

УДК 577.11:544.777

ВЛИЯНИЕ ГИДРОДИНАМИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА КОЛЛОИДНОЙ СИСТЕМЫ АЛЬГИНАТ НАТРИЯ–ПАПАИН НА СОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА БИОКОМПЗИТА

© 2023 г. С. А. Кокшаров¹, О. В. Лепилова¹, С. В. Алеева¹*, Г. Е. Кричевский², Ю. С. Фидоровская³, Н. Д. Олтаржевская³

¹Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, ул. Академическая, 1, Иваново, 153045 Россия

²ООО “НПО Текстильпрогресс Инженерной Академии”, ул. Павловская, 21, Москва, 115093 Россия

³ООО “Колетекс”, ул. Павловская, 21, Москва, 115093 Россия

*e-mail: svetlana19750710@gmail.com

Поступила в редакцию 21.04.2023 г.

После доработки 19.05.2023 г.

Принята к публикации 19.05.2023 г.

Исследована специфика образования молекулярных ассоциатов при введении папаина в коллоидный раствор альгината натрия при ламинарном низкоскоростном, переходном и турбулентном режимах перемешивания, прослежена связь с изменением сорбционной емкости биополимерной композиции и кинетическими закономерностями межфазного переноса при сорбционном связывании альбумина – одного из белковых компонентов раневого экссудата, подлежащих ферментативному расщеплению. Состояние дисперсной фазы коллоидных растворов оценено методом динамического рассеяния света. Свойства формируемых биополимерных пленок изучены с применением методов электронной сканирующей микроскопии, низкотемпературной адсорбции азота и статической сорбции альбумина из растворов ограниченного объема. Данные сорбционных экспериментов проанализированы с использованием диффузионных моделей Бойда, Морриса–Вебера и гелевой диффузии, а также кинетических моделей псевдо-первого порядка Лагергрена и псевдо-второго порядка Хо и Маккея. Получены результаты для обоснования дозировки биополимерной матрицы на ранозаживляющей повязке и эффективного связывания некротических загрязнений раны в течение заданной продолжительности контаминации.

DOI: 10.31857/S0023291223600244, EDN: GMUQCT

ВВЕДЕНИЕ

Альгинаты являются широкодоступным природным материалом и представляют собой группу полисахаридов, обладающих гидрофильностью, безвредностью, биосовместимостью и биodeградируемостью в сочетании с выраженной физиологической активностью, что обуславливает неуклонное расширение сфер их применения в биомедицинских и фармацевтических технологиях [1]. В частности, возможности регулируемого изменения состояния и свойств альгинатных систем реализуются при получении микросфер для доставки лекарственных препаратов [2]. Наряду с совершенствованием методов повышения биодоступности плохо растворимых лекарств, нацеленной их транспортировки и улучшения фармакокинетики [3] все большее внимание уделяется биомедицинскому применению “умных” биополимерных систем на основе альгината, которые реагируют на эндогенные (рН, температура) или

экзогенные (магнитные поля, ультразвук) управляющие импульсы [4–6].

Новым перспективным направлением является создание гидрогелевых биосенсоров для диагностики и лечения заболеваний [7]. Например, в биосенсорах для обнаружения лактата или глюкозы в качестве элемента биораспознавания используют инкапсулированные в микрогель ферменты лактатоксидазу, глюкозооксидазу или каталазу [8]. Путем иммобилизации нескольких ферментов в гидрогеле создают биокомпьютерные системы, способные обрабатывать несколько сигналов и действовать в соответствии с их сочетанием [9].

В упомянутых сферах использования альгинатов применяются одноступенчатые подходы синтеза биополимерных систем, в которых анализу гидродинамики уделяется недостаточное, эпизодическое внимание. Как известно, для инкапсуляции активного вещества широко используются одноступенчатые эмульсионные методы [10], в ко-

торых контроль интенсивности перемешивания позволяет спроектировать размер и морфологию частиц, плотность матрицы, ее пористость или, например, требуемую скорость гидролитического разложения [11]. В частности, высокоскоростные режимы перемешивания (до 1000 об./мин) применяются для обеспечения требуемой механической прочности микросфер альгината и увеличенной жизнеспособности инкапсулированных мезенхимальных стволовых клеток [12].

Повышенный интерес проявляется к использованию альгината в 3D-печати для создания моделей сложных биологических систем, разработки протезов и регенерации тканей [13, 14]. При этом характеристики гидрогелей и механические свойства получаемых композитов зависят не только от состава биополимерной системы, но и от интенсивности ее обработки [15].

Неизменно в центре внимания остаются вопросы совершенствования альгинатных систем для заживления ран [16, 17]. Биополимерный слой улучшает атравматичность раневой повязки, выполняет функции депо-материала для регулируемого выделения лекарственных препаратов и непосредственно способствует регенерации тканей [18]. При лечении хронических ран важной задачей является удаление избытка раневой жидкости и некротических загрязнений, присутствие которых вызывает инфицирование очага поражения и ухудшает терапевтическую эффективность [19]. Устранению негативных осложнений способствует введение в ранозаживляющее покрытие протеолитических ферментов [20].

В наших предыдущих исследованиях [21, 22] показано, что с этой целью применимы композиции альгината натрия (sodium alginate, SA) с папаином – ферментом, получаемым из плодов дынного дерева *Carica papaya* и проявляющим каталитическую активность в широком диапазоне pH. Наличие в глобуле папаина диаметрально расположенных концевых аминокислотных остатков с реакционноспособными аминогруппами создает возможность для одновременного их взаимодействия с разными молекулами SA и образования многозвенных ассоциатов. Электростатическая природа адсорбционного связывания фермента обеспечивает регулируемый выход биокатализатора во внешнюю среду, что необходимо для эффективного расщепления полипептидных веществ гнойной экссудата и их отведения из очага поражения.

В случае низкоскоростных (10 об./мин) режимов перемешивания при получении бинарных коллоидных растворов макромолекулы SA сохраняют неизменной конформацию статистического клубка, которая считается предельно неупорядоченным, но наиболее термодинамически устойчивым состоянием линейных гибкоцепных полимеров [23]. Известно, что добавки SA даже в неболь-

ших количествах (0.2 мас. %) трансформируют фибриллярную основу гидрогеля желатина в сферические образования с размерами 10–1000 нм [24]. Вместе с тем интенсивные гидродинамические воздействия, например, ультразвуковые кавитации, способны фиксировать макромолекулы в форме развернутой спирали, делая доступными внутренние реакционные центры [25].

В развитии комплекса проводимых исследований важное научно-практическое значение имеет анализ влияния структурной трансформации альгинатно-папаиновых растворов при разных условиях их механического перемешивания на изменение сорбционной способности биополимерного слоя лечебной повязки в отношении белковых веществ, содержащихся в составе раневого экссудата и подлежащих ферментативному расщеплению. При этом поглощение протеинов альгинатно-папаиновыми ассоциатами в структуре набухшей биополимерной пленки может быть описано в рамках общей теории обменной адсорбции ионов из водных растворов, развитой Бойдом, Андерсоном и Майерсом [26]. Процесс подразделяется на три стадии: перенос сорбата из объема раствора к поверхности зерна пористого сорбента (пленочная диффузия); массоперенос внутри зерен (диффузия в зерна); химический обмен ионов. Стадия ионообменной реакции, как правило, протекает быстрее, и общая кинетика процесса контролируется двумя диффузионными сопротивлениями. Вместе с тем известно, что в случае структурированных мезопористых материалов вклад в скорость сорбционного процесса вносят как диффузионное лимитирование, так и стадия химической адсорбции [27].

Описание процесса предполагает выявление лимитирующей стадии путем подбора соответствующей модели, обеспечивающей максимальный уровень аппроксимации экспериментальной кинетической кривой сорбции. В анализе используются две группы моделей. Первая объединяет модели, построенные на предположении о лимитировании процесса стадиями диффузионного массопереноса. Наиболее часто применяемыми являются две модели Бойда для внешней (пленочной) и внутренней (гелевой) диффузии [26], а также модель внутренней диффузии Морриса–Вебера [28]. К группе моделей, учитывающих химическую стадию, относятся модели псевдо-первого порядка Лагергрена [29] и псевдо-второго порядка Хо и Макея [30], а также модели Еловича [31], Хилла [32] и др.

Диффузионные модели отражают динамику нарастания степени достижения равновесия F , величина которой рассчитывается из соотношения текущего q_t и равновесного q_e значений сорбции. В случае внешнедиффузионного лимитирования кинетическая кривая описывается линейной функци-

ей в полулогарифмических координатах $-\lg(1 - F)$ от времени t . При лимитировании процесса стадией внутренней диффузии начальный участок кинетической зависимости линеаризуется в координатах F от $t^{1/2}$. В модели гелевой диффузии решается задача массопереноса в зерне сферической формы с радиусом r , и степень достижения равновесия F рассматривается как функция, связанная с величиной эффективного коэффициента диффузии D_e в объеме зерна. Бойдом предложен безразмерный параметр Bt , в котором величина кинетического коэффициента B определяется из соотношения $B = D_e \pi^2 r^{-2}$. Значения Bt определены для текущих изменений величины F и сведены в таблицы в виде функции $Bt = f(F)$. Линейная зависимость Bt от t подтверждает адекватность модели и наличие внутридиффузионного лимитирования.

Соответствие кинетики сорбционного процесса моделям Лагергрена или Хо и Маккея отражает наличие специфического торможения в результате межмолекулярного взаимодействия типа сорбат–сорбат либо осложненного протекания реакции между сорбатом и функциональной группой сорбента в соотношении 1 : 1 [27]. Обе модели могут корректно описывать сорбционные процессы с участием биополимерных материалов [33, 34]. При этом характер торможения может меняться для одних и тех же систем в зависимости от условий протекания процесса, например, при изменении параметров кислотности среды [35, 36]. Модели позволяют определить значения константы скорости адсорбции, а также величину предельной сорбционной емкости материала q_e^* . Адекватность модели оценивают не только по возможности аппроксимации экспериментальных данных с уровнем коэффициента детерминации R^2 не менее 0.9, но и с учетом близости расчетной величины q_e^* к экспериментально достигаемому уровню равновесной сорбции q_e .

Практическая значимость описания межфазного переноса с помощью моделей диффузионной и химической кинетики обусловлена тем, что полученные кинетические характеристики позволяют оптимизировать сорбционные процессы. Цель данного исследования состоит в изучении специфики структурной организации альгинатно-папаиновых коллоидных растворов при разных гидромеханических условиях их синтеза во взаимосвязи с кинетическими параметрами поглощения биополимерными пленками тестового маркера, входящего в состав белковых компонентов раневого экссудата, для обоснования содержания биополимерного композита на ранозаживляющих повязках и длительности периода эффективной сорбции при контаминации с очагом поражения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объекты исследования. Для получения экспериментальных данных, сопоставимых с ранее полученными результатами, в работе использовались образцы тех же партий технического альгината натрия (SA), предоставленного ООО “Архангельский водорослевый комбинат”, и папаина, произведенного фирмой Tauga Shanghai Co., Ltd., Китай, которые охарактеризованы в предыдущей публикации [22].

В качестве тестового сорбата полипептидной природы использовали препарат сывороточного альбумина (ГОСТ 33956-2016). Выбор реагента обусловлен тем, что на долю альбумина приходится до 60% от общего количества белков в плазме крови человека. Молекулярная масса 69 кДа.

Коллоидные растворы SA получали растворением навески при 25°C в течение 20 мин при скорости вращения якорной мешалки $\omega_m = 10$ об./мин. Величину pH 6.0 обеспечивали с помощью фосфатного буфера (87.9 мл 0.2 М KH_2PO_4 + 12.1 мл 0.2 М Na_2HPO_4). Бикомпонентные коллоидные системы получали введением навески папаина (4 мас. %) в раствор SA (6 мас. %) с температурой 25°C при перемешивании в течение 20 мин с фиксированными значениями ω_m : 10; 60 и 300 об./мин. Гидродинамический режим перемешивания характеризовали по величине модифицированного критерия Рейнольдса Re_m :

$$\text{Re}_m = \rho n_m d_m^2 / \eta,$$

где ρ и η – плотность (кг/м^3) и вязкость ($\text{Па}\cdot\text{с}$) перемешиваемой жидкости; n_m – частота вращения мешалки (с^{-1}); d_m – диаметр мешалки (см).

Ламинарный режим течения соблюдается при величине $\text{Re}_m \leq 30$. Критическое значение показателя для перехода от ламинарного перемешивания к турбулентному в случае быстроходных мешалок соответствует $\text{Re}_m^{\text{kp}} = 50$. Устойчивый турбулентный режим возникает при $\text{Re}_m > 100$. В экспериментах при частоте вращения мешалки $n_m = 0.17 \text{ с}^{-1}$ ($\omega_m = 10$ об./мин) формируется малоинтенсивный ламинарный режим течения. При $n_m = 1 \text{ с}^{-1}$ поддерживается переходный режим интенсивного ламинарного течения. При величине $n_m = 5 \text{ с}^{-1}$ создаются условия турбулентного перемешивания.

Пленки индивидуальных и бинарных коллоидных систем получали методом отливки на тефлоновых шаблонах с предварительной сушкой на воздухе и последующей вакуумной сушкой при 30°C и давлении 3 мПа.

Для анализируемых образцов коллоидных растворов альгината натрия (SA) и композиции альгината с папаином (SA-P) и полученных из них пленок введены следующие обозначения, отра-

жающие режим перемешивания в процессе их синтеза:

– SA₁₀ и SA-P₁₀ – низкоскоростной ламинарный; $\omega_m = 10$ об./мин;

– SA₆₀ и SA-P₆₀ – интенсивный ламинарный (переходный); $\omega_m = 60$ об./мин;

– SA₃₀₀ и SA-P₃₀₀ – турбулентный; $\omega_m = 300$ об./мин.

Аппаратура и методы исследований. Определение размера частиц в гидрозолях осуществляли с применением метода динамического рассеяния света на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Англия). Анализируемые пробы получали разбавлением в 100 раз. Время накопления сигнала в серии из трех измерений составляло 20 мин. Анализ результатов измерений осуществлялся автоматизированной программой на базе решения интегрального уравнения Фредгольма I рода с экспоненциальным ядром для нормированной корреляционной функции [37]. В настройках программы обработки результатов внесены изменения условий измерения [38] для исследования бикомпонентных систем.

СЭМ-изображения биополимерных пленок получены на сканирующем электронном микроскопе Quattro S (ThermoFisher Scientific, Нидерланды). Подготовка образцов после вакуумной сушки дополнительно включала замораживание в жидком азоте для получения естественного скола неповрежденной внутренней поверхности биополимерного композита.

Оценка параметров поровой системы полимерных пленок после вакуумной сушки образцов и их измельчения в ступке проведена методом низкотемпературной адсорбции–десорбции паров азота с использованием газового анализатора Nova Series 1200e. При точности навески образца массой 0.2500 ± 0.0001 г и приведенной погрешности измерения давления 0.1% погрешность воспроизводимости данных прибора составляет менее 2%. Расчет распределения пор по размерам осуществлен компьютерной программой прибора на основании анализа ниспадающей ветви адсорбционно–десорбционной кривой методом Баррета–Джойнера–Халенда (ВНХ). Коэффициент корреляции расчетной величины составляет 0.997–0.998.

Кинетику сорбционного поглощения альбумина пленками исследовали методом сорбции из ограниченного объема при температуре термостатирования растворов 35°C и варьируемой длительности экспозиции. Биополимерные пленки подвергали предварительному нагреву до 60°C для термоинактивации папаина. Раствор альбумина готовили на дистиллированной воде, фиксируя величину pH 6.0. Для получения кинетических кривых сорбции в серию стеклянных бюксов с притертой крышкой помещали навеску пленки

массой 1 ± 0.2 г (m), вводили 5 мл дистиллированной воды и выдерживали 10 мин для предварительного набухания полимера. В каждый из бюксов с определенным интервалом заливали 20 мл (V) раствора альбумина при начальной его концентрации 20 г/л (C_0). Количество образцов в серии обеспечивает последовательное проведение анализа через заданные интервалы времени (t) в течение 180 мин. Для определения текущего значения остаточной концентрации альбумина в растворе (C_t) из приповерхностного слоя раствора отбирали на анализ 1 мл жидкости. Содержание белка определяли на спектрофотометре UNICO 2800 по величине оптической плотности окрашенного комплекса с биуретовым реактивом при длине волны 540 нм, используя градуировочный график зависимости концентрации альбумина от оптической плотности. Количество альбумина, поглощенного в момент времени t (q_t , мг/г), рассчитывали с учетом разности начального и конечного содержания белка в растворе по уравнению:

$$q_t = (C_0 - C_t)V/m.$$

Для описания сорбции альбумина в рамках диффузионных моделей определяли величину равновесной сорбции q_e и рассчитывали значения степени достижения равновесия F в текущий момент времени t по уравнению:

$$F = q_t/q_e.$$

Применимость пленочной модели Бойда проверяли при построении графической зависимости $-\lg(1 - F)$ от t [39]. Для проведения анализа в рамках модели внутренней диффузии Морриса–Вебера строили зависимость F от $t^{1/2}$ [40]. При наличии линейной аппроксимации рассчитывали величину константы скорости диффузии k_D (ммоль г⁻¹ мин^{-0.5}) в соответствии с уравнением модели [41]:

$$q_t = k_D t^{1/2} + c,$$

где c – параметр, характеризующий толщину порового слоя (мг г⁻¹).

Анализ сорбционной кривой в рамках модели гелевой диффузии использовали для определения значений эффективного коэффициента диффузии D_e и кинетического коэффициента B , исходя из уравнения Бойда для стадии внутридиффузионного лимитирования [42]:

$$\begin{aligned} F &= 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} (1/n^2) \exp(-D_e \pi^2 n^2 r^{-2} t) = \\ &= 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} (1/n^2) \exp(B t n^2), \end{aligned}$$

где r – средний радиус зерна сорбента; n – натуральные числа от 1 до бесконечности.

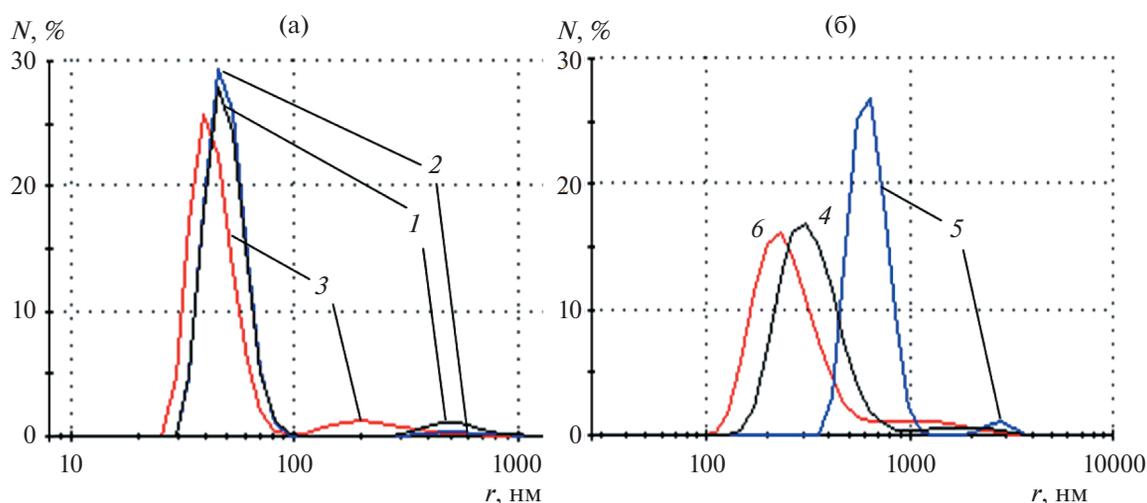


Рис. 1. Распределение относительного числа частиц (N) по размеру в гидрозолях альгината натрия (а) и его композиций с папаином (б): 1 – SA₁₀; 2 – SA₆₀; 3 – SA₃₀₀; 4 – SA-P₁₀; 5 – SA-P₆₀; 6 – SA-P₃₀₀.

Значения произведения Bt , используемые при построении зависимостей Bt от t , были определены по справочным данным [43, с. 194]. Величину коэффициента D_e рассчитывали по уравнению [44]:

$$D_e = Btr^2/\pi^2t.$$

Выбор адекватной кинетической модели осуществляли на основании результатов описания экспериментальных данных соотношениями следующего вида:

– модель псевдо-первого порядка:

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e^* - k_1 t;$$

– модель псевдо-второго порядка:

$$t/q_t = 1/(k_2 \times q_e^{*2}) + t/q_e^*.$$

Анализ сорбции альбумина проводили с использованием графических зависимостей в координатах $\ln(q_e - q_t)$ от t для модели псевдо-первого порядка и в координатах t/q_t от t для модели псевдо-второго порядка [45, 46]. Расчет константы k_1 в модели Лагергрена проводили по тангенсу угла наклона аппроксимирующей зависимости, а величину предельной сорбции материала q_e^* определяли экстраполяцией зависимости на $t = 0$. Для модели Хо и Маккея показатель q_e^* рассчитывали по углу наклона аппроксимирующей линии, а экстраполяция графика $t = 0$ позволяет определить величину свободного члена в уравнении модели и рассчитать значение константы k_2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка размера частиц в гидрозолях SA и бинарных системах SA-P

На рис. 1 представлены результаты экспресс-тестирования степени дисперсности полученных коллоидных систем. Кривая 1 практически воспроизводит зависимость фракционного распределения относительного числа частиц по их размеру, ранее приведенную в [22]. Это подтверждает стабильность свойств полимера в образцах, отбираемых из одной партии SA, и возможность преемственного проведения исследований.

Временной интервал между приготовлением коллоидных растворов и тестированием образцов составлял не более 90 мин. Этой паузы, по-видимому, достаточно в случае индивидуального гидрозоля SA₆₀ для релаксации структурных преобразований, возникающих в условиях переходного режима перемешивания (кривая 2). Вместе с тем влияние интенсивности перемешивания на состояние макромолекул SA подтверждается фиксацией изменений в присутствии папаина, проявляющейся в более существенном приросте размера частиц в бикомпонентной системе SA-P₆₀ по сравнению с SA-P₁₀ (кривые 5 и 4).

Дополнительное перемешивание в ламинарном низкоскоростном режиме не вызывает трансформации пространственной формы макромолекулы SA. При переходном режиме течения встраивание полимера в интенсивный поток вызывает разворачивание макромолекулярного клубка. Но в отсутствии сшивающих агентов после перемешивания макромолекулы возвращаются в термодинамически выгодное состояние статистического клубка (кривая 2). При этом распределение числа частиц по размеру в гидрозоле SA₆₀ остается би-

Таблица 1. Параметры диаграмм распределения числа частиц по размерам в образцах индивидуальных и смесовых бикомпонентных гидрозолей

Образец	Параметры основного пика, $r \pm 1$ нм			Параметры шлейфа, $r \pm 10$ нм		
	ширина	среднее значение	мода	ширина	среднее значение	мода
SA ₁₀	34–110	77	45.6	308–995	652	478
SA ₆₀	34–110	77	45.6	308–859	583	478
SA ₃₀₀	29–95	62	39.4	110–742	426	198
SA-P ₁₀	148–995	571	308	995–3220	2108	1790
SA-P ₆₀	413–1152	783	641	2073–3219	2646	2780
SA-P ₃₀₀	110–641	266	229	742–2780	1761	1152

модальным, как и для низкоскоростного ламинарного режима. Наличие “шлейфа” (второго пика) обусловлено, по-видимому, присутствием в препарате молекул с повышенной степенью полимеризации, а также присутствием в промышленном препарате SA небольшого количества примесей двухвалентных металлов, обеспечивающих сшивку макромолекул. В пользу второго предположения свидетельствует продемонстрированное в табл. 1 уменьшение ширины шлейфа крупных частиц в растворе SA₆₀ и небольшое, но значимое перераспределение интенсивности пиков в сторону малоразмерных фракций по сравнению с образцом SA₁₀ (кривые 2 и 1).

Более значительные изменения претерпевает пик крупных частиц в препарате SA₃₀₀ (кривая 3). Его положение смещается в область меньших значений на 200 нм, параметр мода снижается в 2.4 раза (табл. 1). Очевидно, что интенсификация режима перемешивания не может привести к разрыву полимерной цепи. Более вероятной причиной наблюдаемых изменений крупноразмерных фракций является разрыв немногочисленных межмолекулярных сшивок ионами двухвалентных металлов и возобновление внутримолекулярных взаимодействий между гулуронатными сегментами внутри уплотненного макромолекулярного клубка после завершения работы мешалки.

Турбулентное перемешивание гидрозоля SA₃₀₀ также изменяет и параметры основного пика распределения числа частиц. Положение мода смещается на 6.2 нм в область меньших значений. Уменьшается асимметричность пика, характеризующая отклонение формы клубка макромолекул от сферической. Конформационную неоднородность частиц предлагают [47] характеризовать величиной отклонения между положением мода и средним значением ширины пика, которую обозначим как Δr . Уменьшение Δr основного пика препарата SA₃₀₀ в сравнении с SA₁₀ в 1.4 раза свидетельствует о повышении упорядоченности и уплотнении альгинатного клубка под влиянием

вихревых потоков при турбулентном перемешивании жидкости.

Бифункциональные молекулы папаина, обладая возможностью взаимодействия с реакционными центрами двух близкорасположенных макромолекул SA, фиксируют надмолекулярную структуру бикомпонентных систем SA-P, задаваемую условиями перемешивания. Как показано ранее [22], при ламинарном низкоскоростном перемешивании глобулы папаина формируют поверхностный адсорбционный слой на частицах SA. С учетом мольного соотношения компонентов вытекает, что среднестатистическое количество закрепленных на поверхности макромолекулярного клубка глобул фермента равно шести. Диаметрально расположенная аминогруппа в каждой из глобул папаина ищет взаимодействия с другой молекулой альгината. Следовательно, наблюдаемое для гидрозоля SA-P₁₀ смещение пиков в область больших значений гидродинамического радиуса частиц (кривая 5) является результатом образования многозвенных ассоциатов, существование которых подтверждено методом сканирующей электронной микроскопии [22]. Высокая структурная неоднородность ассоциатов в гидрозоле SA-P₁₀ отражается в увеличении параметра Δr в 8.4 раза по сравнению с характеристикой асимметричности частиц в гидрозоле SA₁₀ (табл. 1).

Фиксация изменений конформационного состояния SA при переходном режиме перемешивания в присутствии папаина проявляется в нарастающем смещении пиков по шкале размера частиц для гидрозоля SA-P₆₀ (кривая 6). Увеличение значений мода для основного пика и шлейфа крупных частиц достигает соответственно 2.1 и 1.6 раза по сравнению с параметрами образца SA-P₁₀ (табл. 1). Это сопровождается сокращением ширины основного пика в 1.2 раза и ширины шлейфа в 1.9 раза. Фактор структурной неоднородности Δr снижается в 1.9 раза в основном пике и в 2.4 раза в шлейфе.

Полученные результаты подтверждают предположение, что интенсификация перемешива-

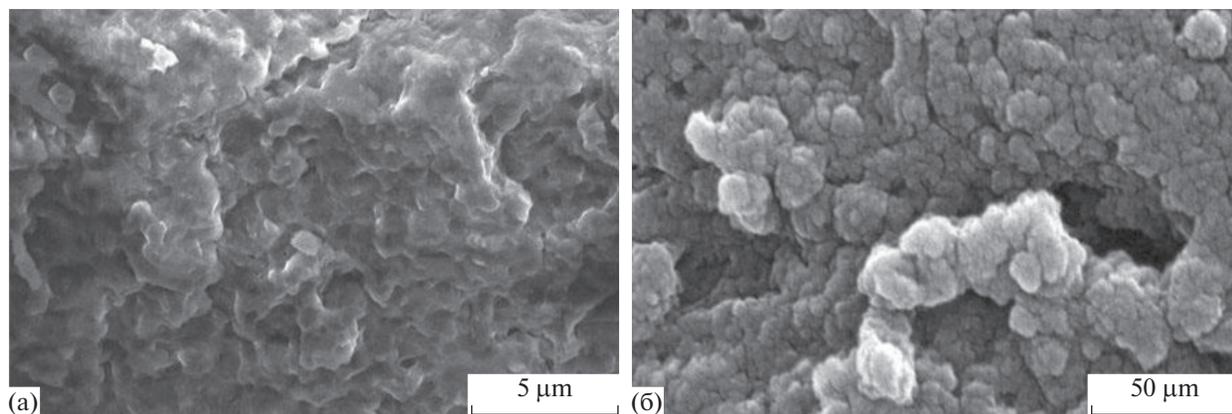


Рис. 2. СЭМ-изображения поперечного скола пленочных образцов композиций SA-P₁₀ при увеличении ×20000 (а) и SA-P₆₀ при увеличении ×2000 (б).

ния при сохранении ламинарности потока способствует разворачиванию статистического клубка макромолекулы SA. Создаются благоприятные условия для взаимодействия фермента с карбоксильными группами соседних макромолекул SA, параллелизованных в интенсивном потоке жидкости. При последующей релаксации состояния коллоидной системы в формировании конформации статистического клубка участвуют не отдельные макромолекулы, а их интраструктурированные ассоциаты, скрепленные посредством солевых связей с молекулами фермента. При этом глобулы биокатализатора оказываются вовлеченными во внутреннюю организацию клубка и, исполняя роль межцепных распорок, способствуют его разрыхлению.

При турбулентном перемешивании фермент вводится в гидрозоле, преобразованный в структуру образца SA₃₀₀. Логично, что внедрение его глобул в структуру уплотненных клубков SA становится еще менее вероятным. Поскольку энергии электростатических взаимодействий недостаточно для формирования в потоке устойчивого адсорбционного слоя молекул папаина на частицах SA, стабилизация структуры SA-P₃₀₀ происходит уже после завершения перемешивания, продолжительность которого определяет степень уплотнения макромолекул SA. При одинаковой длительности перемешивания (20 мин) значение мода основного пика у образца SA-P₃₀₀ на 79 нм меньше в сравнении с SA-P₁₀ (табл. 1), ширина пика сокращается в 1.6 раза. Можно предполагать, что в образце SA-P₃₀₀ глобулы папаина не распределяются по поверхности клубка равномерно, а локализуются на ограниченном участке между макромолекулами, способствуя тем самым дополнительному уплотнению ассоциатов. Фактор структурной неоднородности $\Delta\gamma$ дисперсной фазы в гидрозоле SA-P₃₀₀ понижается в 7.1 раза, и его значение составляет лишь 16% от величины мода, что свиде-

тельствует о высокой степени приближения формы частиц к сферической. Вполне вероятно, что турбулентный режим перемешивания способствует образованию межмолекулярных ассоциатов гроздевидной формы, а в низкоскоростном потоке ассоциаты формируются в линейные цепочки.

Оценка пористости пленочных образцов SA и бинарных систем SA-P

Сферические образования макромолекул SA сохраняются в структуре высушенных образцов биополимерных пленок. С помощью электронной микроскопии на поперечном сколе материалов, полученных из индивидуальных и бинарных коллоидных растворов, обнаруживаются однотипные системы спаянных зерен (рис. 2). При этом на изображении SA-P₆₀ (рис. 2б) сопоставимые размеры субъединиц получены при увеличении в 10 раз меньше, чем для образца SA₁₀ (рис. 2а). При проведении съемки образцов SA-P₆₀ с большей степенью увеличения четкое изображение зерен получить не удастся. По-видимому, это обусловлено неравномерной генерацией вторичных электронов при воздействии сфокусированного пучка электронов на поверхность гибридных интраструктурированных ассоциатов, обладающих повышенной рыхлостью.

Высушенные биополимерные материалы, включая пленку SA-P₃₀₀ с наиболее плотной компоновкой макромолекулярных зерен, не являются монолитными образованиями и обладают системой пор, параметры которых оценены методом газовой адсорбции. Экспериментальные кривые поглощения азота имеют типичную форму для адсорбционных материалов IV типа по классификации IUPAC, в которых внутренний объем сформирован преимущественно мезопоровыми полостями [48]. Результаты анализа адсорбционных кривых методом Баррета–Джойнера–Халенды (табл. 2) свиде-

Таблица 2. Внутренний свободный объем (V_{fr}) и площадь удельной поверхности (S_a) пленочных образцов альгината и бикомпонентных систем

Образец	$V_{fr} \times 10^3, \text{см}^3/\text{Г}$	$S_a, \text{м}^2/\text{Г}$
SA ₁₀	13.0 ± 0.2	4.17 ± 0.01
SA-P ₁₀	12.6 ± 0.2	4.09 ± 0.01
SA-P ₆₀	17.5 ± 0.5	4.87 ± 0.05
SA-P ₃₀₀	9.1 ± 0.5	2.49 ± 0.03

тельствуют, что введение фермента при низкоскоростном перемешивании практически не изменяет характеристики поровой структуры частиц. Переходный режим обеспечивает возрастание внутреннего свободного объема V_{fr} и площади удельной поверхности S_a в 1.4 и 1.2 раза, а турбулентное

перемешивание приводит к снижению показателей соответственно в 1.4 и 1.7 раза.

Пористость образцов SA₁₀, SA-P₁₀ и SA-P₃₀₀ на 90–95% обеспечивается пустотами с поперечным размером (диаметром, D) до 20–30 нм (рис. 3а, 3б). В образце SA-P₆₀ на долю указанного диапазона D приходится только 74% общего объема пор и 92% удельной поверхности.

Дифференциация вклада пор разного размера в величину показателей пористости (рис. 3в, 3г) проясняет детали изменения состояния SA в присутствии папаина. Пик субмикронных поровых пространств (4 нм) на диаграмме SA₁₀, по-видимому, сформирован пустотами немногочисленных ячеек “egg-box”, которые образованы микропримесями двухвалентных металлов в гулуронатных блоках полисахарида [49]. Амплитуда этого пика не меняется при интенсификации ламинарного режима перемешивания, но снижается при

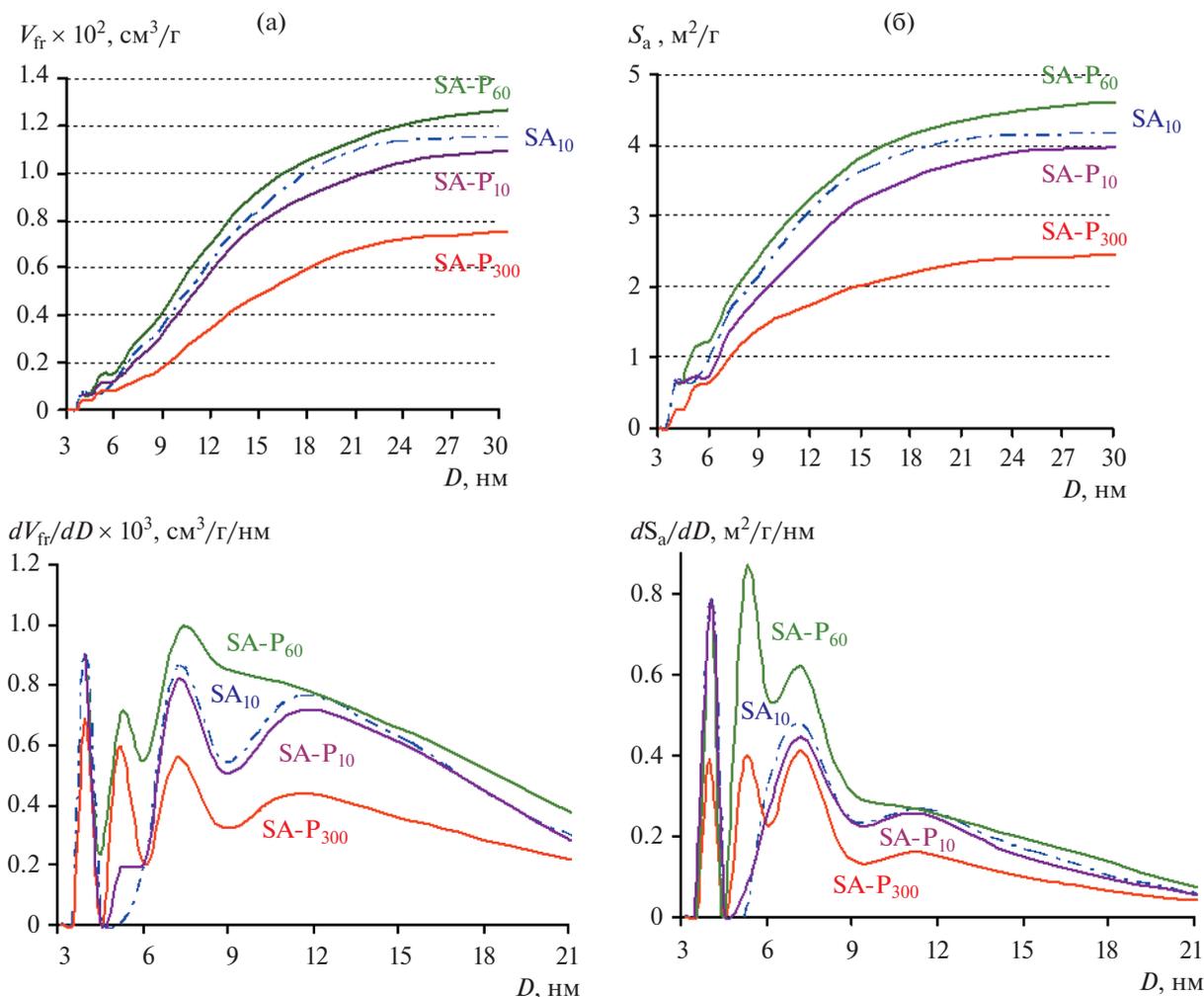


Рис. 3. Распределение по размеру пор внутреннего свободного объема (а) и удельной поверхности (б), и дифференциальный вид распределения внутреннего свободного объема (в) и удельной поверхности (г) в образцах биополимерных пленок.

использовании турбулентных условий синтеза гидрозоля SA-P₃₀₀, что согласуется с уменьшением размера крупных фракций гидрозоля SA₃₀₀ (см. кривая 3 на рис. 1).

Основной вклад в характеристики поровой системы пленки SA₁₀ вносят поры с диаметром 7 и 12 нм. Присутствие папаина в бикомпонентных образцах проявляется, прежде всего, в появлении нового интенсивного пика в области 5 нм на кривых изменения обоих показателей. Данный параметр согласуется с установленным размером глобулы фермента [22]. Правомерно полагать, что возникновение в бинарном препарате нового элемента поровой системы с регулярными геометрическими характеристиками обусловлено формированием прослойки между макромолекулами SA, которые сшиваются молекулами вводимого папаина. Наименьшую интенсивность новые пики имеют в образце SA-P₁₀. Увеличение их вклада в образце SA-P₃₀₀ может быть обусловлено вышеотмеченной неоднородностью распределения фермента по поверхности макромолекулярных клубков полисахарида и концентрированием их в зонах сшивки, что приводит к образованию интермолекулярных пространств (площадок) с более продолжительной конфигурацией и регулярной толщиной зазора.

В наибольшей степени новые пористые образования проявляются в образце SA-P₆₀, чему в условиях интенсивного ламинарного потока жидкости способствует возникновение регулярных сшивок между развернутыми и сближающимися макромолекулами SA. С учетом малого диаметра образующихся полостей закономерно, что при переходе от SA-P₁₀ к SA-P₆₀ прирост объемного показателя dV_{fv}/dD в 1.8 раза сопровождается более значимым нарастанием показателя удельной поверхности dS_a/dD в 2.8 раза.

Следует заметить, что в образцах SA-P₁₀ и SA-P₃₀₀ новые межмолекулярные образования оказывают неблагоприятное (уплотняющее) влияние на основные элементы мезопоровой структуры полисахарида. В противоположность этому интраструктурные взаимодействия компонентов в образце SA-P₆₀ способствуют разрыхлению прилегающих областей в результате увеличения плотности заряда карбоксильных группировок в объеме конформационного клубка нескольких объединенных макромолекул.

Анализ кинетических параметров внешне- и внутридиффузионного лимитирования абсорбции альбумина набухшими биополимерными пленками

Получение экспериментальных кривых сорбции альбумина пленочными материалами (рис. 4а) воспроизводит условия применения ранозаживляющих повязок, которые перед употреблением смачиваются водой. Набухшая пленка биополимерного

слоя представляет собой микрогетерогенную систему, в которой сорбированная влага структурирована не только внутри макромолекулярных зерен SA, но и между ними. В связи с высокой плотностью отрицательного заряда на поверхности клубка SA, пространства между структурными субъединицами представляют собой зону дальней гидратации полимера с упорядоченной ориентацией диполей воды, что и обуславливает эффект загущения жидкости. Общее число молекул воды в оболочке макромолекулы варьирует от 200 до 500 единиц в зависимости от степени полимеризации SA. Еще более уплотненная структура растворителя характерна для зоны ближней гидратации мономерных звеньев полимерной цепи.

В связи с этим процесс поглощения белковых компонентов экссудата в контакте с раневой жидкостью следует подразделять на внешнюю диффузию к поверхности частиц и внутреннюю диффузию в структуре набухшего зерна. Для проектирования эффективности действия разрабатываемых лечебных материалов ключевое значение имеет оценка параметров внешне- и внутридиффузионного лимитирования процессов сорбции.

При анализе литературы выявлены типичные ошибки применения модели Бойда для описания стадии внешней диффузии, когда невозможность линеаризации точек трактуется как отсутствие внешнедиффузионного лимитирования, либо результаты линеаризуют, но без учета нулевой временной точки [50, 51]. Оба варианта нужно признать ошибочными. Правильная интерпретация предполагает контроль длительности начального периода сорбции, когда экспериментальные данные в координатах модели Бойда лежат на векторе, исходящем из начала координат (см. рис. 4б). Длительность этого периода t_1 характеризует связывание сорбата на доступных реакционных центрах, расположенных на поверхности макромолекулярных зерен. На дальнейших участках экспериментальные значения (точки) достаточно быстро отклоняются от векторов, отражая тормозящее влияние внутренней диффузии.

Для пленок SA₁₀ лимитирующее влияние внешней диффузии проявляется только в первые 5–10 мин (табл. 3). В дальнейшем сорбционный процесс испытывает более существенное торможение в сравнении с динамикой диффузионного восполнения альбумина на поверхности зерен SA. Примечательно, что в этом случае уровень сорбционного связывания альбумина на стадии интенсивного массопереноса F_1 превышает 40%.

Возрастание длительности t_1 для бикомпонентных материалов связано с преумножением поверхностного заряда межмолекулярных образований, а также с увеличением размера частиц, что повышает толщину диффузной части двойного электрического слоя. Последнее обстоятельство оказывает,

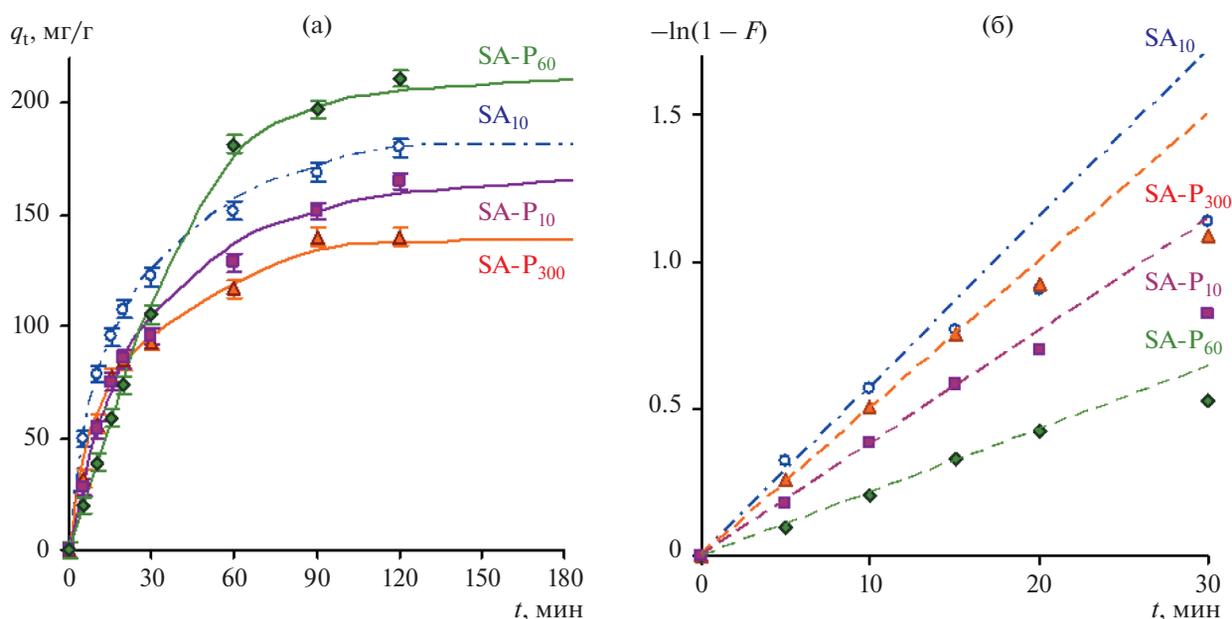


Рис. 4. Зависимости сорбционного поглощения альбумина биополимерными пленками (а) и их интерпретация в координатах диффузионной модели Бойда (б).

по-видимому, наиболее существенное влияние, поскольку усиление эффективности торможения при заполнении наружных сорбционных центров в ряду $SA-P_{300} \rightarrow SA-P_{10} \rightarrow SA-P_{60}$ совпадает с последовательностью увеличения геометрических параметров дисперсной фазы коллоидных растворов (см. табл. 1).

Результаты анализа сорбционных кривых с применением модели Морриса–Вебера (рис. 5а) демонстрируют, что экспериментальные данные (точки) могут быть вполне удовлетворительно аппроксимированы линейными зависимостями с приемлемым коэффициентом детерминации R^2 (см. пунктирную линию для образца $SA-P_{10}$). При этом справедливо будет признать, что в целом

межфазный массоперенос лимитирован стадией внутренней диффузии.

Вместе с тем мы считаем правомерным предложенное в ряде последних работ [52, 53] использование модели Морриса–Вебера для раздельного анализа участков кинетической кривой при описании сорбционных процессов со смешанным типом диффузионного лимитирования. При этом положение точки излома целесообразно определять с учетом длительности стадии внешнедиффузионного торможения, устанавливаемой при интерпретации результатов в рамках модели Бойда.

Как следует из приведенных в табл. 3 значений коэффициентов R^2 для образца $SA-P_{10}$, выделение двух линеаризуемых участков обеспечивает более

Таблица 3. Результаты описания сорбции альбумина биополимерными материалами с использованием диффузионных моделей

Образец	Модель внешней диффузии Бойда		Модель Морриса–Вебера				Модель гелевой диффузии		
	t_1 , мин	F_1 , %	константа скорости диффузии, $\text{мг г}^{-1} \text{мин}^{-0.5}$				кинетический коэффициент, $B \times 10^4, \text{с}^{-1}$	эффективный коэффициент диффузии, $D_e \times 10^{12}, \text{м}^2 \text{с}^{-1}$	R^2
			k_{D1}	$R^2(1)$	k_{D2}	$R^2(2)$			
SA_{10}	5–10	42.8–44.4	28.9	0.992	11.4	0.996	12.5	18.3	0.993
$SA-P_{10}$	10–15	40.4–42.0	27.7	0.997	11.3	0.993	12.1	17.7	0.996
$SA-P_{60}$	15–20	34.0–35.8	26.4	0.998	22.2	0.998	19.2	5554.3	0.991
$SA-P_{300}$	10–13	49.0–50.8	28.4	0.994	9.4	0.997	10.9	11.9	0.998

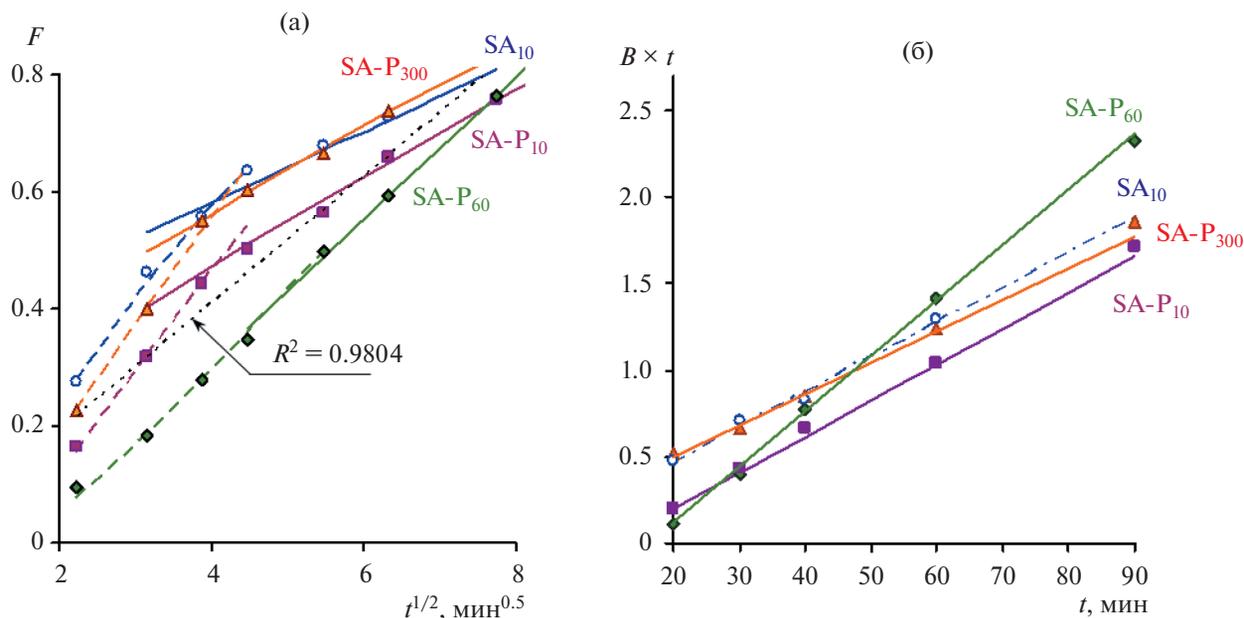


Рис. 5. Анализ абсорбции альбумина биополимерными пленками в координатах диффузионной модели Мориса–Вебера (а) и модели гелевой диффузии (б).

высокую степень аппроксимации экспериментальных данных и позволяет провести количественную оценку последовательных стадий межфазного массопереноса по соответствующим значениям констант скорости диффузии k_{D1} и k_{D2} .

Замедление внешней диффузии в присутствии папаина охарактеризуем по разности значений константы k_{D1} для базового образца SA₁₀ и бинарных материалов, используя обозначение Δk_{D1} . Показатель Δk_{D1} имеет минимальное значение для образца SA-P₃₀₀. Его величина нарастает в 2.4 раза при переходе к образцу SA-P₁₀, а при переходе к SA-P₆₀ – в 5 раз. Однако наименьшее торможение внешней диффузии в случае SA-P₃₀₀ не добавляет образцу привлекательности в связи с максимальным замедлением стадии внутренней диффузии. Малоинтенсивный ламинарный режим синтеза бинарной композиции практически не ухудшает показатель k_{D2} относительно SA₁₀. А наибольший уровень k_{D2} и наилучшее соотношение констант скорости диффузии на последовательных стадиях массопереноса k_{D1}/k_{D2} обеспечивает синтез бинарного композита в условиях переходного гидродинамического режима. В сравнении с образцом SA₁₀ отношение k_{D1}/k_{D2} понижается с 2.5 до 1.2 раза, отражая более равномерные условия диффузии альбумина в увлажненной пленке SA-P₆₀.

Анализ экспериментальных данных с применением аналитических решений модели гелевой диффузии проведен для диапазона t , который характеризует стадию внутридиффузионного лимитирования в вышеприведенном описании про-

цесса с помощью модели Мориса–Вебера. При определении эффективного коэффициента внутренней диффузии D_e использовали значения гидродинамического радиуса частиц по величине мода основного пика в индивидуальном гидрозоле SA₁₀ и параметрам макромолекулярных клубков, участвующих в формировании ассоциатов в бинарных коллоидных растворах (см. табл. 1).

Снижение для образца SA-P₃₀₀ значений параметров B и D_e соответственно в 1.15 и 1.54 раза по сравнению с контрольным аналогом SA₁₀ (табл. 3) связано с уплотнением внутренней структуры субъединиц при объединении макромолекул SA в ассоциаты. Маловероятно, что это может изменить структуру адсорбционного слоя молекул воды, участвующих в гидратации мономерных звеньев полисахарида. По-видимому, замедление подхода к карбоксильным группам обусловлено задержкой молекул альбумина в уплотненной зоне противоионов двойного электрического слоя.

В противоположность этому условия синтеза бинарной композиции SA-P₆₀ обеспечивают увеличение доступности внутреннего объема коллоидных частиц. В дополнение к показанному на СЭМ-изображениях (см. рис. 2б) повышению проницаемости гибридных зерен для пучка электронов фиксируем повышение величины эффективного коэффициента диффузии альбумина в 300 раз. Полученные результаты позволяют предполагать, что в отличие от исходного альгината натрия, в котором набухшее зерно имеет структурированное состояние геля, в объеме интраструк-

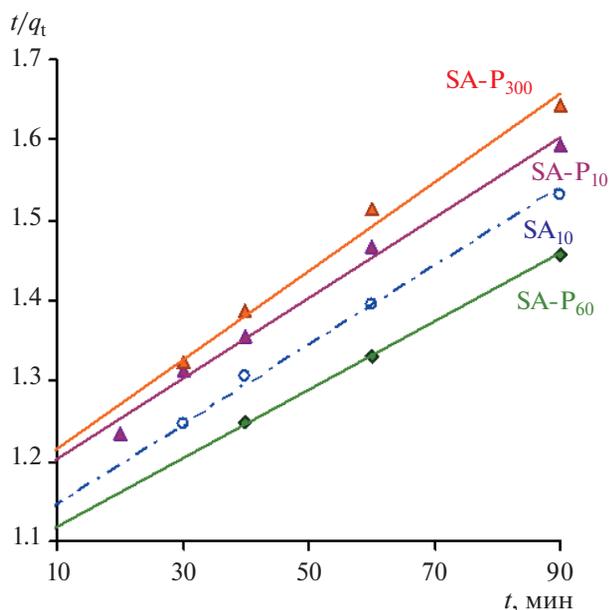


Рис. 6. Описание сорбции альбумина образцами биополимерных пленок при 35°C в координатах кинетической модели Хо и Маккея.

турированных ассоциатов имеется фаза несвязанного растворителя, обеспечивающего столь резкое ускорение внутреннего массопереноса.

Анализ кинетических параметров хемосорбционного взаимодействия альбумина с биополимерными пленками

Для оценки влияния структурной организации альгинатно-папаиновых ассоциатов на скорость абсорбционного взаимодействия с модельным сорбатом проведено сопоставление адекватности описания экспериментальных сорбционных кривых (рис. 4а) в рамках двух кинетических моделей: псевдо-первого порядка Лагергрена и псевдо-второго порядка Хо и Маккея. Применимость моделей принято иллюстрировать графически в координатах $\ln(q_e - q_t)$ от t для модели Лагергрена и в координатах t/q_t от t для модели Хо и Маккея

Таблица 4. Кинетические параметры сорбции альбумина биополимерными пленками по модели псевдо-второго порядка

Образец пленки	$k_2 \times 10^3$, Г МГ ⁻¹ МИН ⁻¹	q_e^* , МГ/Г	R^2
SA ₁₀	0.198	196.5	0.998
SA-P ₁₀	0.190	196.0	0.987
SA-P ₆₀	0.312	232.6	0.997
SA-P ₃₀₀	0.162	188.7	0.990

[54, 55]. Упуская демонстрацию менее приемлемого варианта анализа с помощью модели Лагергрена, отмечаем, что для исследуемых систем линейная графическая интерпретация кинетического участка сорбционных зависимостей при рН 6.0 получена в координатах модели псевдо-второго порядка (рис. 6). Степень аппроксимации экспериментальных данных значительно превышает необходимый минимум коэффициента детерминации $R^2 > 0.9$ (табл. 4).

Полученные значения константы скорости хемосорбционного взаимодействия k_2 дают завершающую информацию для обоснования режима приготовления альгинатно-папаиновых гидрозелей. Низкоскоростной режим получения бикомпонентной сорбирующей матрицы практически не изменяет уровень предельной поглотительной способности (снижение q_e^* менее 0.3%) и незначительно (1.04 раза) замедляет абсорбционное связывание белкового маркера. Турбулентный режим синтеза бикомпонентного материала снижает предельную сорбционную емкость по альбумину на 4.1% и замедляет хемосорбционное связывание в 1.2 раза.

Результаты, полученные для композиции SA-P₆₀, демонстрируют одновременное повышение и скоростного параметра в 1.6 раза, и уровня предельной сорбционной емкости q_e^* в 1.2 раза по сравнению с базовым образцом SA₁₀. Это свидетельствует о возрастающей доступности функциональных групп в объеме гибридных биополимерных зерен, что создает благоприятные условия и для конкурентного взаимодействия белкового сорбата с молекулами фермента внутри набухших интраструктурированных ассоциатов полисахарида.

Исходя из уравнения кинетической модели псевдо-второго порядка, может быть определено расчетное количество эффективно связываемых белковых веществ раневого экссудата q_{t_k} в течение заданной длительности контаминации t_k :

$$q_{t_k} = t_k / \left(\frac{1}{k_2 q_e^*} + \frac{t_k}{q_e^*} \right).$$

Таким образом, в результате проведенных исследований получены значения предельной сорбционной емкости q_e^* и константы скорости хемосорбции k_2 , которые позволяют рассчитать необходимое содержание биополимерной матрицы на ранозаживляющей повязке или оптимальную длительность ее наложения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам анализа размера частиц в гидрозоле альгината натрия и в его бинарных раство-

рах с папаином, СЭМ-изображений биополимерных пленок и параметров их пористости подтверждены изменения характера межмолекулярных взаимодействий при интенсификации режима перемешивания на стадии введения фермента в раствор полисахарида. Низкоскоростной ламинарный режим способствует образованию цепочечных ассоциатов за счет скрепления макромолекулярных клубков альгината бифункциональными молекулами папаина. Вихревые потоки при турбулентном перемешивании формируют гроздевидные ассоциаты с уплотненной конформацией статистических клубков полисахарида. Перемешивание в интенсивном ламинарном (переходном) режиме создает условия для образования интраструктурированных ассоциатов с увеличенным в 2 и 2.8 раза размером частиц и более рыхлой структурой, что выражается в повышении внутреннего свободного объема биополимерной пленки в 1.4 и 1.9 раза в сравнении с продуктами синтеза при низкоскоростном ламинарном и турбулентном режимах перемешивания.

Получено экспериментальное подтверждение влияния структурной организации коллоидных систем на кинетику сорбционного поглощения альбумина биополимерными пленками. Гибридный композит, синтезированный в переходном гидродинамическом режиме, характеризуется максимальной длительностью стадии внешнедиффузионного лимитирования, наиболее близким соотношением констант скорости на последовательных стадиях внешне- и внутридиффузионного массопереноса благодаря 300-кратному увеличению эффективного коэффициента диффузии в объеме зерен интраструктурированного ассоциата. Хемосорбционное связывание альбумина подчиняется кинетической модели псевдо-второго порядка. Переходный режим синтеза бинарной композиции обеспечивает увеличение скорости взаимодействий в 1.6 раза и предельной сорбционной емкости в 1.2 раза по сравнению с базовым образцом альгинатной пленки. Предложено соотношение для определения дозировки биополимерной матрицы на ранозаживляющей повязке с учетом расчетного связывания белковых веществ раневого экссудата и требуемой продолжительности контаминации.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использована приборная база ЦКП «Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований».

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственного задания Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (проект № 122040500050-5) для реализации по про-

грамме «РАЗВИТИЕ» Фонда содействия инновациям (№ 596ГРНТИС5/63447 от 26.11.2020).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang H., Cheng J., Ao Q. Preparation of alginate-based biomaterials and their applications in biomedicine // *Marine Drugs*. 2021. V. 19. № 5. P. 264. <https://doi.org/10.3390/md19050264>
2. Abourehab M.A., Rajendran R.R., Singh A., Pramanik S., Shrivastav P., Ansari M.J., Manne R., Amaral L.S., Deepak A. Alginate as a promising biopolymer in drug delivery and wound healing: A review of the state-of-the-art // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 16. P. 9035. <https://doi.org/10.3390/ijms23169035>
3. Liu Z., Chen X., Huang Z., Wang H., Cao S., Liu C., Yan H., Lin Q. One-pot synthesis of amphiphilic biopolymers from oxidized alginate and self-assembly as a carrier for sustained release of hydrophobic drugs // *Polymers*. 2022. V. 14. № 4. P. 694. <https://doi.org/10.3390/polym14040694>
4. Ilgin P., Ozay H., Ozay O. Synthesis and characterization of pH responsive alginate based-hydrogels as oral drug delivery carrier // *J. Polym. Res.* 2020. V. 27. P. 251. <https://doi.org/10.1007/s10965-020-02231-0>
5. Roquero D.M., Smutok O., Othman A., Melman A., Katz E. “Smart” delivery of monoclonal antibodies from a magnetic responsive microgel nanocomposite // *ACS Appl. Bio Mater.* 2021. V. 4. P. 8487–8497. <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00994>
6. Roquero D.M., Katz E. “Smart” alginate hydrogels in biosensing, bioactuation and biocomputing: State-of-the-art and perspectives // *Sensors and Actuators Reports*. 2022. V. 4. P. 100095. <https://doi.org/10.1016/j.sn.2022.100095>
7. Zhao Q., Li C., Shum H.C., Du X. Shape-adaptable bio-devices for wearable and implantable applications // *Lab Chip*. 2020. V. 20. P. 4321–4341. <https://doi.org/10.1039/d0lc00569j>
8. Biswas A., Bornhoeft L.R., Banerjee S., You Y.H., McShane J. Composite hydrogels containing bioactive microreactors for optical enzymatic lactate sensing // *ACS Sens.* 2017. V. 2. P. 1584–1588. <https://doi.org/10.1021/acssensors.7b00648>
9. Roquero D.M., McCorduck B., Bollella P., Smutok O., Melman A., Katz E. Biomolecule release from alginate composite hydrogels triggered by logically processed signals // *ChemPhysChem*. 2021. V. 22. № 19. P. 1967–1977. <https://doi.org/10.1002/cphc.202100458>
10. Poncelet D. Production of alginate beads by emulsification/internal gelation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001. V. 944. P. 74–82. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03824.x>
11. Orue I.G., Vizcaino E.S., Sanchez P., Gutierrez F.B., Anda J.J.A., Hernandez R.M., Igartua M. Bioactive and degradable hydrogel based on human platelet-rich plasma fibrin matrix combined with oxidized alginate in a

- diabetic mice wound healing model // Mater. Sci. Eng. C. 2022. V. 135. № 1. P. 112695.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2022.112695>
12. *Sivan S.S., Bonstein I., Marmor Y.N., Amit M.* Encapsulation of human-bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in small alginate beads using one-step emulsification by internal gelation: *In vitro*, and *in vivo* evaluation in degenerate intervertebral disc model // *Pharmaceutics*. 2022. V. 4. № 6. P. 1179.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061179>
 13. *Abouzeid R.E., Khiari R., Salama A., Diab M., Beneventi D., Dufresne A.* *In situ* mineralization of nano-hydroxyapatite on bifunctional cellulose nanofiber/polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogel using 3D printing // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 160. P. 538–547.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.181>
 14. *Sardelli L., Tunesi M., Briatico-Vangosa F., Petrini P.* 3D-Reactive printing of engineered alginate inks // *Soft Matter*. 2021. V. 17. № 8. P. 8105–8117.
<https://doi.org/10.1039/D1SM00604E>
 15. *Siwal S.S., Mishra K., Saini A.K., Alsanie W., Kovalcik A., Thakur K.* Additive manufacturing of bio-based hydrogel composites: Recent advances // *J. Polym. Environ.* 2022. V. 30. P. 4501–4516.
<https://doi.org/10.1007/s10924-022-02516-z>
 16. *Varaprasad K., Jayaramudu T., Kanikireddy V., Toro C., Sadiku E.R.* Alginate-based composite materials for wound dressing application: A mini review // *Carbohydr. Polym.* 2020. V. 236. P. 116025.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116025>
 17. *Pereira R., Carvalho A., Vaz D.C., Gil M.H., Mendes A., Bártoło P.* Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications // *Int. J. Biol. Macromol.* 2013. V. 52. P. 221–230.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.09.031>
 18. *Soleimanpour M., Mirhaji S.S., Jafari S., Derakhshankhah H., Mamashli F., Nedaei H., Karimi M.R., Motasadzadeh H., Fatahi Y., Ghasemi A., Nezamtaheri M., Mohadese K., Teimouri M., Goliaei B., Delattre C., Saboury A.A.* Designing a new alginate-fibrinogen biomaterial composite hydrogel for wound healing // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. P. 7213.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-11282-w>
 19. *Su Y., Yrastorza J., Matis M., Cusick J., Zhao S., Wang G., Xie J.* Biofilms: Formation, research models, potential targets, and methods for prevention and treatment // *Adv. Sci.* 2022. V. 9. № 29. P. 2203291.
<https://doi.org/10.1002/advs.202203291>
 20. *Balakireva A.V., Kuznetsova N.V., Petushkova A.I., Savvateeva L.V., Zamyatin A.A.* Trends and prospects of plant proteases in therapeutics // *Curr. Med. Chem.* 2019. V. 26. № 3. P. 465–486.
<https://doi.org/10.2174/0929867325666171123204403>
 21. *Фидоровская Ю.С., Медушева Е.О., Коровина М.А., Кричевский Г.Е., Олтаржевская Н.Д.* Особенности технологии получения раневых покрытий с протеолитическим и антимикробным действием // *Известия вузов. Технология текстильной промышленности*. 2021. Т. 395. № 5. С. 137–143.
https://doi.org/10.47367/0021-3497_2021_5_137
 22. *Кокшаров С.А., Алеева С.В., Лепилова О.В., Кричевский Г.Е., Фидоровская Ю.С.* Свойства гидроколлоидов альгината натрия при сорбционном связывании папаина // *Коллоид. журн.* 2021. Т. 83. № 6. С. 660–675.
<https://doi.org/10.31857/S0023291221060070>
 23. *Бирштейн Т.М.* Конформации макромолекул и внутримолекулярные конформационные переходы // *Высокомолекулярное соединение. Сер. А*. 2019. Т. 61. № 6. С. 542–552.
 24. *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. Dispers. Sci. Technol.* 2020. V. 41. № 5. P. 182617031.
<https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1611437>
 25. *Feng L., Cao Y., Xu D., You S., Han F.* The ultrasound technology for modifying enzyme activity // *Ultrason. Sonochem.* 2016. V. 32. P. 145–150.
<https://doi.org/10.17268/sci.agropecu.2016.02.07>
 26. *Boyd G.E., Adamson A.W., Myers L.S.* The exchange adsorption of ions from aqueous solutions by organic zeolites. II. Kinetics // *J. Am. Chem. Soc.* 1947. V. 69. № 11. P. 2836–2848.
<https://doi.org/10.1021/ja01203a066>
 27. *Крижановская О.О., Синяева Л.А., Карпов С.И., Селеменов В.Ф., Бородина Е.В., Рёсснер Ф.* Кинетические модели при описании сорбции жирорастворимых физиологически активных веществ высокоупорядоченными неорганическими кремнийсодержащими материалами // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2014. Т. 14. № 5. С. 784–794.
 28. *Weber J.W.J., Morris J.C.* Kinetics of adsorption on carbon from solution // *J. Sanitary Eng. Division*. 1963. V. 89. № 2. P. 31–60.
 29. *Lagergren S.* About the theory of so-called adsorption of soluble substances // *Kung Sven Vetén Hand.* 1898. V. 24. № 4. P. 1–39.
 30. *Ho Y.S., Ng J.C.Y., McKay G.* Kinetics of pollutant sorption by biosorbents: Review // *Sep. Purif. Methods*. 2000. V. 29. № 2. P. 189–232.
<https://doi.org/10.1081/SPM-100100009>
 31. *Javadian H.* Application of kinetic, isotherm and thermodynamic models for the adsorption of Co(II) ions on polyaniline/polypyrrole copolymer nanofibers from aqueous solution // *J. Ind. Eng. Chem.* 2014. V. 20. № 6. P. 4233–4241.
<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2014.01.026>
 32. *Turner B., Henley B.J., Sleep S., Sloan, S.W.* Kinetic model selection and the Hill model in geochemistry // *Int. J. Environ. Sci. Technol.* 2015. V. 12. № 8. P. 2545–2558.
<https://doi.org/10.1007/s13762-014-0662-4>
 33. *Hubbe M., Azizian S., Douven S.* Implications of apparent pseudo-second-order adsorption kinetics onto cellulosic materials: A review // *Bioresources*. 2019. V. 14. № 3. P. 7582–7686.
<https://doi.org/10.15376/biores.14.3.7582-7626>
 34. *Kornilova N., Koksharov S., Aleeva S., Lepilova O., Bikbulatova A., Nikiforova E.* Enterosorbents based on rhubarb biomass with a hybrid polymer-inorganic coating for the immobilization of azaheterocyclic mycotoxins // *Coatings*. 2023. V. 13. № 4. P. 684.
<https://doi.org/10.3390/coatings13040684>
 35. *Кокшаров С.А., Алеева С.В., Лепилова О.В.* Влияние строения пектиновых веществ льняных кормовых

- добавок на абсорбционное связывание азаетероциклических микотоксинов // Рос. хим. журн. 2021. Т. 65. № 1. С. 12–35.
<https://doi.org/10.6060/rcj.2021651.2>
36. *Кокшаров С.А., Алеева С.В., Лепилова О.В.* Кинетика сорбции теофиллина в гидрогелях пектинов с различающимися структурными свойствами // Журн. физ. химии. 2022. Т. 96. № 4. С. 562–569.
<https://doi.org/10.31857/S0044453722040161>
37. *Yan Y.D., Clarke J.H.R.* In-situ determination of particle size distributions in colloids // Adv. Colloid Interface Sci. 1989. V. 29. P. 277–318.
[https://doi.org/10.1016/0001-8686\(89\)80011-9](https://doi.org/10.1016/0001-8686(89)80011-9)
38. *Кокшаров С.А.* О применении метода динамического светового рассеяния для оценки размера наночастиц в бикомпонентном гидрозолье // Известия вузов. Химия и химическая технология. 2015. Т. 58. № 1. С. 33–36.
39. *Chatterjee A., Schiewer S.* Multi-resistance kinetic models for biosorption of Cd by raw and immobilized citrus peels in batch and packed-bed columns // Chem. Eng. J. 2014. V. 224. P. 105–116.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.12.017>
40. *Kim T., An B.* Effect of hydrogen ion presence in adsorbent and solution to enhance phosphate adsorption // Appl. Sci. 2021. V. 11. P. 2777.
<https://doi.org/10.3390/app11062777>
41. *Сазонова В.Ф., Перлова О.В., Перлова Н.А., Поликарпов А.П.* Сорбция соединений урана(VI) на поверхности волокнистого анионита из водных растворов // Коллоид. журн. 2017. Т. 79. № 2. С. 219–226.
<https://doi.org/10.7868/S0023291217020136>
42. *Маслова М.В., Иваненко В.И., Герасимова Л.Г.* Влияние температуры на кинетику сорбции катионов стронция сорбентом на основе фосфата титана // Журн. физ. хим. 2019. Т. 93. № 7. С. 1002–1008.
<https://doi.org/10.1134/S0044453719060219>
43. *Полянский Н.Г., Горбунов Г.В., Полянская Н.Л.* Методы исследования ионитов. М.: Химия, 1976.
44. *Viegas R.M.C., Campinas M., Costa H., Rosa, M.J.* How do the HSDM and Boyd's model compare for estimating intraparticle diffusion coefficients in adsorption processes // Adsorption. 2014. V. 20. № 5–6. P. 737–746.
<https://doi.org/10.1007/s10450-014-9617-9>
45. *Moussout H., Ahlafi H., Aazza M., Maghat H.* Critical of linear and nonlinear equations of pseudo-first order and pseudo-second order kinetic models // Karbala Int. J. Modern Sci. 2018. V. 4. P. 244–254.
<https://doi.org/10.1016/j.kijoms.2018.04.001>
46. *Алеева С.В., Лепилова О.В., Кокшаров С.А.* Закономерности сорбции паров крезола на высокопористых материалах из биомодифицированной льняной костры // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2022. Т. 58. № 1. С. 16–25.
<https://doi.org/10.31857/S0044185622010028>
47. *Kaszuba M., McKnight D., Connah M.T., McNeil-Watson F.K., Nobbmann U.* Measuring sub nanometre sizes using dynamic light scattering // J. Nanopart. Res. 2008. V. 10. P. 823–829.
<https://doi.org/10.1007/s11051-007-9317-4>
48. *Грег С., Синг К.* Адсорбция, удельная поверхность, пористость / Пер. с англ. под ред. К.В. Чмутова. М.: Мир, 1970.
49. *Morris E.R., Powell D.A., Gidley M.J., Rees D.A.* Conformations and interactions of pectins: I. Polymorphism between gel and solid states of calcium polygalacturonate // J. Mol. Biol. 1982. V. 155. № 4. P. 507–516.
[https://doi.org/10.1016/0022-2836\(82\)90484-3](https://doi.org/10.1016/0022-2836(82)90484-3)
50. *Maslova M., Ivanenko V., Evstropova P., Mudruk N., Gerasimova L.* Investigation on purification of saturated LiNO₃ solution using titanium phosphate ion exchanger: Kinetics study // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. P. 13416.
<https://doi.org/10.3390/ijms232113416>
51. *Ermolenko A., Shevelev A., Vikulova M., Blagova T., Altukhov S., Gorokhovskiy A., Godymchuk A., Burmistrov I., Offor P.O.* Wastewater treatment from lead and strontium by potassium polytitanates: Kinetic analysis and adsorption mechanism // Processes. V. 8. № 2. P. 217.
<https://doi.org/10.3390/pr8020217>
52. *Ma Y., Zhang B., Ma H., Yu M., Li L., Li J.* Polyethyleneimine nanofibrous adsorbent for highly effective removal of anionic dyes from aqueous solution // Sci. China Mater. 2016. V. 59. № 1. P. 38–50.
<https://doi.org/10.1007/s40843-016-0117-y>
53. *Campos N.F., Barbosa C.M., Rodriguez-Diaz J.M., Duarte M.M.* Removal of naphthenic acids using activated charcoal: Kinetic and equilibrium studies // Adsorp. Sci. Technol. 2018. V. 36. № 7–8. P. 1405–1421.
<https://doi.org/10.1177/0263617418773844>
54. *Петрова Ю.С., Пестов А.В., Алифханова Л.М.К., Неудачина Л.К.* Динамика сорбции меди(II) и серебра(I) материалами на основе N-2-сульфоэтилхитозана с различной степенью сшивки // Журн. физ. химии. 2017. Т. 91. № 4. С. 720–724.
<https://doi.org/10.7868/S0044453717040239>
55. *Koksharov S.A., Aleeva S.V., Lepilova O.V.* Description of adsorption interactions of lead ions with functional groups of pectin-containing substances // J. Molecular Liquids. 2019. V. 283. P. 606.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.03.109>