КОЛЛОИДНЫЙ ЖУРНАЛ, 2025, том 87, № 3, с. 202–222

УДК 544.777

ИЗУЧЕНИЕ КРИОСТРУКТУРИРОВАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ СИСТЕМ. 69. ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ И ТЕПЛОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРИОГЕЛЕЙ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА, СФОРМИРОВАННЫХ В ПРИСУТСТВИИ НЕПРОТОНИРОВАННОЙ И СОЛЕВОЙ ФОРМ ОСНÓВНЫХ α-АМИНОКИСЛОТ

© 2025 г. О. Ю. Колосова[1, *], Е. О. Абрамова[1], В. П. Чернышев[2], В. И. Лозинский[1]

[1] Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, 119334 Россия

[2] АО «Щелково Агрохим», г. Щелково Московской обл., 141101 Россия

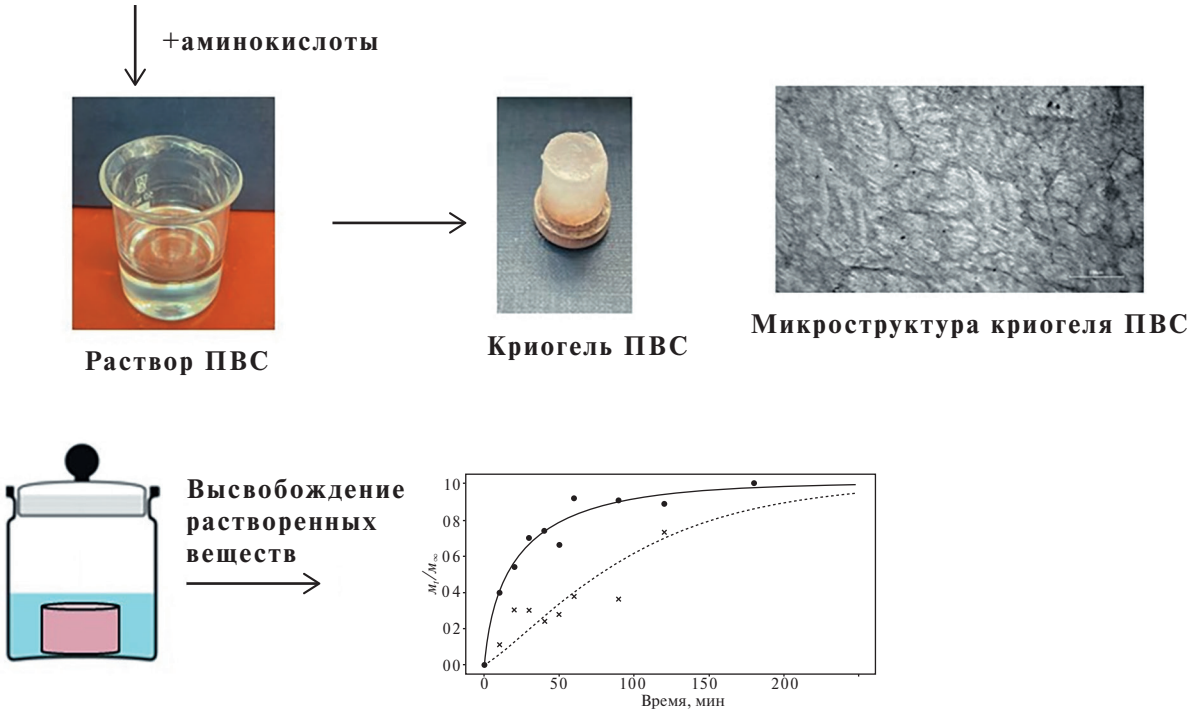
**e-mail: kolosova@ineos.ac.ru*

Поступила в редакцию 07.02.2025 г.
После доработки 04.03.2025 г.
Принята к публикации 05.03.2025 г.

Путем замораживания при –20°C в течение 12 ч и затем размораживание нагреванием со скоростью 0.03°C/мин водных растворов поливинилового спирта (ПВС) без и с 0.1–0.5 моль/л добавками оснóвных α-аминокислот (аргинин, гистидин, лизин, орнитин) в непротонированной или солевой формах получены макропористые физические (нековалентные) криогели и исследовано влияние таких добавок на физико-химические свойства сформированных таким образом гелевых материалов. Показано, что в отношении криотропного гелеобразования ПВС добавки аргинина, его гидрохлорида и гистидина из-за противодействия водородному связыванию проявляют хаотропную активность, приводя к снижению упругости и теплостойкости получаемых криогелей, тогда как добавки лизина, орнитина и их гидрохлоридов, а также солянокислой соли гистидина, благодаря промотированию водородного связывания действуют как космотропные агенты, вызывая возрастание компрессионного модуля упругости и повышение температуры плавления образцов. Изучение кинетики высвобождения использованных в работе аминокислотных добавок показало, что релиз гидрохлоридов из гелевого носителя во внешнее водное окружение происходил несколько медленнее, чем непротонированных форм, но во всех случаях без существенных диффузионных затруднений. Учитывая, что такие аминокислоты используются в косметологии, полученные в данном исследовании результаты позволяют полагать, что нагруженные аминокислотными добавками криогели ПВС могут представлять практический интерес при разработке носителей косметических средств типа питательных масок, покрытий на проблемные участки кожи, «патчей» и др.

Ключевые слова: криогели поливинилового спирта, оснóвные α-аминокислоты, криотропное гелеобразование, хаотропы, космотропы

DOI: 10.31857/S0023291225030037, **EDN:** TAYMUP



ВВЕДЕНИЕ

Макропористые криогели поливинилового спирта (КГПВС) кристаллизационного типа, которые образуются в результате криогенной обработки (замораживание – выдерживание в замороженном состоянии – оттаивание) концентрированных растворов данного полимера [1–3], представляют существенный и научный [2, 4–6], и прикладной интерес [2, 6–9], особенно для таких областей деятельности человека, как медицина [1–3, 10–17], биотехнология [2, 7, 18–24], экология [25, 26], строительная инженерия [27, 28], а в последние годы – технология реставрации произведений культурного наследия [29, 30].

Комплекс физико-химических свойств и микроструктура КГПВС определяются многими факторами, а именно характеристиками самого гелеобразующего полимера (его молекулярной массой, содержанием остаточных О-ацильных групп, тактичностью цепей), концентрацией ПВС в исходном растворе и в существенной степени температурно-временными режимами однократного или многократного замораживания-оттаивания при криогенном структурировании соответствующих растворов ПВС [1–6, 17, 31–35]. Кроме того, на характеристики КГПВС влияние оказывают наличие и природа различных добавок (как растворимых, так и нерастворимых наполнителей), когда таковые вводятся в массу образцов криогелей [2, 6, 7, 36–39]. При этом дисперсные наполнители, как правило, остаются в составе соответствующих композитных КГПВС в течение достаточно длительного времени, если не происходит их деградация при эксплуатации таких материалов, тогда как растворимые добавки с той или иной динамикой высвобождаются во внешнюю жидкую (обычно водную) среду. Криогели ПВС являются макропористыми, поэтому диффундировать в них и из них способны как растворы низкомолекулярных веществ, так и полимеров и даже коллоидных дисперсий [2, 13, 16, 40–45]. Это свойство КГПВС в сочетании с биосовместимостью делает эти материалы привлекательными также для возможного применения в качестве носителей косметических средств, поскольку некоторые полимерные гидрогели уже используются как носители для косметических препаратов (питательные маски, покрытия на проблемные участки кожи, так называемые «патчи» и др. [46, 47]).

В данном контексте могут представлять интерес криогели ПВС, выполняющие функцию носителей таких косметических ингредиентов, как определенные белковые α-аминокислоты [48], входящие в состав средств, применяемых для увлажнения и питания кожи благодаря широкому спектру действия этих веществ на кожу человека [49]. При этом часто используемыми α-аминокислотами в косметических композициях являются следующие основные кислоты и их соли [50, 51]:

— аргинин (Arg) и гидрохлорид аргинина (Arg • HCl), положительно влияющие на скорость клеточной регенерации;

— гистидин (His) и гидрохлорид гистидина (His • HCl), которые проявляют антиоксидантную активность;

— лизин (Lys) и гидрохлорид лизина (Lys • HCl), поскольку эта аминокислота важна для биосинтеза коллагена;

— орнитин (Orn) и гидрохлорид орнитина (Orn • HCl), вовлекаемые в регуляцию жирового обмена кожи.

В этой связи, целью настоящей работы было получение криогелей поливинилового спирта с добавками вышеуказанных α-аминокислот как в осно́вной, так и солевой формах, чтобы оценить не только влияние конкретной аминокислоты в непротонированной и протонированной формах, а также ее концентрации на физико-химические свойства КГПВС, но и на динамику высвобождения соответствующей аминокислоты из гелевой матрицы. Мы полагаем, что полученные в итоге результаты могут послужить базисом для определения возможности использования осно́вной/солевой формы этих аминокислот в косметических гидрогелевых патчах, в которых носителем водорастворимого действующего начала будет биосовместимый и нетоксичный криогель ПВС.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе без дополнительной очистки были использованы поливиниловый спирт с молекулярной массой 86 кДа и степенью дезацетилирования 99–100% (AcrosOrganics, США), α-аминокислоты: аргинин, гидрохлорид аргинина, гистидин, гидрохлорид гистидина, лизин, гидрохлорид лизина, орнитин, гидрохлорид орнитина (все – Reanal, Венгрия), нингидрин (VEB Laborchemie Apolda, бывш. ГДР), этанол ректификат (Ферейн, РФ). Для приготовления водных растворов использовали деионизованную воду.

Исходный раствор с концентрацией ПВС 100 г/л получали диспергированием сухого полимера в воде, оставляли набухать при комнатной температуре 18 ч и далее растворяли полимер в течение 2 ч при перемешивании на кипящей водяной бане. Раствор взвешивали до и после нагревания, потери испарившейся воды компенсировали. Осно́вные α-аминокислоты или их солянокислые соли растворяли при комнатной температуре в растворе ПВС так, чтобы концентрация соответствующей низкомолекулярной добавки находилась в интервале от 0.1 до 0.5 моль/л.

Получение криогелей ПВС осуществляли согласно ранее описанной методике [33–35, 52–54]. В частности, для измерения физико-механических характеристик образцов КГПВС их формировали в разъемных цилиндрических дюралюминиевых контейнерах с внутренним диаметром 15 мм и высотой 10 мм. Для определения температуры плавления криогелей их формировали в прозрачных полиэтиленовых пробирках с внутренним диаметром 1 см. В пробирку вносили 5 мл раствора ПВС и на дно помещали шарик из нержавеющей стали диаметром 3.5 мм и весом 0.275 ± 0.005 г. Контейнеры и пробирки переносили в камеру прецизионного программируемого криостата FP32HP (Julabo, Германия), где образцы замораживали и инкубировали при –20°C в течение 12 ч, а затем оттаивали, нагревая со скоростью 0.03°C/мин, которая задавалась микропроцессором криостата.

Компрессионный модуль Юнга (E) образцов КГПВС определяли с помощью автоматического анализатора текстуры TA-Plus (Lloyd Instruments Ltd., Великобритания) из прямолинейного участка зависимости напряжения от деформации при скорости приложения нагрузки 0.3 мм/мин. Измерения проводили до достижения 30%-ной деформации образца.

Температуру плавления (T_f – fusion temperature) криогелей определяли согласно известной методике [33–35]. Для этого плотно закрытую полиэтиленовую пробирку с криогелем, в нижней части столбика которого находится металлический шарик, помещали вверх дном в водяную баню с мешалкой. Повышение температуры осуществляли со скоростью 0.4 ± 0.1 °C/мин. За точку плавления принимали температуру, при которой шарик, проходя через слой плавящегося геля, падал на пробку пробирки.

Измерения модуля Юнга и температуры плавления проводили для трех параллельных образцов, сами же препараты готовили в 3–5 независимых экспериментах; полученные результаты усредняли.

Микроструктуру тонких срезов образцов КГПВС без и с добавками аминокислот изучали с использованием оптического микроскопа Eclipse 55i (Nikon, Токио, Япония), оснащенного электронной системой записи изображения. Такие срезы (10 мкм) криогелей готовили с помощью криомикротома Minux FS800 (RWD, Китай) в направлении, перпендикулярном оси цилиндра, а затем контрастировали согласно ранее описанной методике [33] обработкой раствором Конго красного. Размер сечения макропор КГПВС определяли анализом полученных изображений тонких срезов образцов с помощью программы Image J (National Institutes of Health, США).

При изучении динамики высвобождения α-аминокислот из криогелей ПВС соответствующий цилиндрический образец КГПВС объемом 1.7 мл, содержащий аминокислоту в концентрации 0.1 моль/л, помещали в стеклянный бюкс с 10 мл дистиллированной воды. Через определенные интервалы времени из бюкса отбирали аликвоты объемом 100 мкл. Далее к аликвоте исследуемого раствора добавляли 100 мкл раствора нингидрина в этиловом спирте (3 мг/мл) и нагревали до 70 °C. К полученному окрашенному раствору добавляли 2.8 мл дистиллированной воды и записывали спектры поглощения полученных растворов на UV–VIS спектрофотометре T70 (PGInstruments, Великобритания). Используя

калибровочный график, определяли концентрацию аминокислоты в исследуемом растворе.

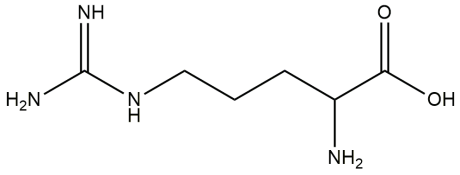
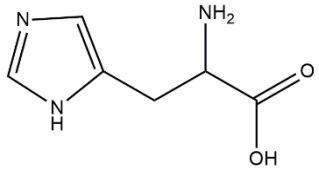
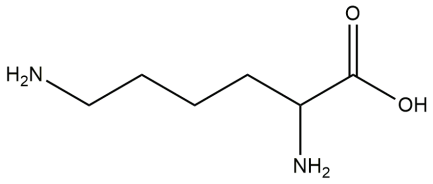
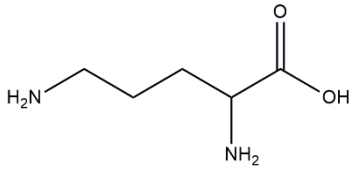
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Влияние добавок непротонированной и солевой форм основных α-аминокислот на физико-механические свойства КГПВС

Во введении указано, что целью данного исследования являлось изучение влияния представителей ряда белковых основных α-аминокислот в непротонированной и солевой формах на физико-химические свойства КГПВС, образующихся в результате криотропного гелеобразования концентрированных растворов ПВС, содержащих эти добавки, и оценка динамики их высвобождения из матрицы криогелей. В работе были использованы четыре α-аминокислоты, применяемые в косметологических препаратах: аргинин, гистидин, лизин, орнитин и их гидрохлориды. В табл. 1 приведены формулы данных веществ и те известные из литературы их физико-химические характеристики, которые были важны для настоящего исследования.

Криогели ПВС были сформированы из водных растворов полимера как с добавками этих аминокислот в различных формах, так и без добавок в качестве контрольного образца. При выборе оптимального режима криогенной обработки учитывалось, что на свойства КГПВС оказывают влияние температура и продолжительность замораживания, скорость нагревания замороженных образцов в ходе их оттаивания, количество циклов замораживания-оттаивания [1–3, 19, 33, 34, 55, 56]. В нашей работе условия проведения криотропного гелеобразования были следующими: 1 цикл замораживания-оттаивания, температура замораживания –20°C, время выдерживания образцов в замороженном состоянии при этой температуре – 12 часов, их оттаивание нагреванием со скоростью 0.03 °C /мин. Этот режим криогенной обработки был таким же, что использовался ранее

Таблица 1. Использованные в работе основные α-аминокислоты и их свойства

α-Аминокислота	Химическая формула	Молекулярная масса	Растворимость в воде при 20–25 °C		Log *P*	Источник информации
			г/л	моль/л		
Arg (Arg·HCl)		174.2 210.7	148.7 228	0.854 1.082	–4.2 –3.5	[57] [58]
His (His·HCl)		191.6 228.1	43 170	0.224 0.774	–3.2 –2.7	[59] [60]
Lys (Lys·HCl)		146.2 181.7	105 600	0.718 3.302	–3.8 –3.2	[61] [61]
Orn (Orn·HCl)		132.2 168.7	65 543	0.492 3.201	–4.4 –3.6	[62] [63]

и при изучении влияния добавок аминокислот общей формулы $H_2N(CH_2)_nCOOH$ ($n = 1 \div 5$) на свойства получаемых криогелей ПВС [45]. В настоящем исследовании концентрация ПВС во всех исходных растворах была 100 г/л, а содержание основных α-аминокислот или их гидрохлоридов составляло от 0.1 до 0.5 моль/л. Верхняя граница концентрации добавок ограничивалась растворимостью этих веществ в воде, особенно в случае His и Orn (табл. 1). Кроме того, концентрация тех добавок, которые препятствуют водородному связыванию, в частности, так называемых хаотропов, ограничивается самой возможностью получения криогелей ПВС [35], поскольку функцию узлов их пространственной сетки выполняют зоны микрокристалличности, образующиеся за счет водородных связей между ОН-группами соседних цепей полимера [2, 3, 6]. В случае использованных в данной работе основных α-аминокислот подобное хаотропное воздействие на формирование КГПВС оказывали Arg, Arg·HCl и His. Данные эффекты хорошо прослеживаются на диаграммах рис. 1, приведенных в виде зависимости компрессионного модуля упругости (E) образцов КГПВС от концентрации именно этих α-аминокислот (а) и их гидрохлоридов (б), введенных в соответствующий исходный водный раствор ПВС перед его криогенной обработкой. Для удобства сравнения показателей для самих основных α-аминокислот и их гидрохлоридов оба графика на рис. 1 приведены с одинаковым масштабом соответствующих осей.

В наибольшей мере негативно влияли на упругость получаемых криогелей добавки Arg (*2*, рис. 1а) и еще заметнее Arg·HCl (*2*', рис. 1б), когда при их концентрации в системе 0.3 моль/л и выше образование КГПВС фактически подавлялось. Такая выраженная хаотропная активность аргинина и его гидрохлорида связана с наличием у них гуанидильной группировки (табл. 1), что имеет место и в случае гидрохлорида гуанидина, сильно ингибирующего водородное связывание и, как следствие, криотропное гелеобразование ПВС в замороженных водных средах [35]. В свою очередь, хаотропные свойства имидазола и ряда имидазол-содержащих веществ, в то числе и гистидина, также известны [64], поэтому введение His в исходный раствор ПВС негативно влияет на его криотропное гелеобразование (*3*, рис. 1а). Однако картина меняется в случае криогелей ПВС, сформированных с добавками His·HCl (*3*', рис. 1б). Во-первых, благодаря существенно более высокой растворимости гидрохлорида по сравнению с непротонированной по имидазолу формой гистидина (табл. 1) в состав КГПВС можно было ввести существенно большее количество (не менее 0.5 моль/л) солевой формы этой добавки (*3*', рис. 1б). Во-вторых, возрастание при этом ионной силы раствора должно способствовать взаимодействиям полимер-полимер вследствие эффектов высаливания ПВС, что в результате «пересиливает» возможное хаотропное влияние имидазол-содержащей добавки, и модуль упругости образующихся соответствующих образцов КГПВС повышается, причем весьма заметно (*3*', рис. 1б).

В свою очередь, введение в состав КГПВС лизина и орнитина при их концентрациях 0.3 моль/л и выше тоже приводило к росту упругости образующихся криогелей (*4* и *5*, Рис. 1а). Интересно, что, хотя предельная растворимость орнитина при комнатной температуре несколько ниже, чем 0.5 моль/л (табл. 1), в ПВС-содержащем растворе полумолярную концентрацию Orn можно было приготовить без экспериментальных затруднений, что указывает на некоторое дополнительное солюбилизирующее влияние полимера.

При 0.5 моль/л концентрации аминокислот значения модуля упругости Lys- и Orn-содержащих криогелей были, соответственно, примерно в полтора и в два раза выше, чем у эквиконцентрированного по полимеру КГПВС без добавок. В этом контексте некоторое снижение упругости криогелей, сформированных в присутствии небольших (0.1–0.2 моль/л) концентраций Lys и Orn, и лишь затем возрастание значений E при бóльшем содержании добавок по своему характеру отвечает аналогичной тенденции, ранее наблюдавшейся нами для влияния на физико-механические свойства криогелей ПВС веществ (в частности, гидроксипролина) с известной космотропной активностью [35, 54]. А поскольку космотропные свойства Lys и Orn также описаны в литературе [64], то можно вполне обоснованно полагать, что повышение упругости КГПВС с увеличением содержания в них лизина (*4*, рис. 1а) и особенно орнитина (*5*, рис. 1а) в основном обусловлено способностью этих аминокислот промотировать межмолекулярное водородное связывание ОН-групп цепей ПВС. В то же время «интенсивность» влияния добавок хлоргидратов Lys и Orn на упругость криогелей ПВС оказалось заметно разной (*4*' и *5*', рис. 1б). При повышении концентрации солянокислых солей этих аминокислот от 0.3 до 0.5 моль/л жесткость образцов КГПВС с добавками Lys·HCl возрастала лишь незначительно (*4*', рис. 1б), тогда как в случае криогелей, содержавших Orn·HCl, их модуль упругости достигал ~30 кПа (*5*', рис. 1б), т.е. был примерно втрое выше по сравнению с КГПВС без добавок (*1*, рис.1а, б). Поскольку при равной концентрации гидрохлоридов Lys и Orn ионная сила, а значит и высаливающая в отношении ПВС способность их растворов одинакова, то существенно более высокие значения E для Orn-содержащих криогелей по сравнению с Lys-содержащими КГПВС (*4*' и *5*', рис. 1б) скорее всего свидетельствуют о более значительной проявляемой космотропной активности Orn·HCl, чем у Lys·HCl, в отношении промотирования процессов образования межмолекулярных водородных связей ПВС-ПВС. Тогда эти различия должны были отражаться и на теплостойкости физических криогелей ПВС, зависящей от количества таких термодиссоциируемых связей в узлах пространственной сетки гелевой фазы [33, 65].

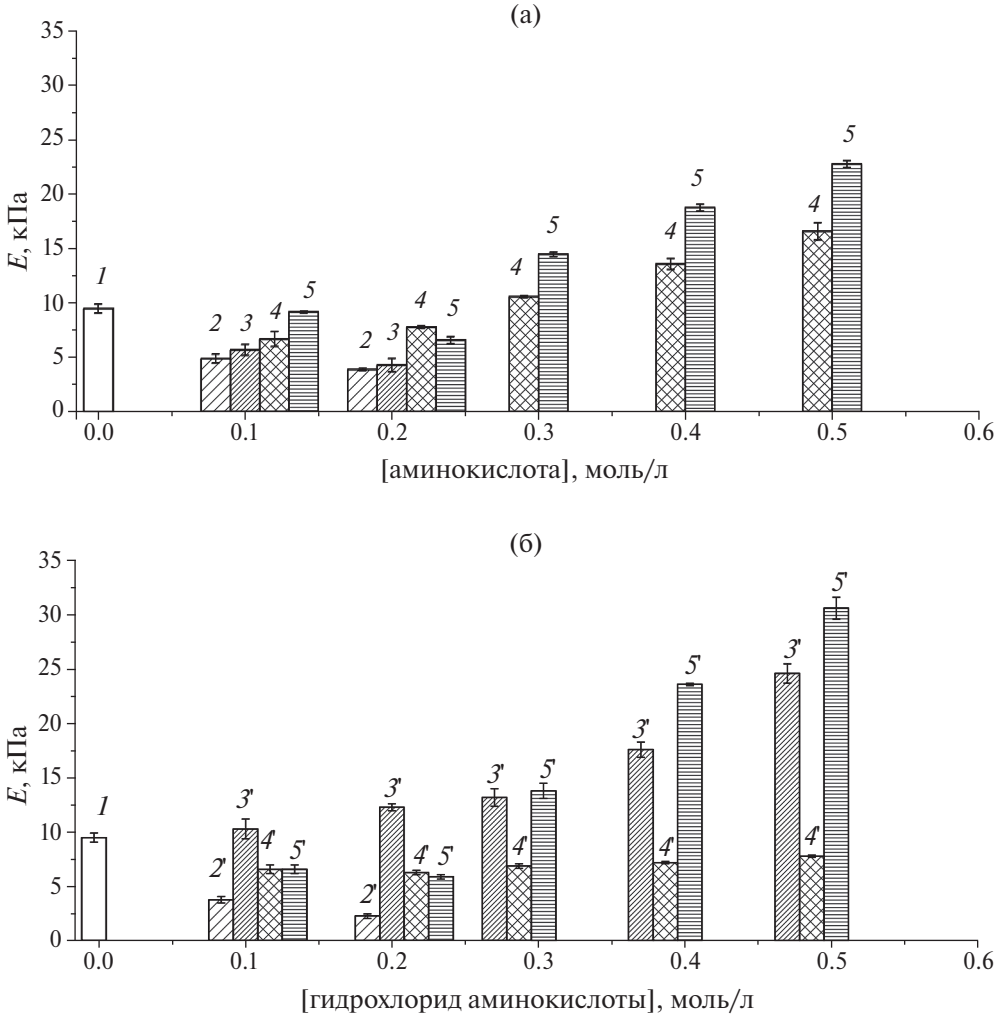


Рис. 1. Зависимость компрессионного модуля упругости (*E*) криогелей ПВС без (*1*) и с добавками основ́ных α-аминокислот в непротонированной (а) и солевой (б) формах от концентрации аргинина (*2*), гистидина (*3*), лизина (*4*) и орнитина (*5*) в исходных растворах полимера

Теплостойкость КГПВС, содержащих добавки непротонированной и солевой форм основ́ных α-аминокислот

Результаты определения такой физической характеристики полученных в этом исследовании КГПВС, как их температура плавления (T_f), суммированы в табл. 2. Поскольку экспериментально наблюдаемая разница абсолютных значений T_f не столь велика, как для значений *E* (рис. 1), то более наглядно различия в термостойкости соответствующих криогелей ПВС было рассматривать не в виде графиков, а используя цифровые значения температуры плавления гелевых образцов.

В отношении влияния на теплостойкость КГПВС добавок Arg, Arg·HCl и His, то тенденция в характере наблюдаемых эффектов была такой же, что и в отношении влияния этих основ́ных α-аминокислот на физико-механические показатели соответствующих криогелей. Введение в состав КГПВС указанных добавок в концентрациях 0.1–0.2 моль/л приводило к понижению и упругости (рис. 1), и температуры плавления гелевых образцов (табл. 2), а при большем содержании Arg, Arg·HCl и His из-за их противодействия водородному связыванию гидроксильных групп соседних цепей ПВС гелеобразование блокировалось (прочерки в табл. 2). Таким образом, эти три вещества в отношении криотропного гелеобразования ПВС в замороженной водной среде проявляли свойства, подобные действию добавок хорошо известных хаотропных агентов, в частности мочевины или гидрохлорида гуанидина [35, 54].

В свою очередь, как и ожидалось, добавки проявляющих космотропное действие Lys, Orn, их гидрохлоридов и His·HCl, которые вызвали возрастание

Таблица 2. Температура плавления криогелей ПВС без и с добавками основных α-аминокислот в непротонированной и солевой формах

Аминокислота в составе КГПВС (номер на рис. 1)	Температура плавления (T_f, °C) образцов КГПВС, сформированных без и в присутствии непротонированной и солевой форм основных α-аминокислот при концентрации добавок (моль/л):				
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
Без добавок (*1*)	74.0 ± 0.1				
Arg (*2*)	72.8 ± 0.4	72.4 ± 0.4	–	–	–
His (*3*)	73.3 ± 0.3	72.3 ± 0.3	–	–	–
Lys (*4*)	74.4 ± 0.6	76.0 ± 0.2	77.1 ± 0.7	78.0 ± 0.3	80.5 ± 0.5
Orn (*5*)	75.0 ± 0.2	75.5 ± 0.7	77.5 ± 0.1	78.5 ± 0.2	81.4 ± 0.6
Arg·HCl (*2'*)	72.6 ± 0.4	71.5 ± 0.3	–	–	–
His·HCl (*3'*)	75.5 ± 0.7	77.5 ± 0.3	80.1 ± 0.4	81.0 ± 0.2	83.3 ± 0.3
Lys·HCl (*4'*)	74.0 ± 0.4	75.6 ± 0.4	76.0 ± 0.6	77.0 ± 0.4	78.8 ± 0.6
Orn·HCl (*5'*)	74.5 ± 0.3	75.0 ± 0.4	76.6 ± 0.6	78.0 ± 0.4	84.3 ± 0.5

жесткости криогелей ПВС (рис. 1), в той или иной степени способствовали и повышению их теплостойкости (табл. 2). В частности, если температура плавления криогеля ПВС без добавок была 74.0 ± 0.1 °C, то для образцов КГПВС, содержавших гидрохлориды гистидина, лизина и орнитина в концентрации 0.5 моль/л, значения T_f уже составили 83.3 ± 0.3 °C, 78.8 ± 0.6 °C и 84.3 ± 0.5 °C, соответственно. Известно, что подобный рост теплостойкости физических гелей вообще [66] и криогелей ПВС, в частности, свидетельствует о значительном повышении энтальпии термодиссоциации нековалентных узлов их надмолекулярной сетки [2, 33, 34, 65, 67]. При этом энергетика плавления определяется как удельным количеством (обычно в расчете на моль) диссоциирующих связей (в случае криогелей ПВС – водородных связей [68]), так и кооперативностью такого процесса в целом, а промотирующее влияние на водородное связание характерно как раз для космотропов [64].

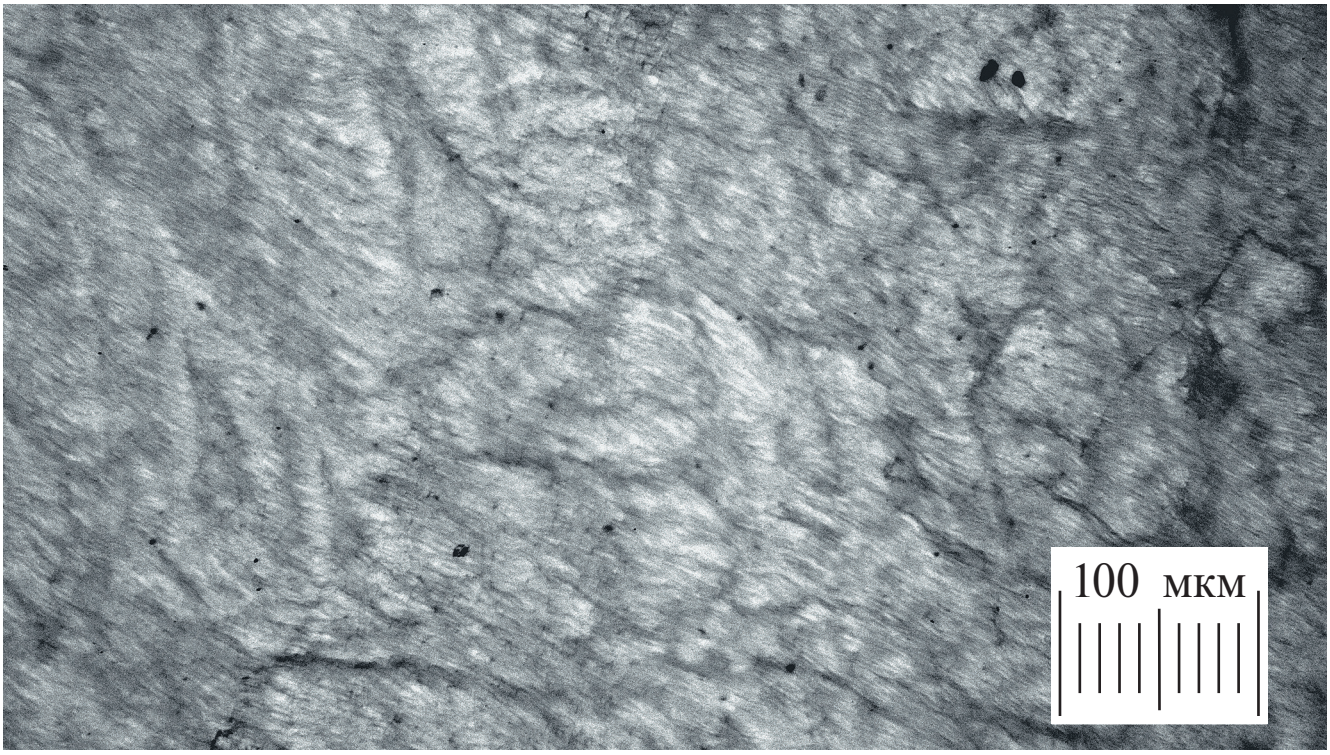
Микроструктура криогелей ПВС, содержащих добавки непротонированной и солевой форм основных α-аминокислот

Как известно, макропористая морфология гетерофазных полимерных криогелей вообще и криогелей ПВС, в частности, формируется поликристаллами замороженного растворителя [2–4, 15, 33, 54, 69]. Размер, геометрия, количество частиц такого порогена и их суммарный объем зависят от природы кристаллизующего растворителя, режима криогенной обработки, типа и концентрации растворенного гелеобразователя. На стадии размораживания при плавлении кристаллической фазы образующиеся «полости» заполняются оттаявшей жидкостью, а макропористая морфология получившегося в результате криогеля оказывает существенное влияние на его физико-механические свойства. Если в замораживаемой системе вода–ПВС дополнительно присутствуют какие-то растворимые низкомолекулярные добавки, например, соли [70], сахара [71], ПАВы [72], аминокислоты общей формулы $H_2N–(CH_2)_n–COOH$ [73], космотропы/хаотропы [74] и др., то это воздействует на образование поликристаллов льда и, как следствие, на пористую структуру криогелей, образующихся после оттаивания замороженных образцов. В том случае, когда концентрация подобной добавки близка к пределу ее растворимости, то она может частично преципитировать при замораживании исходного раствора и тогда ее образующиеся частицы будут выполнять функцию дополнительного к поликристаллам льда порогена для формирующегося криогеля [75, 76]. Поэтому, принимая во внимание данные о растворимости использованных в работе аминокислот (табл. 1), вполне можно было ожидать проявления подобных эффектов и в случае криотропного гелеобразования ПВС в присутствии таких добавок.

На рис. 2 приведены микрофотографии тонких срезов образцов КГПВС, сформированных без (рис. 2а) и с добавками непротонированной и солевой форм основных α-аминокислот, когда концентрация Arg, Arg·HCl, His и His·HCl была 0.2 моль/л (рис. 2б–г), а Lys, Lys·HCl, Orn и Orn·HCl – 0.5 моль/л (рис. 2е–и). В первой группе добавок из-за выраженных хаотропных свойств аргинина и гистидина (рис. 1а) это была, как уже отмечалось выше, максимально возможная концентрация таких добавок, когда удалось сформировать криогели. Для второй группы добавок их концентрация была самой высокой из использованных в работе (рис. 1а, б). На черно-белых изображениях (рис. 2) темные участки – гелевая полимерная фаза, окрашенная Конго красным (см. Эксперим. часть), светлые участки – макропоры, заполненные водой.

Гетерогенная микроструктура криогеля ПВС без добавок (рис. 2а) типична для этого гелевого материала [2, 33–35], который содержит анизодиаметрические

(а)



(б)

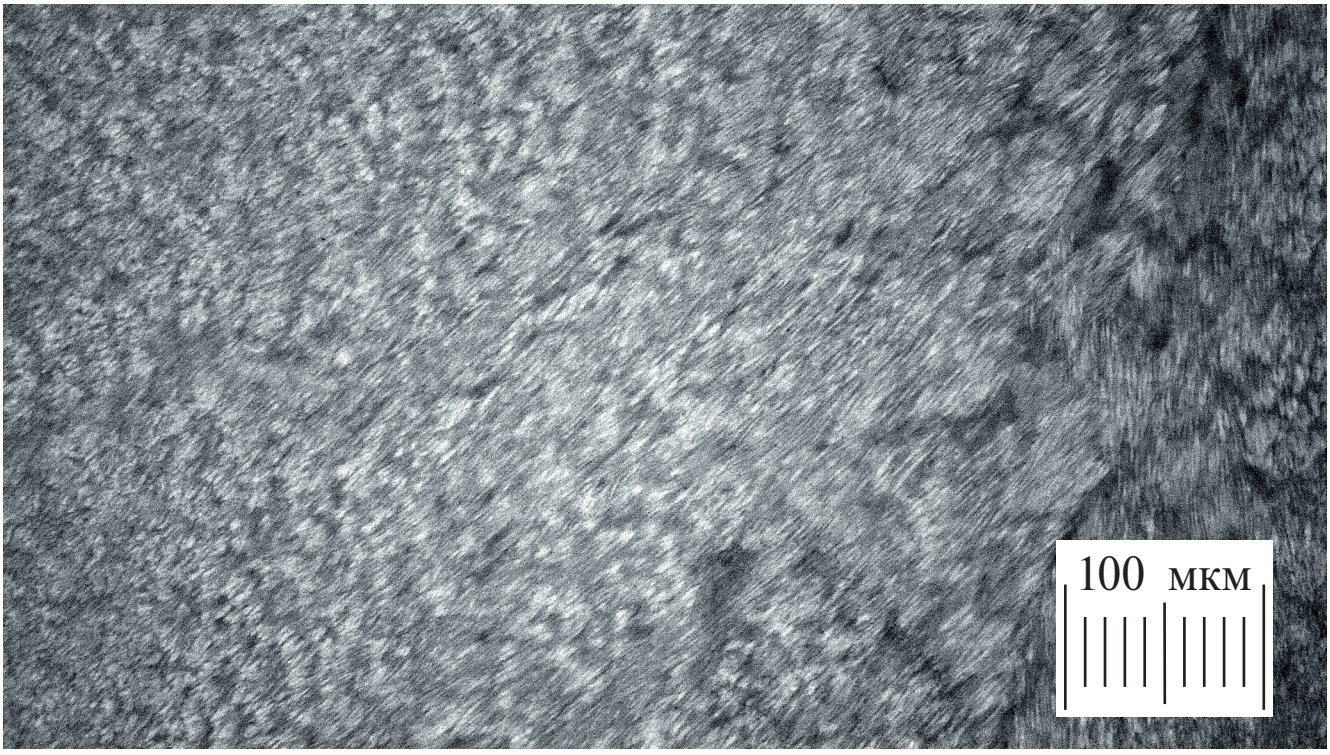
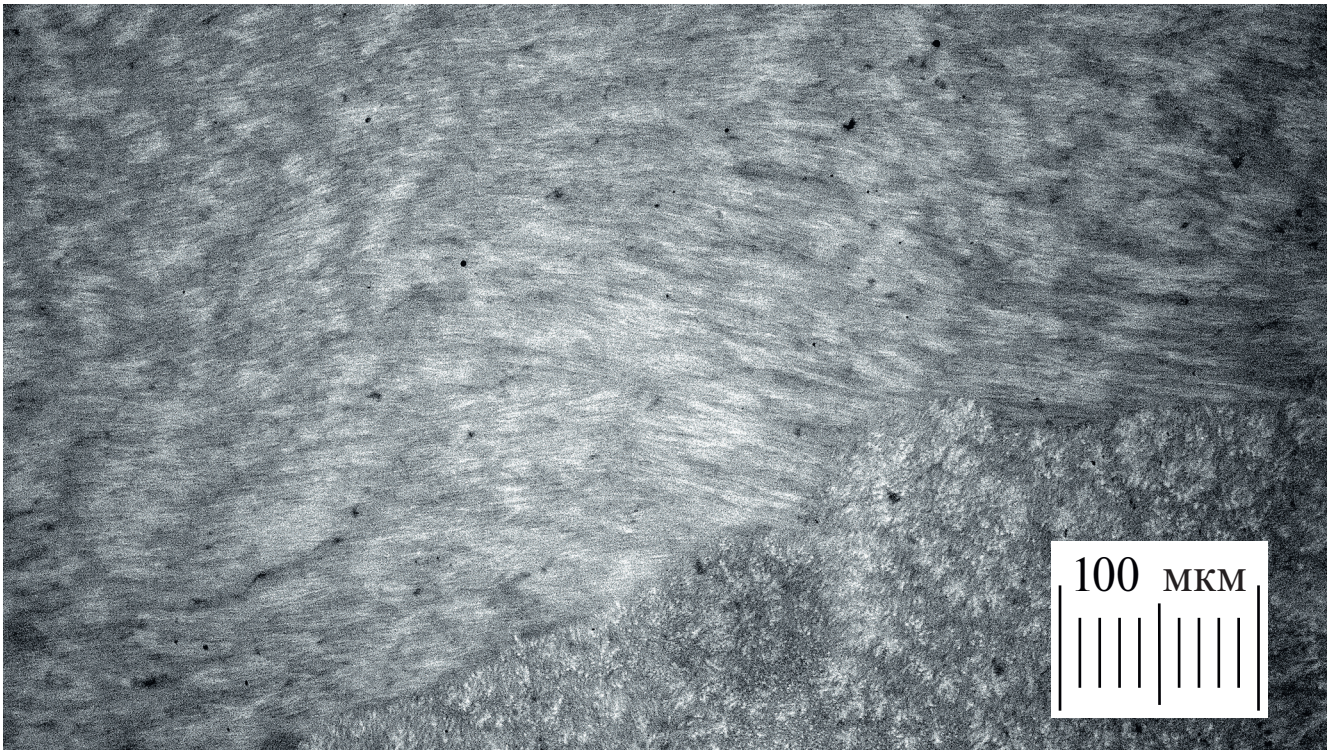


Рис. 2. Микрофотографии тонких срезов образцов криогелей ПВС: КГПВС, сформированный без аминокислотных добавок (а), криогели ПВС, сформированные в присутствии 0.2 моль/л добавок Arg (б), Arg·HCl (в), His (г) и His·HCl (д), криогели ПВС, сформированные в присутствии 0.5 моль/л добавок Lys (е), Lys·HCl (ж), Orn (з) и Orn·HCl (и).

(в)



(г)

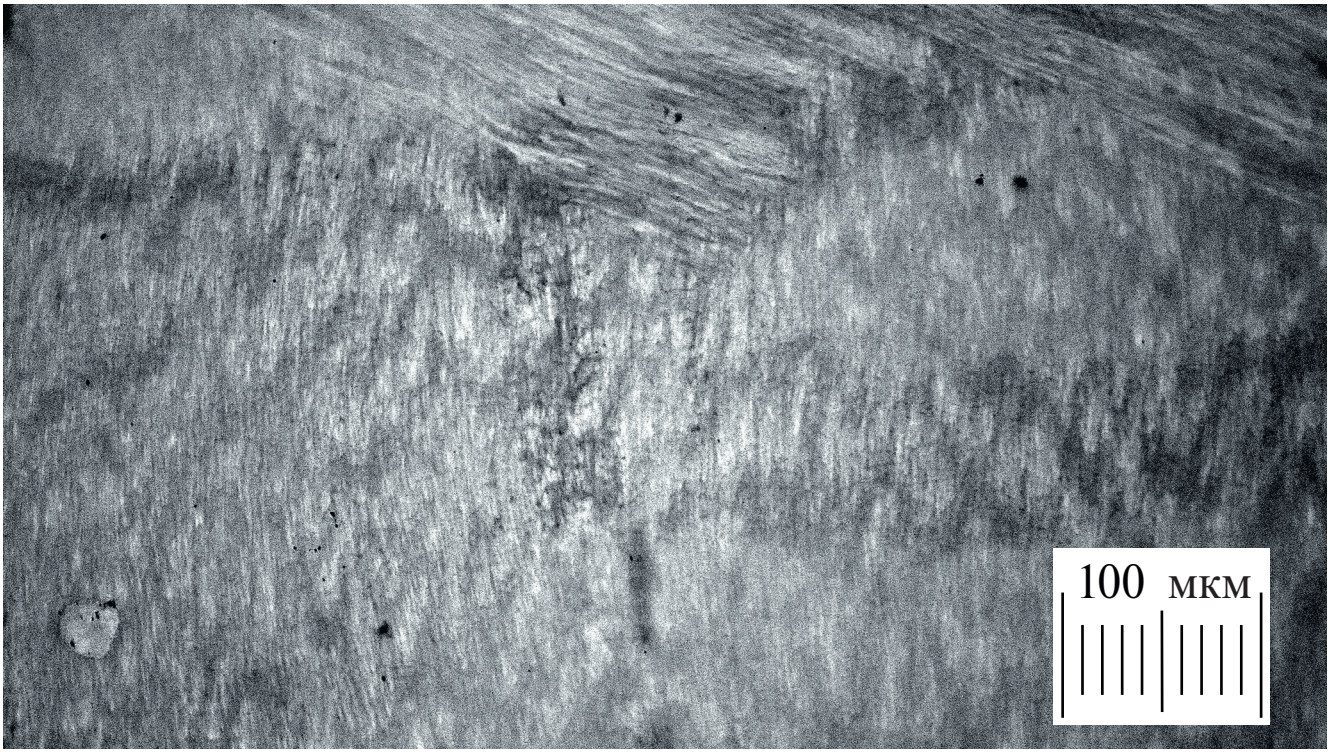
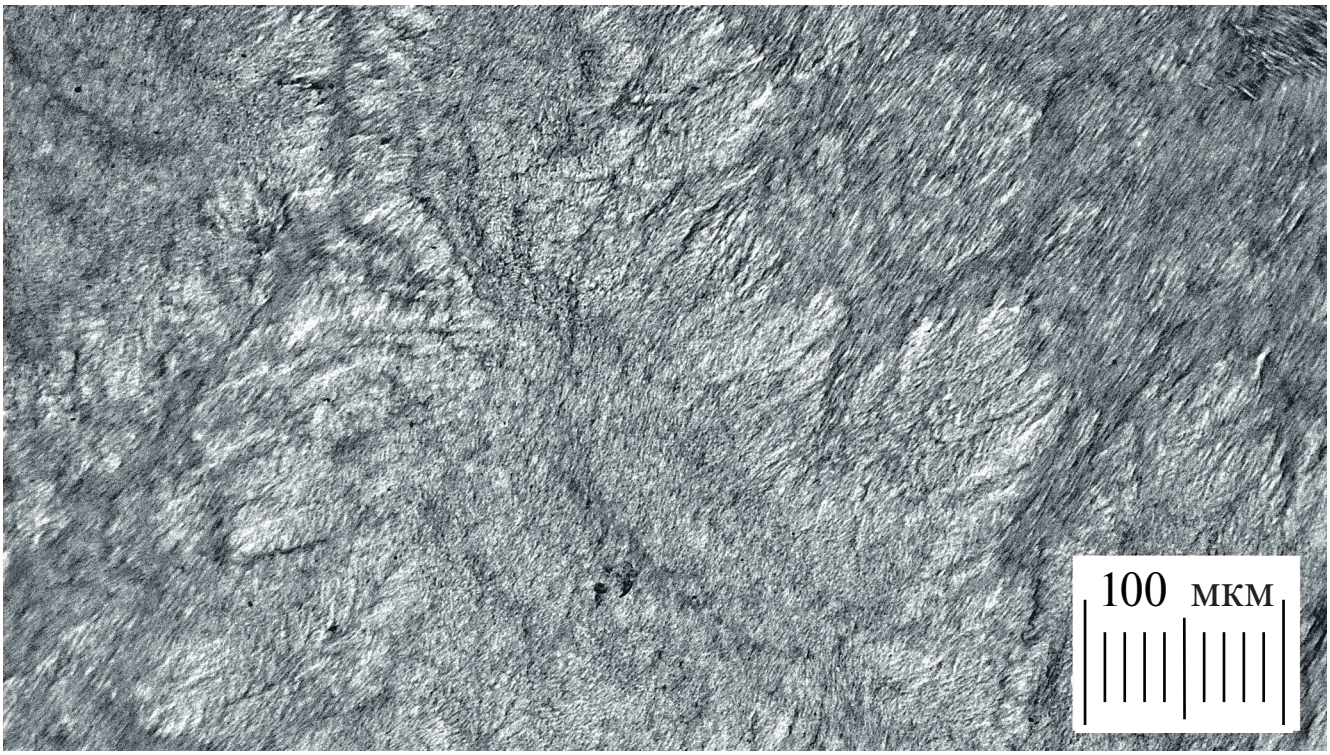


Рис. 2. Продолжение.

(д)



(е)

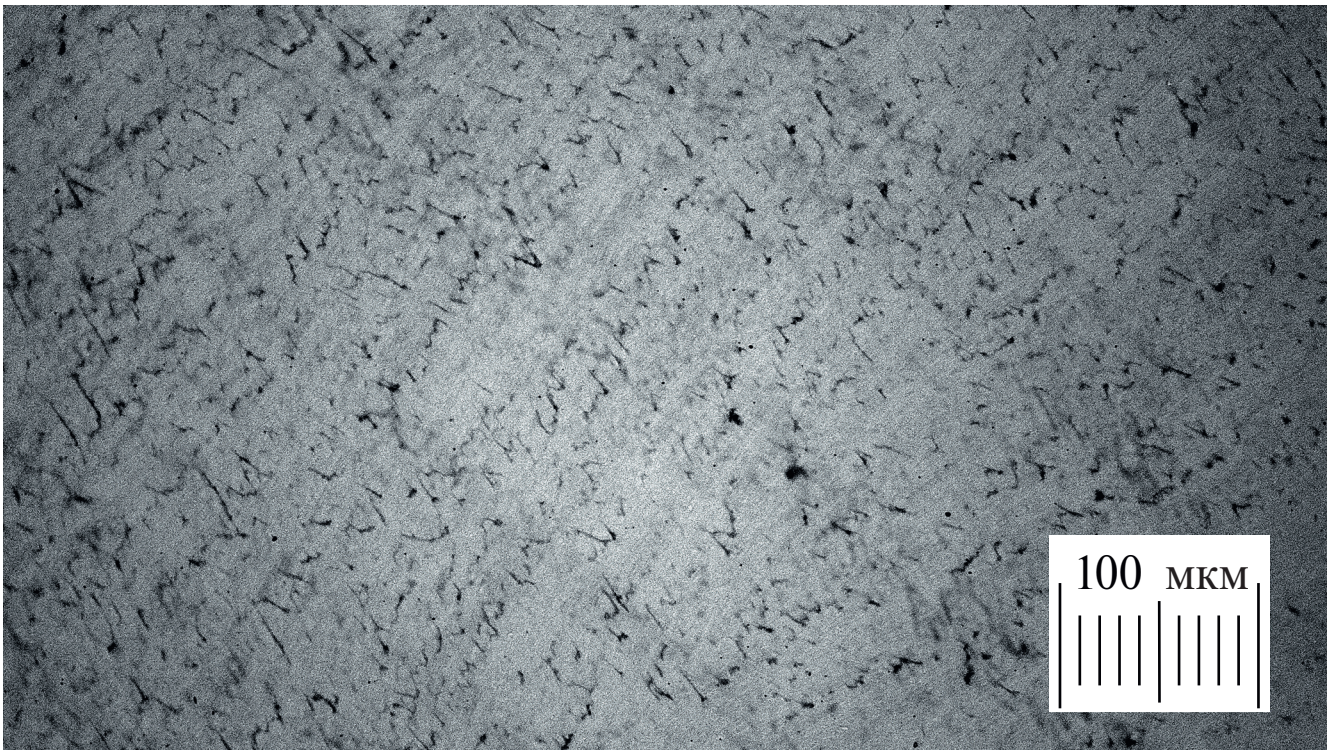
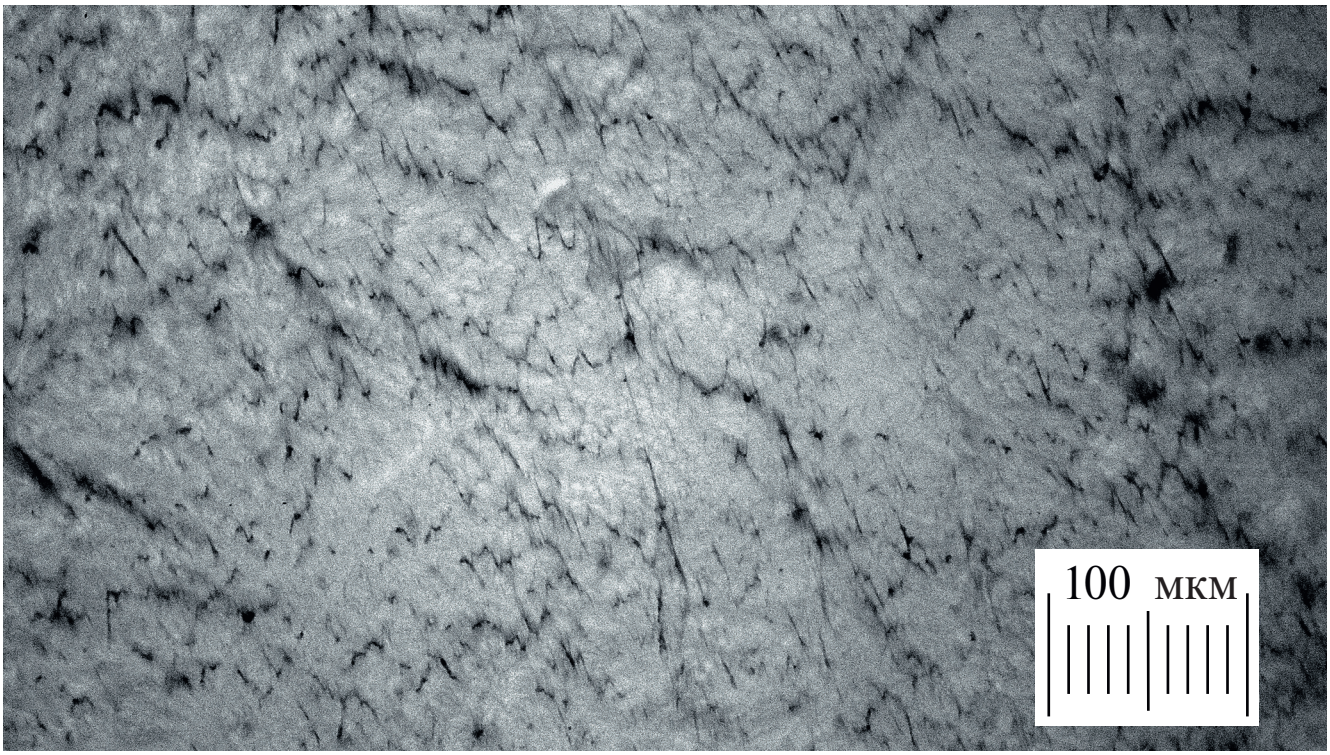


Рис. 2. Продолжение.

(ж)



(з)

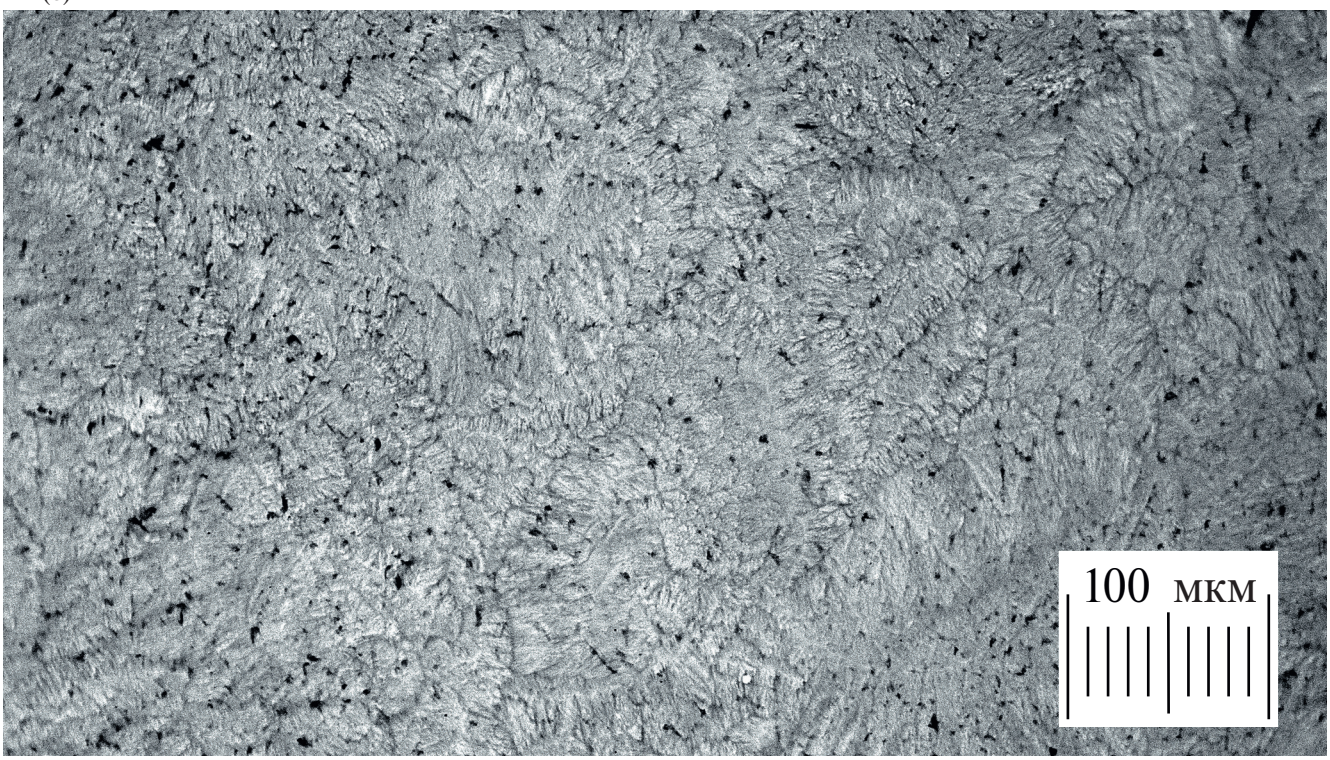


Рис. 2. Продолжение.

(и)

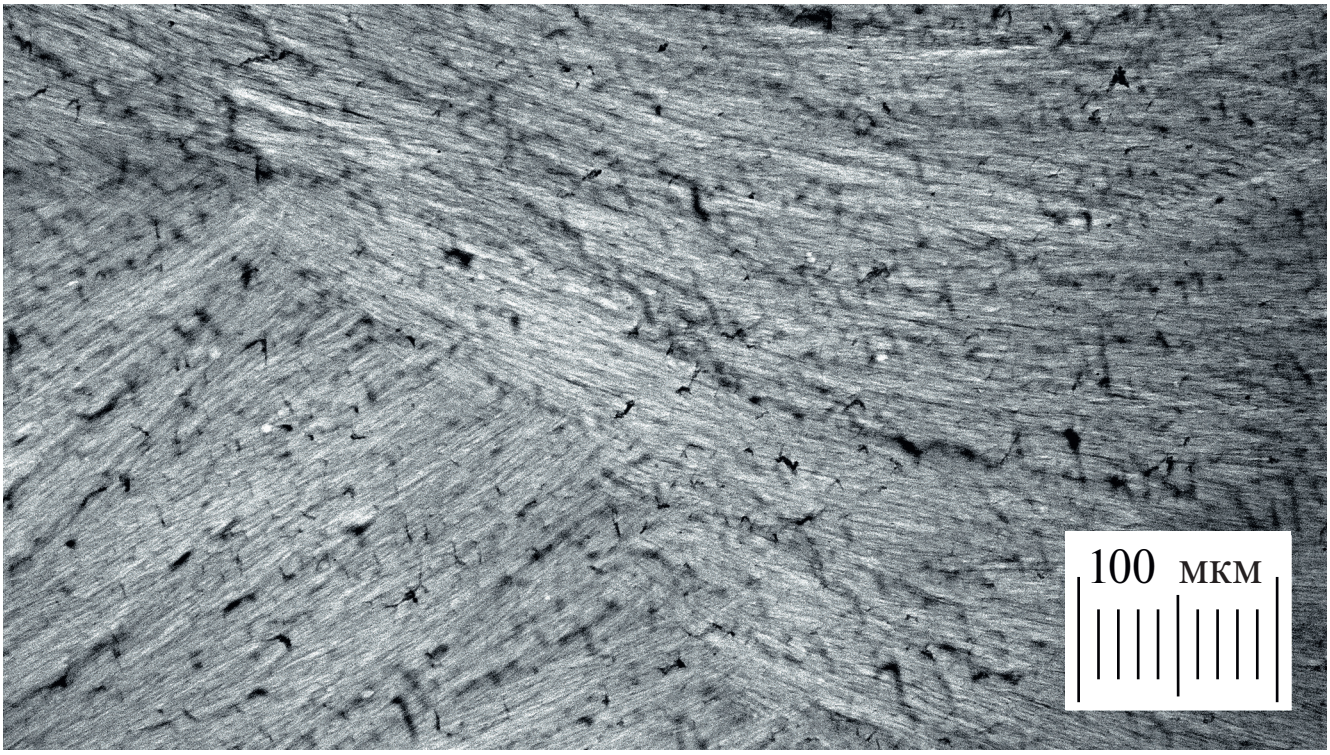


Рис. 2. Окончание.

поры поперечным сечением порядка 1–4 мкм (табл. 3а). Введение в исходный раствор ПВС различного количества добавок непротонированной и солевой форм основ́ных α-аминокислот приводило к определенным изменениям макропористой морфологии сформированных замораживанием-оттаиванием образцов КГПВС (рис. 2б–и). В наибольшей степени характер трансформации их микроструктуры наблюдался для криогелей, содержавших 0.2 моль/л гистидина (рис. 2г), 0.5 моль/л гидрохлорида лизина (рис. 2ж) и 0.5 моль/л гидрохлорида орнитина (рис. 2и). Достаточно очевидно, что подобные структурные особенности таких криогелей были обусловлены изменениями как характера движения фронтов кристаллизации льда [69] в ходе замораживания исходных растворов ПВС с соответствующими добавками, так и формы поликристаллов льда из-за присутствия разных аминокислот в составе незамерзшей жидкой микрофазы [2, 15]. Такие эффекты влияния растворенных низкомолекулярных веществ на кристаллизацию льда хорошо известны [77]. Также на черно-белых микрофотографиях (рис. 2) тонких срезов криогелей, сформированных в присутствии 0.5 моль/л добавок Lys (е), Lys·HCl (ж), Orn (з) и Orn·HCl (и), проявлявших выраженное космотропное влияние на криотропное гелеобразование ПВС (рис. 1), присутствуют более темные включения. Поскольку контрастирующий краситель Конго красный взаимодействует именно с ПВС, то можно вполне обоснованно предположить, что указанные включения сформировались в результате локальной частичной микрокоагуляции полимера в незамерзшей жидкой микрофазе [2, 7, 15] с высокой концентрацией как ПВС, так и заряженной аминокислоты (совместное действие эффектов высаливания и промотирования водородного связывания). В то же время размеры сечения макропор у всех исследованных образцов находились (с точностью измерения ±0.5 мкм) в диапазоне примерно от 0.5 до 4.5 мкм (табл. 3б–ж), т.е. несущественно отличались от КГПВС без добавок. В любом случае микрометровый размер макропор у всех полученных нами КГПВС был более чем достаточен для незатрудненной диффузии иммобилизованных в объеме криогеля растворимых низкомолекулярных добавок при их высвобождении (релиза) из гелевого носителя. Дальнейшая экспериментальная проверка подтвердила это предположение.

Динамика высвобождения непротонированной и солевой форм основ́ных α-аминокислот из матрицы криогелей ПВС

Поскольку результаты исследований о влиянии добавок разных концентраций и форм основ́ных α-аминокислот на физико-химические характеристики криогелей ПВС могут рассматриваться как предпосылки к разработке гелевых носителей ряда

Таблица 3. Размеры поперечного сечения анизодиаметрических макропор в образцах КГПВС без и с добавками непротонированной и солевой форм основных α-аминокислот

Микрофотография на рис. 2	Водорастворимая добавка в исходном растворе ПВС		Сечение макропор, мкм
	Аминокислота	Концентрация, моль/л	
(а)	–	–	1–4
(б)	Arg	0.2	1–2.5
(в)	Arg·HCl	0.2	1–4.5
(г)	His	0.2	1.5–4
(д)	His·HCl	0.2	0.5–2.5
(е)	Lys	0.5	0.5–1
(ж)	Lys·HCl	0.5	1–2.5
(з)	Orn	0.5	0.5–2
(и)	Orn·HCl	0.5	1.5–3.5

аминокислот, используемых в косметологии, то необходимо было также оценить функциональность таких препаратов в плане особенностей высвобождения соответствующих добавок из матрицы носителя. Для моделирования этих процессов нами был применен уже положительно себя зарекомендовавший ранее [16, 45, 73] подход оценки динамики высвобождения растворимых веществ из КГПВС во внешнюю водную среду (см. Экспериментальную часть). В этих экспериментах были использованы образцы криогелей, сформированные с добавками Arg, His, Lys, Orn и их гидрохлоридов (табл. 1) в концентрации 0.1 моль/л, а для сопоставления с результатами аналогично выполненных экспериментов с $H_2N(CH_2)_nCOOH$ аминокислотами [45, 73] полученные данные были затем обработаны в координатах уравнения Вейбулла [78]:

$$M_t/M_\infty = 1 - \exp\left(-a \times t^b\right), \qquad (1)$$

где M_t/M_∞ – доля растворенного вещества, выделившаяся из полимерного носителя за время t. Значения констант «a» и «b» (табл. 3) найдены с использованием программного обеспечения ORIGIN PRO путем загрузки уравнения (1) и экспериментальных величин в эту программу. Полученные результаты приведены на рис. 3, где каждый график отображает кинетические кривые высвобождения из гелевой матрицы непротонированной и солевой форм конкретной аминокислоты.

Как оказалось, во всех случаях гидрохлориды использованных в работе основных α-аминокислот высвобождались из объема КГПВС в водное окружение медленнее (штриховые кинетические кривые на рис. 3) по сравнению с непротонированными формами соответствующих аминокислот (сплошные кинетические кривые на рис. 3), несмотря на то, что гидрофильность гидрохлоридов выше (табл. 1). При этом кривые высвобождения для аминокислот в непротонированной форме носят более выраженный экспоненциальный характер, что свидетельствует о более быстром высвобождении аминокислоты в первые минуты релиза. О меньшей скорости релиза гидрохлоридов также свидетельствуют значения параметра «a» уравнения Вейбулла (табл. 4), который является константой скорости высвобождения [79, 80]. Мы полагаем, что этот эффект может быть обусловлен более выраженными нековалентными

Таблица 4. Значения параметров "a" и "b" по модели Вейбулла, а также коэффициента корреляции (R^2) для кривых высвобождения непротонированной и солевой форм основных α-аминокислот

График на рис. 1	Аминокислота	Параметры функции Вейбулла		R^2
		a	b	
(а)	Arg Arg·HCl	0.105 0.003	0.684 1.229	1.00 0.99
(б)	His His·HCl	0.026 0.002	0.965 1.448	0.97 0.90
(в)	Lys Lys·HCl	0.012 0.003	1.121 1.321	0.97 0.99
(г)	Orn Orn·HCl	0.024 0.012	0.984 1.082	0.99 0.97

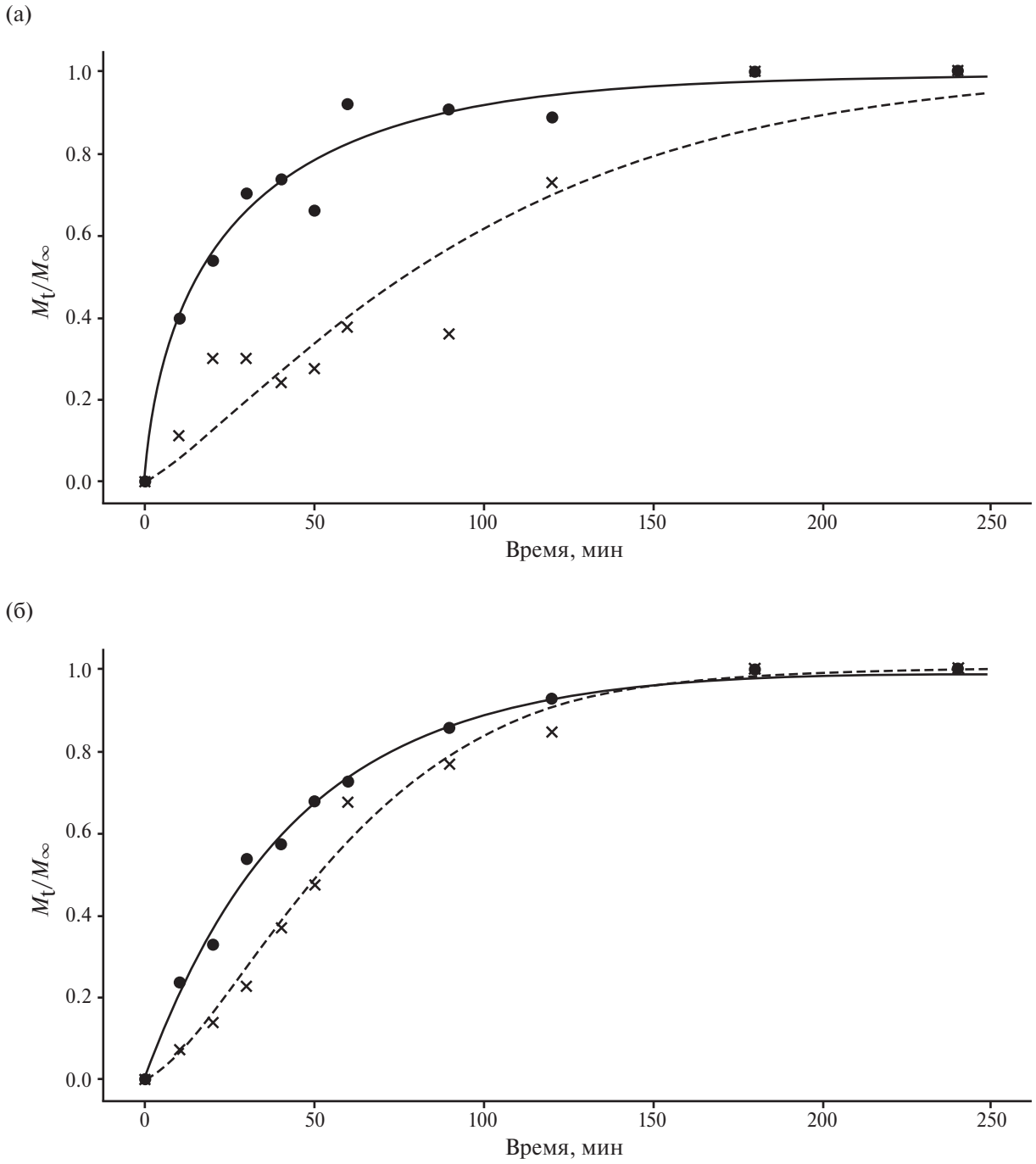


Рис. 3. Кинетические профили в координатах уравнения Вейбулла для высвобождения из цилиндрических образцов КГПВС в воду непротонированной (•) и солевой (×) форм основ́ных α-аминокислот: (а) Arg и Arg·HCl, (б) His и His·HCl, (в) Lys и Lys·HCl, (г) Orn и Orn·HCl.

взаимодействиями, в частности, водородным связыванием между солевой формой Arg, His, Lys и Orn со свободными гидроксильными группами ПВС. Одним из возможных вариантов такого взаимодействия может быть связывание ОН-групп полимера с неполностью ионизованными карбоксильными функциями [81] гидрохлоридов аминокислот, водные растворы которых являются слабокислыми из-за частичного гидролиза солевых связей.

В свою очередь, величина параметра «*b*» в уравнении (1) показывает какое влияние оказывает структура гелевой матрицы на высвобождение добавок [78]: значения «*b*» в диапазоне 0.75–1.0 отвечают комбинированному механизму релиза, а когда значения

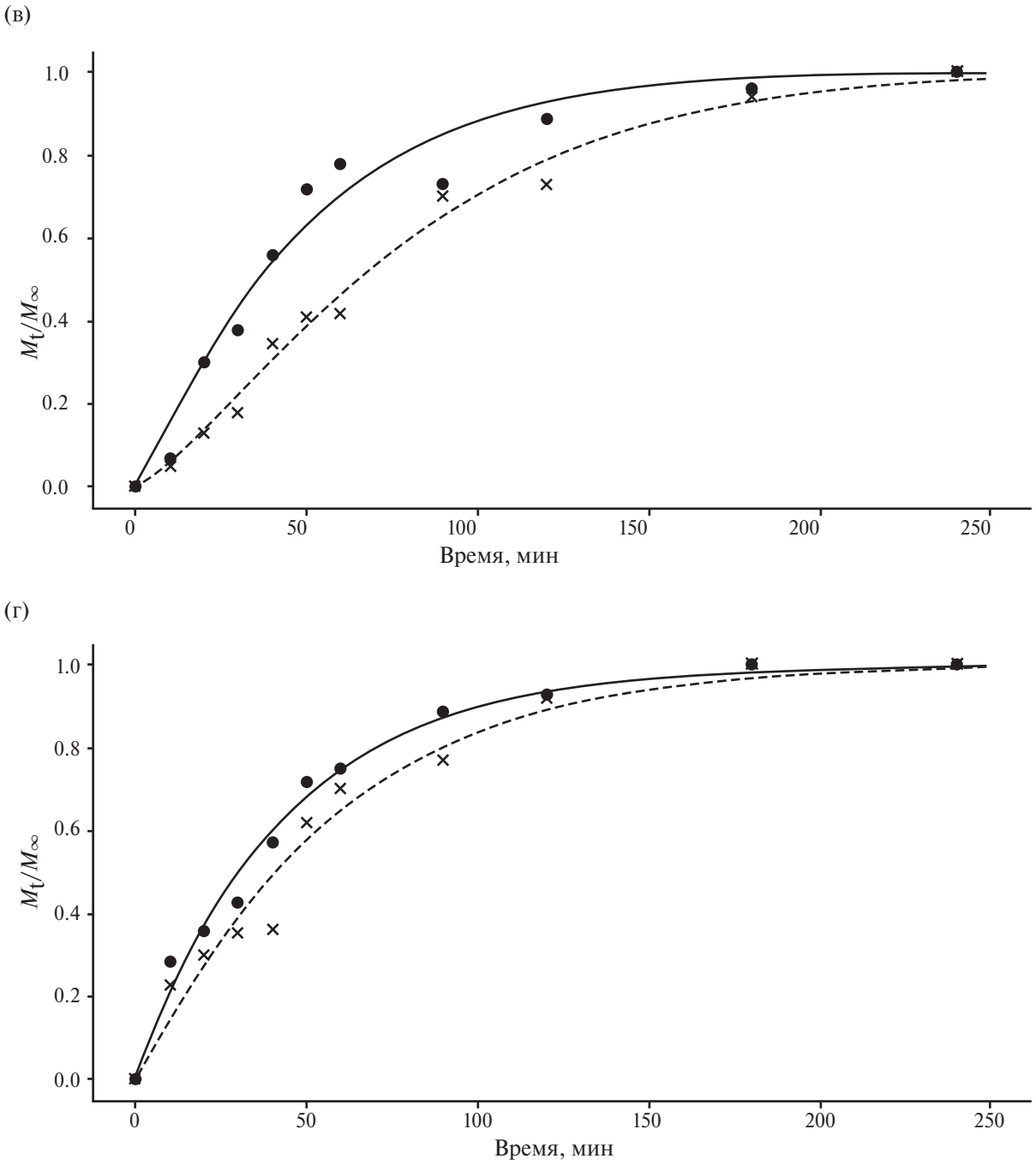


Рис. 3. Окончание.

$b > 1$, как в случае всех гидрохлоридов протестированных основ́ных α-аминокислот (табл. 3), сигмовидная форма кривых функции Вейбулла (рис. 3) указывает на сложный механизм процесса высвобождения, поскольку его скорость не изменяется монотонно. Фактически скорость релиза сначала нелинейно возрастает до точки перегиба, а затем асимптотически снижается. Кроме того, помимо описания структуры матрицы абсолютная величина параметра «*b*» может говорить о наличии взаимодействий между гелевой матрицей и высвобождающимся веществом, а именно, чем выше значение «*b*», тем взаимодействие слабее [78]. В целом же, исходя из полученных экспериментальных данных (табл. 4), можно заключить, что все использованные в этом исследовании аминокислоты в обеих формах высвобождались из макропористой матрицы криогелей ПВС без существенных диффузионных препятствий. При этом значения коэффициентов «*a*» и «*b*» были близки к тем же показателям, найденным ранее для релиза

и других аминокислот [45, 73]. Вполне очевидно, что такое свойство носителя – макропористого криогеля ПВС – следует рассматривать как привлекательное качество для обратимой иммобилизации биологически активных добавок, включая и вещества, применяемые в косметических целях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макропористые физические криогели поливинилового спирта, формируемые криогенной обработкой растворов ПВС, представляют значительный научный и прикладной интерес, в частности, благодаря своей хорошей биосовместимости и нетоксичности, как материалы биомедицинского и биотехнологического назначения, а также в качестве носителей косметических средств. Для этих целей необходимо понимать как различные физиологически-активные добавки, введенные в состав подобного носителя, будут влиять на физико-химические свойства криогелей, а также как полимерная матрица будет влиять на процессы высвобождения соответствующих растворимых добавок. В данной работе криогели ПВС были сформированы замораживанием-оттаиванием водных растворов полимера с его концентрацией 100 г/л без и в присутствии 0.1–0.5 моль/л добавок непротонированной и солевой форм таких осно́вных α-аминокислот, как аргинин, гистидин, лизин и орнитин, а также их гидрохлоридов. Установлено, что добавки аргинина, его гидрохлорида и гистидина проявляют хаотропную активность, приводя с снижению упругости и теплостойкости получаемых криогелей, тогда как добавки лизина, орнитина и их гидрохлоридов, а также солянокислой соли гистидина действуют как космотропные агенты, вызывая возрастание компрессионного модуля упругости и повышение температуры плавления гелевых образцов. Также показано, что высвобождение из гелевого носителя во внешнее водное окружение гидрохлоридов таких аминокислот, обратимо иммобилизованных в матрице криогеля, протекает медленнее, чем непротонированных форм, но во всех случаях без существенных диффузионных затруднений. Поскольку такие аминокислоты уже применяются в косметологии, полученные в данном исследовании результаты позволяют полагать, что нагруженные аминокислотными добавками криогели ПВС могут представлять практический интерес при разработке носителей косметических средств типа питательных масок, покрытий на проблемные участки кожи, «патчей» и др.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-00276-25-00 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Зайцеву Наталью Семеновну и Новикова Ивана Александровича за приготовление тонких срезов для микроскопии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Nambu M.* Rubber-like poly(vinyl alcohol) gel // Kobunshi Ronbunshu. 1990. V. 47. P. 695–703 (In Japanese).
https://doi.org/10.1295/koron.47.695
2. *Лозинский В.И.* Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта // Успехи химии. 1998. Т. 67. № 7. С. 641–655.
https://doi.org/10.1070/RC1998V-067N07ABEH000399
3. *Hassan C.M., Peppas N.A.* Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods // Advances in Polymer Science. 2000. V. 153. P. 37–65.
https://doi.org/10.1007/3-540-46414-X_2
4. *Gun'ko V.M., Savina I.N., Mikhalovsky S.V.* Cryogels: Morphological, structural and adsorption characterization // Adv. Colloid Interface Sci. 2013. V. 187–188. P. 1–46.
https://doi.org/10.1016/j.cis.2012.11.001
5. *Okay O.* Cryogelation reactions and cryogels: principles and challenges // Turkish Journal Chemistry. 2023. V. 47. № 5. P. 910–926.
https://doi.org/10.55730/1300-0527.3586
6. *Liang X., Zhong H.-J., Ding H., Yu B., Ma X., Liu X., Chong C.-M., He J.* Polyvinyl alcohol (PVA)-based hydrogels: recent progress in fabrication, properties, and multifunctional applications // Polymers. 2024. V. 16. № 19. P. 2755.
https://doi.org/10.3390/polym16192755
7. *Lozinsky V.I.* Cryostructuring of polymeric systems. 55. Retrospective view on the more than 40-years studies performed in the A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds with respect of the cryostructuring processes in polymeric systems // Gels. 2020. V. 6. № 3. P. 29.
https://doi.org/10.3390/gels6030029
8. *Adelnia H., Ensandoost R., Moonshi S.S., Gavgani J.N., Vasafi E.I., Ta H.T.* Freeze/thawed polyvinyl alcohol

hydrogels: Present, past and future // European Polymer Journal. 2022. V. 164. P. 110974.
https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110974

9. *Bercea M.* Recent advances in poly(vinyl alcohol)-based hydrogels // Polymers 2024. V. 16. № 14. P. 2021.
https://doi.org/10.3390/polym16142021
10. *Lazzeri L.* Progress in bioartificial polymeric materials // Trends in Polymer Science. 1996. V. 4. P. 249–252.
11. *Swieszkowski W., Ku D., Bersee H., Kurzydlowski K.* An elastic material for cartilage replacement in an arthritic shoulder joint // Biomaterials. 2006. V. 27. № 8. P. 1534–1541.
https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.08.032
12. *Wang B.H., Campbell G.* Formulations of polyvinyl alcohol cryogel that mimic the biomechanical properties of soft tissues in the natural lumbar intervertebral disc // Spine. 2009. V. 34. № 25. P. 2745–2753.
https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181b4abf5
13. *Gajra B., Pandya S.S., Vidyasagar G., Rabari H., Dedania R.R., Rao S.* Poly(vinyl alcohol) hydrogel and its pharmaceutical and biomedical applications: A review // International Journal of Pharmaceutical Research. 2012. V. 4. P. 20–26.
14. *Wan W., Bannerman A.D., Yang L., Mak H.* Poly(vinyl alcohol) cryogels for biomedical applications // In: Okay O. Polymeric Cryogels. Advances in Polymer Science. 2014. V. 263. P. 283–321.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-05846-7_8
15. *Лозинский В.И.* Криоструктурирование полимерных систем как инструмент создания инновационных материалов биомедицинского назначения // в кн. «Синтез и функциональные свойства гибридных наноформ биоактивных и лекарственных веществ». Под. ред. Мельникова М.Я. и Трахтенберга Л.И. М.: изд-во «Техносфера». 2019. глава 3. С. 68–100.
16. *Kolosova O.Yu., Shaikhaliev A.I., Krasnov M.S., Bondar I.M., Sidorskii E.V., Sorokina E.V., Lozinsky V.I.* Cryostructuring of polymeric systems. 64. Preparation and properties of poly(vinyl alcohol)-based cryogels loaded with antimicrobial drugs and assessment of the potential of such gel materials to perform as the gel implants for treatment of infected wounds // Gels. 2023. V. 9. № 2. P. 113.
https://doi.org/10.3390/gels9020113
17. *Górska A., Baran E., Knapik-Kowalczuk J., Szafraniec-Szczęsny J., Paluch M., Kulinowski P., Mendyk A.* Physically cross-linked PVA hydrogels as potential wound dressings: How freezing conditions and formulation composition define cryogel structure and performance // Pharmaceutics. 2024. V. 16. № 11. P. 1388.
https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111388
18. *Лозинский В.И., Вакула А.С., Зубов А.Л.* Применение криогелей поливинилового спирта в биотехнологии. IV. Обзор литературных данных // Биотехнология. 1992. № 4. С. 5–14.
19. *Lozinsky V.I., Plieva F.M.* Poly(vinyl alcohol) cryogels employed as matrices for cell immobilization. 3. Overview of recent research and developments // Enzyme Microbiology Technology. 1998. V. 23. P. 227–242.
https://doi.org/10.1016/S0141-0229(98)00036-2
20. *Lozinsky V.I., Galaev I.Y., Plieva F.M., Savina I.N., Jungvid H., Mattiasson B.* Polymeric cryogels as promising materials of biotechnological interest // Trends in Biotechnology. 2003. V. 21. № 10. P. 445–451.
https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2003.08.002
21. *Plieva F.M., Galaev I.Yu., Noppe W., Mattiasson B.* Cryogel applications in microbiology // Trends in Microbiology. 2008. V. 16. № 11. P. 543–551.
https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.08.005
22. *Mattiasson B.* Cryogels for biotechnological applications // Advances in Polymer Science. 2014. V. 263. P. 245–281.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-05846-7_7
23. *Ефременко Е.Н., Сенько О.В., Маслова О.В., Степанов Н.А., Лозинский В.И., Варфоломеев С.Д.* Иммобилизованные клетки грибов: общие тенденции развития исследований и способов регуляции функциональной активности в процессах получения биологически активных соединений // в кн. «Иммобилизованные клетки: биокатализаторы и процессы.» под ред. Е.Н. Ефременко. Изд-во РИОР, Москва. 2018. С. 123–160.
24. *Berillo D., Al-Jwaid A., Caplin J.* Polymeric materials used for immobilisation of bacteria for the bioremediation of contaminants in water // Polymers. 2021. V. 13. № 7. P. 1073.
https://doi.org/10.3390/polym13071073
25. *Altunina L.K., Kuvshinov V.A., Dolgikh S.N.* Cryogels – A promising material for underground works in permafrost. In Advances in geological storage of carbon dioxide. Lombardi S., Altunina L.K., Beaubien S.E. Eds. NATO Science Series IV, Springer: Heidelberg, Germany. 2006. V. 65. P. 103-110. ISBN: 978-1-4020-4469-4
26. *Altunina L.K., Fufaeva M.S., Filatov D.A., Svarovskaya L.I., Rozhdestvenskii E.A., Gan-Erdene T.* Effect of cryogel on soil properties // Eurasian Soil Science. 2014. V. 47. P. 425–431.
https://doi.org/10.1134/S1064229314010025
27. *Vasiliev N.K., Pronk A.D.C., Shatalina I.N., Janssen F.H.M.E., Houben R.W.G.* A review on the development of reinforced ice for use as a building material in cold regions // Cold Region Science Technology. 2015. V. 115. P. 56–63.
https://doi.org/10.1016/j.coldregions.2015.03.006
28. *Фуфаева М.С., Алтунина Л.К.* Криогели для увеличения срока эксплуатации зимника // Известия вузов. Химия и химическая технология. 2024. Т. 67. № 8. С. 29–35.
https://doi.org/10.6060/ivkkt.20246708.13t

29. *Casini A., Chelazzi D., Baglioni P.* Advanced methodologies for the cleaning of works of art // Science China – Technological Sciences. 2023. V. 66. P. 2162–2182.
https://doi.org/10.1007/s11431-022-2348-7

30. *Bandelli D., Mastrangelo R., Poggi G., Chelazzi D., Baglioni P.* New sustainable polymers and oligomers for cultural heritage conservation // Chemical Science. 2024. V. 15. № 7. P. 2443–2455.
https://doi.org/10.1039/d3sc03909a

31. *Lozinsky V.I., Vainerman E.S., Domotenko L.V., Mamtsis A.M., Titova E.F., Belavtseva E.M., Rogozhin S.V.* Study of cryostructurization of polymer systems. VII. Structure formation under freezing of poly(vinyl alcohol) aqueous solutions // Colloid and Polymer Science. 1986. V. 264. P. 19–24.
https://doi.org/10.1007/BF01410304

32. *Fukae R., Yoshimura M., Yamamoto T., Nishinari N.* Effect of stereoregularity and molecular weight on the mechanical properties of poly(vinyl alcohol) hydrogel // Journal of Applied Polymer Science. 2011. V. 120. № 1. P. 573–578.
https://doi.org/10.1002/app.33187

33. *Лозинский В.И., Дамшкалн Л.Г., Шаскольский Б.Л., Бабушкина Т.А., Курочкин И.Н., Курочкин И.И.* Изучение криоструктурирования полимерных систем. 27. Физико-химические свойства криогелей поливинилового спирта и особенности их макропористой морфологии // Коллоидный журнал. 2007. Т. 69. № 6. С. 798–816.

34. *Лозинский В.И., Дамшкалн Л.Г., Курочкин И.Н., Курочкин И.И.* Изучение крио-структурирования полимерных систем. 28. Физико-химические свойства и морфология криогелей поливинилового спирта, сформированных многократным замораживанием-оттаиванием // Коллоидный журнал. 2008. Т. 70. № 2. С. 212–222.

35. *Kolosova O.Yu., Kurochkin I.N., Kurochkin I.I., Lozinsky V.I.* Cryostructuring of polymeric systems. 48. Influence of organic non-ionic and ionic chaotropes or kosmotropes on the cryotropic gel-formation of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions, as well as on the properties and microstructure of the resultant cryogels // European Polymer Journal. 2018. V. 102. P. 169–177.
https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.03.010

36. *Yamaura K., Mitsuishi M., Fukuda M., Tanikami T., Hoei Y., Matsuzawa S.* Effect of addition of saccharose on gelation of aqueous poly(viny1 alcohol) solutions // Journal Applied Polymer Science. 1995. V. 56. № 6. P. 653–659.
https://doi.org/10.1002/app.1995.070560602

37. *Dai L.X., Ukai K., Shaheen S.M., Yamaura K.* Gelation of a new hydrogel system of poly(vinyl alcohol)/$NaCl/H_2O$ // Polymer International. 2002. V. 51. № 8. P. 715–720.
https://doi.org/10.1002/pi.951

38. *Patachia S., Valente A.J.M., Baciu C.* Effect of non-associated electrolyte solutions on the behaviour of poly(vinyl alcohol)-based hydrogels // European Polymer Journal. 2007. V. 43. № 2. P. 460–467.
https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2006.11.009

39. *Timofejeva A., D'Este M., Loca D.* Calcium phosphate/polyvinyl alcohol composite hydrogels: a review on the freeze-thaw synthesis approach and applications in regenerative medicine // European Polymer Journal. 2017. V. 95. P. 547–565.
https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.08.048

40. *Ariga O., Kubo T., Sano Y.* Effective diffusion of glucose in PVA hydrogel // Journal of Fermentation and Bioengineering. 1994. V. 78. № 2. P. 200–201.
https://doi.org/10.1016/0922-338X(94)90267-4

41. *Плиева Ф.М., Исаева Е.И., Лозинский В.И.* Применение криогелей поливинилового спирта в биотехнологии. VI. Биоаффинные сорбенты на основе сверхмакропористого носителя для работы с вирусными частицами // Биотехнология. 1998. Т. 5. С. 32–37.

42. *Gordon M.J., Chu K.C., Margaritis A., Matrin A.J., Ethier C.R., Rutt R.K.* Measurement of Gd-DTPA diffusion through PVA hydrogel using a novel magnetic resonance imaging method // Biotechnology. Bioengineering. 1999. V. 65. № 4. P. 459–467.
https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0290(19991120)65:4<459::aid-bit10>3.0.co;2-o

43. *Hassan C.M., Streward J.E., Peppas N.A.* Diffusional characteristics of freeze/thawed poly(vinyl alcohol) hydrogels: Applications to protein controlled releast from multilaminate devaces // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2000. V. 49. № 2. P. 161–165.
https://doi.org/10.1016/S0939-6411(99)00056-9

44. *Mastrangelo R., Montis C., Bonelli N., Tempesti P., Baglioni P.* Surface cleaning of artworks: structure and dynamics of nanostructured fluids confined in a polymeric hydrogel networks // Physical Chemistry Chemical Physics. 2017. V. 19. № 35. P. 23762–23772.
https://doi.org/10.1039/C7CP02662E

45. *Колосова О.Ю., Рыжова А.С., Чернышев В.П., Лозинский В.И.* Изучение криоструктурирования полимерных систем. 65. Характер изменений физико-химических свойств криогелей поливинилового спирта, вызываемых действием водных растворов аминокислот общей формулы $H_2N\text{-}(CH_2)_n\text{-}COOH$ // Коллоидный журнал. 2023. Т. 85. № 6. С. 748–761.
https://doi.org/10.31857/S0023291223600578

46. Principles of Polymer Science and Technology in Cosmetics and Personal Care. E.D. Goddard and J.V. Gruber (eds), Marcel Dekker, Inc. New York-Basel. 1999. 668 p.

47. *Lochhead R.Y.* The use of polymers in cosmetic products // In: Cosmetic Science and Technology:

Theoretical Principles and Applications. Sakamoto K., Lochhead R.Y., Maibach H.I. (eds). Elesevier. Amsterdam e.a. 2017. P. 171–221.
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802005-0.00013-6

48. *Якубке Х.-Д., Ешкайт Х.* Аминокислоты, пептиды, белки. Пер. с нем. М.: Мир. 1985. 456 с.
49. *Столина Л.А., Сажнева Е.М., Буровик Е.П.* Синергизм пептидов и альфа-гидроксикислот в коррекции возрастных изменений кожи // Вестник эстетической медицины. 2010. Т. 9. № 1. С. 1–6.
50. *Burnett C.L., Heldreth B., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Hill R. A., Klaassen C.D., Liebler D.C., Marks Jr J.G., Shank R.C., Slaga T.J. , Snyder P.W., Andersen F.A.* Safety assessment of α-amino acids as used in cosmetics // International Journal of Toxicology. 2013. V. 32. P. 41S–64S.
https://doi.org/10.1177/1091581813507090
51. *Эрнандес Е.И., Юцковская Я.А.* Новая косметология. Основы современной косметологии. 2-е издание. Изд. дом «Косметика и медицина», Москва. 2021. 440 с.
52. *Damshkaln L.G., Simenel I.A., Lozinsky V.I.* Study of cryostructuration of polymer systems. XV. Freeze-thaw-induced formation of cryoprecipitate matter from the low-concentrated aqueous solutions of poly(vinyl alcohol) // Journal of Applied Polymer Science. 1999. V. 74. № 8. P. 1978–1986.
https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19991121)74:8<1978::AID-APP11>3.0.CO;2-L
53. *Savina I.N., Hanora A., Plieva F.M., Galaev I.Yu., Mattiasson B., Lozinsky V.I.* Study of cryostructuration of polymer systems. XXIV. Poly(vinyl alcohol) cryogels filled with particles of strong anion-exchanger: properties of the composite materials and potential application // Journal of Applied Polymer Science. 2005. V. 95. № 3. P. 529–538.
https://doi.org/10.1002/app.21227
54. *Kurochkin I.I., Kurochkin I.N., Kolosova O.Yu., Lozinsky V.I.* Cryostructuring of polymeric systems. 56. Application of deep neural networks for the classification of structural features peculiar to macroporous poly(vinyl alcohol) cryogels prepared without and with the additives of chaotropes or kosmotropes // Molecules. 2020. V. 25. № 19. P. 4480.
https://doi.org/10.3390/molecules25194480
55. *Watase M., Nishinari K., Nambu M.* Anomalous increase of the elastic modulus of frozen poly(vinyl alcohol) gels // Cryo-Letters 1983. V. 4. № 3. P. 197–200.
56. *Yokoyama F., Masada I., Shimamura K., Ikawa T., Monobe. K.* Morphology and structure of highly elastic poly(vinyl alcohol) hydrogel prepared by repeated freezing-and-melting // Colloid Polymer Science. 1986. V. 264. № 4. P. 595–601.
https://doi.org/10.1007/BF01412597
57. https://en.wikipedia.org/wiki/File:Arginin_-_Arginine.svg (access on January 2025)
58. https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000869 (access on January 2025)
59. https://www.tcichemicals.com/BE/en/p/H0150 (access on January 2025)
60. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/L-Histidine-hydrochloride (access on January 2025)
61. https://go.drugbank.com/salts/DBSALT001756 (access on January 2025)
62. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/L-ornithine#section=Biologic-Description (access on January 2025)
63. https://go.drugbank.com/salts/DBSALT002530 (access on January 2025)
64. https://water.isbu.ac.uk/water/kosmotropes_chaotropes.html (access on January 2025)
65. *Nishinari K., Watase M., Tanaka F.* Structure of junction zones in poly(vinyl alcohol) gels by rheological and thermal studies // Journal de Chimie Physique. 1996. V. 93. P. 880–886.
https://doi.org/10.1051/jcp/1996930880
66. *Eldridge J.E., Ferry J.D.* Studies of the cross-linking process in gelatin gels. III. Dependence of melting point on concentration and molecular weight // Journal of Physical Chemistry. 1954. V. 58. № 11. P. 992–995.
https://doi.org/10.1021/j150521a013
67. *Hatakeyama T., Uno J., Yamada C., Kishi A., Hatakeyama H.* Gel-sol transition of poly(vinyl alcohol) hydrogels formed by freezing and thawing // Thermochimica Acta. 2005. V. 431. № 1–2. P. 144–148.
https://doi.org/10.1016/j.tca.2005.01.062
68. *Masuda K., Horii F.* CP/MAS ^{13}C NMR analyses of the chain conformation and hydrogen bonding for frozen poly(vinyl alcohol) solutions // Macromolecules. 1998. V. 31. № 17. P. 5810–5817.
https://doi.org/10.1021/ma9801265
69. *Лозинский В.И., Вайнерман Е.С., Домотенко Л.В., Блюменфельд А.Л., Рогов В.В., Барковская Е.Н., Федин Э.И., Рогожин С.В.* Характерные особенности замерзания концентрированных водных растворов поливинилового спирта; взаимосвязь со свойствами гидрогелей, получающихся после оттаивания // Коллоидный журнал. 1989. Т. 51. С. 685–690.
70. *Лозинский В.И., Сахно Н.Г., Дамшкалн Л.Г., Бакеева И.В., Зубов В.П., Курочкин И.Н., Курочкин И.И.* Изучение криоструктурирования полимерных систем. 31. Влияние добавок хлоридов щелочных металлов на физико-химические свойства и морфологию криогелей поливинилового спирта // Коллоидный журнал. 2011. Т. 73. № 2. С. 225–234.
71. *Yamaura K., Mirsuishi M., Fukuda M., Tanigami T., Hoe Y., Matsuzawa S.* Effect of addition of saccharose on gelation of aqueous poly(viny1 alcohol) solutions // Journal of Applied Polymer Science. 1995. V. 56. № 6. P. 653–659.
https://doi.org/10.1002/app.1995.070560602

72. *Лозинский В.И., Дамшкалн Л.Г., Курочкин И.Н., Курочкин И.И.* Изучение криоструктурирования полимерных систем. 25. Влияние ПАВ на свойства и структуру газонаполненных (вспененных) криогелей поливинилового спирта // Коллоидный журнал. 2005. Т. 67. № 5. С. 649–662.

73. *Kolosova O.Yu., Karelina P.A., Vasil'ev V.G., Grinberg V.Ya., Kurochkin I.I., Kurochkin I.N., Lozinsky V.I.* Cryostructuring of polymeric systems. 58. Influence of the H_2N-$(CH_2)_n$-COOH–type amino acid additives on formation, properties, microstructure and drug release behaviour of poly(vinyl alcohol) cryogels // Reactive and Functional Polymers. 2021. V. 167. P. 105010. https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.105010

74. *Kolosova O.Yu., Kurochkin I.N., Kurochkin I.I., Lozinsky V.I.* Cryostructuring of polymeric systems. 48. Influence of organic chaotropes and kosmotropes on the cryotropic gel-formation of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions // European Polymer Journal. 2018. V. 102. P. 169–177. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.03.010

75. *Jiang H., Hussain H., Kressler J.* Poly(vinyl alcohol) cryogel formation using biocompatible ice nucleating agents // Macromolecular Materials and Engineering. 2015. V. 300. № 2. P. 181–190. https://doi.org/10.1002/mame.201400229

76. *Мичуров Д.А., Колосова О.Ю., Лозинский В.И.* Изучение криоструктурирования полимерных систем. 66. Свойства и микроструктура криогелей поливинилового спирта, сформированных в замороженном диметилсульфоксиде с добавками мочевины и далее гидратированных замещением органической среды на воду // Коллоидный журнал. 2023. Т. 85. № 6. С. 768–780. https://doi.org/10.31857/S0023291223600669

77. Вода и водные растворы при температурах ниже 0°C. // под ред. Ф.Франкса. перевод с англ., Киев, Наукова думка. 1985. 387 с.

78. *Weibull W.* A statistical distribution function of wide applicability // J. Appl. Mechanics. 1951. V. 18. P. 293–297.

79. *Kosmidis K, Argyrakis P, Macheras P.* A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: The prevalence of the Weibull function // Pharmaceutical Research. 2003. V. 20. P. 988–995. https://doi.org/10.1023/a:1024497920145

80. *Papadopoulou V., Kosmidis K., Vlachou M., Macheras P.* On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms // International Journal of Pharmaceutics. 2006. V. 309. № 1–2. P. 44–50. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.044

81. *Пиментел Дж., Мак-Клеллан О.* Водородная связь. Изд. «Мир». Москва. 1964. 475 с.

A STUDY OF CRYOSTRUCTURING OF POLYMERIC SYSTEMS. 69. PHYSICOMECHANICAL AND THERMOPHYSICAL PROPERTIES OF POLY(VINYL ALCOHOL) CRYOGELS FORMED IN THE PRESENCE OF NONPROTONATED AND SALT FORMS OF BASIC α-AMINO ACIDS

O. Yu. Kolosova[a], E. O. Abramova[a], V. P. Chernyshev[b], V. I. Lozinsky[a]

[a] *Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia*

[b] *Schelkovo-Agrokhim Ltd., Schelkovo, Moscow oblast, 141101 Russia*

By freezing at –20°C for 12 h and then defrosting by heating at a rate of 0.03°C/min of aqueous solutions of polyvinyl alcohol (PVA) without and with 0.1–0.5 mol/L additives of basic α-amino acids (arginine, histidine, lysine, ornithine) in non-protonated or salt forms, macroporous physical (non-covalent) cryogels were prepared and the effect of such additives on the physicochemical properties of the gel materials formed in this way was studied. It has been shown that in relation to the cryotropic gelation of PVA, additives of arginine, its hydrochloride, as well as histidine, exhibit chaotropic activity due to counteracting hydrogen bonding, thus leading to a decrease in the elasticity and heat resistance of the resultant cryogels, whereas additives of lysine, ornithine and their hydrochlorides, as well as histidine hydrochloride, due to the promotion of hydrogen bonding, act as kosmotropic agents, causing an increase in the compressive modulus of elasticity and an increase in the fusion temperature of the samples. The study of the kinetics of release of the amino acid additives used in the work showed that the release of hydrochlorides from the gel carrier into the external aqueous environment occurred somewhat more slowly than that of non-protonated forms, but in all cases without noticeable diffusion difficulties. Considering that such amino acids are used in cosmetology, the results obtained in this study suggest that PVA cryogels loaded with amino acid additives may be of practical interest in the development of carriers for cosmetics such as nourishing masks, coatings for problem areas of the skin, “patches”, etc.

Keywords: poly(vinyl alcohol) cryogels, basic α-aminoacids, cryotropic gelation, chaotropes, kosmotropes