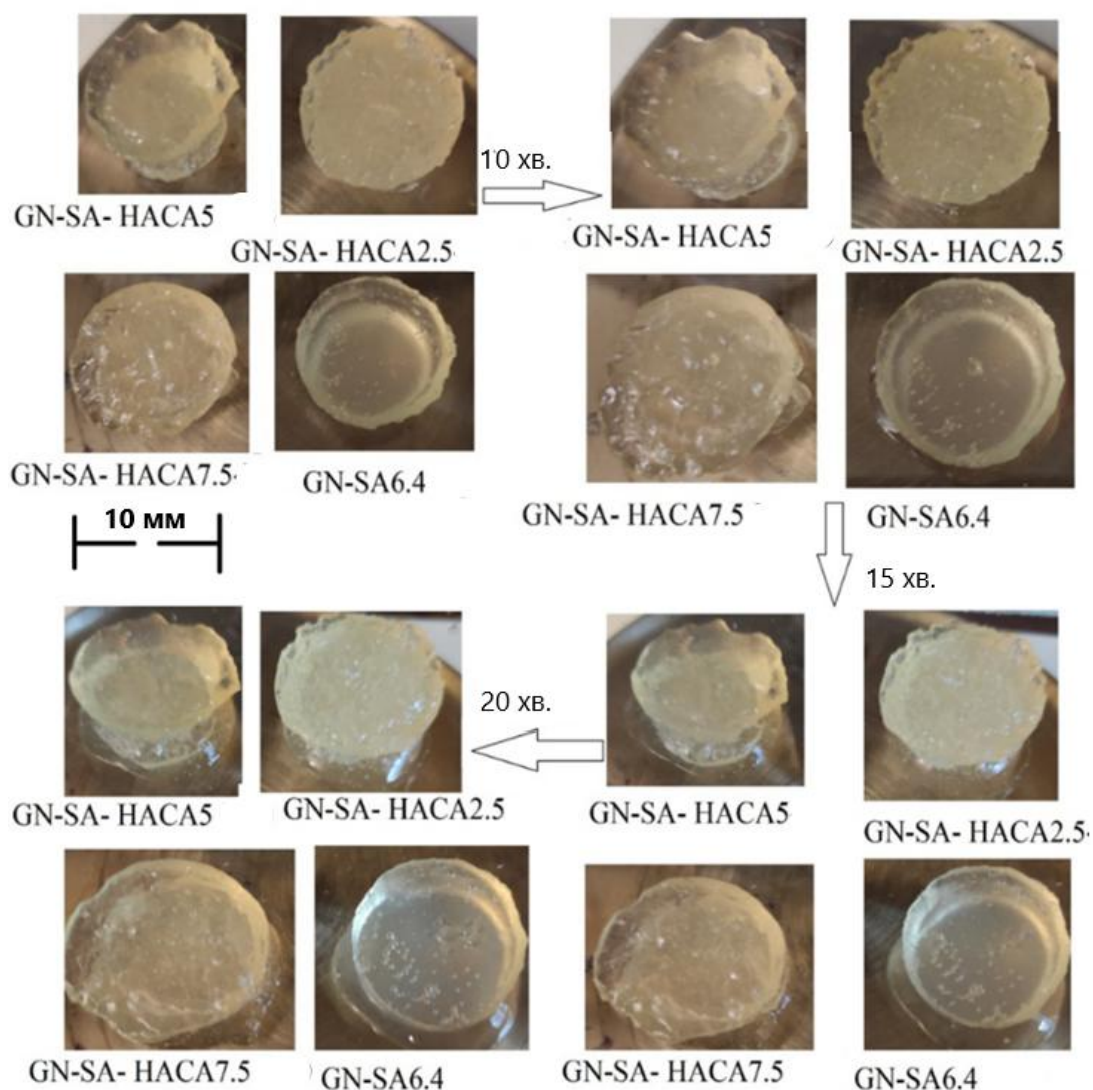


Рисунок 3.13 – Реологічні дослідження із визначенням часу розм'якшення і розтікання на поверхні нагрітої до 37°C поверхні скляної пластини шайб із біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих НАСА, складі яких представлені в таблиці 3.1

Порівняння часу розм'якшення шайб із чистих біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН зі зразками із цього біополімерного гідрогелю, модифікованого гуміновими кислотами НАСА, демонструє уповільнення процесу переходу гель-золь в шайбах при збільшенні вмісту НАСА з 2,5 до 7,5 % мас. Причому, зі збільшенням вмісту НАСА перехід від твердого гелевого стану до розм'якшеного гелю і потім до рідкого золю сповільнюється. Слід зазначити, що як можна бачити на рисунку 3.13,

розм'якшення гелю і розтікання золю відбувається здебільшого в шарах зразків GN-SA6,4, GN-SA-HACA2,5 і GN-SA-HACA5 поблизу нагрітої поверхні скла, цей процес практично не переходить в об'єм матеріалу. В зразку GN-SA-HACA7,5 утворення золю не було зафіксовано навіть через 20 хв. його перебування на нагрітій до фізіологічної температури 37°C поверхні скляної пластини. На рисунку 3.14 показано аналогічні експерименти для шайб із біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, які містять вміст HANA від 2,5 до 7,5 % мас.

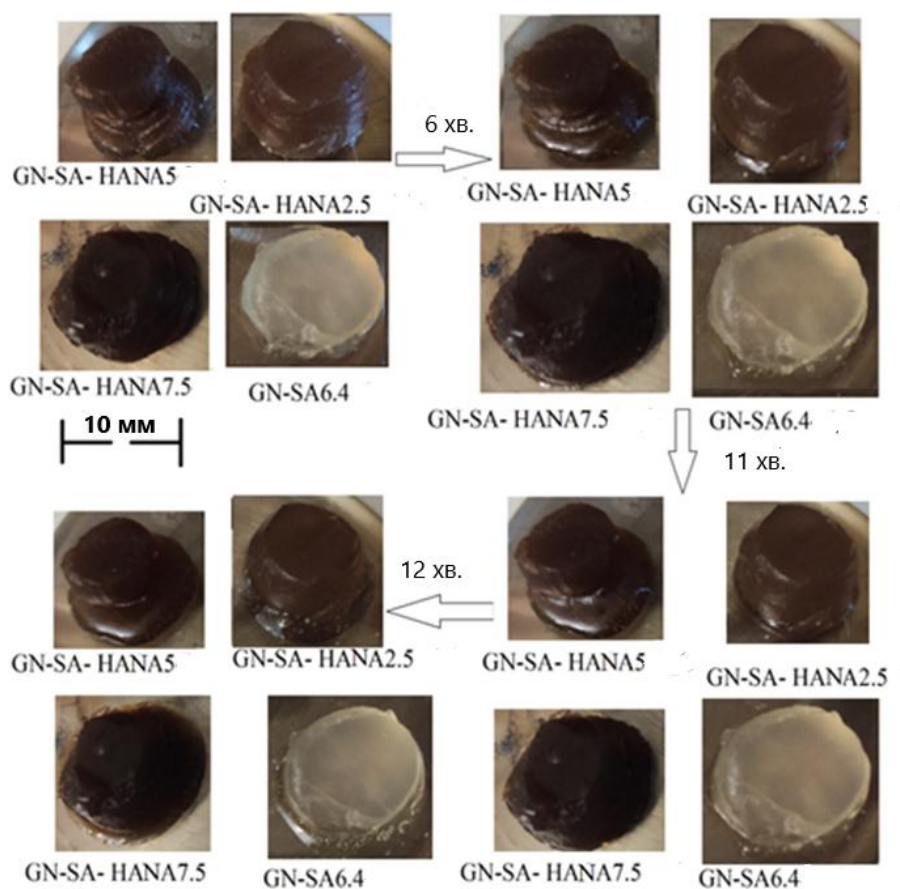


Рисунок 3.14 – Реологічні дослідження із визначенням часу розм'якшення і розтікання на поверхні нагрітої до 37°C скляної пластини шайб із біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих HANA, склади яких представлені в таблиці 3.1

У порівнянні з чистими біологічно активними полімерними гідрогелями желатину з 6,4 % мас. АН, біополімерні гідрогелі з 2,5 % мас. та 5 % мас. HANA демонструють більш швидке розм'якшення та розтікання на нагрітої до 37°C поверхні скляної пластини. Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали

желатину з 6,4 % мас. АН із великим вмістом HANA на рівні 7,5 % мас. виявилися більш термостійкими, ніж чисті біологічно активні полімерні гідрогелі желатину з 6,4 % мас. АН.

За результатами досліджень розм'якшення гідрогелевих шайб, для кожного гідрогелю визначено час гель-золь переходу при температурі 37°C, на рисунку 3.15 показано відповідні графіки.

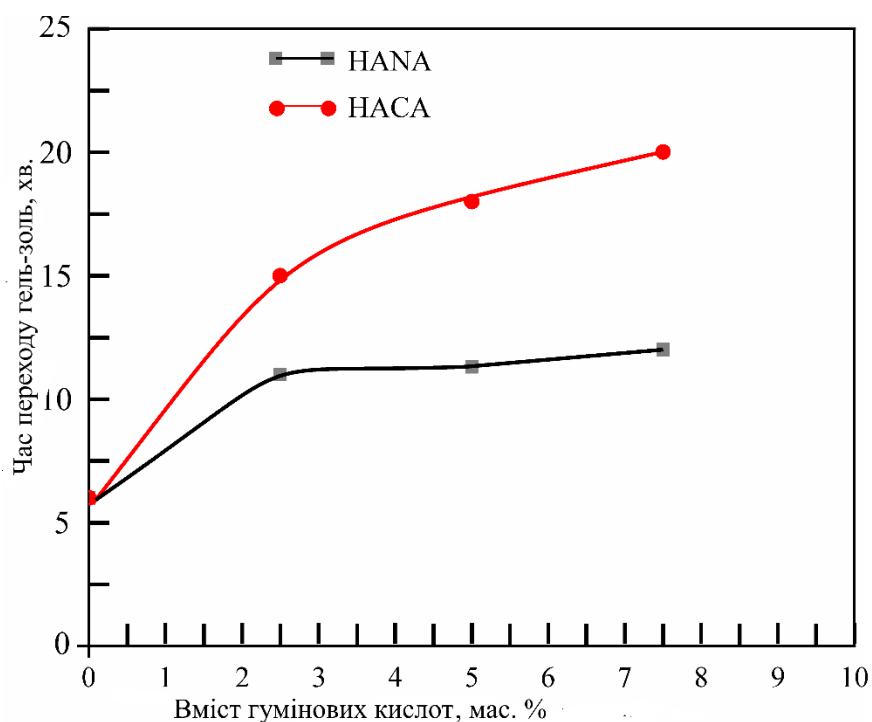


Рисунок 3.15 – Час гель-золь переходу при температурі 37°C за результатами досліджень розм'якшення гідрогелевих шайб із біологічно активних біополімерних гідрогелів, які містять 14 % мас. желатину і 6,4 % мас. АН, залежно від вмісту HANA та НАСА

Збільшення часу розм'якшення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН обома типами лужних солей гумінових кислот можна пояснити необхідністю в додатковому часі, для того щоб із підвищенням температури послабити і розірвати нековалентні міжмолекулярні зв'язки, що виникають при модифікації HANA і, особливо, НАСА. Загалом, результати дослідження показали, що відносно малі концентрації як HANA, так і

NACA можуть забезпечити пролонговану дію препарату, який доставляється для загоєння ран із гідрогелевих пов'язок на поверхні тіла людини.

3.3 Висновки за розділом 3

1. При дослідженні раціонального складу біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів на основі желатину, ГПМЦ, агар-агару та АН в процесах одержання різнофункціональних матеріалів з власною біологічною активністю для подальшої модифікації похідними бурого вугілля було встановлено, що біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН, є термочутливими і мають перехід гель-золь, що проявляється в різкому зниженні його кінематичної в'язкості при фізіологічній температурі 37°C. Саме ці оптимізовані біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали є оптимальними з точки зору їх подальшої модифікації лужними солями гумінових кислот бурого вугілля.

2. З метою модифікації біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину та АН, було вилучено два види лужних похідних гумінових кислот – натрієва сіль гумінових кислот і кальцієва сіль гумінових кислот. Показано, що модифікація біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН різними концентраціями натрієвою та кальцієвою солями гумінових кислот, дозволяє контролювати реологічні властивості біополімерних гідрогелів у широкому діапазоні. Зокрема, в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих 2,5 та 5 % мас. натрієвою сіллю гумінових кислот досягнуто температуру переходу гель-золь, близьку до фізіологічної температури 37°C, що важливо для доставки ліків у рану. Їх порівняння пояснює відмінності реологічних властивостей і термічної стабільності двох типів гідрогелів різким зниженням кінематичної в'язкості і набуханням біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих кальцієвою сіллю гумінових кислот, внаслідок ефекту хелатних взаємодій.

3. Завдяки іонному обміну в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН, що містять кальцієву сіль гумінових кислот, між Ca^{2+} і Na^+ із АН, вдається одержати більш в'язкі та термостабільні біополімерні гідрогелеві системи. Змінюючи тип і концентрацію гумінових кислот у гідрогелі вдається регулювати час розм'якшення гелю на тілі людини в діапазоні від 6 до 20 хвилин, що забезпечує можливість контрольованої пролонгованої доставки лікарських речовин.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ МОДИФІКАЦІЇ ПОХІДНИМИ БУРОГО ВУГІЛЛЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ

4.1 Дослідження структурних та морфологічних особливостей при модифікації лужними солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів

Для ідентифікації кристалічних областей в досліджених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах, модифікованих лужними солями гумінових кислот і для характеристики нанокристалітів проводили рентгенівський дифракційний аналіз (XRD) на плівках гідрогелів, які були нанесені на скляні підкладки та висушені [114]. Рентгенівські дифрактограми біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас. АН, надані на рисунку 4.1а, демонструють два піки та аморфне гало, які, згідно з літературними даними [30,37,61,77-79], належать переважно біополімерному альгінат-аніону, який побудований із залишків β -D-маннууронової кислоти та α -L-гулууронової кислоти. Наявність нанокристалічних областей в АН пояснюється [81] сильною взаємодією між альгінатними ланцюгами через міжмолекулярні водневі зв'язки. Відповідно до [80], дифракційний пік при куті Брегга 2θ приблизно 14° належить кристалічній площині (110) полігулуронатного сегмента (G), пік при 2θ приблизно 22° належить кристалічній площині (200) поліманнуронатного сегмента (M), а гало при куті 2θ приблизно 40° відповідає аморфній альгінатній фазі. Автори [81] описали структуру желатину як майже аморфну із гало при 2θ близько 20° . Проте автори [60,80] пов'язують широкий рентгенівський дифракційний пік при $2\theta \approx 20^\circ$ з частково кристалічною структурою желатину, що пояснюється наявністю α -спіралі в желатині. Таким чином, у біологічно активних полімерних гідрогелях желатину з 6,4 % мас. АН дифракційний пік при 2θ близько 20° також можна пояснити наявністю нанокристалітів желатину.

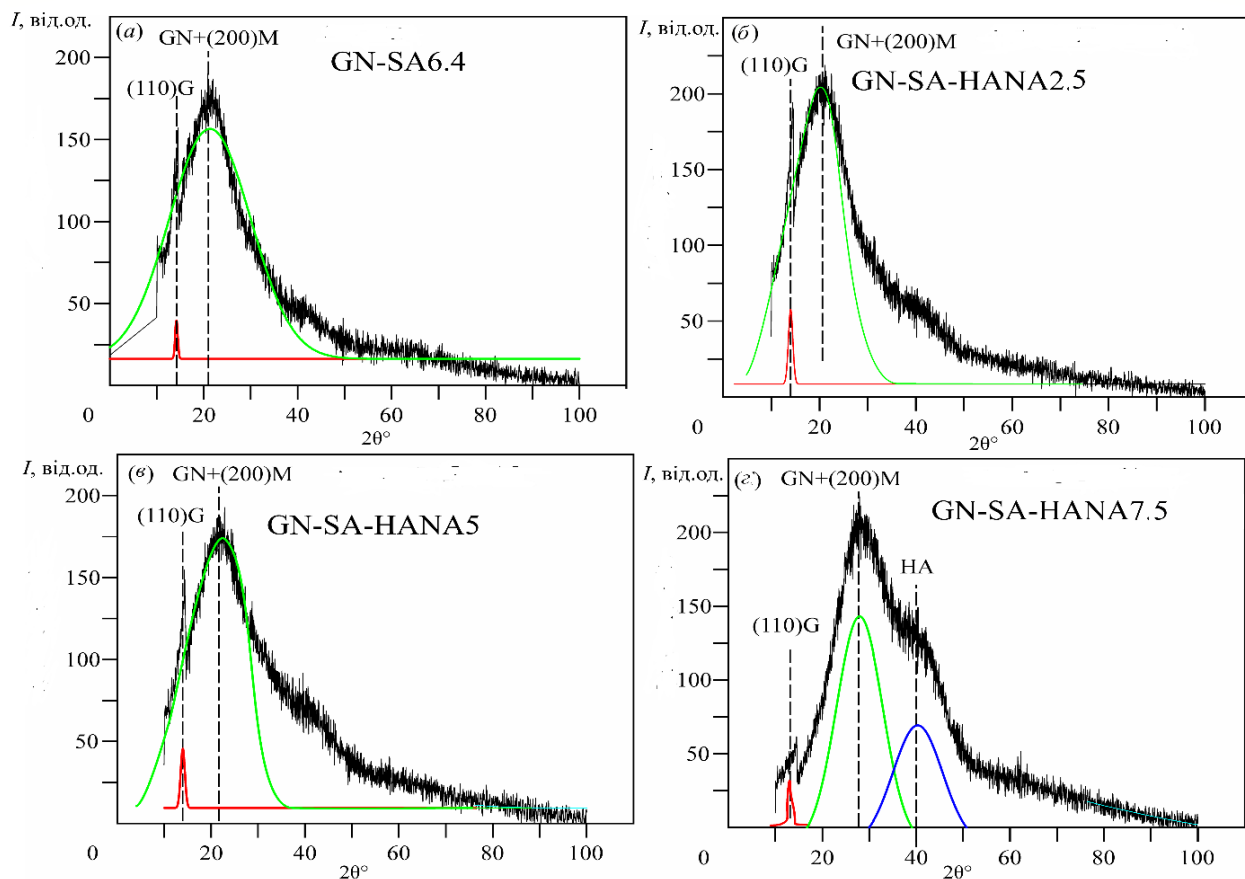


Рисунок 4.1 – Рентгенівські дифрактограми висушених плівок на скляних підкладках біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, склади яких представлені в таблиці 3.1. Червона, зелена та синя лінії означають розкладання складних профілів на компоненти за допомогою апроксимації Гауса

Як показав рентген-дифрактометричний аналіз, додавання HANA не спричинило суттєвої зміни структури біологічно активних полімерних желатин-АН гідрогелів. При вмісті HANA не більше 2,5 мас.% кількість нанокристалічних сегментів збільшувалася за рахунок додаткових нековалентних зв'язків HANA-желатин та HANA-АН, із чим пов'язане збільшення інтенсивності піків (110)G. та (200)M+GN на рисунку 4.1б. Подібне підвищення міцності гелю за низьких концентрацій HANA у желатинових гідрогелях спостерігали в [60]. Однак додавання більшої кількості HANA до гідрогелю желатину у [60] призвело до утворення слабкішого гелю, оскільки HANA переважно встановлювала зв'язки з молекулами води, запобігаючи координації гумінових кислот із желатиновими ланцюгами. Автори [60] показали, що ці особливості спричинили зміну вторинної

структури желатину, яка частково втратила структуру потрійної спіралі та продемонструвала збільшення конформації випадкової спіралі. Крім того, вищий вміст HANA викликав явища набухання желатинового гідрогелю внаслідок поглинання гуміновими кислотами води, що сприяло утворенню слабкішого гелю [60]. Подібне зниження міцності гідрогелю при додаванні великої кількості лужних солей гумінових кислот спостерігалось в данній роботі як зниження ступеня кристалічності желатин-АН гідрогелів. На рисунку 4.1в і г, а також у таблиці 4.1 видно, що додавання 5 мас.% і 7,5 мас.% HANA до біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатин-АН зменшує кількість нанокристалічних полігуронатних сегментів, про що свідчить зменшення інтенсивності піку (110)G у відповідних рентгенівських дифрактограмах при 2θ приблизно на 14° . Результати розрахунків за формулою Шерера 2.2, які наведено в таблиці 4.1, показали зменшення середнього розміру нанокристалітів полігулуронатних ланок АН D від 5,3 нм до 2,3 нм зі збільшенням концентрації HANA в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах від 2,5 мас.% до 7,5 мас.%. Відповідно, щільність дислокацій у площині (110) полігуронату різко зросла від 0,04 до 0,19 ліній/нм². Крім того, аналіз впливу HANA на нанокристали желатину та нанокристалічний поліманнуронатний компонент альгінату, тобто на пік GN+(200)M на рентгенівській дифрактограмі (рисунок 4.2в,г, таблиця 4.2) демонструє зменшення міжплощинних відстаней d_c нанокристалів желатину та поліманнуронату. Відповідно до рівняння 2.1, про це свідчить зміщення піку желатин+(200)M у бік більших кутів 2θ від приблизно 21° для біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас. АН до майже 23° при модифікації HANA на рівні 5 % мас. та майже до 28° при модифікації HANA на рівні 7,5 % мас. Вищезазначене підтверджує наявність великих мікродеформацій розтягування в невеликих нанокристалах желатину/поліманнуронату з розміром D приблизно 0,7 нм в результаті додавання великої кількості HANA до біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах. Відповідно, висока щільність дислокацій у цих маленьких нанокристалах ще більше зростала аж до 2,78 ліній/нм², що вказує на утворення більш неупорядкованого гелю.

Таблиця 4.1 – Аналіз структури нанокристалічних ділянок в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах, модифікованих HANA, за даними рентгенівської дифрактометрії

| Зразок | (110)G кристалічна площа альгілату | | | | Нанокристали желатину та (200)M кристалічна площа альгілату | | | |
|---------------|--|-------------------------|--------------------------------|---|---|-------------------------|--------------------------------|---|
| | Розташування піку, 2θ , градуси | Інтенсивність, імпульси | Розмір нанокристалів, D , нм | Щільність дислокацій, $1/D^2$, ліній/нм ² | Розташування піку, 2θ , градуси | Інтенсивність, імпульси | Розмір нанокристалів, D , нм | Щільність дислокацій, $1/D^2$, ліній/нм ² |
| GN-SA6.4 | 14,54 | 71 | 5,3 | 0,04 | 20.82 | 190 | 0,68 | 2,16 |
| GN-SA-HANA2.5 | 14,38 | 113 | 5,3 | 0,04 | 21.14 | 218 | 0,71 | 1,98 |
| GN-SA-HANA5 | 14,34 | 105 | 3,6 | 0,08 | 22.86 | 192 | 0,66 | 2,30 |
| GN-SA-HANA7.5 | 14,52 | 48 | 2,3 | 0,19 | 27.94 | 224 | 0,60 | 2,78 |

Крім того, зі збільшенням концентрації HANA у біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах рентгенівські дифрактограми показують збільшення аморфних гало при кутах 2θ близько 40° , що пов'язано з дефектами в нанокристалічних ділянках у структурі гідрогелю, кількість яких збільшувалася із додаванням HANA. При концентрації HANA 7,5 мас.% на рентгенівській дифрактограмі (рисунок 4.1г) спостерігається додатковий пік при $2\theta \approx 40^\circ$, що відповідає виявленню невеликим нанокристалом HANA із $D \sim 1$ нм в цих біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах.

Вплив HANA на кристалічну структуру желатин-альгілатного гідрогелю показано на рентгенівських дифрактограмах на рисунку 4.2, як збільшення інтенсивності піку (110)G при $2\theta \approx 14^\circ$. За даними [2, 50], у присутності іонів кальцію карбоксильні групи в полігулуронатних ланках G сусідніх альгілатних полімерних ланцюгів взаємодіють із Ca^{2+} , завдяки чому відбувається зшивання з утворенням альгілату кальцію за схемою хелатних взаємодій, яку схематично зображено на рисунку 4.2г, що сприяє збільшенню кількості нанокристалічних областей (110)G.

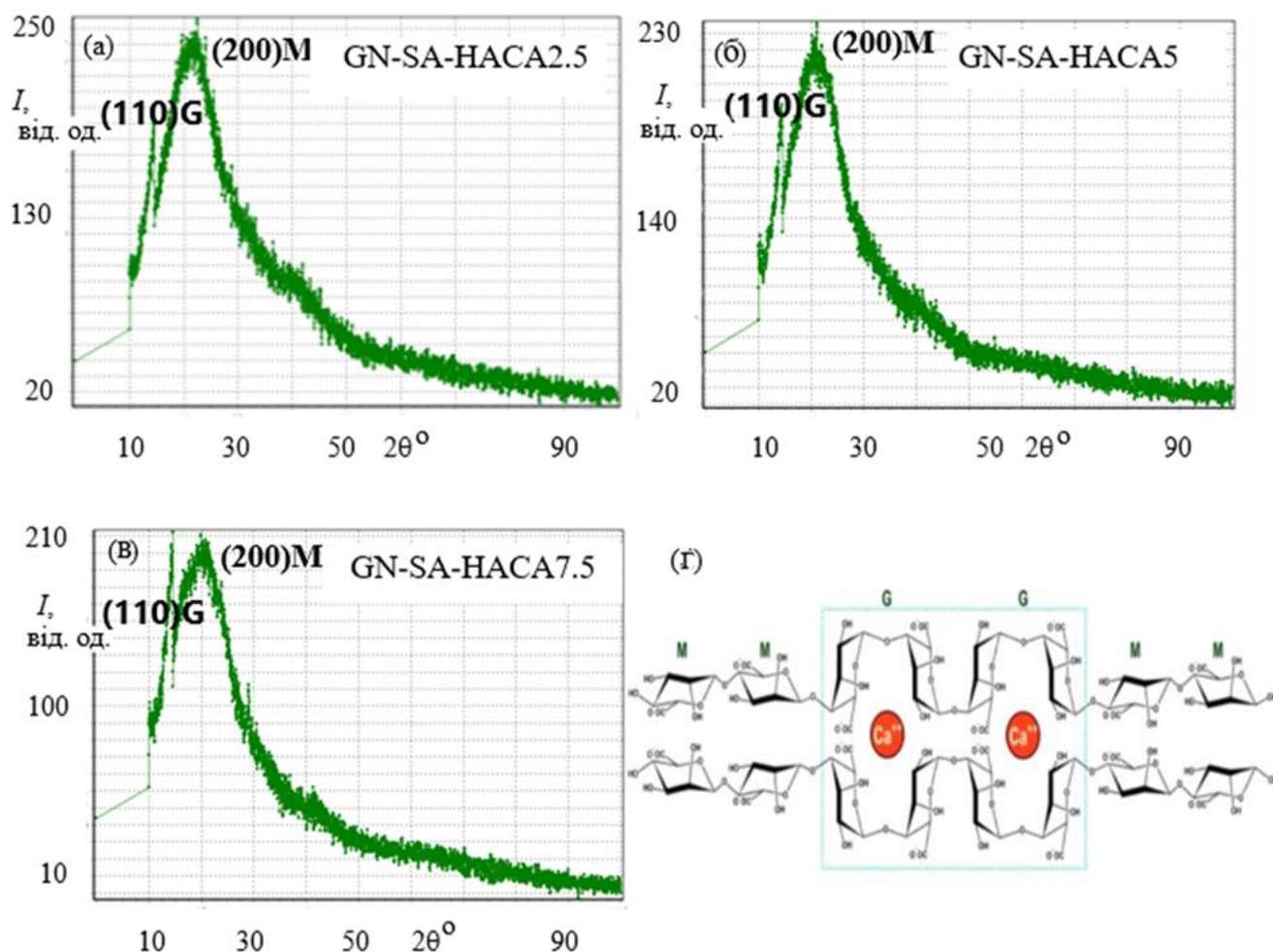


Рисунок 4.2 – Рентгенівські дифрактограми висушених плівок на скляних підкладках біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, склади яких представлені в таблиці 3.1. г – Схема структури хелатних взаємодій в альгінатному гідрогелі, який зшити іонами кальцію

Також, як показують результати розрахунків за формулою Шерера (2.1), які представлені в таблиці 4.2, спостерігається значне збільшення середнього розміру нанокристалітів полігулуронатних одиниць альгінату D до 9 нм при збільшенні концентрації НАСА в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах до 7,5 мас.%. Водночас, як впливає з аналізу піків $(200)M$ на рентгенівських дифракціях на рисунку 4.2 і таблиці 4.2, помітного впливу НАСА на поліманнуронатну складову АН немає.

Таблиця 4.2 – Аналіз структури нанокристалічних ділянок в модифікованих НАСА біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах, склади яких представлені в таблиці 3.1 за даними рентгенівської дифрактометрії

| Зразок | (110)G кристалічна площа альгінату | | | (200)M кристалічна площа альгінату | | |
|---------------|--|-------------------------|--------------------------------|--|-------------------------|--------------------------------|
| | Розташування піку, 2θ , градуси | Інтенсивність, імпульси | Розмір нанокристалів, D , нм | Розташування піку, 2θ , градуси | Інтенсивність, імпульси | Розмір нанокристалів, D , нм |
| GN-SA-HACA2.5 | 14,52 | 134 | 2,3 | 22,44 | 256 | 0,73 |
| GN-SA-HACA5 | 14,36 | 113 | 3,0 | 21,08 | 219 | 0,84 |
| GN-SA-HACA7.5 | 14,78 | 160 | 8,9 | 20,92 | 342 | 0,83 |

Таким чином, за допомогою рентгеноструктурного аналізу виявлено зміцнення біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас. АН, які модифіковано 2,5-7,5 % мас. НАСА та 0,2% $\text{Ca}(\text{OH})_2$ за рахунок розширення нанокристалічних ділянок та збільшення розмірів нанокристалів. Однак, оскільки дослідження реологічних властивостей шляхом вимірювання кінематичної в'язкості показали, що модифіковані НАСА біологічно активні полімерні гідрогелі желатину з 6,4 % мас. АН на рівні 2,5, 5 та 7,5 % мас. є в'язкими та термічно стабільними, мають температуру переходу гель-золь у діапазоні 55-60 °C, що значно вище за фізіологічну температуру, їх неможливо використовувати у якості термочутливих гідрогелів для контрольованої доставки ліків з метою кровоспинення.

Загалом, дослідженнями методом рентгенівської дифрактометрії було виявлено зміцнення біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас. АН при модифікації НАСА за рахунок розширення кристалічних областей та збільшення розмірів нанокристалів. Дослідження кристалічної структури та міжмолекулярних взаємодій у модифікованих НАСА біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас. АН дали змогу визначити оптимальні

концентрації HANA від 2,5 до 5 мас.%. При цих концентраціях бактерицидних та протизапальних лужних солей гумінових кислот біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали мають напівкристалічну структуру та нековалентні взаємодії біополімерних ланцюгів, завдяки чому вони є термочутливими і мають температури переходу гель-золь близько 37 °С, тобто здатні ставати рідкими на поверхні рани, а також проникати в глибокі рани, що забезпечуватиме доступ їх кровоспинних складових до джерела кровотечі.

На рисунку 4.3 а, б представлено морфологічну характеристику висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, склади яких представлені в таблиці 3.1, отриману за допомогою скануючої електронної мікроскопії. Зображення SEM на рисунку 4.3а показує шарувату структуру біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН. Тріщини, що спостерігаються на рисунку 4.3б, є результатом сильного стиснення шайби цих гідрогелів під час її природного процесу сушіння. Елементний склад біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, показаний у спектрі EDS на рисунку 4.3с, містить елементи, властиві біополімерам: вуглець і кисень з желатину та АН, азот з желатину та натрій з АН. Загальна карта EDS на рисунку 4.3d та відповідні елементні карти на рисунку 4.3е,f,g,h показують відносно рівномірний розподіл С, О, N та Na по всьому зразку. Дефект, що спостерігається на рисунку 4.3d, може бути пов'язаний з недостатньою міцністю біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН та їх значною усадкою через стиснення під час переходу золь/гель та подальшого висихання, що, згідно з [68,114], може спричинити небажану контрактуру рани та деформацію контуру, коли гідрогелева пов'язка використовується для загоєння ран. На рисунку 4.3і показано спектр флуоресцентного випромінювання висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з одним широким піком з інтенсивністю флуоресценції близько 1120 відліків.

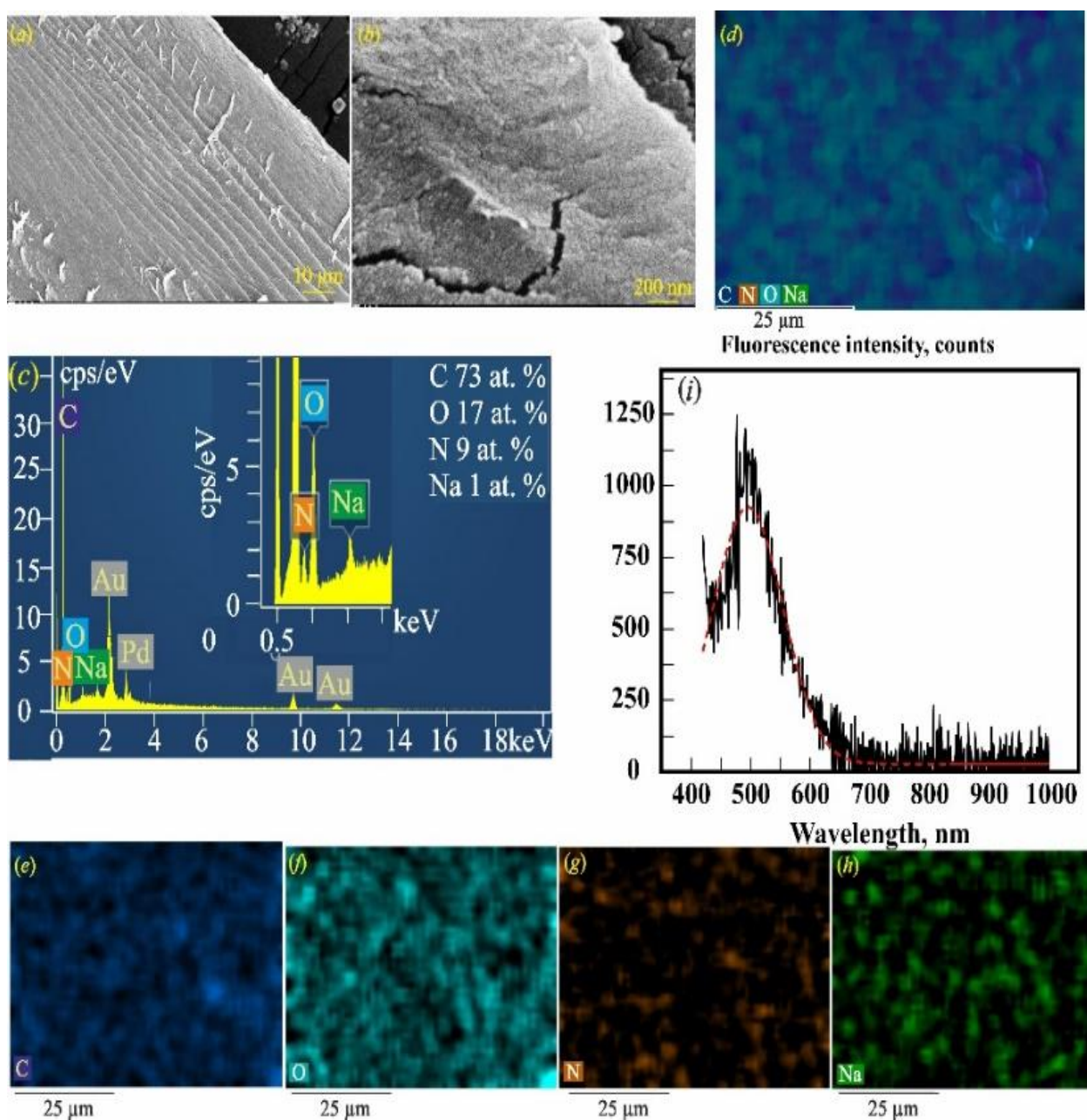


Рисунок 4.3 –SEM зображення висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з малим (а) та великим (б) збільшенням; с – спектр EDS (гідрогель покритий плівкою Au₈₀Pd₂₀ товщиною 50 нм); d – Загальна карта енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (EDS) висушеного гідрогелю. Елементарне EDS- картування окремих елементів у висушеному гідрогелі: (e) – C; (f) – O; (g) – N; (h) – Na. (i) – Спектр флуоресцентної емісії висушеного гідрогелю при довжині хвилі збудження 405 нм

Його апроксимація на рисунку 4.3і та апроксимація за допомогою функції Гауса, представлені в таблиці 4.3, показують, що центр піку (X_c) знаходиться на

довжині хвилі ~ 500 нм та має повну ширину на половині висоти (FWHM) 124 нм.

Таблиця 4.3 – Автофлуоресцентні та термочутливі властивості біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів зі складом з таблиці 3.1.

| Склад | Дані флуоресценції гідрогелю сухих гідрогелів | | | | T_{GS} , °C [114,115] |
|----------------|---|--|---|---|----------------------------|
| | Максимальна інтенсивність піку флуоресценції, кількість підрахунків | Гаусова апроксимація за допомогою Origin Pro 8 | | Квантовий вихід флуоресценції, Φ , % | |
| | | Центр піку λ_c , нм | Повна ширина на половині максимуму FWHM, нм | | |
| GN-SA | 1120±5 | 500±2 | 124±2 | 35±3 | 36,4±0.4 |
| GN-SA-HACA2.5 | 1900±5 | 496±2 | 127±2 | 33±3 | 55,0±0.3 |
| GN-SA-HACA5 | 1800±5 | 496±2 | 126±2 | 27±3 | 58,0±0.2 |
| GN-SA-HACA 7.5 | 2300±5 | 490±2 | 140±2 | 51±3 | 60,0±0.4 |
| GN-SA-HANA2.5 | 235±5 | 517±2 | 137±2 | 12±3 | 36,9±0.4 |
| GN-SA-HANA5 | 220±5 | 518±2 | 143±2 | 10±3 | 37,2±0.4 |
| GN-SA-HANA7.5 | 70±5 | 524±2 | 156±2 | 3±3 | 47,5±0.4 |

Квантовий вихід флуоресценції висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН становить близько 35%. Згідно з літературними даними [115, 116], цей пік відповідає власним флуорофорам зшитих біополімерів желатину та АН у висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН. У [115] основний пік желатину при 520 нм був зумовлений головним чином емісією флавінаденіндинуклеотиду (флавопротеїну), незначні піки емісії при 420 нм та 450 нм були віднесені до колагену та нікотинамідаденіндинуклеотиду відповідно. Ще три піки емісії желатину в [115], розташовані при 585 нм, 635 нм та 670 нм, були віднесені до порфіринових сполук. Таким чином, флуоресценція, що спостерігається на рисунку 4.3і, повинна бути комбінованою смугою емісії домінантних флуорофорів в альгінат-аніоні та флавопротеїні, колагені та нікотинамідаденіндинуклеотиді желатину. Крім того, у таблиці 4.3 наведено дані про T_{GS} гідрогелів, які отримали раніше [117,118] на основі реологічних досліджень.

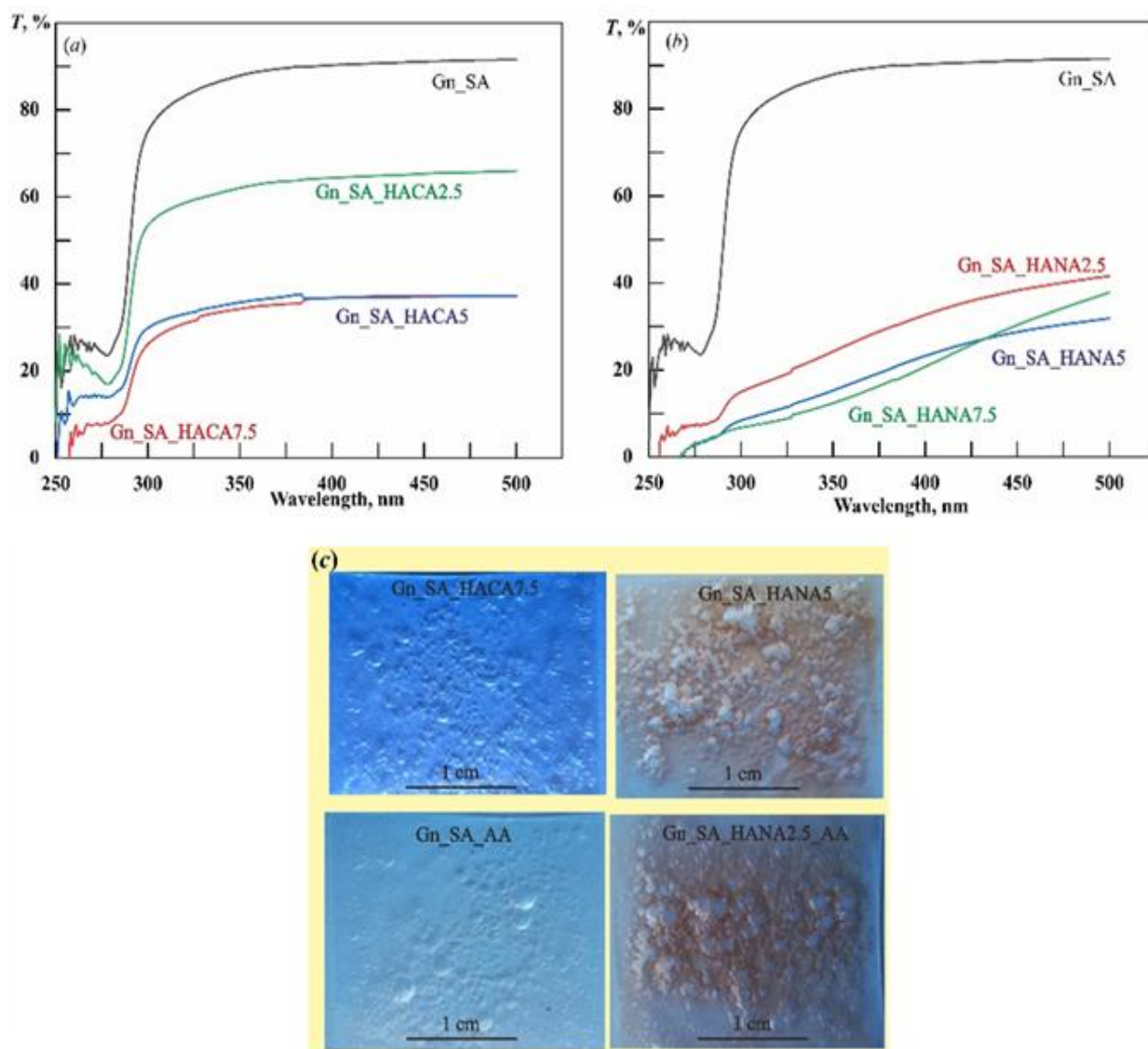


Рисунок 4.4 – Спектри оптичного пропускання (a, b) та фотографії (c) висушених плівок біополімерного гідрогелю товщиною $\sim 0,5$ мм, нанесених на скляні підкладки (Вимірювання проводилися відносно чистих скляних підкладок. Синій колір фотографій відповідає кольору столу, на якому були розміщені зразки)

Біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН мають T_{GS} 36,4 °C, що відповідає його відносно низькій міцності. На рисунку 4.4 показано, що висушена плівка біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН товщиною $\sim 0,5$ мм прозора для УФ-видимого світла з коефіцієнтом пропускання T до 90%, але поглинає ультрафіолетове світло з λ менше 290 нм. Слід зазначити, що всі досліджені висушені біологічно активні

полімерні гідрогелеві матеріали, мають високу пористість; на фотографіях чотирьох гідрогелевих плівок на рисунку 4.4с видно велику кількість бульбашок повітря. Модифікація біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН НАСА, що містить іони кальцію, збільшила міцність одержаних гідрогелів в ряду вмісту 2,5-5-7,5 % мас., як описано в [114], завдяки міжмолекулярним зв'язкам та, зокрема, завдяки іонному обміну у відповідних золях між Na^+ з АН та Ca^{2+} з НАСА та подальшому іонному зшиванню цих гідрогелів. Згідно з [66,68], переплетення ланцюгів у таких желатин-АН гідрогелях, що містять іони кальцію, є причиною стиснення гелю. Це видно на SEM-зображенні на рисунку 4.5а у вигляді множинних дрібних тріщин, які підтверджують інтенсивне стиснення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, що містять НАСА. SEM-зображення поперечного перерізу висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 7,5 % мас. НАСА на рисунку 4.6b показує його шарувату морфологію. Спектр EDS висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 5 % мас. НАСА на рисунку 4.6с містить сигнали від атомів С, О, N, S, Na та Ca. Серед них кальцій та сірка належать до НАСА, які були одержані з багатого на сірку бурого вугілля, і таким чином є сірковмісними гуміновими кислотами, подібними до тих, що описані в [66,68]. Загальна карта EDS висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 7,5 % мас. НАСА на рисунку 4.6d має багато тріщин, що утворилися під час сушіння гідрогелю, але вона показує відносно рівномірний розподіл усіх вищезазначених атомів по всьому зразку, що також підтверджується елементарними картами EDS на рисунку 4.6e,f,g,h,i,j. Добра розчинність високих концентрацій НАСА в желатин-АН гідрогелях підтверджується їх відносно високим пропусканням на рисунку 4.5а.

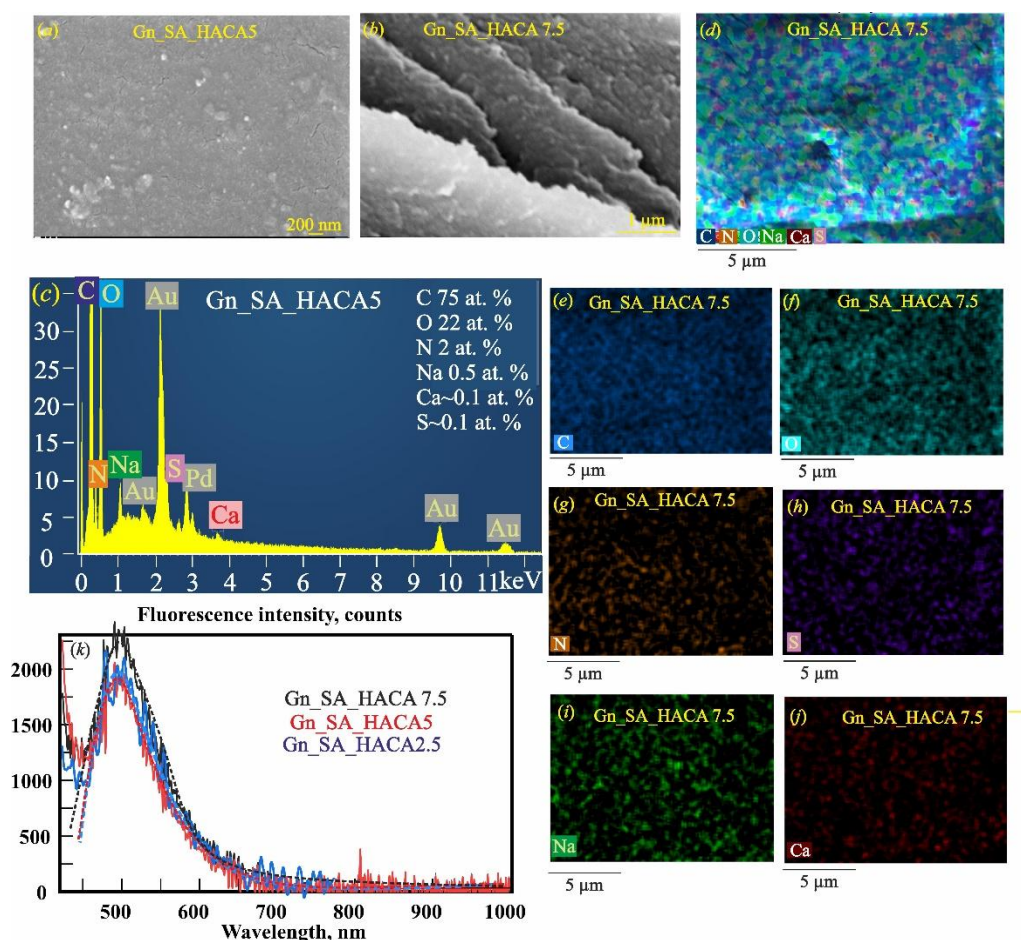


Рисунок 4.5 –SEM зображення висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих гуміновими кислотами НАСА: (а) вигляд зверху та (b) поперечний переріз; с – EDS-спектр висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 5 % мас. НАСА; d – Загальна EDS-карта висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 7,5 % мас. НАСА. Елементарне EDS-картування окремих елементів у висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас.

АН з 7,5 % мас. НАСА: е – С; f – О; g – N; h – S; i – Na; j – Ca (всі гідрогелі покриті плівками Au₈₀Pd₂₀ товщиною 50 нм); k – Спектри флуоресцентної емісії висушених желатин-альгінатних гідрогелів, модифікованих НАСА, при довжині хвилі збудження 405 нм

Однак зі збільшенням вмісту НАСА у гідрогелях поглинання УФ-видимого світла збільшувалося, що пояснюється, згідно з даними [66], агрегацією гумінових

кислот з іонами кальцію. Пропускання УФ-видимого світла висушеної плівки висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 2,5 % мас. НАСА товщиною $\sim 0,5$ мм становить до $\sim 62\%$. Пропускання УФ-видимого світла плівок висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 5 та 7,5 % мас. НАСА становить до $\sim 33\%$. Однак, як видно на рисунку 4.4, УФ-світло з λ менше 290 нм сильно поглиналося всіма висушеними гідрогелями. Зміцнення висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з вмістом. НАСА в ряду 2,5-5-7,5 % мас демонструється згідно з [115, 116, 119] збільшенням інтенсивності їхньої флуоресцентної емісії, показаної на рисунку 4.5k та в таблиці 4.3, до ~ 1900 , ~ 1800 та ~ 2300 відліків відповідно. Крім того, положення піку флуоресцентної емісії зміщено в синій колір до $X_c = 496$ нм при вмісті НАСА 2,5 та 5 % мас. та до $X_c = 490$ нм при вмісті 7,5, % мас. що можна пояснити трансформаціями в зшитій структурі желатин-АН гідрогелів внаслідок введення НАСА. Через перебудову тривимірної сітки гідрогелів квантові виходи флуоресценції дещо зменшилися до $\Phi \approx 33\%$ при вмісті НАСА 2,5 та до $\Phi \approx 27\%$ при вмісті НАСА 5 % мас. Однак, в результаті значного посилення сітки гідрогелю при вмісті НАСА 7,5 % мас. спостерігалось дуже значне збільшення квантового виходу флуоресценції до $\Phi \approx 51\%$. На жаль, негативним наслідком цього посилення є надмірно високі температури плавлення в діапазоні 55-60 °С, що робить кальційвмісні гідрогелі непридатними для використання в температурно-чутливій доставці ліків. На рисунку 4.4b показано знижене пропускання УФ-видимого світла в діапазоні λ 250-500 нм для висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 2,5, 5, 7,5 % мас. НАСА товщиною $\sim 0,5$ мм, що не перевищує 38%. Це підтверджується фотографією зразка висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 5 % мас. НАСА на рисунку 4.4с. В той же час, на рисунку 4.6 показано зображення верхнього та поперечного перерізів SEM, спектр EDS та карти EDS, отримані для невеликих ділянок (50×50 мкм)

висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з. НАСА, де не спостерігалось нерозчинених частинок НАНА.

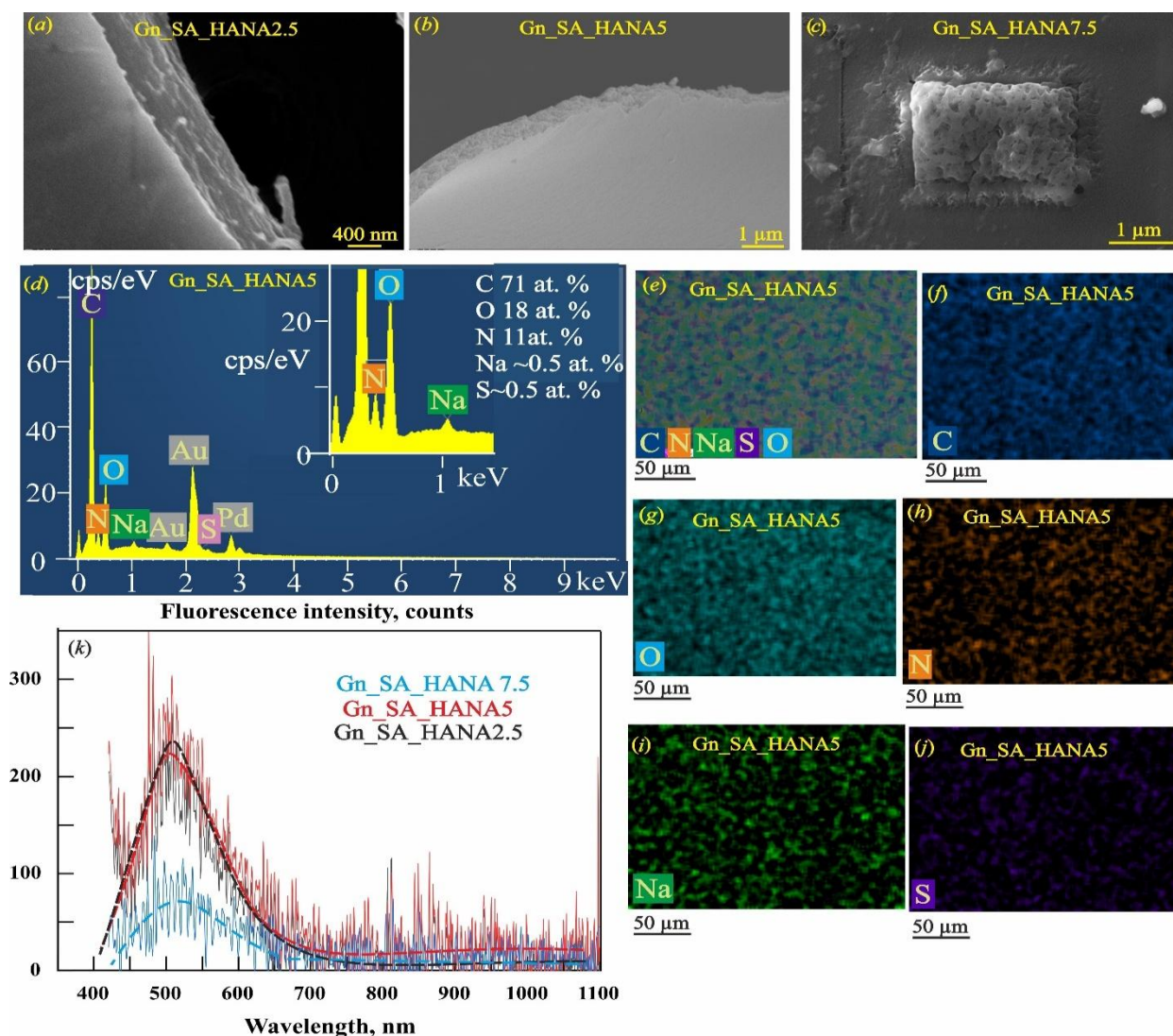


Рисунок 4.6 – SEM-зображення висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих НАНА: а – вміст НАНА 2,5 % мас.; б – вміст НАНА 5 % мас.; в – вміст НАНА 7,5 % мас.; д – EDS-спектр при вмісті НАНА 5 % мас.; е – Загальна EDS-карта при вмісті НАНА 5 % мас.. Елементарне EDS-картування окремих елементів при вмісті НАНА 5 % мас.: ф – С; г – О; х – N; і – Na; j – S. Усі гідрогелі покриті плівками Au₈₀Pd₂₀ товщиною 50 нм; к – Спектри флуоресцентної емісії висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з НАНА при довжині хвилі збудження 405 нм

На рисунку 4.6a,b показано SEM-зображення висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 2,5 та 5 % мас. HANA, відповідно, що мають гладкі поверхні та шаруваті поперечні перерізи. Очевидно, що під час запису методами SEM та EDS за прискорювальної напруги 10 кВ тонкі шари товщиною $\sim 0,5$ мкм відшаровуються від цих зразків під дією електронного променя, що може бути наслідком анізотропії морфології висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 2,5 та 5 % мас. HANA, а саме їх шаруватої структури. У [114] було продемонстровано, що високі концентрації HANA на рівні 7,5 % мас. підвищують температуру переходу гель-золь T_{GS} до $\sim 47,5$ °C, тобто значно вище фізіологічної температури 37 °C, що робить цей гідрогель непридатним для доставки ліків. Зміна вторинної структури желатинового гідрогелю, що містить високі концентрації HANA (більше 13,33 (мас./мас.)%), який втратив структуру потрібної спіралі та показав збільшення конформації випадкового клубка, була описана в [60]. Це явище було підтверджено в [61] рентгенівськими дифрактометричними дослідженнями як зменшення кількості нанокристалічних сегментів полігуронатних одиниць альгілату зі зменшенням середнього розміру нанокристалітів полігуронату з 5,3 нм до 2,3 нм зі збільшенням концентрації HANA в желатин-АН гідрогелі з 2,5 мас.% до 7,5 мас.%. Відповідно, щільність дислокацій полігуронату різко зросла з 0,04 ліній/нм² при вмісті HANA 2,5 % мас. та до 0,19 ліній/нм² при вмісті HANA 7,5 % мас. [117]. Більше того, рентгеноструктурний аналіз [117] показав вплив HANA на нанокристали желатину та нанокристалічний полімануронатний компонент альгілату у вигляді зменшення міжплощинних відстаней нанокристалів желатину та полімануронату в гідрогелі при вмісті HANA 7,5 % мас., що підтверджує наявність великих мікродеформацій розтягу в малих нанокристалах желатину/полімануронату розміром $\sim 0,7$ нм. Відповідно, висока щільність дислокацій у цих малих нанокристалах ще більше збільшилася до 2,78 ліній/нм², що вказує на утворення більш неупорядкованого гелю в результаті додавання великої кількості HANA до гідрогелю желатин-АН. Крім того, зі збільшенням концентрації гумінових кислот HANA в гідрогелі

желатин-альгінат, рентгеноструктурний аналіз показав збільшення аморфних ореолів через дефектну структуру гідрогелів.

Зрештою, у гідрогелі при вмісті HANA 7,5 % мас. було виявлено додатковий пік рентгенівської дифракції, який відповідав малим нанокристалом HANA із середнім розміром 1 нм [117]. Іншим результатом високої властивості набухання HANA є утримання молекул води навіть у природно висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН з 2,5 та 5 % мас. HANA, що показано на SEM-зображенні рисунку 4.7с, як набухання та «кипіння» цього гідрогелю під дією електронного пучка при прискорювальній напрузі 10 кВ під час SEM та EDS-вимірювань. Гладка, рівна та однорідна поверхня з досить рівномірним розподілом елементів демонструється загальною EDS-картою висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 5 % мас. HANA на рисунку 4.6е та його елементарними EDS-картами вуглецю, кисню, азоту, натрію та сірки на рисунку 4.6f,g,h,i,j, відповідно. Спектри флуоресценції висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з HANA, на рисунку 4.6k та дані в таблиці 4.3 для висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 2,5, 5 та 7,5 % мас. HANA виявили гасіння автофлуоресценції, що, відповідно до [120], є сигналом значної зміни внутрішньої структури гелю після модифікації HANA. У серіях висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з 2,5, 5 та 7,5 % мас. HANA інтенсивність піку флуоресценції монотонно зменшувалася з ~ 1120 до ~ 235 , до ~ 220 та до ~ 70 відліків відповідно. Відповідно, квантові виходи флуоресценції висушених гідрогелів зменшилися до $\Phi \approx 12\%$ при вмісті HANA 2,5 % мас., до $\Phi \approx 10\%$ при вмісті HANA 5 % мас. та до $\Phi \approx 3\%$ при вмісті HANA 7,5 % мас.. Крім того, центр піку флуоресценції λ_c зміщувався в червону область з 500 нм у висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН, до 517 нм при вмісті HANA 2,5 % мас., до 518 нм при вмісті HANA 5 % мас. та до 524 нм при вмісті HANA 7,5 % мас., відповідно. У роботі [120] було зазначено, що гасіння автофлуоресценції гідрогелю може бути

наслідком сильного комплексоутворення між функціональними групами гідрогелю та деякими специфічними іонами металів.

З іншого боку, згідно з [19], інтенсивність автофлуоресценції в карбонільвмісних гелях демонструє тісну кореляцію з вмістом води, оскільки інтенсивність флуоресценції зростає зі зменшенням вмісту води в гелях, що реалізує емісію, спричинену агрегацією у вододефіцитному середовищі. Таким чином, гідрофільність HANA та здатність цих лужних солей гумінових кислот утримувати воду у висушеному гелі, продемонстрована в цій роботі за допомогою SEM на рисунку 4.6с, є найбільш очевидними причинами гасіння автофлуоресценції в висушених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН, що містять HANA. Важливо відмітити, що встановлена здатність до автофлуоресценції при її квантовому виході до 35% одержаних біологічно активних полімерних гідрогелі желатину з 6,4 % мас. АН при модифікації кальцієвою та натрієвою солями гумінових кислот дозволяє потенційно використовувати їх для створення біологічних маркерів, оптичних біосенсорів з автофлуоресценцією з метою відстеження вивільнення ліків по зміні флуоресценції (інтенсивність, анізотропія, FLIM-час життя), для забезпечення проксі-метрик набрякання/дифузії, онлайн-моніторинга 3D-скелетів (візуалізація геометрії пор, рівномірності заселення клітин, проростання тканини без додаткових барвників), та керування-валідації 3D-біодруку (швидке оптичне фіксування кожного шару, виявлення дефектів у реальному часі та ін.).

4.2 Дослідження фізико-хімічних взаємодій при модифікації лужними солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів

Для дослідження нековалентних взаємодій між желатином, АН і лужними солями гумінових кислот HANA і НАСА в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах використовували ІЧ-спектроскопію [114]. Результати аналізу біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих HANA і НАСА, за допомогою ІЧ-спектроскопії із перетворенням Фур'є

представлені на рисунку 4.7. Видно, що ІЧ-спектри вихідних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН та модифікованих HANA майже подібні. Невеликі червоні та сині зсуви в положеннях валентних та згинальних коливань відбулися через взаємодії желатин-АН, желатин-HANA та АН-HANA, подібні до тих, що спостерігалися в [60], зокрема, через конформаційну зміну вторинної структури желатину та через взаємодію лужних солей гумінових кислот з АН. Водночас, в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих НАСА, ІЧ-спектри на рисунку 4.7 показують нижче поглинання НАСА на частоті 2925 см^{-1} , що пов'язано з аліфатичними С-Н смугами.

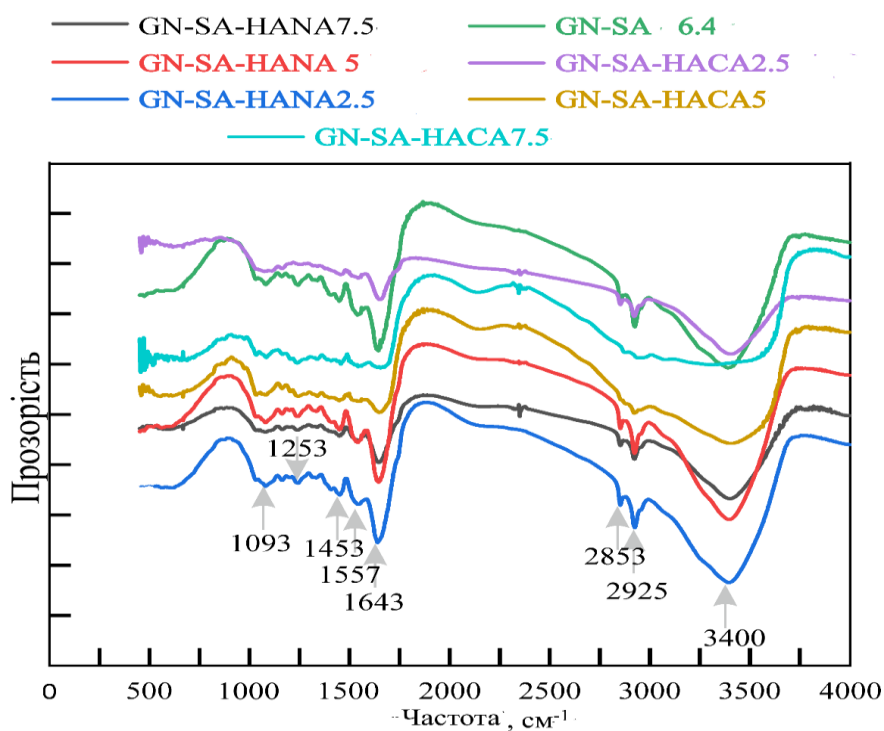


Рисунок 4.7 – ІЧ-спектри біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, складі яких представлені в таблиці 3.1

Більше того, ослаблення поглинання при 2925 см^{-1} стає більш помітним зі збільшенням концентрації НАСА. Крім того, в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН з 2,5, модифікованих НАСА, валентні коливання $\nu\text{C-O}$ та $\nu\text{C-N}$ на частоті 1643 см^{-1} зменшуються при вмісті НАСА 2,5 та 5 % мас., а при вмісті 7,5 % мас. НАСА вони повністю відсутні. У

таблиці 4.4 наведено їх ІЧ-спектральні характеристики в порівнянні з літературними даними для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН [48], а також для гідрогелевих систем желатин-HANA [60].

Таблиця 4.4 – ІЧ спектральні характеристики розроблених біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих гуміновими кислотами HANA та HACA, у порівнянні з літературними даними

| Ділянка | Гідрогель | Смуга, cm^{-1} | Зв'язки |
|------------------|--|-------------------------|--|
| Амід А | GN [48] | 3306 | νNH , νOH |
| | SA [48] | 3420 | νOH |
| | GN- HANA [48] | 3430 | νNH , νOH |
| | GN-SA, GN-SA-HANA та GN-SA-HACA | 3400 | |
| Амід В | GN [48] | 2960–2935 | Асим. і сим. νCH_2 |
| | GN- HANA [48] | 2930 | Асим. νCH_2 |
| | GN-SA, GN-SA-HANA та GN-SA-HACA [114] | 2925, 2853 | Асим. і сим. νCH_2 |
| Амід І | GN [48] | 1653 | $\nu\text{C-O}$, $\nu\text{C-N}$ |
| | GN-HANA [52] | 1650 | |
| | GN-SA, GN-SA-HANA та GN-SA-HACA [114] | 1643 | |
| Амід ІІ | GN [60] | 1541 1400 | δNH , νCN Сим. $\nu\text{COO-}$ |
| | GN-HANA [60] | 1540 1450 | νNH , $\nu\text{C-N}$, $\nu\text{C-C}$ νCH_2 |
| | GN-SA, GN-SA-HANA та GN-SA-HACA [114] | 1557 1453 | δNH , νCN Сим. $\nu\text{COO-}$ |
| | | | |
| Амід ІІІ | GN [48] Ошибка! Источник ссылки не найден. | 1238 | δNH , νCN |
| | GN-HANA [60] | 1235 | |
| | GN-SA, GN-SA-HANA та GN-SA-HACA [114] | 1253 | |
| Сахарид | SA-H ₂ O [48] Ошибка! Источник ссылки не найден. | 1092 | $\nu\text{C-O}$ Мануранові групи |
| | GN-SA, GN-SA-HANA та GN-SA-HACA | 1093 | |
| Гумінові кислоти | GN-HANA [60] | 3390 | Фенольні гідроксильні групи–ОН |
| | | 2925 | Аліфатичні смуги С–Н |
| | GN-SA, GN-SA-HANA та GN-SA-HACA [114] | 3400 | Фенольні гідроксильні групи–ОН |
| | | 2925 | Аліфатичні смуги С–Н |

Причиною може бути значна просторова переорієнтація молекул у модифікованих НАСА біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН через їх нековалентні зв'язки з НАСА, що пов'язано зі зміною поляризації аліфатичних ланцюгів та коливаннями $\nu\text{C-O}$ та $\nu\text{C-N}$, що виникають внаслідок взаємодії інфрачервоного випромінювання з дипольними моментами. Це призводить до послаблення активних ІЧ-коливань, що чітко видно на рисунку 4.7 як зменшення піків поглинання при 2925 та 1643 cm^{-1} . Спостережені зміни в ІЧ-спектрах можна пояснити взаємодією НАСА з аніонами АН із утворенням щільних гелевих сіток.

Загалом результати ІЧ-спектрів добре узгоджуються з реологічними дослідженнями кінематичної в'язкості, яку вимірювали скляним віскозиметром в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах, модифікованих НАНА, а також із різким підвищенням температури розм'якшення і подовженням часу переходу гель-золь в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах, модифікованих НАСА.

На рисунках 4.8 і 4.9 схематично показано структури модифікованих лужними солями гумінових кислот НАНА та НАСА біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН, відповідно. Їх порівняння пояснює відмінності реологічних властивостей і термічної стабільності двох типів гідрогелів різким зниженням кінематичної в'язкості і набуханням біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих НАСА, внаслідок ефекту хелатних взаємодій. Для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих НАНА, через взаємодію НАНА з АН, яке супроводжується конформаційною зміною вторинної структури желатина.

Схема зшивання желатину та АН з кальцієвими солями гумінових кислот відбувається через іонні взаємодії Ca^{2+} між карбоксильними групами АН, желатину та НАСА та включає такі складові:

- іони Ca^{2+} утворюють хелатні взаємодії між блоками АН;

- желатин може зв'язуватися через іонні взаємодії між аміногрупами та карбоксильними групами АН або НАСА;
- НАСА додають додаткові точки зв'язування через комплексоутворення з Ca^{2+} та водневі зв'язки.

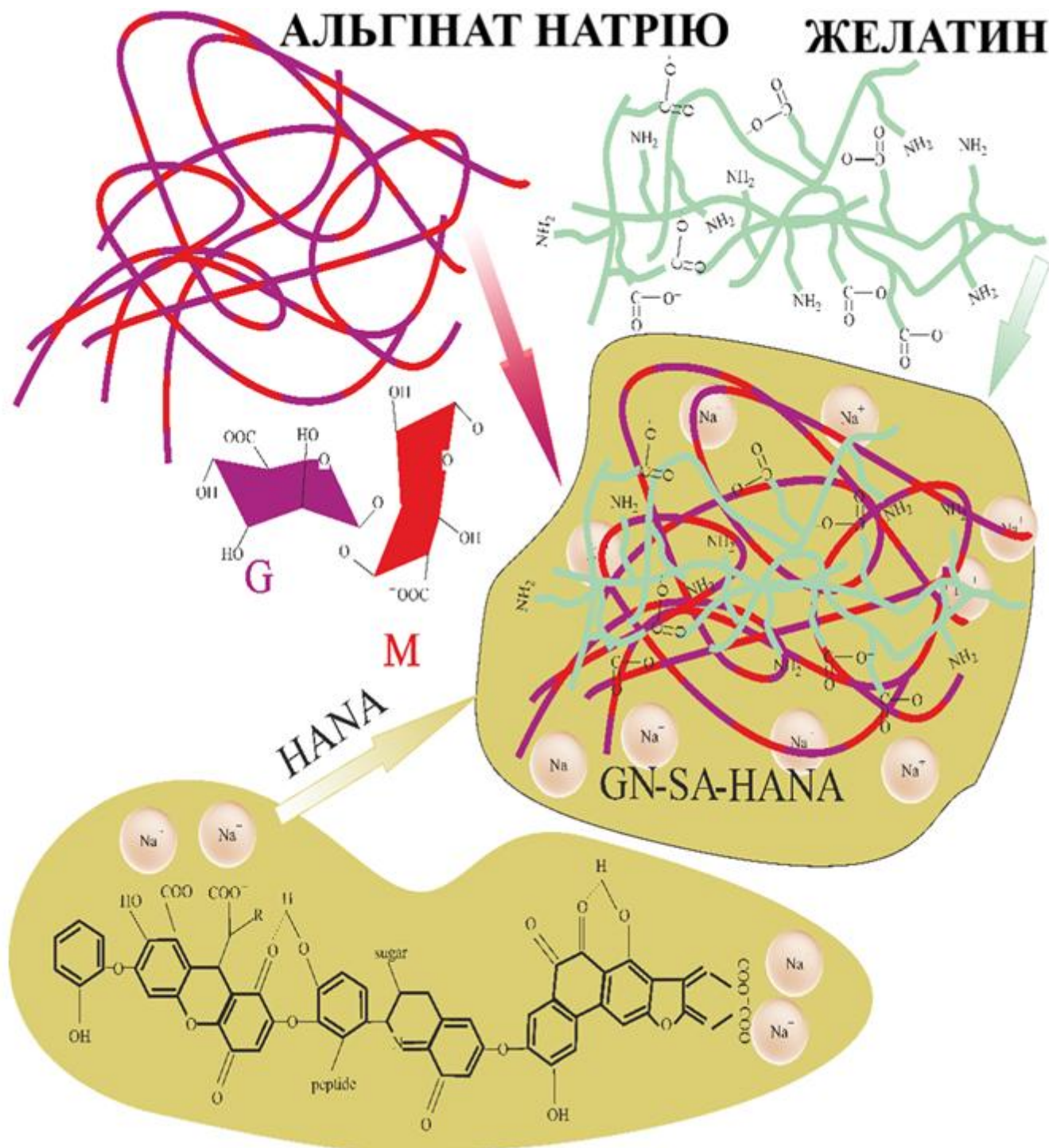


Рисунок 4.8 – Схема модифікації біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН НАСА зі створенням гідрогелевої структури желатин-АН-НАСА

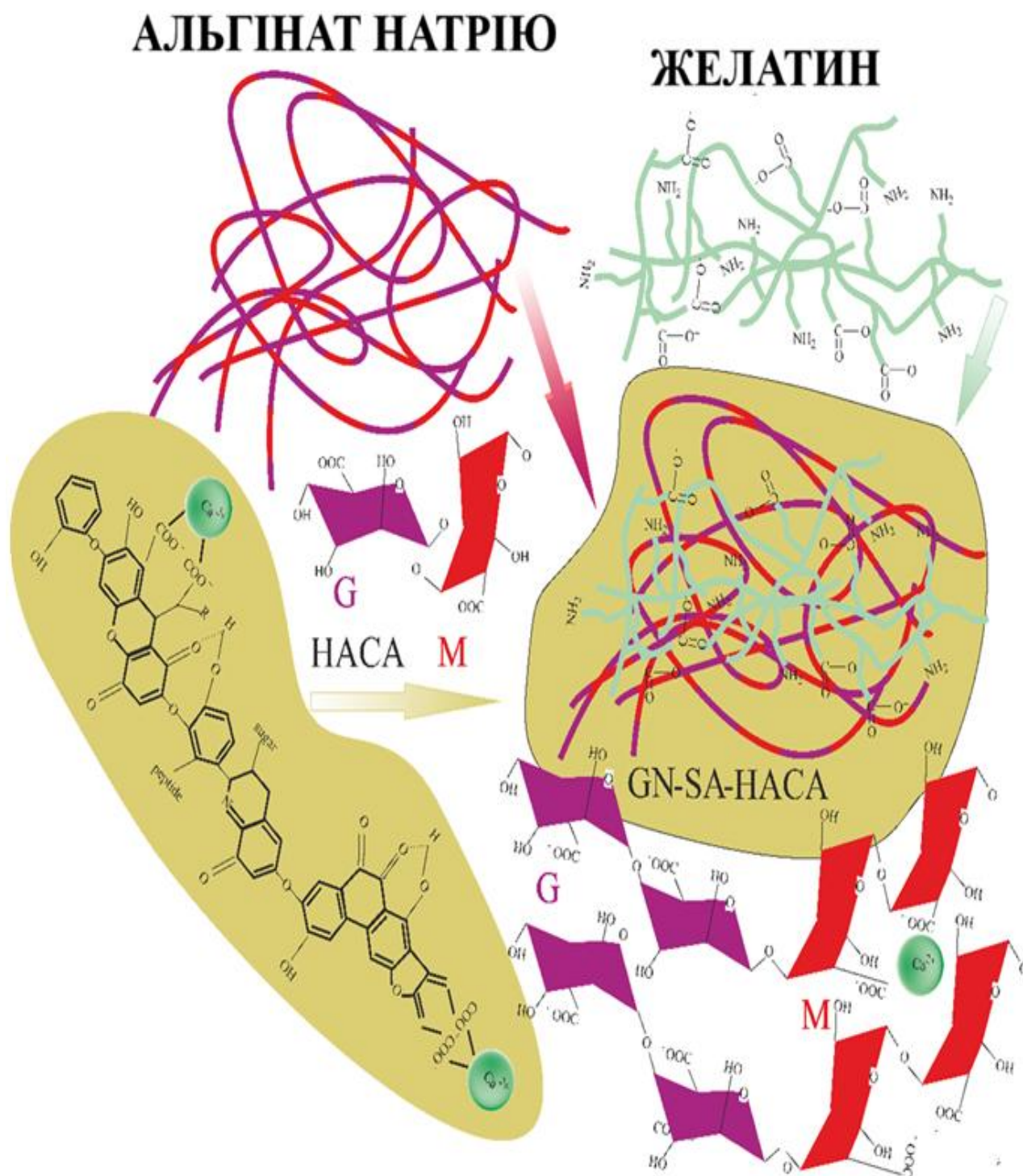


Рисунок 4.9 – Схема модифікації біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН НАСА зі створенням гідрогелевої структури желатин-АН-НАСА

На рисунку 4.10 схематично показано обмін іонами Ca^{2+} між НАСА і СА при створенні біополімерних гідрогелів системи GN-SA-НАСА.

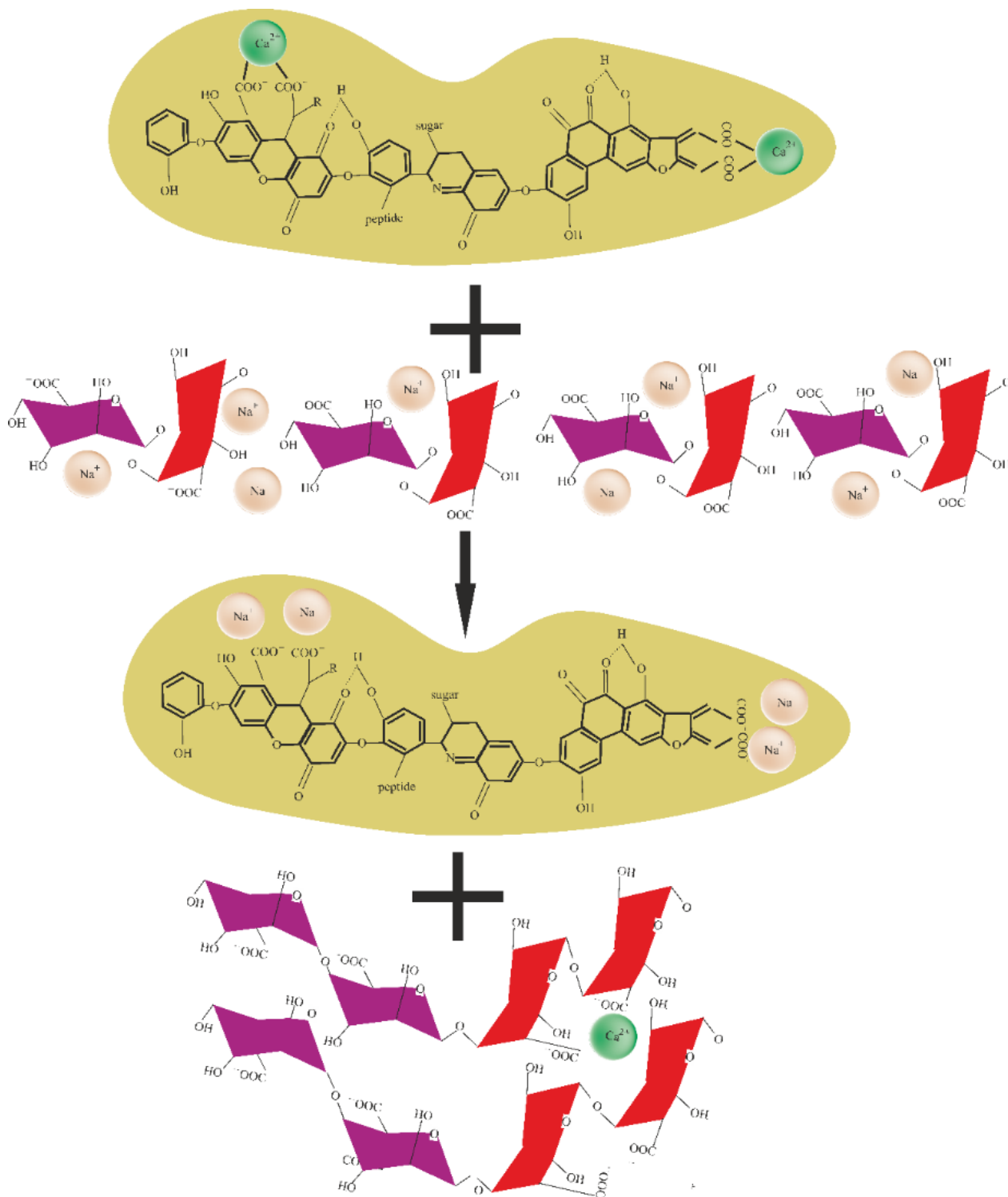


Рисунок 4.10 – Схема обміну іонами між Ca^{2+} із НАСА і сітки АН при створенні біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих НАСА

4.3 Висновки за розділом 4

1. Дослідженнями методом рентгенівської дифрактометрії було виявлено зміцнення біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас. АН при модифікації кальцієвою сіллю гумінових кислот за рахунок розширення кристалічних областей та збільшення розмірів нанокристалів. Дослідження кристалічної структури та міжмолекулярних взаємодій у модифікованих натрієвою сіллю гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелів желатину з 6,4 % мас. АН дали змогу визначити оптимальні концентрації НАНА від 2,5 до 5 мас.%. При цих концентраціях бактерицидних та протизапальних лужних солей гумінових кислот біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали мають напівкристалічну структуру та нековалентні взаємодії біополімерних ланцюгів, завдяки чому вони є термочутливими і мають температури переходу гель-золь близько 37 °С, тобто здатні ставати рідкими на поверхні рани, а також проникати в глибокі рани, що забезпечуватиме доступ їх кровоспинних складових до джерела кровотечі.

2. Показано, що біологічно активні полімерні гідрогелі желатину з 6,4 % мас. АН при модифікації кальцієвою та натрієвою сіллю гумінових кислот мають здатність до автофлуоресценції завдяки внутрішнім флуорофорам альгінату та желатину. Зшиті висушені біологічно активні полімерні гідрогелі желатину з 6,4 % мас. АН при модифікації кальцієвою та натрієвою сіллю гумінових кислот продемонстрували квантовий вихід флуоресценції до 35%.

3. Запропоновані схеми модифікації та структури модифікованих натрієвою і кальцієвою солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, відповідно. Для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікація натрієвою сіллю гумінових кислот через їх взаємодію з АН супроводжується конформаційною зміною вторинної структури желатину. Схема модифікації кальцієвою сіллю гумінових кислот відбувається за рахунок зшивання

желатину та АН через іонні взаємодії Ca^{2+} між карбоксильними групами АН, желатину та включає такі складові: іони Ca^{2+} утворюють хелатні взаємодії між блоками АН, желатин може зв'язуватися через іонні взаємодії між аміногрупами та карбоксильними групами АН або кальцієвою сіллю гумінових кислот, які додають додаткові точки зв'язування через комплексоутворення з Ca^{2+} та водневі зв'язки.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПЛУАТАЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА РОЗРОБКА НАПРЯМІВ ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ, МОДИФІКОВАНИХ ПОХІДНИМИ БУРОГО ВУГІЛЛЯ

5.1 Дослідження експлуатаційних властивостей біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними бурого вугілля

При дослідженні експлуатаційних властивостей розроблених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними бурого вугілля, були вивчені швидкість та ступінь набрякання і стягування. На рисунку 5.1 показані результати вимірювання поглинання при вільному набуханні, тобто ступеню рівноважного набрякання *EDS* розроблених нами біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих НАСА та НАНА які важливі для оцінки здатності кровоспинних і ранозагоюючих гідрогелів поглинати ексудат і кров із рани. Як видно на рисунку 2.4, навіть при введенні в створенні біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН, малих концентрацій НАСА на рівні 2,5 мас. %, набухання зменшилось з 8,3 % до 2,1 %. Загалом, фізичні зв'язки між іонами кальцію, в тому числі із НАСА, і молекулами біополімерного гідрогелю желатин-АН призводять до утворення щільних сіток гелю, що проявляється у значному зниженні здатності до набухання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН при збільшенні вмісту НАСА з 2,5 до 7,5 % мас. Якщо до біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, додавали гумінові кислоти НАНА у концентраціях 2,5 % мас. і 5 мас. %, спостерігалось невелике зниження поглинальної здатності вільного набряку до 6 % і 7 % відповідно. Відповідно до [60], це пояснюється нековалентними взаємодіями, такими як водневі зв'язки, а також гідрофобними та електростатичними взаємодіями між

карбонільними групами HANA та гідроксильними групами гідроксипроліну, залишками проліну та аміно-фрагментами гліцину в ланцюгах желатину, що сприяють утворенню більш щільної гелевої сітки.

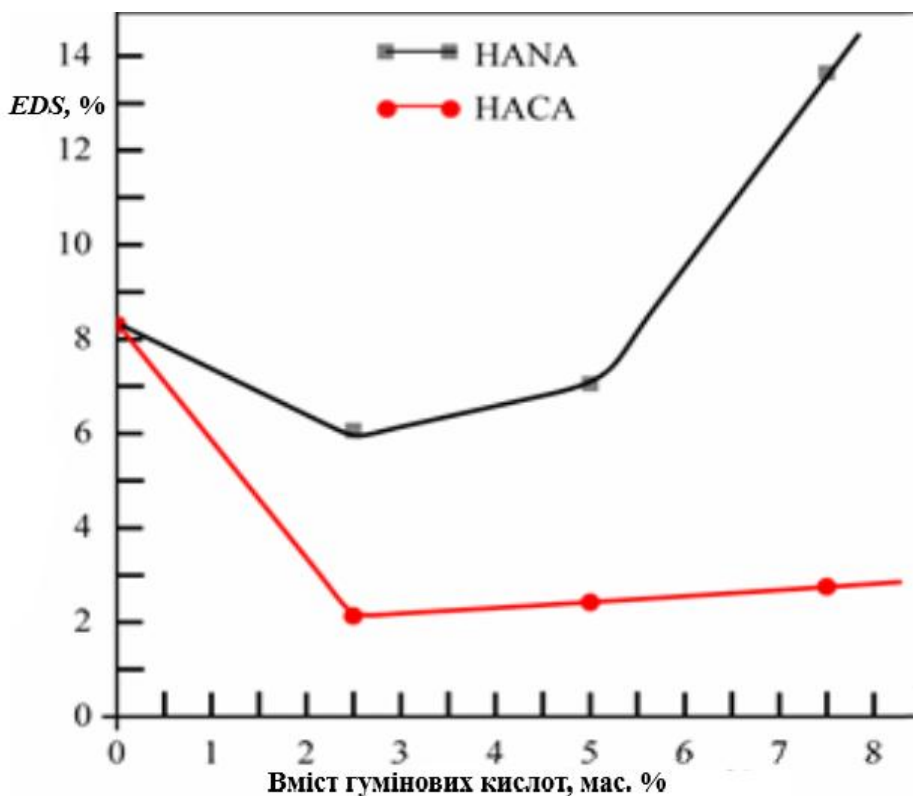


Рисунок 5.1 – Здатність до набрякання розроблених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН₂, залежно від вмісту в них HACA і HANA

Однак, як видно на рисунку 5.1, при високих концентраціях HANA 7,5 мас. %, здатність до вільного набухання значно зросла до 13,6 %. За даними [60], цей ефект є пов'язаним із високою спорідненістю HANA до води, через що лужні солі гумінових кислот встановлюють переважні зв'язки з молекулами води, перешкоджаючи їх координації з ланцюгами желатину, в результаті чого вторинна структура желатину втрачає свою потрібну спіральну структуру, і сітка гелю стає слабшою та більш пухкою. Крім того, висока здатність до набухання HANA, показана в [60], різко збільшила набухання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН з високим вмістом HANA.

Загалом, згідно з [113], абсорбційна здатність розроблених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих HANA, є перспективною для лікування ран із помірною та сильною ексудацією.

Результати дослідження здатності до вільного набрякання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA та HACA, представлені в таблиці 5.1, показали зниження ступеня набухання при додаванні 2,5 % мас. HANA і 5 % мас. HANA до гідрогелю GN-SA6.4, яке можна пояснити нековалентними взаємодіями, такими як водневі зв'язки, гідрофобні та електростатичні взаємодії між карбонільними групами HANA та гідроксильними групами гідроксипроліну, залишками проліну та аміногрупами гліцину ланцюгів желатину, які сприяють утворенню більш щільної гелевої сітки.

Таблиця 5.1 – Кінетика та ступінь набрякання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA та HACA, складим яких наведено в таблиці 3.1.

| Зразок | Ступінь набрякання <i>EDS</i> , % | Швидкість поглинання рідини, мл/(с·см ²) |
|---------------|--------------------------------------|---|
| GN-SA6.4 | 8,3 | 0,87 |
| GN-SA-HANA2.5 | 6,1 | 0,71 |
| GN-SA-HANA5 | 7,1 | 0,66 |
| GN-SA-HANA7.5 | 13,6 | 0,92 |
| GN-SA-HACA2.5 | 2,1 | 0,94 |
| GN-SA-HACA5 | 2,4 | 1,11 |
| GN-SA-HACA7.5 | 2,8 | 1,15 |

Однак, як можна побачити в таблиці 5.1, при високих концентраціях HANA 7,5 мас.%, здатність желатин-альгінатного гідрогелю до вільного набухання значно збільшується до *EDS* 13,6% через високу спорідненість HANA до води. Відповідно до [26], гумінові кислоти встановлюють переважні зв'язки з молекулами води, що перешкоджає їх координації з ланцюгами желатину, внаслідок чого вторинна структура желатину втрачає свою потрібну спіральну структуру, а сітка гелю стає слабшою та розпушується. Крім того, згідно з [26], висока здатність до набухання HANA різко збільшує набухання желатин-

альгінатного гідрогелю з високим вмістом HANA. Загалом поглинаюча здатність створених нами желатин-альгінатних гідрогелів, в тому числі модифікованих гуміновими кислотами HANA, є перспективною, подібною до наведеної в [33], для лікування ран із помірною та сильною ексудацією. Як видно з таблиці 5.1, навіть при введенні до біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН невеликих концентрацій НАСА на рівні 2,5 мас.% *EDS* знизився з 8,3% до 2,1%. Це відповідає даним [10,45,55] щодо фізичного зв'язку іонів кальцію з Ca(OH)_2 та НАСА з молекулами желатин-АН гідрогелю, що призводить до утворення щільних гелевих сіток і проявляється у значному зниженні в здатності гідрогелів до набрякання. Експерименти були направлені на дослідження швидкості поглинання гідрогелями води і водних розчинів 145 мМ NaCl та 2,5 мМ CaCl_2 , які, згідно європейському стандарту EN 13726:23, імітують поглинання гідрогелями крові і ексудату із ран. Зі збільшенням концентрації НАСА спостерігається незначне підвищення *EDS* до 2,4% для вмісту НАСА 5 % мас. і до 2,8% для вмісту НАСА 7,5 % мас., що є наслідком описаної в роботі [33] високої спорідненості гумінових кислот до води.

Ілюстрацією зниженої здатності до набрякання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих 2,5 мас.% HANA і 5 мас.% HANA, є покращення стабільності їх формованих шайб після перебування у водному розчині 142 мМ NaCl і 2,5 мМ CaCl_2 при 37°C і подальшого сушіння на повітрі, яке показане на відповідних мікрофотографіях на рисунку 5.2е,є. Іншим підтвердженням даних *EDS*, наведених у таблиці 5.1, є досить значне розчинення гідрогелевих шайб під час описаної вище процедури набрякання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих 7,5 мас.% HANA, що показано на рисунку 5.2ж. Фотографії біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих 2,5 мас.% НАСА та 5 мас.% НАСА на рисунку 5.3г,д, відповідно, підтверджують зниження здатності до набухання внаслідок асоціації Ca^{2+} з карбоксильними групами НАСА за рахунок утворення бідентатних комплексів, які, за даними [31], зв'язують карбоксильні групи різних молекул,

зближуючи та утримуючи їх разом. Крім того, іони кальцію також можуть одночасно координувати дві карбоксильні групи однієї молекули НАСА, в результаті чого утворюється комплекс кальцій-НАСА зі зниженим сумарним негативним зарядом, що дозволяє таким комплексам наближатися один до одного та взаємодіяти через водневі зв'язки [31]. Крім того, за даними [33,45,55] карбоксильні групи альгінат-аніонів зшиваються катіонами Ca^{2+} з водного розчину НАСА та 0,2 мас.% $\text{Ca}(\text{OH})_2$ із утворенням гелевих сіток за рахунок хелатування, тобто ефекту хелатних взаємодій. Часткове розчинення біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих 7,5 мас.% НАСА, яке зображено на рисунку 5.3е, пояснюється сильною спорідненістю НАСА до води. Дослідження швидкості поглинання води щойно приготованими гідрогелями, які попередньо містять понад 72 мас.% води згідно з таблицею 3.1, показали час набрякання t в діапазоні 16-30 с і об'єми набрякання ($V_0 - V_1$) від 3,0 мл до 5,1 мл для шайб із цих гідрогелів об'ємом 15 мл.

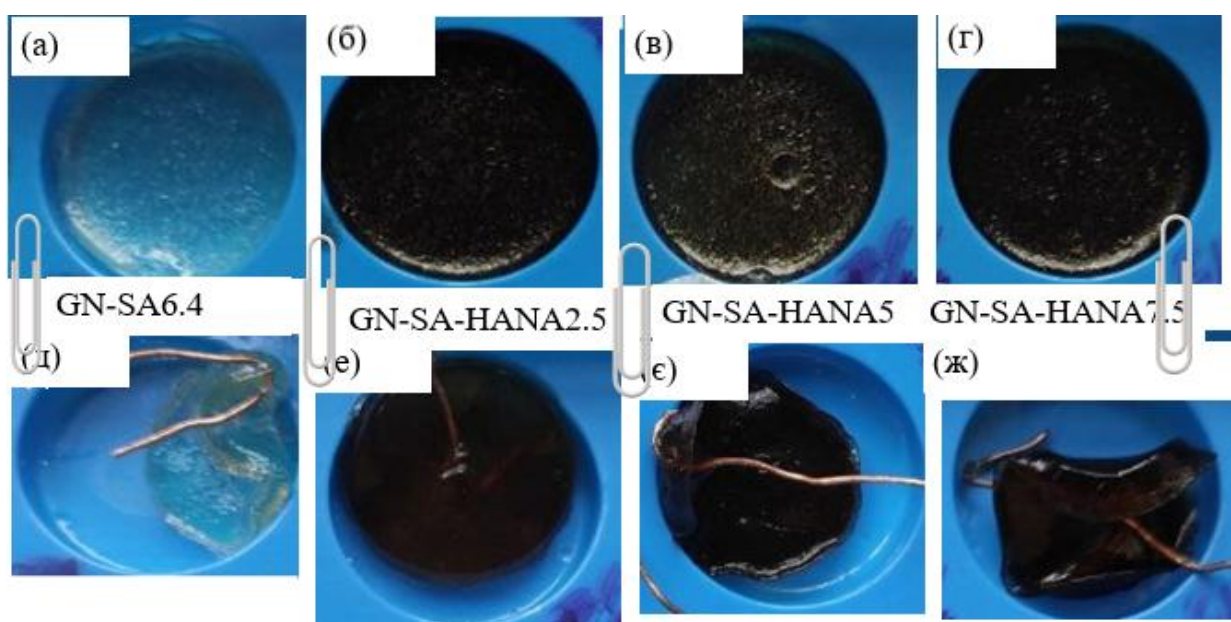


Рисунок 5.2 – Оптичні мікрофотографії біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, які модифіковано НАСА, до набрякання (а), (б), (в), (г) і після набрякання у водному розчині 142 мМ NaCl та 2,5 мМ CaCl_2 при 37°C і висушування на повітрі протягом 48 годин (д), (е), (є), (ж)

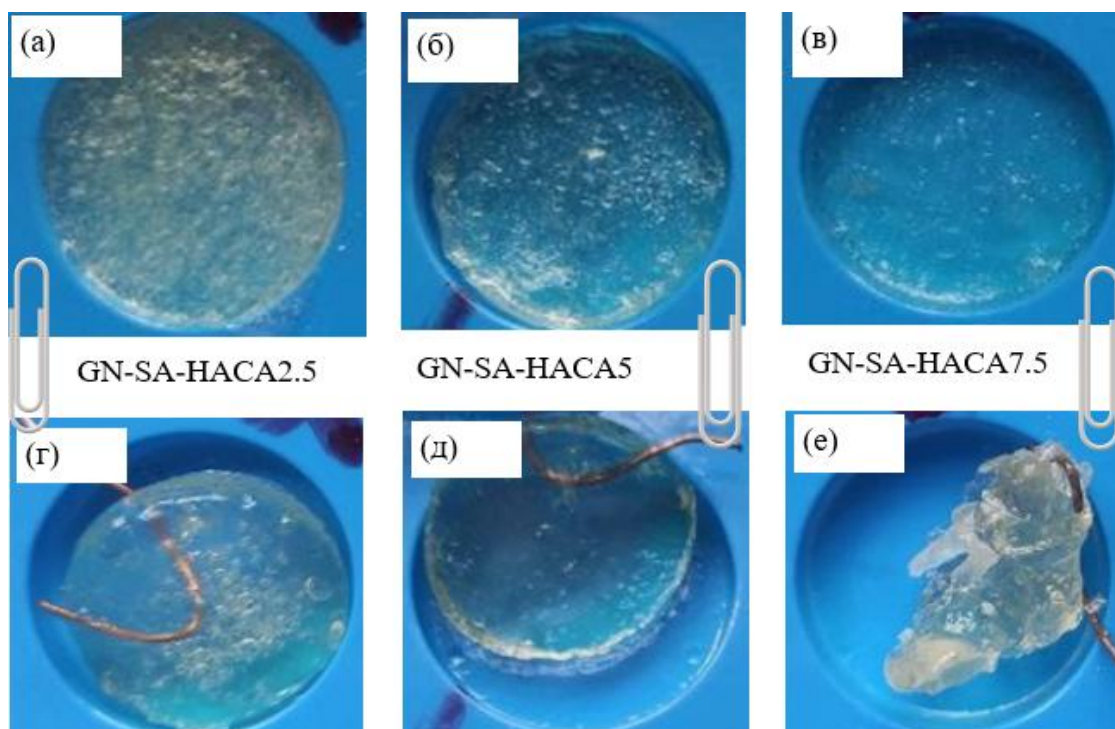


Рисунок 5.3 – Оптичні мікрофотографії біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, які модифіковано НАСА, до набрякання (а), (б), (в), і після набрякання у водному розчині 142 мМ NaCl та 2,5 мМ CaCl₂ при 37°C і висушування на повітрі протягом 48 годин (г), (д), (е)

Розраховані значення швидкості поглинання рідини, наведені в таблиці 5.1, свідчать про швидке набрякання всіх біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину та АН, одержаних у роботі, особливо тих, що містять гумінові кислоти НАСА, що підтверджує їх перспективність для використання з метою кровоспинення.

Далі було оцінено усадку досліджених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих НАНА та НАСА, включно через зшивання лужними солями гумінових кислот, при висиханні на повітрі, що відбувається після накладання ранової пов'язки, з метою імітувати пов'язану з традиційним загоєнням ран контрактуру рани та деформацію ранового контуру. Результати досліджень поверхневої і об'ємної контрактур біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих НАНА та НАСА представлені в таблиці 5.1 та на рисунку 5.2.

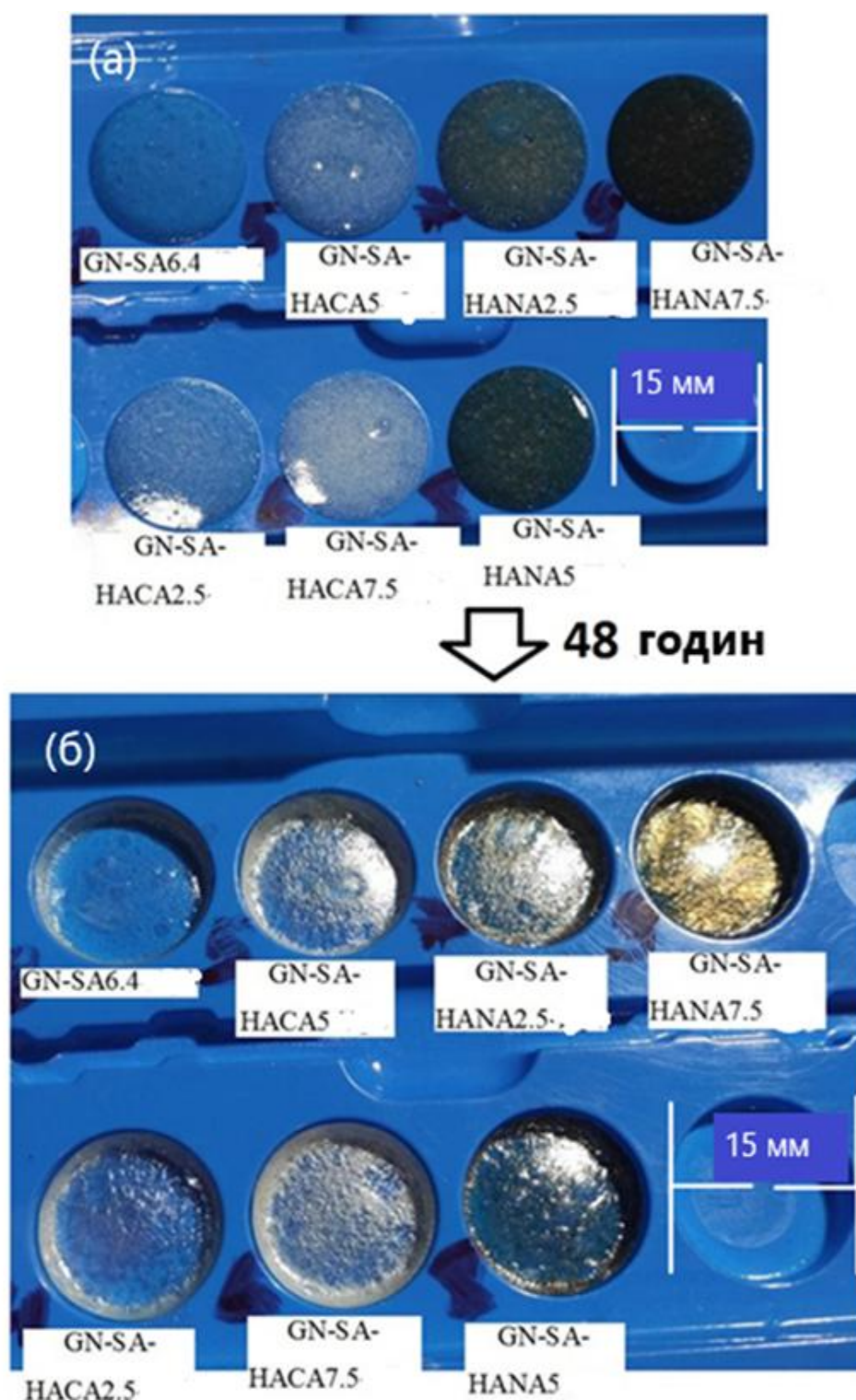


Рисунок 5.4 – Фотографії експериментів зі спостереження за усадкою біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA та HACA (а) після двох діб висушування на повітрі (б), які проведено з метою визначення ступеня стиснення площі (поверхневої контрактури) та об'єму (об'ємної контрактури) цих гідрогелів

Таблиця 5.2 – Контрактура біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих HANA та HACA

| м | Поверхнева контрактура, % | Об'ємна контрактура, % |
|---------------|---------------------------|------------------------|
| GN-SA6.4 | 94,2 | 79,7 |
| GN-SA-HACA2.5 | 93,8 | 69,7 |
| GN-SA-HACA5 | 92,9 | 71,1 |
| GN-SA-HACA7.5 | 91,1 | 74,4 |
| GN-SA-HANA2.5 | 94,4 | 76,1 |
| GN-SA-HANA5 | 94,1 | 74,8 |
| GN-SA-HANA7.5 | 93,6 | 71,3 |

Дослідження швидкості поглинання рідини та контактури показало швидке набрякання всіх розроблених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, що містять як іони натрію, так і кальцію, що підтверджує їх перспективність використання з метою кровоспинення, заживлення ран та використання як трансдермальних біологічно активних матеріалів. Важливо наголосити, що створенні біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані лужними солями гумінових кислот HANA, завдяки іонному обміну між Ca^{2+} і Na^{+} із АН, дають змогу одержати більш в'язкі та термостабільні біополімерні гідрогелеві системи желатин-АН-HACA, які мають високий потенціал для використання для 3Д-біодруку хрящевих та суглобних матеріалів при лікуванні ран із помірною та сильною ексудацією. Незначне збільшення усадки поверхонь таких біополімерних гідрогелів за рахунок зшивання сіток желатин-АН при їх модифікації HACA, не викликають проблем контрактури рани та деформації контуру при використанні пов'язок для загоєння ран. В той же час, розроблені та досліджені модифіковані лужними солями гумінових кислот біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, за рівнем швидкості водопоглинання та здатності до набрякання при фізіологічній температурі у водному розчині 142 мМ NaCl та 2,5 мМ CaCl_2 , який імітує кров та ексудат із рани, виявили придатність для використання в гемостатичних, ранозагоюючих пов'язках та матеріалах. Змінюючи в створених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН концентрацію лужних солей гумінових кислот HANA, що містять

іони натрію, можна регулювати час набрякання гідрогелю в межах 16-30 с і ступінь набрякання гідрогелю, нанесеного на рану на тілі людини, в межах від 2,1 % до 13,6 %, що дозволяє використовувати такі гідрогелі як кровоспинні матеріали.

5.2 Дослідження модифікованих натрієвими солями гумінових кислот бурого вугілля біологічно активних полімерних гідрогелів для одержання трансдермальних гемостатичних матеріалів

З метою підсилення кровоспинної здатності модифікованих HANA біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, в них було внесено гемостатичний агент амінокапронову кислоту, яка, згідно літературних даних [40,43,46,47], сприяє антифібринолізу завдяки швидкому утворенню фібрину в місці кровотечі. Для просочення гідрогелів амінокапроною кислотою, до об'єму 5 мл нагрітих до температури вище 50°C зразків золів, які відповідали гідрогелям з вмістом HANA 2,5 та 5 % мас., відповідно, додавали по 1,018 г порошку амінокапронової кислоти і ретельно перемішували до одержання суспензій, які після охолодження перетворювалися, відповідно, на просочені амінокапроною кислотою у кількості $\sim 0,2$ г/мл гідрогелі GN-SA-AA, GN-SA-HANA2.5-AA і GN-SA-HANA5-AA. Експериментальне дослідження впливу амінокапронової кислоти на ступінь рівноважного набрякання гідрогелів *EDS* виявило різке збільшення здатності до набрякання при фізіологічній температурі розроблених гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, які просочені амінокапроною кислотою, особливо тих, що були модифіковані гуміновими кислотами, завдяки гідрофільності самої амінокапронової кислоти. Відповідні дані наведено в таблиці 5.3, можна бачити що *EDS* гідрогелю GN-ALG-AA дорівнює $19,8 \pm 0,2$ %, а у GN-ALGHA2,5-AA *EDS* зростає до $27,2 \pm 0,2$ %, а в GN-ALGHA5-AA *EDS* $\approx 26,8 \pm 0,1$ %.

Таблиця 5.3 – Ступінь набрякання та трансмембранний перенос гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, та їх здатність при фізіологічній температурі доставляти амінокапронову кислоту крізь мембрану із пергаментного паперу

| Гідрогель | Рівноважний ступінь набрякання, <i>EDS</i> , % | Кількісна оцінка трансмембранного переносу амінокапронової кислоти, мг | |
|------------------|--|--|---|
| | | У дистильованій воді | У водному розчині 142 mM NaCl та 2,5 mM CaCl ₂ |
| GN-SA6.4 | 8,3 ± 0,1 | - | - |
| GN-SA-HANA2.5 | 6,1 ± 0,1 | - | - |
| GN-SA-HANA5 | 7,1 ± 0,1 | - | - |
| GN-SA-AA | 19,8 ± 0,2 | 182 ± 2 | 195 ± 3 |
| GN-SA-HANA2.5-AA | 27,2 ± 0,2 | 276 ± 3 | 282 ± 4 |
| GN-SA-HANA5-AA | 26,8 ± 0,1 | 468 ± 2 | 494 ± 3 |

SEM у режимі детектування вторинних електронів використали для визначення морфології висушених гідрогелів за допомогою скануючого електронного мікроскопа Zeiss ULTRA Plus SEM. Як видно на SEM-зображеннях рисунку 5.5, біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, мають шарувату внутрішню морфологію, яка покращується при вмісті HANA 5 мас.% і 7,5 мас.% завдяки кращому набряканню, описаному в роботі [108] для розроблених нами модифікованих гуміновими кислотами желатин-альгінатних гідрогелів. Набрякання сприяє розчиненню амінокапронової кислоти всередині гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA пр зростанні їх вмісту з 5 до 7,5 % мас.

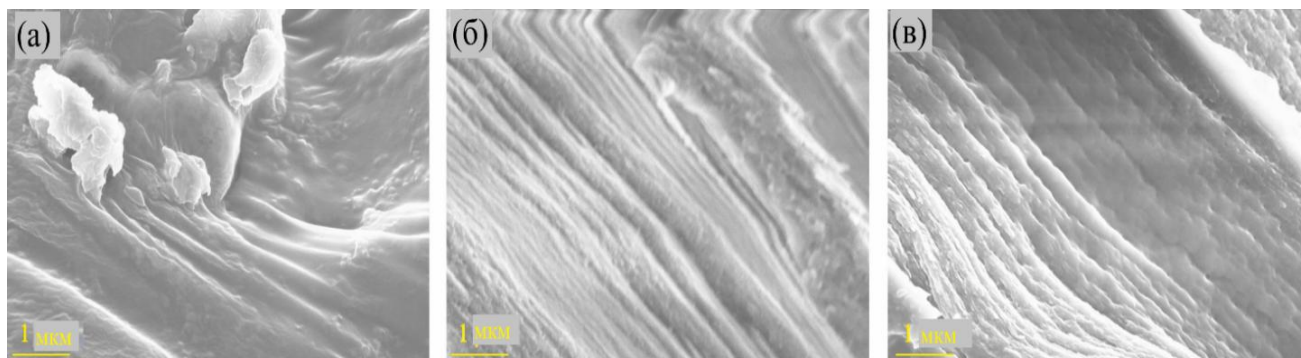


Рисунок 5.5 – SEM-зображення досліджених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA, та просочених амінокапроною кислотою: а – GN-SA-HANA2.5-AA; б – GN-SA-HANA5-AA; в – GN-SA-HANA7.5-AA

Тому згустки амінокапроною кислоти чітко видно на SEM-зображенні при вмісті HANA 2,5 % мас. на рисунку 5.5а, але вони відсутні на SEM-зображеннях при вмісті HANA 5 та 7,5 % мас. на рисунку 5.5б,в. Результати дослідження морфології гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, методом скануючої електронної мікроскопії вказують на те, що після накладення гідрогелевої пов'язки HANA сприяє розчиненню амінокапроною кислоти та її подальшій швидкій доставці до місця кровотечі.

Кількісна оцінка трансмембранного переносу амінокапроною кислоти із виготовлених гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, при фізіологічній температурі, яку наведено у таблиці 5.3, підтверджує придатність цих гідрогелів для ефективної доставки амінокапроною кислоти у якості кровоспинного засобу у рану. Слід зазначити, що при використанні в контрольному досліді такої ж кількості сухої амінокапроною кислоти, як і в гідрогелі GN-SA-AA, спостерігався перехід амінокапроною кислоти через мембрану з пергаментного паперу в кількості 190 ± 1 мг у воду та 197 ± 2 мг у зазначений розчин, тобто не набагато більше, ніж із створених гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA. Причина в тому, що, як показали представлені на рисунку 5.6 результати реологічних досліджень, гемостатичний желатин-АН гель з амінокапроною кислотою, так само, як і гемостатичні біологічно активні полімерні гідрогелі желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, є термочутливими із температурою переходу гель-золь близько 37°C , при якій внутрішньомолекулярні та міжмолекулярні зв'язки в гідрогелях є ослабленими, завдяки чому кровоспинний агент амінокапронова

кислота із розплавленого гідрогелю може легко вивільнюватись і проникати глибоко всередину поранених тканин навіть крізь рани із нерівними поверхнями. Більш інтенсивний перехід амінокапронової кислоти крізь мембрану в розчин 142 мМ NaCl і 2,5 мМ CaCl₂, а не у воду пояснюється явищем осмосу. Більше того, при використанні гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, просочених амінокапроною кислотою, трансмембранне перенесення амінокапронової кислоти відбувалося особливо інтенсивно (таблиця 5.3), що можна пояснити особливо високими рівноважними ступенями набрякання цих гідрогелів. Таким чином, згідно експериментальних даних, створені гемостатичні біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, дають можливість швидко доставляти до рани близько третини кількості амінокапронової кислоти при вмісті HANA 2,5 % мас. і близько половини амінокапронової кислоти при вмісті HANA 5 % мас.

На рисунку 5.6 представлено результати експериментів із досліджень кінематичної в'язкості просочених амінокапроною кислотою гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, в тому числі модифікованих гуміновими кислотами HANA. Як видно з рисунку 5.6, HANA незначно підвищують в'язкість гідрогелів, але не впливають на температуру переходу гель-золь, яка згідно досліджень кінематичної в'язкості, яку вимірювали скляним віскозиметром, для гемостатичних гідрогелів, що містять 14 % мас. желатину, 6,4 % мас. АН і ~0,2 г/мл амінокапронової кислоти, включно із модифікованими 2,5 % мас. HANA і 5 % мас. HANA дорівнює фізіологічній температурі 37°C. Така T_{GS} дозволяє гідрогелю розм'якшуватися і плавитися на шкірі людини або всередині рани, забезпечуючи доставку кровоспинного засобу амінокапронової кислоти згідно з описаним в [114]. Однак додаткові експерименти показали, що зі збільшенням вмісту HANA до 7,5 мас. %, T_{GS} зміщується до 45-50 °C., що робить його нездатним розплавлятися на поверхні рани і проникати в глибокі рани для доступу до джерела кровотечі.

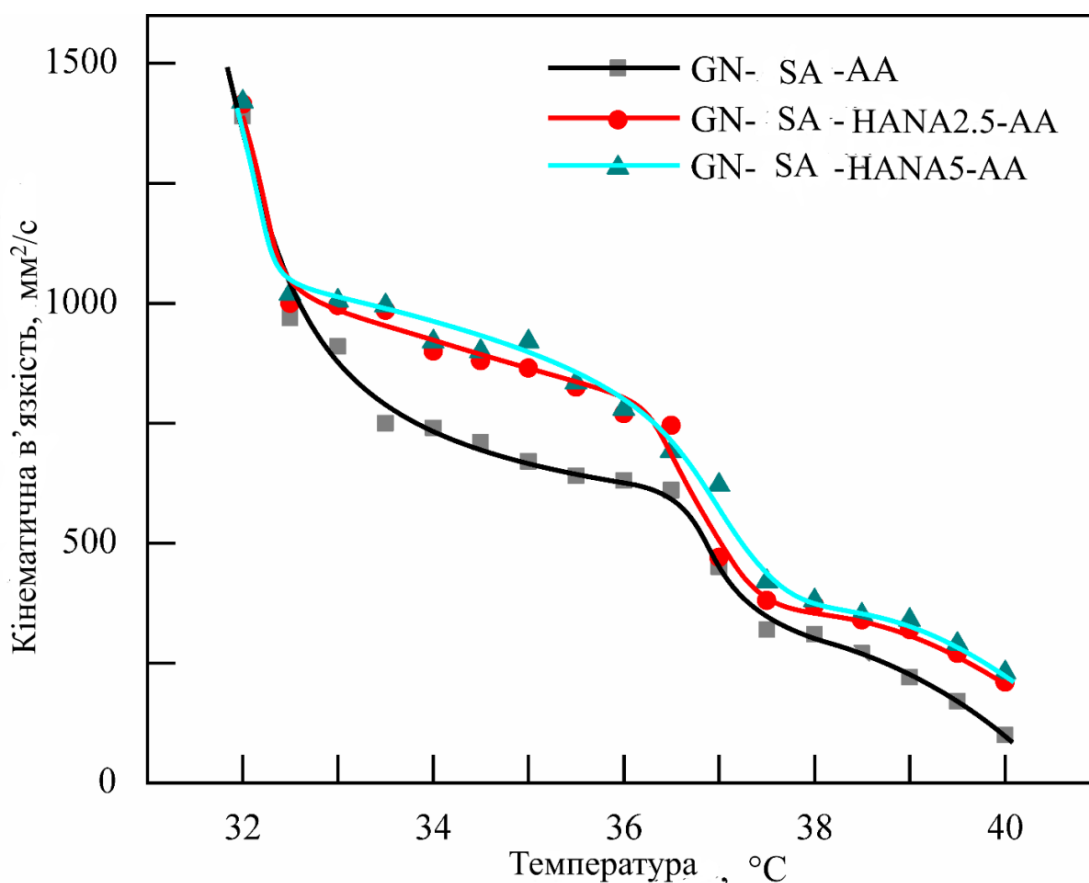


Рисунок 5.6 – Залежність кінетматичної в'язкості від температури при дослідженні кровоспинного біоактивного біополімерного гідрогелю GN-SA-AA, який містить 14 % мас. желатину, 6,4 % мас. альгілату натрію і ~0,2 г/мл амінокапронової кислоти, та модифікованих гуміновими кислотами гідрогелів GN-SA-HANA2.5-AA та GN-SA-HANA5-AA зі складами, які наведено в таблиці 3.1

Надалі ми визначали *in vitro* придатність для кровоспинення желатин-альгінатних гідрогелів, модифікованих гуміновими кислотами та просочених амінокапроновою кислотою. На рисунку 5.7 наведено фотографії зразків гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, на скляних пластинках, на які накапано свіжу кролячу кров. Ці зразки використовувалися в попередніх експериментах для візуального спостереження за потемнінням крові на поверхні гемостатичних гідрогелів, нагрітих до фізіологічної температури 37°C, а також для тестування часу згортання крові.

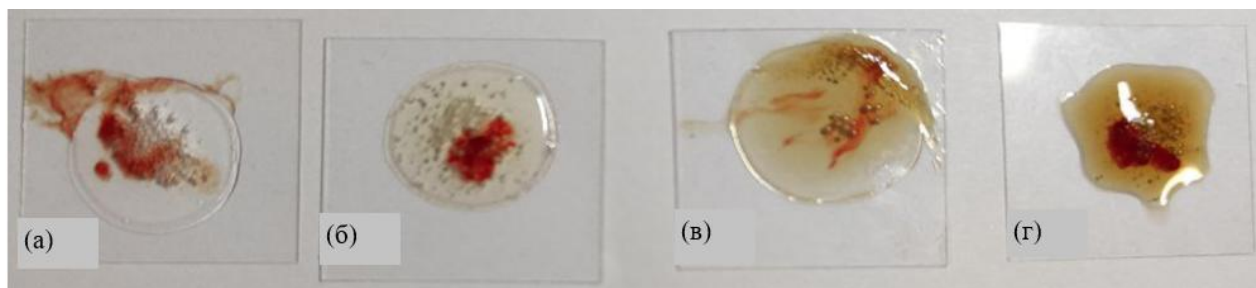


Рисунок 5.7 – Фотографії зразків гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, з каплями свіжої кролячої крові на скляних пластинках: а – GN-SA-AA; б – GN-SA-HANA2.5-AA; в – GN-SA-HANA5-AA; г – GN-SA-HANA7.5-AA

Оптичні мікрофотографії цих зразків, наведені на рисунку 5.8, демонструють результати попередніх тестів на потемніння крові, краплі якої нанесено на поверхню різних гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA. Очевидно, що концентрації HANA на рівні 2,5 мас.% та 5 мас.% у розроблених гемостатичних гідрогелях не перешкоджають потемнінню крові, що опосередковано свідчить про її згортання за рахунок надходження в кров амінокапронової кислоти із гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA, а також із гідрогелю системи желатин-АН-амінокапронова кислота, які мають температуру переходу гель-золь близько 37 °С. Водночас на поверхні гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA при вмісті 7,5 % мас., кров залишається яскраво-червоною, що пояснюється її високою температурою переходу гель-золь, яка значно перевищує фізіологічну, внаслідок чого амінокапронова кислота при 37 °С не виділялася з твердого гелю і не взаємодіяла з кров'ю.

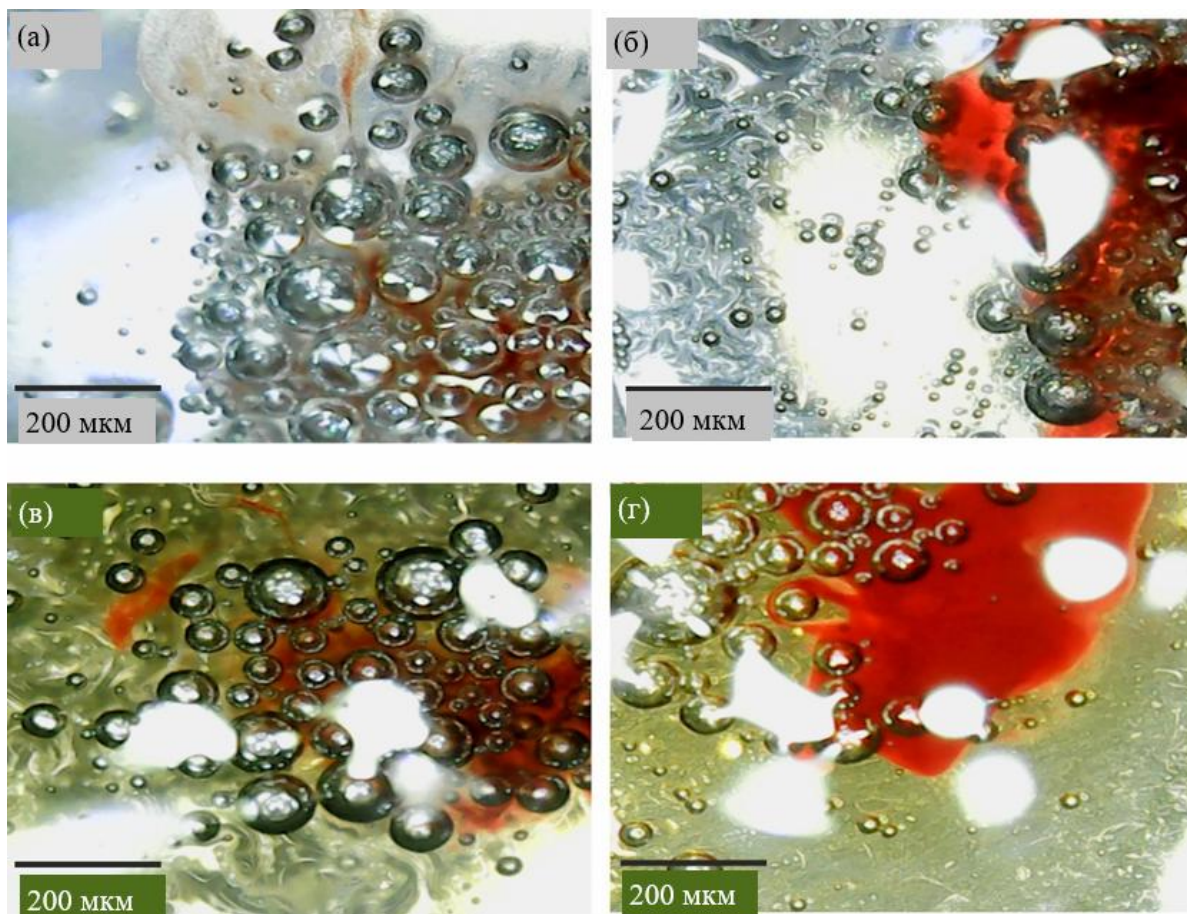


Рисунок 5.8 – Оптичні мікрофотографії зразків гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, з краплями свіжої кролячої крові на скляних пластинках: а – GN-SA-AA; б – GN-SA-HANA2.5-AA; в – GN-SA-HANA5-AA; г – GN-SA-HANA7.5-AA

Результати тестів на час згортання крові, які показано на рисунку 5.9, показують, що амінокапронова кислота, доставлена при фізіологічній температурі з розроблених гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA при вмісті 2,5 % мас., може скоротити час згортання крові до 180 с і 150 с відповідно, що близько до нижньої межі нормального діапазону часу згортання. Час згортання при вмісті 5 % мас. HANA ще менший і становить 95 с, що підтверджує його особливо ефективну кровоспинну здатність.

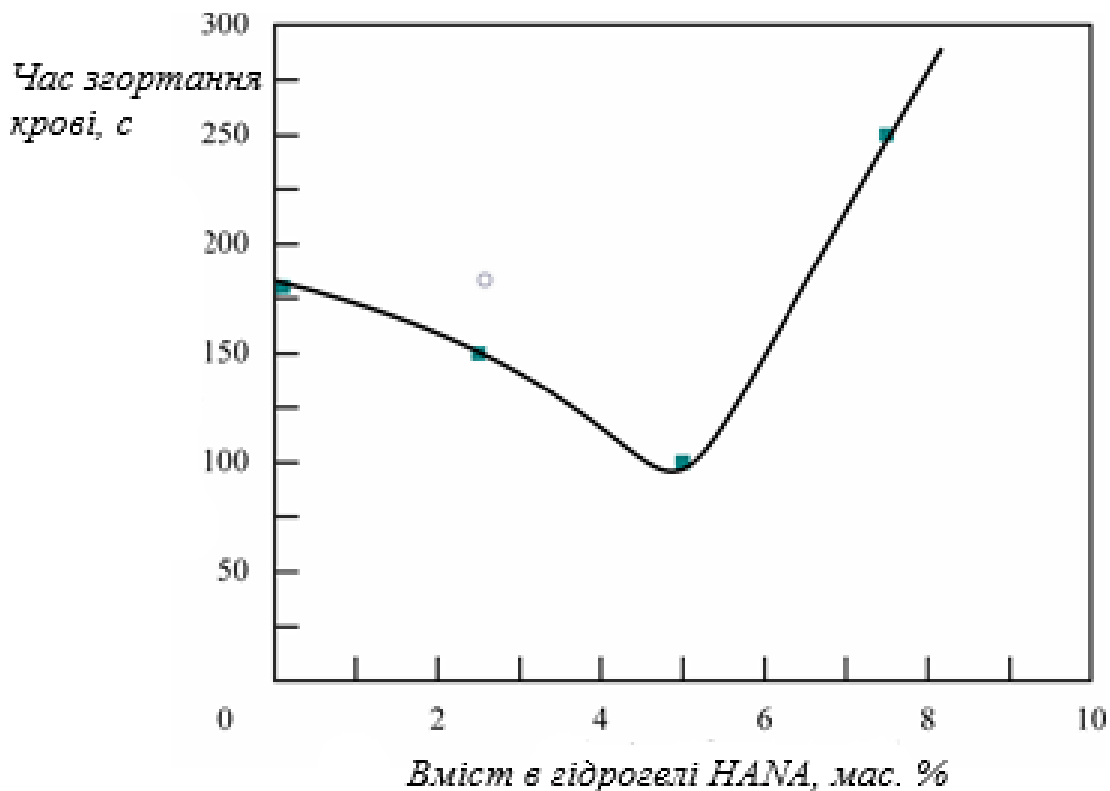


Рисунок 5.9 – Вплив вмісту HANA в розроблених гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН та просочених $\sim 0,2$ г/мл амінокапронової кислоти, на час згортання крові за результатами дослідів *in vitro*

Непрямим показником згортання крові є її потемніння на поверхні розроблених гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA. Експериментально встановлено, що концентрації HANA не більше 5 мас.% в гідрогелях з температурою гель-золь переходу близько 37°C , не перешкоджають згортанню крові, викликаному надходженням у кров амінокапронової кислоти.

Таким чином, за допомогою експериментів *in vitro* доведено, що розроблені нами біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, є перспективними для використання в гемостатичних перев'язувальних матеріалах.

Розроблені склади біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА, піддавались стерилізації. Кількість колонієутворюючих одиниць *KYO*, одержана до та після стерилізації біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА, представлена в таблиці 5.4. Відповідні дані в таблиці 5.4 щодо виявлення *E. coli* після стерилізації етиленоксидом спеціально забруднених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА, за допомогою мікробіологічного тесту Макфарланда виявили винищення цих бактерій завдяки стерилізації.

Таблиця 5.4 – Дані по стерилізації біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА

| Гідрогель та концентрація | Середній | Результати щодо колонієутворюючих одиниць, KYO/мл | | | |
|---------------------------|-------------------------|---|---------------|---------------|--------------------|
| | | Перша тарілка | Друга тарілка | Третя тарілка | Після стерилізації |
| GN-SA | TCA +Кишечна паличка | 5 | 16 | 12 | 0 |
| GN-SA-HANA5 | | 97 | 82 | 105 | 0 |
| GN-SA-HACA5 | | >2000 | >2000 | >2000 | 0 |

Таким чином, мікробіологічні тести показали ефективність стерилізації розроблених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА, етиленоксидом. Крім того, експериментально було підтверджено, що розроблені нами желатин-альгінатні гідрогелі, модифіковані гуміновими кислотами, переважно зберігають свою морфологію та хімічний склад під час цієї стерилізації.

Було створено гемостатичні пластирі медичного призначення з застосуванням гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA, які наведені на рисунку 5,10.

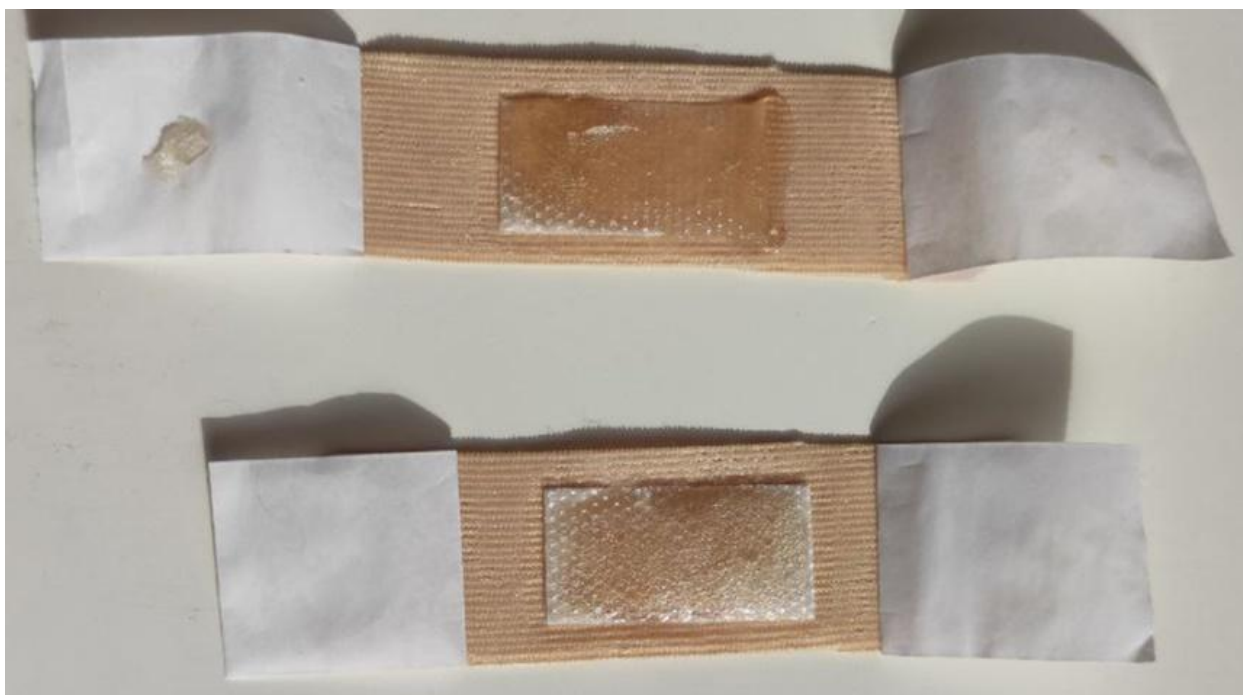


Рисунок 5.10 – Зовнішній вигляд розроблених кровоспинних гідрогелевих пластирів медичного призначення з засосуванням гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані HANA

Фактично, завдяки використанню розроблених гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA, стає можливим одержання високоефективних гемостатичних матеріалів.

Була також розроблена технологічна схема використання лужних солей гумінових кислот бурого вугілля, як модифікаторів при одержанні біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифіковані HANA та НАСА – рисунку 5.11.

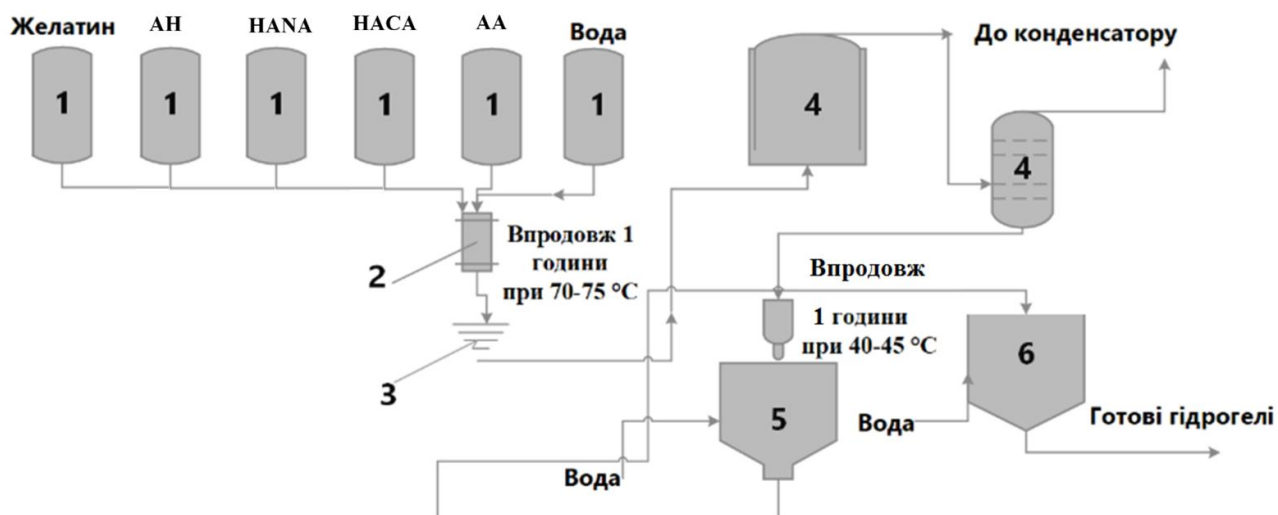


Рисунок 5.11 – Технологічна схема одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА: 1 – мішники-дозатори (желатин, вода, АН, HANA, НАСА, амінокапронова кислота (AA)), 2 – реактор, 3 – фільтр-прес; 4 – деаератор; 5 – формувальна ємність, 6 – ємність збору та промивання кульок полімерного гідрогелю

У якості рецептур для одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА, використовували склад, наведений у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Рецептури для одержання біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА

| Найменування компонента | Кількість інгредієнту, % мас. |
|-------------------------|-------------------------------|
| Желатин харчовий | 14 |
| Альгінат натрію | 6,4 |
| Вода дистильована | 74,6 |
| HANA або НАСА | 5 |
| РАЗОМ: | 100,0 |

Для приготування біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА, в закритий реактор, з водяною сорочкою, автоматичним регулятором температур і лопатевою мішалкою, вносять

розрахований об'єм води очищеної і нагрівають до 70 – 75 °С. У нагрітій воді послідовно розчиняють желатин, АН та HANA або НАСА при включеній мішалці. Перемішують до повного розчинення впродовж 15-20 хвилин. Процес утворення готових біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА, проходить в умовах термостатування желатинової маси за температури не менше 40 – 45 °С.

5.3 Висновки за розділом 5

1. Розроблено модифіковані натрієвою і кальцієвою солями гумінових кислот желатин-альгінатні гідрогелі, для яких експериментальне визначення швидкості водопоглинання та здатності до набрякання при фізіологічній температурі у водному розчині 142 мМ NaCl та 2,5 мМ CaCl₂, який імітує кров та ексудат із рани, виявило придатність цих гідрогелів для використання в гемостатичних пов'язках. Змінюючи в біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалах желатину з 6,4 % мас. АН, тип і концентрацію лужних солей гумінових кислот, що містять іони натрію і кальцію, можна регулювати час набрякання гідрогелю в межах 16-30 с і ступінь набрякання гідрогелю, нанесеного на рану на тілі людини, в межах від 2,1 % до 13,6 %, що дозволяє використовувати гідрогелі як кровоспинні матеріали.

2. Створенні біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані кальцієвими солями гумінових кислот, завдяки іонному обміну між Ca²⁺ і Na⁺ із АН, дають змогу одержати більш в'язкі та термостабільні біополімерні гідрогелі системи желатин-АН-кальцієва сіль гумінових кислот, які мають високий потенціал для використання для 3Д-біодруку хрящевих та суглобних матеріалів при лікуванні ран із помірною та сильною ексудацією. В той же час, розроблені та досліджені модифіковані натрієвими солями гумінових кислот біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. АН за рівнем швидкості водопоглинання та здатності до набрякання при фізіологічній температурі у водному розчині 142 мМ NaCl та 2,5

мМ CaCl_2 , який імітує кров та ексудат із рани, виявили придатність для використання в гемостатичних, ранозагоюючих пов'язках та матеріалах.

3. З метою створення безпечних і біосумісних багатокомпонентних кровоспинних матеріалів на основі гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифіковані натрієвою сіллю гумінових кислот з посиленою кровоспинною дією за рахунок ефекту антифібринолізу ці гідрогелі були просочені амінокапроною кислотою, що збільшило приблизно в чотири рази їх здатність до набрякання, сприяючи розчиненню у гідрогелях кровоспинного агента амінокапронової кислоти і її подальшої трансмембранної доставки до джерела кровотечі. Експерименти, які моделюють трансмембранний перехід амінокапронової кислоти із розроблених желатин-альгінатних гідрогелів підтвердили їх здатність швидко доставляти до 494 ± 3 мг амінокапронової кислоти до джерела кровотечі. Час згортання крові застосування гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН при вмісті 5 % мас. натрієвих солей гумінових кислот становить 95 с, що підтверджує його особливо ефективну кровоспинну здатність. Мікробіологічні тести показали ефективність стерилізації розроблених біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих натрієвими та кальцієвими солями гумінових кислот, етиленоксидом.

4. Було створено гемостатичні пластирі медичного призначення з застосуванням гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. АН, модифікованих HANA та розроблена технологічна схема використання лужних солей гумінових кислот бурого вугілля, як модифікаторів при одержанні біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з АН, модифікованих HANA та НАСА

ВИСНОВКИ

1. В дисертаційній роботі вирішене важливе науково-практичне завдання, яке характеризується науковою новизною і має практичне значення, а саме – розвиток наукових основ і методів одержання та ефективного використання похідних бурого вугілля у вигляді лужних солей гумінових кислот, а також створення новітніх біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів з високою гемостатичною дією.

2. Аналіз літературних даних та результати досліджень природних гідрогелів на основі желатину, гідроксипропилметилцелюлози, агар-агару та альгінату натрію в процесах одержання різнофункціональних матеріалів з власною біологічною активністю виявили гемостатичні властивості амінокапронової кислоти і біополімерів на основі желатину і альгінату натрію, а також переваги модифікації желатин-альгінатних гідрогелів біологічно активними бактерицидними та протизапальними лужними солями гумінових кислот бурого вугілля.

3. Встановлено, що біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. альгінату натрію є термочутливими і мають перехід гель-золь, що проявляється в різкому зниженні його кінематичної в'язкості при фізіологічній температурі 37°C. Саме ці оптимізовані біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали є оптимальними з точки зору їх подальшої модифікації лужними солями гумінових кислот бурого вугілля.

4. Встановлено, що модифікація біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгінату натрію натрієвою та кальцієвою солями гумінових кислот різної концентрації, дозволяє контролювати реологічні властивості біополімерних гідрогелів у широкому діапазоні.

5. Вперше запропоновані схеми модифікації та структури модифікованих натрієвою і кальцієвою солями гумінових кислот біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгінату натрію, відповідно. Встановлено, що для біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів

желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію, модифікація натрієвою сіллю гумінових кислот через їх взаємодію з альгілатом натрію супроводжується конформаційною зміною вторинної структури желатину. В той же час, схема модифікації кальцієвою сіллю гумінових кислот відбувається за рахунок зшивання желатину та альгілату натрію через іонні взаємодії Ca^{2+} між карбоксильними групами альгілату натрію, желатину та включає такі складові: іони Ca^{2+} утворюють хелатні взаємодії між блоками альгілату натрію, желатин може зв'язуватися через іонні взаємодії між аміногрупами та карбоксильними групами альгілату натрію або кальцієвою сіллю гумінових кислот, які додають додаткові точки зв'язування через комплексоутворення з Ca^{2+} та водневі зв'язки. Показано, що біологічно активні полімерні гідрогелі желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію при модифікації кальцієвою та натрієвою солями гумінових кислот мають здатність до автофлуоресценції завдяки внутрішнім флуорофорам альгілату та желатину при квантовому виходу флуоресценції до 35%.

6. Вперше встановлено, що створенні біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію, модифіковані кальцієвими солями гумінових кислот, завдяки іонному обміну між Ca^{2+} і Na^{+} із альгілату натрію, дають змогу одержати більш в'язкі та термостабільні біополімерні гідрогелі системи желатин-альгілат натрію-кальцієвая сіль гумінових кислот, які мають високий потенціал для використання для 3Д-біодруку хрящових та суглобних матеріалів при лікуванні ран із помірною та сильною ексудацією. В той же час, розроблені та досліджені модифіковані натрієвими солями гумінових кислот біологічно активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію за рівнем швидкості водопоглинання та здатності до набрякання при фізіологічній температурі у водному розчині 142 мМ NaCl та 2,5 мМ CaCl_2 , який імітує кров та ексудат із рани, виявили придатність для використання в гемостатичних, ранозагоюючих пов'язках та матеріалах.

7. Вперше встановлено, що модифікація 5 % мас. натрієвою сіллю гумінових кислот та гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію, просочених амінокапроною кислотою,

дозволяє збільшити приблизно в чотири рази їх здатність до набрякання, сприяючи розчиненню кровоспинного агента амінокапронової кислоти і її подальшої трансмембранної доставки до джерела кровотечі. Час згортання крові при застосуванні гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з 6,4 % мас. альгілату натрію при вмісті 5 % мас. натрієвих солей гумінових кислот становить 95 с, що підтверджує його особливо ефективну кровоспинну здатність. Таким чином, експериментами *in vitro* доведено, що розроблені термочутливі біоактивні біополімерні гідрогелі є перспективними для використання в гемостатичних перев'язувальних матеріалах

8. Розроблена технологічна схема використання лужних солей гумінових кислот бурого вугілля, як модифікаторів при одержанні біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з альгілатом натрію, модифікованих лужними солями гумінових кислот бурого вугілля. Результати розробок гемостатичних біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих лужними солями гумінових кислот бурого вугілля, пройшли успішні напівпромислові випробовування в умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка» та прийняті до впровадження, що підтверджено актом впровадження. Теоретичні та практичні результати, які отримані під час виконання досліджень, впроваджені у навчальний процес кафедр загальної фармації, технології переробки нафти, газу та твердого палива та технології пластичних мас і біологічно активних полімерів НТУ «ХП», що підтверджено актами впровадження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zhang Y., Liu Y., Liu J., Guo P., Heng L. Super water absorbency OMMT/PAA hydrogel materials with excellent mechanical properties. *RSC advances*. 2017. Vol. 7(24). PP. 14504-14510.
2. Elsayed M. M. Hydrogel preparation technologies: relevance kinetics, thermodynamics and scaling up aspects. *Journal of Polymers and the Environment*. 2019. Vol. 27(4). PP. 871-891.
3. Varaprasad K., Raghavendra G. M., Jayaramudu T., Yallapu M. M., Sadiku R. A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2017. Vol. 79. PP. 958-971.
4. Ahmad Z., Salman S., Khan S. A., Amin A., Rahman Z. U., Al-Ghamdi Y. O., Khan S. B. Versatility of Hydrogels: From Synthetic Strategies, Classification, and Properties to Biomedical Applications. *Gels*. 2022. Vol. 8(3). P. 167.
5. Ullah F., Othman M. B. H., Javed F., Ahmad Z., Akil H. M. Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*. 2015. Vol. 57. PP. 414-433.
6. Allcock H. R., Lampe F. W. Contemporary polymer chemistry. Prentice Hall, 1990.
7. Sperling L. H. Interpenetrating polymer networks and related materials. Springer Science & Business Media, 2012.
8. Ahmed E. M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of advanced research*. 2015. Vol. 6(2). PP. 105-121.
9. Protsak I.S., Morozov Y.M. Fundamentals and Advances in Stimuli-Responsive Hydrogels and Their Applications: A Review. *Gels*. 2025. Vol. 11. P. 30.
10. Chobit M.R., Bilozir R.M., Tokarev V.S. Obtaining complex polyacrylamide hydrogels as a basis for cosmetics. *Bulletin of Lviv Polytechnic National University*. 2017. PP. 310–318.
11. Phiri R., Sanjay M.R., Siengchin S., Oladijo O.P., Dhakal H.N. Development of sustainable biopolymer-based composites for lightweight applications

from agricultural waste biomass: A review. *Adv. Ind. Eng. Polym. Res.* 2023. Vol. 6. PP. 436-450.

12. Lan L., Ping J., Xiong J., Ying Y. Sustainable natural bio-origin materials for future flexible devices. *Adv. Sci.* 2022. Vol. 9(15). P. 2200560.

13. Wang Z., Ma Z., Sun J., Yan Y., Bu M., Huo Y., Li Y.-F., Hu N. Recent advances in natural functional biopolymers and their applications of electronic skins and flexible strain sensors. *Polymers*. 2021. Vol. 13. P. 813.

14. Baranwal J., Barse B., Fais A., Delogu G., Kumar A. Biopolymer: a sustainable material for food and medical applications. *Polymers*. 2022. Vol. 14. P. 983.

15. Li X., Ding C., Li X., Yang H., Liu S., Wang X., Zhang L., Sun Q., Liu X. Electronic biopolymers: from molecular engineering to functional devices. *Chem. Eng. J.* 2020. Vol. 397. P. 125499.

16. Lavania S., Mehta J., Bhardwaj V., Tripathi A., Gupta N.V., Gupta P. Biocomposites: prospects and manifold applications for human and environmental sustainability. *ECS J. Solid State Sci. Technol.* 2023. Vol. 12(3). P. 037002.

17. Islam M.Z., Sarker M.E., Rahman M.M., Islam M.R., Ahmed A., Mahmud M.S., Syduzzaman M. Green composites from natural fibers and biopolymers: A review on processing, properties, and applications. *Adv. Ind. Eng. Polym. Res.* 2022. Vol. 41. P. 526–557.

18. Montoya C., Du Y., Gianforcaro A.L., Orrego S., Yang M., Lelkes P.I. On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook. *Bone Research*. 2021. Vol. 9. PP. 12–16.

19. Uttayarat P., Chiangnoon R., Eamsiri J., Senawongse W. Processing and characterization of antibacterial hydrogel sheet dressings composed of poly(vinyl alcohol) and silk fibroin for wound healing application. *Walailak J Sci & Tech.* 2019. Vol. 16(5). PP. 349-359.

20. Xie Y., Gao P., He F.-F., Zhang C.-Y. Application of alginate-based hydrogels in hemostasis. *Gels*. 2022. Vol. 8. P. 109.

21. Abou-Okeil A., Fahmy H.M., El-Bisi M.K., Ahmed-Farid O.A. Hyaluronic acid/Na-alginate films as topical bioactive wound dressings. *Eur. Polym. J.* 2018. Vol. 109. P. 101-109.
22. Ahmad A., Mubarak N., Jannat F.T., Ashfaq T., Santulli C., Rizwan M., Najda A., Bin-Jumah M., Abdel-Daim M.M., Hussain S., Shafaqat A. A Critical review on the synthesis of natural sodium alginate based composite materials: an innovative biological polymer for biomedical delivery applications. *Processes*. 2021. Vol. 9. P. 137.
23. Banerjee H., Suhail M., Suhail M., Ren H. Hydrogel actuators and sensors for biomedical soft robots: brief overview with impending challenges. *Biomimetics*. 2018. Vol. 3. P. 15.
24. Shi Q., Liu H., Tang D., Li Y., Li X.J., Xu F. Bioactuators based on stimulus-responsive hydrogels and their emerging biomedical applications. *NPG Asia Materials*. 2019. Vol. 11. P. 64.
25. Chen L, Liu F, Abdiryim T, Liu X. Stimuli-responsive hydrogels as promising platforms for soft actuators. *Mater. Today Phys.* 2024. Vol. 40. P. 101281.
26. Schwaller D., Mésini P.J. Beyond sol-gel: molecular gels with different transitions. *Gels*. 2023. Vol. 9. P. 273.
27. Goudoulas T.B., Germann N. Phase transition kinetics and rheology of gelatin-alginate mixtures. *Food Hydrocolloids*. 2017. Vol. 66. P. 49–60.
28. Hernández R., Sacristan J., Mijangos C. Sol/gel transition of aqueous alginate solutions induced by Fe²⁺ cations. *Macromol. Chem. Phys.* 2010. Vol. 211. P. 1254–1260.
29. Cao L., Lu W., Mata A., Nishinari K., Fang Y. Egg-box model-based gelation of alginate and pectin: A review. *Carbohydr. Polym.* 2020. Vol. 242. P. 116389.
30. Ursini O., Angelini R., Franco S., Cortese B. Understanding the metal free alginate gelation process. *RSC Adv.* 2021. Vol. 11. P. 34449–34455.
31. Derkach S.R., Voron'ko N.G., Sokolan N.I., Kolotova D.S., Kuchina Y.A. Interactions between gelatin and sodium alginate: UV and FTIR studies. *J. Disp. Sci. Tech.* 2020. Vol. 41. P. 690-698.

32. Draget K. I. Alginates. *Handbook of Hydrocolloids: Second Edition*. Elsevier Inc., 2009. P. 807–828.
33. Alba K., Kontogiorgos V. Seaweed polysaccharides (agar, alginate carrageenan). *Encyclopedia of Food Chemistry*. Elsevier, 2018. P. 240–250.
34. Urbanova M., Macku J., Kubova K. et al. Structure, dynamics, and functional properties of hybrid alginate-pectin gels dually crosslinked by Ca^{2+} and Zn^{2+} ions designed as a delivery device for self-emulsifying systems for lipophilic phytotherapeutics. *Food Hydrocolloids*. 2024. Vol. 150.
35. Wang K., Sui J., Gao W. et al. Effects of xanthan gum and sodium alginate on gelatinization and gels structure of debranched pea starch by pullulanase. *Food Hydrocolloids*. 2022. Vol. 130.
36. Guo Z., Ren J., Song C. Enhanced Thermal and Storage Stability of Glucose Oxidase via Encapsulation in Chitosan-Coated Alginate and Carboxymethyl Cellulose Gel Particles. *Foods*. Vol. 14, Issue 4.
37. Paques J. P. Alginate Nanospheres Prepared by Internal or External Gelation with Nanoparticles. *Microencapsulation and Microspheres for Food Applications*. Elsevier Science Ltd., 2015. PP. 39–55.
38. Zhang Z., Zhang R., Zou L. et al. Protein encapsulation in alginate hydrogel beads: Effect of pH on microgel stability, protein retention and protein release. *Food Hydrocolloids*. 2016. Vol. 58. PP. 308–315.
39. Kronic T. Alginate as a carrier for probiotic immobilization: Extrusion and spray dry technique. *Properties and Applications of Alginate*. Nova Science Publishers, Inc., 2022. PP. 131–150.
40. Cui Z., Li Y., Feng X. et al. Development, RSM-Based Optimization, and Characterization of a Unique Edible Composite Film by Incorporating Clove Essential Oil Based on Sodium Alginate and Aloe vera Gel to Preserve the Quality of Blueberries. *Journal of Food Processing and Preservation*. 2023. Vol. 2023.
41. Arriola N. D. A., Chater P. I., Wilcox M. et al. Encapsulation of stevia rebaudiana Bertoni aqueous crude extracts by ionic gelation – Effects of alginate blends

and gelling solutions on the polyphenolic profile. *Food Chemistry*. 2019. Vol. 275. PP. 123–134.

42. Mong Thu T. T., Krasaekoopt W. Encapsulation of protease from *Aspergillus oryzae* and lipase from *Thermomyces lanuginoseus* using alginate and different copolymer types. *Agriculture and Natural Resources*. Vol. 50, Issue 3. PP. 155–161.

43. Ahmed S., Muhammad T., Zaidi A. Cottage cheese enriched with lactobacilli encapsulated in alginate–chitosan microparticles forestalls perishability and augments probiotic activity. *Journal of Food Processing and Preservation*. Vol. 45, Issue 6.

44. Biao Y., Yuxuan C., Qi T. et al. Enhanced performance and functionality of active edible films by incorporating tea polyphenols into thin calcium alginate hydrogels. *Food Hydrocolloids*. 2019. Vol. 97.

45. Lupo B., Maestro A., Porras M. et al. Preparation of alginate microspheres by emulsification/internal gelation to encapsulate cocoa polyphenols. *Food Hydrocolloids*. 2014. Vol. 38. P. 56–65.

46. Cui Y., Yang F., Wang C.-S. et al. 3D Printing windows and rheological properties for normal maize starch/sodium alginate composite gels. *Food Hydrocolloids*. 2024. Vol. 146.

47. Feng C., Zhang M., Bhandari B. et al. Improvement of 3D printing properties of rose-sodium alginate heterogeneous gel by adjusting rose material. *Journal of Food Process Engineering*. Vol. 44, Issue 1.

48. Tsai C.-R., Lin Y.-K. Artificial steak: A 3D printable hydrogel composed of egg albumen, pea protein, gellan gum, sodium alginate and rice mill by-products. *Future Foods*. 2022. Vol. 5.

49. Zhang Y.-X., Luan Q.-Y., Ma Y.-Z. et al. Effect of Pre-gelation on 3D Printing and in Vitro Release Properties of Pea Protein-sodium Alginate Composite Gel. *Science and Technology of Cereals, Oils and Foods*. Vol. 32, Issue 4. PP. 121–128.

50. Zhong Q., Chen Y., Zhang X. et al. Correlation between 3D printability and rheological properties of biopolymer fluid: A case study of alginate-based hydrogels. *Journal of Food Engineering*. 2024. Vol. 370.
51. Zhu S., Wang W., Stieger M. et al. Shear-induced structuring of phase-separated sodium caseinate - sodium alginate blends using extrusion-based 3D printing: Creation of anisotropic aligned micron-size fibrous structures and macroscale filament bundles. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2022. Vol. 81.
52. Aguirre-Calvo T. R., Molino S., Perullini M. et al. Effect of in vitro digestion-fermentation of Ca(II)-alginate beads containing sugar and biopolymers over global antioxidant response and short chain fatty acids production. *Food Chemistry*. 2020. Vol. 333.
53. Gao J., Liu C., Shi J. et al. The regulation of sodium alginate on the stability of ovalbumin-pectin complexes for VD3 encapsulation and in vitro simulated gastrointestinal digestion study. *Food Research International*. 2021. Vol. 140.
54. Guo L., Goff H. D., Xu F. et al. The effect of sodium alginate on nutrient digestion and metabolic responses during both in vitro and in vivo digestion process. *Food Hydrocolloids*. 2020. Vol. 107.
55. Hu M., Wu Y., Wang J. et al. Emulsions Stabilization and Lipid Digestion Profiles of Sodium Alginate Microgels: Effect of the Crosslink Density. *Food Biophysics*. Vol. 16, Issue 3. PP. 346–354.
56. Lin D., Kelly A. L., Miao S. Alginate-based emulsion micro-gel particles produced by an external/internal O/W/O emulsion-gelation method: Formation, suspension rheology, digestion, and application to gel-in-gel beads. *Food Hydrocolloids*. 2021. Vol. 120.
57. Niu J., You T., Wang X. et al. Study on stability and in vitro digestion property of Lutein Pickering emulsions encapsulated with whey protein isolate /sodium alginate/tea polyphenols. *Journal of Food Measurement and Characterization*. Vol. 18, Issue 12. PP. 9736–9751.

58. Wang H., Zhang J., Han L. et al. Calcium ion regulation of sodium alginate in pure buckwheat noodles shown by in vitro simulated digestion. *Frontiers in Nutrition*. 2023. Vol. 9.
59. Karmakar S., Manna S., Kabiraj S. et al. Recent progress in alginate-based carriers for ocular targeting of therapeutics. *Food Hydrocolloids for Health*. 2022. Vol. 2.
60. Venezia V., Avallone P.R., Vitiello G., Silvestri B., Grizzuti N., Pasquino R., Luciani G. Adding humic acids to gelatin hydrogels: a way to tune gelation. *Biomacromolecule*. 2022. Vol. 23(1). PP. 443–453.
61. Gomes de Melo B.A., Motta F.L., Santana M.H.A. Humic acids: structural properties and multiple functionalities for novel technological developments. *Mat. Sci. Eng. C*. 2016. Vol. 62. PP. 967–974.
62. Nardi S., Schiavon M., Francioso O. Chemical structure and biological activity of humic substances define their role as plant growth promoters. *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 2256.
63. Calderín García A., Ambrosio de Souza L.G., Pereira M.G., Castro R.N., García-Mina J.M., Zonta E., Gonçalves Lisboa F.J., Louro Berbara R.L. Structure-property-function relationship in humic substances to explain the biological activity in plants. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 20798.
64. Peña-Méndez E.M., Havel J., Patočka J. Humic substances - compounds of still unknown structure: applications in agriculture, industry, environment, and biomedicine. *J. Appl. Biomed.* 2005. Vol. 3. PP. 13-24.
65. Rashad M., Hafez M., Popov A.I. Humic substances composition and properties as an environmentally sustainable system: A review and way forward to soil conservation. *J. Pl. Nutr.* 2022. Vol. 45(7). PP. 1072–1122.
66. Kloster N.S., Brigante M.E., Zanini G.P., Avena M.J. Aggregation kinetics of humic acids in the presence of calcium ions. *Coll. Surf., A: Physicochem., Eng. Aspects*. 2013. Vol. 427. PP. 76–82.

67. Zou H., Long Y., Shen L., He Y., Zhang M., Lin H. Impacts of calcium addition on humic acid fouling and the related mechanism in ultrafiltration process for water treatment. *Membranes*. 2022. Vol. 12. P. 1033.
68. Pribadi Perkasa D., Erizal E., Purwanti T., Tontowi A.E. Characterization of semi-interpenetrated network alginate/gelatin wound dressing crosslinked at sol phase. *Indones. J. Chem.* 2018. Vol. 18. PP. 367 – 375.
69. Zhong Y., Hu H., Min N., Wei Y., Li X., Li X. Application and outlook of topical hemostatic materials: A narrative review. *Ann TranslMed.* 2021. Vol. 9(7). P. 577.
70. Ghimire S., Sarkar P., Rigby K., Maan A., Mukherjee S., Crawford K.E., Mukhopadhyay K. Polymeric materials for hemostatic wound healing. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. P. 2127.
71. Yu P., Zhong W. Hemostatic materials in wound care. *Burns & Trauma*. 2021. Vol. 9. P. tkab019.
72. Peng X., Xu X., Deng Y., Xie X., Xu L., Xiayi X., Yuan W., Yang B., Yang X., Xia X., Duan L., Bian L. Ultrafast self-gelling and wet adhesive powder for acute hemostasis and wound healing. *Adv. Funct. Mater.* 2021. Vol. 31(33). P. 2102583.
73. Bain B.J., Bates I., Laffan M.A. Dacie and Lewis Practical Haematology. Twelfth Edition. Elsevier Ltd., 2017.
74. Chen X.-J., Lei Z.-Y., Liu P., Lei M.-J., Xu H., Yu L.-J., Ao M.-Z. An aminocaproic acid-grafted chitosan derivative with superior antibacterial and hemostatic properties for the prevention of secondary bleeding. *Carbohydrate Polymers*. 2023. Vol. 316. P. 120988.
75. Li Q., Hu E., Yu K., Xie R., Lu F., Lu B., Bao R., Zhao T., Dai F., Lan G. Self-propelling Janus particles for hemostasis in perforating and irregular wounds with massive hemorrhage. *Adv. Funct. Mater.* 2020. Vol. 30(42). P. 2004153.
76. Jiao S., Zhang Xi., Cai H., Wu S., Ou X., Han G., Zhao J., Li Y., Guo W., Liu T., Qu W. Recent advances in biomimetic hemostatic materials. *Materials Today Bio*. 2023. Vol. 19. P. 100592.

77. Yang X., Wang X., Gao X., Guo X., Hou S., Shi J., Lv Q. What else should hemostatic materials do beyond hemostasis: A review. *Materials Today Bio*. 2024. Vol. 25. P. 101008.
78. Du Y., Li L., Peng H., Zheng H., Cao S., Lv G., Yang A., Li H., Liu T. A spray-filming self-healing hydrogel fabricated from modified sodium alginate and gelatin as a bacterial barrier. *Macromol. Biosci*. 2020. Vol. 20. P. 1900303.
79. Mecwan M., Li J., Falcone N. et al. Recent advances in biopolymer-based hemostatic materials. *Regenerative Biomaterials*. 2022. Vol. 9. P. rbac063.
80. Zeigler Z.R. Effects of epsilon aminocaproic acid on primary hemostasis. *Haemostasis*. 1991. Vol. 21(5). P. 313–320.
81. Wilson J.M., Bower L.K., Fackler J.C., Beals D.A., Bergus B.O., Kevy S.V. Aminocaproic acid decreases the incidence of intracranial hemorrhage and other hemorrhagic complications of ECMO. *Journal of Pediatric Surgery*. 1993. Vol. 28(4). PP. 536–540.
82. Sundarrajan P., Eswaran P., Marimuthu A., Subhadra L.B., Kannaiyan P. One pot synthesis and characterization of alginate stabilized semiconductor nanoparticles. *Bull. Korean Chem. Soc*. 2012. Vol. 33(10). PP. 3218–3224.
83. Ghosh D., Pramanik A., Sikdar N., Pramanik P. Synthesis of low molecular weight alginic acid nanoparticles through persulfate treatment as effective drug delivery system to manage drug resistant bacteria. *Biotechnol Bioproc E*. 2011. Vol. 16. PP. 383–392.
84. Bhagyaraj S., Krupa I. Alginate-mediated synthesis of hetero-shaped silver nanoparticles and their hydrogen peroxide sensing ability. *Molecules*. 2020. Vol. 25. P. 435.
85. Wang K., Wang W., Ye R., Xiao J., Liu Y., Ding J., Zhang S., Liu A. Mechanical and barrier properties of maize starch-gelatin composite films: effects of amylose content. *J Sci Food Agric*. 2017. Vol. 97(11). PP. 3613–3622.
86. Radev L., Fernandes M., Salvado I., Kovacheva D. Organic/inorganic bioactive materials Part III: in vitro bioactivity of gelatin/silicocarnotite hybrids. *Open Chemistry*. 2009. Vol. 7(4). PP. 721–730.

87. Xi G., Liu W., Chen M., Li Q., Hao X., Wang M., Yang X., Feng Y., He H., Shi C., Li W. Polysaccharide-based lotus seedpod surface-like porous microsphere with precise and controllable micromorphology for ultrarapid hemostasis. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2019. Vol. 11(50). PP. 46558–46571.
88. ДСТУ 4096–2002 Вугілля буре, кам'яне, антрацит, горючі сланці та вугільні брикети. Методи відбору та підготовки проб до лабораторних випробувань. – К.: ДП «Держспоживстандарт України», 2009. - 12 с.
89. ДСТУ ISO 1928:2006 (ISO 1928:1995, IDT) Палива тверді мінеральні. Визначення найвищої теплоти згоряння методом спалювання в калориметричній бомбі та обчислення найнижчої теплоти згоряння. – К.: ДП «Держспоживстандарт України», 2008. - 40 с.
90. ISO 5073:2021 Brown coals and lignites — Determination of humic acids. [Електронний ресурс]. URL: <https://www.iso.org/ru/standard/79744.html>.
91. Mohrig J. R., Hammond C. N., Schatz P. F. *Techniques in Organic Chemistry*. 3rd ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2010.
92. ISO 2431:2019 Paints and varnishes – Determination of flow time by use of flow cups. [Електронний ресурс]. URL: <https://www.iso.org/ru/standard/73851.html>.
93. Єріна А.М. Статистичне моделювання та прогнозування. – К.: КНЕУ, 2001. – 170 с.
94. Draper M., Smith G. *Applied regression analysis*. John Wiley & Sons, 1998. - 736 p.
95. Статюха Г. О., Складанний Д.М., Бондаренко О.С. Вступ до планування оптимального експерименту. – К.: НТУУ «КПІ», 2011. – 124 с.
96. Лебедєв В.В., Тихомирова Т.С., Савченко Д.О., Лозовицький А.О., Литвиненко Є.І. Вивчення особливостей гелеутворення та реологічних процесів гідрогелей на основі желатину для косметології та медицини. *Інтегровані технології та енергозбереження*. 2020. №4. С. 3-10.
97. Lebedev V., Miroshnichenko D., Zhang X., Pyshyev S., Savchenko D. Technological properties of polymers obtained from humic acids of ukrainian lignite. *Petroleum and Coal*. 2021. Vol. 63 (3). PP. 646-654.

98. Лебедєв В.В., Мірошніченко Д.В., Лендич Є.С. та ін. Вивчення особливостей отримання гелів на основі агар-агару для косметології та медицини з антибактеріальними властивостями. *Інтегровані технології та енергозбереження*. 2021. №4. С. 67-74.

99. Лебедєв В.В., Мірошніченко Д. В., Савченко Д. О., Тихомирова Т. С., Забіяка Н. А. Дослідження біодеградабельних плівок на основі естерів целюлози з бактерицидними властивостями. *Інтегровані технології та енергозбереження*. 2022. № 2. С. 55-64.

100. Лебедєв В.В., Мірошніченко Д.В., Савченко Д.О., Черкашина Г.М., Литвиненко Є.І. Технологія гібридної модифікації гуміновими кислотами бурого вугілля плівок гідроксипропілметилцелюлози. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ»*. Серія: Хімія, хімічна технологія та екологія. 2023. № 1. С. 10-14.

101. Lebedev V., Miroshnichenko D., Vytrykush N. et al. Novel biodegradable polymers modified by humic acids. *Materials Chemistry and Physics*. 2024. Vol. 313. P. 128778.

102. Miroshnichenko D., Lebedeva K., Cherkashina A., Lebedev V., Tsereniuk O., Krygina N. Study of hybrid modification with humic acids of environmentally safe biodegradable hydrogel films based on hydroxypropyl methylcellulose. *C - Journal of Carbon Research*. 2022. Vol. 8. P. 71.

103. Лебедєва К. О., Черкашина Г.М., Савченко Д.О., Лебедєв В.В. Вивчення особливостей гелеутворення та реологічних властивостей гідрогелів на основі агар-агару. *Інтегровані технології та енергозбереження*. 2022. № 3. С. 42-51.

104. Lebedeva K., Cherkashina A., Tykhomyrova T., Moiseev V., Lebedev V. Research of biologically active polymeric hydrogel transdermal materials. *Lecture Notes in Mechanical Engineering*. 2023. Vol. 2. PP. 211–220.

105. Lebedeva K., Cherkashina A., Tykhomyrova T., Lebedev V. Study of smart bioactive humic-polymeric hydrogel transdermal materials. *Materials Science Forum*. 2023. Vol. 1096. P. 121-8.

106. Лебедєва К. О., Черкашина Г. М., Савченко Д. О., Матюхов Д. В., Лебедєв В. В. Вивчення біологічно-активних полімерних гідрогелів для регулювання водно-ліпідного балансу. *Інтегровані технології та енергозбереження*. 2023. № 2. С. 77-84.

107. Lebedeva K.O., Cherkashina A.M., Tykhomyrova T.S., Savchenko D.O., Lebedev V.V. Design and researching of biologically active polymeric hydrogel transdermal materials modified by humic acid. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2023. Vol. 1254 (1). P. 012009.

108. Miroshnichenko D., Pyshyev S., Lebedev V. et al. The rational use of lignite resources: monograph. *Advances in Environmental Research*. Vol. 97. Chapter 1. Nova, 2023. P. 1–63.

109. Lebedeva K., Tykhomyrova T., Lebedev V. et al. Researching of biologically active polymeric hydrogel transdermal nanomaterial's modification by humic acid. *2023 IEEE 13th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP)*. 2023. PP. NSS11-1-NSS11-4.

110. Lebedeva K., Cherkashina A., Voronkin A., Lebedev V., Klochko N., Masikevych A. Design and researching smart biologically active polymeric hydrogel transdermal nanomaterial's. *2023 IEEE 4th KhPI Week on Advanced Technology (KhPIWeek)*. 2023. PP. 1-5.

111. Лебедєва К. О., Черкашина Г.М., Воронкін А. А., Савченко Д.О. Дослідження смарт біологічно активних полімерних гідрогелевих трансдермальних матеріалів, модифікованих гуміновими кислотами. *Сучасні технології переробки паливних копалин : тези доп. 6-ї Міжнар. наук.-техн. конф.*. Харків : НТУ "ХПІ", 2023. С. 61-63.

112. Lebedeva K. O., Cherkashina A. M., Masikevych Y. G., Masikevych A. Y., Voronkin A. A., Lebedev V. V. Modeling of smart bio-medical active polymeric hydrogel transdermal materials. *Journal of Engineering Sciences*. 2024. Vol. 11(1). P. C1–C7.

113. Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A. et al. Biopolymer-based sustainable Internet of Things for smart homes. *Discover Civil Engineering*. 2024. Vol. 1. P. 20.
114. Miroshnichenko D., Lebedev V., Lebedeva K. et al. Thermosensitive and wound-healing gelatin-alginate biopolymer hydrogels modified with humic acids. *Journal of Renewable Materials*. 2024. Vol. 12(10). PP. 1691-1713.
115. Zhang H., Liu Z., Zhang J. et al. Identification of edible gelatin origins by data fusion of NIRS, fluorescence spectroscopy, and LIBS. *Food Anal. Methods*. 2021. Vol. 14. PP. 525–536.
116. Shi Y., Zhang X., Bai Y., Xie W., Deng J., Wang H. Red-shifted and dramatically enhanced fluorescence emissions from sodium alginate-polyethyleneimine polyelectrolyte complexes. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2024. P. 2400411.
117. Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Petrushenko S., Bogatyrenko S., Olkhovska A., Hrubnyk I., Maloshtan L., Kopach V., Klochko N. Hemostatic gelatin-alginate hydrogels modified with humic acids and impregnated with aminocaproic acid. *Journal of Research Updates in Polymer Science*. 2024. Vol. 13. PP. 34-44.
118. Miroshnichenko D., Lebedeva K., Lebedev V., Cherkashina A., Petrushenko S., Hrubnyk I., Yudina Y., Bogoyavlenska O., Klochko N., Lysenko L., Miroshnychenko M. Hemostatic ability of thermosensitive biologically active gelatin-alginate hydrogels modified with humic acids and impregnated with aminocaproic acid. *Journal of Research Updates in Polymer Science*. 2024. Vol. 13. PP. 155-160.
119. Xu H.-X., Tan Y., Wang D., Wang X.-L., An W.-L., Xu P.-P., Xu S., Wang Y.-Z. Autofluorescence of hydrogels without fluorophore. *Soft Matter*. 2019. Vol. 15. PP. 3588-3594.
120. Sethi S., Medha, Singh G., Sharma R., Kaith S.B., Sharma N., Khullar S. Fluorescent hydrogel of chitosan and gelatin cross-linked with maleic acid for optical detection of heavy metals. *Journal of Applied Polymer Science*. 2022. Vol. 139(15). P. 51941.

121. Galante R., Pinto T.J.A., Colaço R. et al. Sterilization of hydrogels for biomedical applications: A review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*. 2017. Vol. 106(6). PP. 2472–2492.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лебедєва К. О., Черкашина Г.М., Савченко Д.О., Лебедєв В.В. Вивчення особливостей гелеутворення та реологічних властивостей гідрогелів на основі агар-агару. *Інтегровані технології та енергозбереження*. 2022. № 3. С. 42-51. DOI: 10.20998/2078-5364.2022.3.05 (Б).
2. Miroshnichenko D., Lebedeva K., Cherkashina A., Lebedev V., Tsereniuk O., Krygina N. Study of hybrid modification with humic acids of environmentally safe biodegradable hydrogel films based on hydroxypropyl methylcellulose. *C - Journal of Carbon Research*. 2022. Vol. 8. P. 71. DOI: 10.3390/c8040071 (Scopus, Нідерланди).
3. Лебедєва К. О., Черкашина Г. М., Савченко Д. О., Матюхов Д. В., Лебедєв В. В. Вивчення біологічно-активних полімерних гідрогелів для регулювання водно-ліпідного балансу. *Інтегровані технології та енергозбереження*. 2023. № 2. С. 77-84. DOI: 10.20998/2078-5364.2023.2.07. (Б).
4. Lebedev V.V., Miroshnichenko D.V., Lebedeva K.O., Cherkashina A.M., Kariev A.I. Brown coal humic substances hybrid modified biologically active polymeric hydrogel materials research. *Colloquium-journal*. 2023. №12(171). P. 54-57. DOI: 10.24412/2520-6990-2023-12171-54-57. (Index Copernicus, Польща).
5. Lebedeva K. O., Cherkashina A. M., Masikevych Y. G., Masikevych A. Y., Voronkin A. A., Lebedev V. V. Modeling of smart bio-medical active polymeric hydrogel transdermal materials. *Journal of Engineering Sciences*. 2024. Vol. 11(1). P. C1–C7. DOI: 10.21272/jes.2024.11(1).c1. (A, Scopus, Україна).
6. Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Voronkin A., Korach V., Petrushenko S., Fedonenko A., Klochko N. Biopolymer-based sustainable Internet of Things for smart homes. *Discover Civil Engineering*. 2024. Vol. 1. P. 20. DOI: 10.1007/s44290-024-00021-x. (DOAJ, Німеччина)

7. Miroshnichenko D., Lebedeva K., Lebedev V., Cherkashina A., Petrushenko S., Hrubnyk I., Yudina Y., Bogoyavlenska O., Klochko N., Lysenko L., Miroshnychenko M. Hemostatic ability of thermosensitive biologically active gelatin-alginate hydrogels modified with humic acids and impregnated with aminocaproic acid. *Journal of Research Updates in Polymer Science*. 2024. Vol. 13. P. 155–160. DOI: 10.6000/1929-5995.2024.13.16. (Scopus, Канада).
8. Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Petrushenko S., Bogatyrenko S., Olkhovska A., Hrubnyk I., Maloshtan L., Kopach V., Klochko N. Hemostatic gelatin-alginate hydrogels modified with humic acids and impregnated with aminocaproic acid. *Journal of Research Updates in Polymer Science*. 2024. Vol. 13. P. 34–44. DOI: 10.6000/1929-5995.2024.13.05. (Scopus, Канада).
9. Miroshnichenko D., Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Petrushenko S., Bogoyavlenska O., Olkhovska A., Hrubnyk I., Maloshtan L., Klochko N. Thermosensitive and wound-healing gelatin-alginate biopolymer hydrogels modified with humic acids. *Journal of Renewable Materials*. 2024. Vol. 12. P. 1691–1713. doi: 10.32604/jrm.2024.054769. (Scopus, США).
10. Petrushenko S.I., Fijalkowski M., Adach K., Lebedev V., Lebedeva K., Cherkashina A., Rudnieva K.I., Klochko N.P.. Autofluorescent activity of thermosensitive, hemostatic, and wound healing biopolymer hydrogels. *Gels*. 2025. Vol. 11(4). P. 301. DOI: 10.3390/gels11040301. (Scopus, Швейцарія).
11. Лебедева К. О., Матюхов Д. В., Черкашина Г. М., Терещенко І. А., Литвиненко Є.І. Сучасні тренди використання біологічно-активних гелеутворюючих полісахаридів у харчовій галузі, косметології та медицині. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ»*. Серія: Хімія, хімічна технологія та екологія. 2025. № 1 (13). С. 67-73. DOI: 10.20998/2079-0821.2025.01.10 (Б).
12. Miroshnichenko D., Pyshyev S., Lebedev V., Korchak B., Shved M., Lebedeva K., Cherkashina A., Savchenko D., Klochko N., Tykhomyrova T., Lysenko L.. The rational use of lignite resources: monograph. *Advances in Environmental Research*. Vol. 97. Chapter 1. Nova. 2023. P. 1–63. (Нідерланди).

13. Lebedeva K., Cherkashina A., Tykhomyrova T., Lebedev V. Study of smart bioactive humic-polymeric hydrogel transdermal materials. *Materials Science Forum*. 2023. Vol. 1096. P. 121–8. DOI: 10.4028/p-lhxqi1. (Scopus, Швейцарія).

14. Черкашина Г. М. Лебедева К. О., Савченко Д. О. Біологічно-активні полімерні гідрогелеві матеріали трансдермальних систем доставки речовин. *Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я: MicroCAD-2022: тези доповідей XXX Міжнародної науково-практичної конференції*. Харків: НТУ «ХПІ», 2022. С. 484.

15. Лебедева К. О., Черкашина Г.М., Савченко Д.О., Лендич Є. С., Мазченко М. В., Матюхов Д. В. Дослідження гібридної модифікації похідними вугілля екологічно безпечних гідрогелів. *Теоретичні та практичні дослідження молодих вчених: збірка тез XVI Міжнародної науково-практичної конференції магістрантів та аспірантів*. Харків: НТУ «ХПІ», 2022. С. 304

16. Лебедева К. О., Черкашина Г.М., Воронкін А. А., Савченко Д.О. Дослідження смарт біологічно активних полімерних гідрогелевих трансдермальних матеріалів, модифікованих гуміновими кислотами. *Сучасні технології переробки паливних копалин: тези доповідей VI Міжнародної науково-технічної конференції*. Харків : НТУ «ХПІ», 2023. С. 61-63.

17. Lebedeva K.O., Cherkashina A.M., Tykhomyrova T.S., Savchenko D.O., Lebedev V.V. Design and researching of biologically active polymeric hydrogel transdermal materials modified by humic acid. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2023. Vol. 1254 (1). P. 012009. DOI: 10.1088/1755-1315/1254/1/012009. (Scopus, Велика Британія).

18. Lebedeva K., Cherkashina A., Tykhomyrova T., Moiseev V., Lebedev V. Research of biologically active polymeric hydrogel transdermal materials. *Lecture Notes in Mechanical Engineering*. 2023. Vol. 2. P. 211–220. DOI: 10.1007/978-3-031-32774-2_21(Scopus, Германія).

19. Lebedeva K., Tykhomyrova T., Lebedev V., Cherkashina A., Moiseev V., Masikevych A. Researching of biologically active polymeric hydrogel transdermal

nanomaterial's modification by humic acid. *2023 IEEE 13th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP): proceedings*. Bratislava, Slovakia, 2023, P. NSS11-1-NSS11-4. DOI: 10.1109/NAP59739.2023.10310857. (Scopus, Словачія).

20. Lebedeva K., Cherkashina A., Voronkin A., Lebedev V., Klochko N., Masikevych A. Design and researching smart biologically active polymeric hydrogel transdermal nanomaterial's. *2023 IEEE 4th KhPI Week on Advanced Technology (KhPIWeek): proceedings*. Kharkiv, Ukraine, 2023. P. 1-5. DOI: 10.1109/KhPIWeek61412.2023.10312985. (Scopus, Україна).

21. Lebedeva K.O., Lebedev V.V., Klochko N.P., Cherkashina A.M., Bogoyavlenska O.V., Miroshnichenko D.V. Thermo-responsive hydrogels based on gelatin-alginate composition with humic acids intended for controlled drug delivery. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2024. Vol. 1415(1). P. 012071. DOI: 10.1088/1755-1315/1415/1/012071. (Scopus, Велика Британія).

22. Lebedeva K., Klochko N., Miroshnichenko D., Cherkashina A., Bogoyavlenska O., Lebedev V. Design and research of thermo-responsive gelatin-alginate-humic nanocomposite hydrogels for controlled drug delivery. *2024 IEEE 14th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP): proceedings*. Riga, Latvia, 2024. P. 1-6. DOI: 10.1109/NAP62956.2024.10739758. (Scopus, Латвія).

23. Lebedeva K., Cherkashina A., Kopach V., Lebedev V., Miroshnichenko D., Klochko N. Kinetics and degree of swelling of hemostatic hydrogels with a gelatin-alginate system modified with humic acids. *2024 IEEE 5th KhPI Week on Advanced Technology (KhPIWeek): proceedings*. Kharkiv, Ukraine, 2024. P. 1-5. DOI: 10.1109/KhPIWeek61434.2024.10878043. (Scopus, Україна).

24. Лебедєва К.О., Черкашина Г.М., Петрушенко С.І., Богатиренко С. І., Ольховська А.Б. Грубник І.М., Лебедєв В.В., Ключко Н.П., Грушецький В. О. Дослідження гемостатичної здатності новітніх термочутливих біологічно активних желатин-альгінатних гідрогелів. *Сучасні полімерні матеріали та*

композити: одержання, переробка та дослідження: тези доповідей I Міжнародної науково-технічної конференції. Харків: НТУ «ХПІ», 2025. С. 61.

ДОДАТОК Б

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут»
 доктор медичних наук, професор
 В.І. Пономарьов
 «10» грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології та дослідження біологічно-активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з альгінатом натрію, модифікованих натрієвими солями гумінових кислот.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», кафедра технології пластичних мас і біологічно активних полімерів, 61002, м. Харків, вул. Кирпичова, 2, здобувач Лебедева К.О.

3. Джерела інформації:

3.1. Miroshnichenko D., Lebedeva K., Cherkashina A., Lebedev V., Tsereniuk O., Krygina N. Study of Hybrid Modification with Humic Acids of Environmentally Safe Biodegradable Hydrogel Films Based on Hydroxypropyl Methylcellulose. C-Journal of Carbon Research. 2022. № 8, P. 71.

3.2. Лебедева К.О., Черкашина Г.М., Савченко Д.О., Лебедєв В.В. Вивчення особливостей гелеутворення та реологічних властивостей гідрогелей на основі агар-агару. Інтегровані технології та енергозбереження. 2022. № 3. С. 42-51.

3.3. Lebedev V.V. The Rational Use of Lignite Resources. Advances in Environmental Research: Scientific monograph / D. Miroshnichenko, S. Pyshyev, B. Korchak, M. Shved, K. Lebedeva, A. Cherkashina, D. Savchenko, N. Klochko, T. Tykhomyrova. – New York, USA: “Nova Science Publishers”, 2023. V. 97. – 247 p. – С. 5–33.

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри загальної фармації Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут».

5. Термін впровадження: вересень-листопад 2025 р.

6. Ефективність впровадження:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджує |
| Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються в навчальному процесі на кафедрі загальної фармації Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» | | |

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри загальної фармації
 Національного технічного університету
 «Харківський політехнічний інститут»
 Кандидат фармацевтичних наук, професор



Ігор ГРУБНИК

ДОДАТОК В



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
ІНСТУ «ХПІ»

Андрій Марченко

«21» 01 2026р.

АКТ

впровадження результатів дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Лебедєвої Катерини Олександрівни на тему «Біологічно-активні полімерні гідрогелеві матеріали, модифіковані похідними вугілля»

Дисертаційну роботу Лебедєвої Катерини Олександрівни присвячено вирішенню важливого науково-технічного завдання, а саме розробці основ отримання створення основ отримання біологічно-активних полімерних гідрогелевих матеріалів, модифікованих похідними вугілля, яка мають здатність для використання в гемостатичних, ранозагоюючих пов'язках та матеріалах.

Низка теоретичних і практичних матеріалів дисертації Лебедєвої Катерини Олександрівни використовується в учбовому процесі на кафедрах «Технологія пластичних мас і біологічно активних полімерів» та «Технології переробки нафти, газу та твердого палива» Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут».

Особлива цінність дисертації Лебедєвої Катерини Олександрівни полягає у тому, що на основі проведених досліджень розроблені модифіковані натрієвими солями гумінових кислот біологічно-активні полімерні гідрогелеві матеріали желатину з альгінатом натрію, які за рівнем швидкості водопоглинання та здатності до набрякання при фізіологічній температурі виявили придатність для використання в гемостатичних, ранозагоюючих пов'язках та матеріалах, завдяки чому було створено гемостатичні пластирі медичного призначення та розроблена технологічна схема використання лужних солей гумінових кислот бурого вугілля, як модифікаторів при одержанні біологічно-активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з альгінатом натрію, модифіковані лужними солями гумінових кислот бурого вугілля.

Директор ННІХТІ

Ігор РИЩЕНКО

Доцент кафедри ТПМіБАП

Олександр БЛИЗНЮК

Завідувач кафедри ТПНГ та ТП

Денис МІРОШНИЧЕНКО

ДОДАТОК Г

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»,
61010, Україна, м. Харків,
вул. Гордієнківська, 1.



Тел./факс: (057) 715-10-32, 733-17-58
E-mail: zvezda@itl.ua
www.zvezda.kharkov.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ПАТ "Хімфармзавод «Червона



Зірка»
Доктор біологічних наук
Трутаєв І.В.
«10» січня 2026 р.

випробувань технологічного процесу біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів розроблених Національним технічним університетом «Харківським політехнічним інститутом» на кафедрах технології пластичних мас і біологічно активних полімерів

В умовах Технологічної лабораторії ПАТ "Хімфармзавод «Червона Зірка» в період з 6.11.2025 р. по 12.12.2025 р. здійснені випробовування технологічного процесу формування гемостатичних біологічно-активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з альгінатом натрію, модифікованих натрієвими солями гумінових кислот розроблених на кафедрі технології пластичних мас і біологічно активних полімерів Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут». Проводили одержання гемостатичних біологічно-активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з альгінатом натрію, модифікованих натрієвими солями гумінових кислот.

Встановили:

Розроблений технологічний процес формування гемостатичних біологічно-активних полімерних гідрогелевих матеріалів желатину з альгінатом натрію, модифікованих натрієвими солями гумінових кислот можливо реалізувати у Технологічній лабораторії ПАТ "Хімфармзавод «Червона Зірка» без додаткових витрат і рекомендувати при виготовленні трансдермальних гідрогелевих пластирів. Виготовлення гемостатичних трансдермальних пластирів на основі біологічно активних полімерних гідрогелевих матеріалів включено в виробничий план розвитку ПАТ "Хімфармзавод «Червона Зірка» на період 2026-2027 рр.

Від ПАТ "Хімфармзавод «Червона Зірка»

Директор з виробництва
Кропивка Г.О.

Від НТУ «ХПІ»

Зав. кафедрою ТПМ і БАП, к.т.н., доц.
Черкашина Г.М.

Аспірантка Лебедева К.О.