

## Криоструктурирование полимерных систем.

### 71. Криогели поливинилового спирта, сформированные замораживанием—оттаиванием концентрированных растворов полимера в смеси диметилсульфоксида с диметилформамидом

Д.А. Мичуров\*, В.Г. Васильев, В.И. Лозинский

*Институт элементорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,  
Москва, Российская Федерация*

*\*E-mail: Dmitrii17.8@gmail.com*

*Аннотация.* Криотропным гелеобразованием 100 г/л растворов поливинилового спирта (ПВС) в диметилсульфоксиде (ДМСО) и в его смеси с диметилформамидом (ДМФА) (объемное соотношение 75% : 25%) сформированы нековалентные криогели, физико-химические характеристики которых были определены как для свежеприготовленных («первичных») образцов, так и после замещения в них органической дисперсионной среды на воду, приводящего к образованию «вторичных» криогелей ПВС. Показано, что модуль упругости образцов, сформированных в среде ДМСО/ДМФА, существенно выше по сравнению с криогелями, сформированными в среде ДМСО. Также первые из них претерпевают большую, чем вторые, объемную усадку в процессе замены органического растворителя на воду. Кроме того, для приготовленных в среде ДМСО/ДМФА криогелей характерна высокая прозрачность. Изучение кинетики высвобождения из вторичных криогелей модельного лекарственного вещества — натриевой соли ибупрофена — показало отсутствие значимых диффузионных затруднений для выхода этого биологически-активного соединения из гелевого носителя.

*Ключевые слова:* поливиниловый спирт, диметилсульфоксид, диметилформамид, криогели, физико-механические свойства, оптические характеристики, высвобождение лекарственных веществ

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

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

*Вклад авторов в публикацию.* Концепция исследовательской работы — МДА, ЛВИ; проведение экспериментальной работы — МДА, ВВГ; анализ данных литературы и экспериментальных данных — МДА, ВВГ, ЛВИ; написание (подготовка оригинального текста) — МДА; написание (редактирование и рецензирование) — ЛВИ.

*Ссылка для цитирования:* Мичуров Д.А., Васильев В.Г., Лозинский В.И. Криоструктурирование полимерных систем. 71. Криогели поливинилового спирта, сформированные замораживанием—оттаиванием концентрированных растворов полимера в смеси диметилсульфоксида с диметилформамидом. *Коллоидный журнал / Colloid Journal*. 2026. Т. 88. № 2. С. 190–208. <https://doi.org/10.31851/S0023291226020049>

## Cryostructuring of Polymeric Systems. 71. Poly(Vinyl Alcohol) Cryogels Formed by Freezing and Thawing of Concentrated Polymer Solutions in a Mixture of Dimethylsulfoxide and Dimethylformamide

D.A. Michurov\*, V.G. Vasilev, V.I. Lozinsky

*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, RAS, Moscow, Russian Federation*

*\*E-mail: Dmitrii17.8@gmail.com*

**Abstract.** Non-covalent cryogels were prepared via cryotropic gelation of 100 g/L poly(vinyl alcohol) (PVA) solutions in dimethylsulfoxide (DMSO) and its mixture with dimethylformamide (DMF) (75% : 25%, volume ratio). Physicochemical characteristics of such cryogels were determined for both the freshly prepared (“primary”) samples and after replacing in them the organic dispersion medium with water, thus resulting in the hydrated (“secondary”) PVA cryogels. It was shown that the modulus of elasticity of the samples formed in a DMSO/DMF medium was significantly higher compared to the cryogels formed in a DMSO medium. Also, the former gel matrices underwent greater volumetric shrinkage during hydration in comparison to the latter cryogels. In addition, cryogels prepared in a DMSO/DMF medium are characterized by high transparency. A study of the kinetics of release of a model drug, ibuprofen sodium salt, from the “secondary” cryogels showed the absence of significant diffusion barriers for the release of this biologically active compound from the gel carriers.

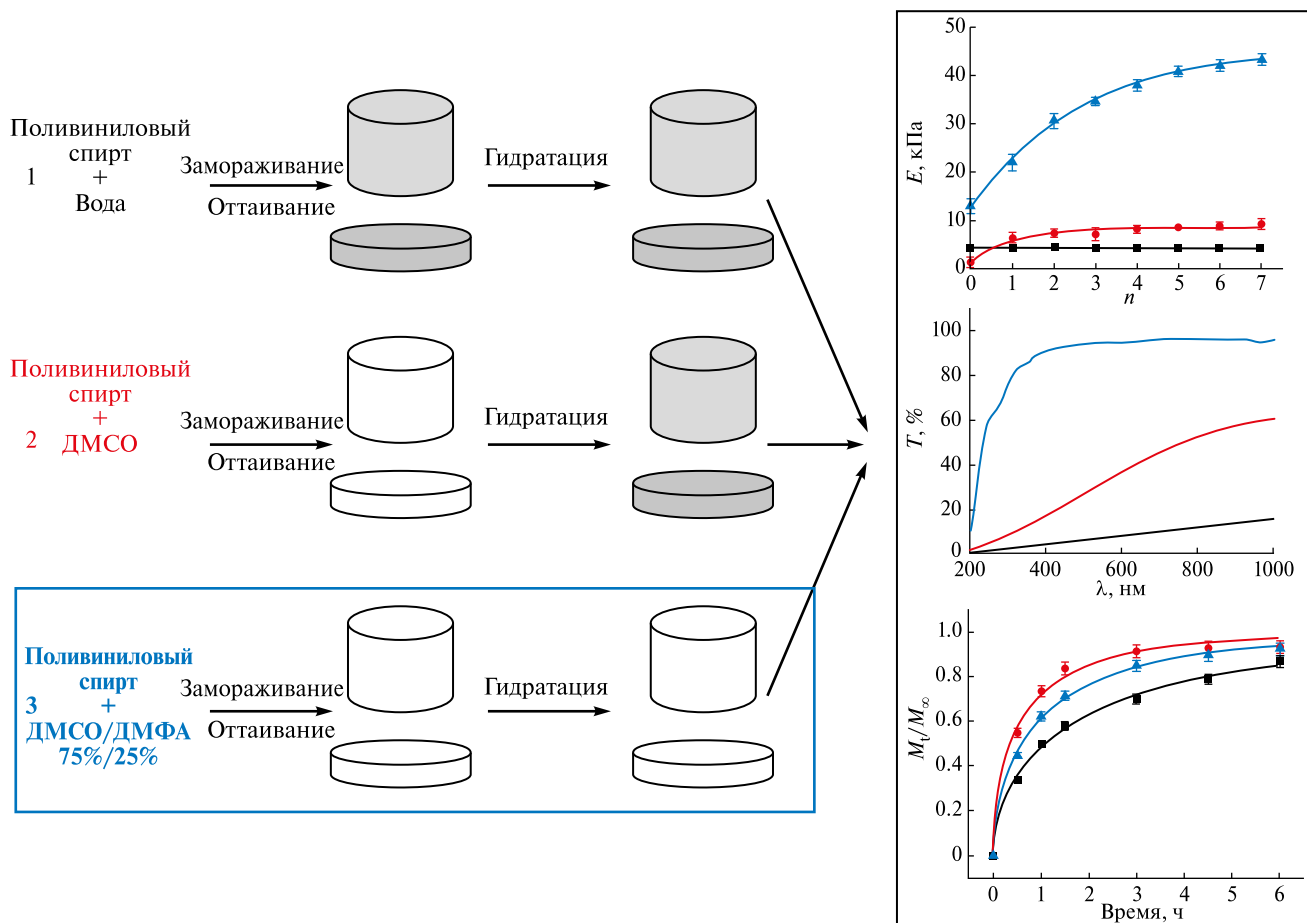
**Keywords:** Poly(vinyl alcohol), dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, cryogels, physical and mechanical properties, optical characteristics, drug release

**Funding.** This work was carried out under State Assignment No. 075-00276-25-00 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Authors contribution.** Concept of the research – MDA, LVI; conducting the experimental work – MDA, VVG; analysis of literature and experimental data – MDA, VVG, LVI; writing (preparation of the original text) – MDA; writing (editing and reviewing) – LVI.

**For Citation:** Michurov D.A., Vasilev V.G., Lozinsky V.I. Cryostructuring of Polymeric Systems. 71. Poly(Vinyl Alcohol) Cryogels Formed by Freezing and Thawing of Concentrated Polymer Solutions in a Mixture of Dimethylsulfoxide and Dimethylformamide. *Kolloidnyi zhurnal / Colloid Journal*. 2026;88(2):190–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.31851/S0023291226020049>



## ВВЕДЕНИЕ

Физические (нековалентные) криогели поливинилового спирта (КГПВС) представляют собой макропористые гелевые материалы, образующиеся в результате замораживания, выдерживания в замороженном состоянии и последующего оттаивания концентрированных растворов данного полимера в воде или диметилсульфоксиде (ДМСО) [1–13]. Благодаря превосходным механическим, диффузионным и теплофизическим свойствам КГПВС, доступности самого полимера, его нетоксичности и биосовместимости, а также возможностям достаточно простого варьирования характеристик таких криогелей (в том числе их формы и размер), они нашли широкое применение в различных прикладных областях [4–8, 10, 14–20], в частности при разработке материалов биомедицинского назначения [5, 7, 11, 21–27]. Например, в отношении КГПВС получены положительные результаты тестирования таких материалов в качестве носителей для систем доставки лекарственных веществ [24–27], для использования в протезах хрящевой ткани [11, 21, 28], в частности пульпозного ядра межпозвоночных дисков [29, 30], применения при разработке искусственных клапанов

сердца [32, 33], а также криогели ПВС успешно использовались в биотехнологии для иммобилизации ферментов и клеток [7, 33–38].

Физико-химические свойства и пористая структура КГПВС зависят от многих факторов, включая характеристики собственно поливинилового спирта [2, 6–8, 39–43], типа используемого растворителя [3, 4, 7, 43], концентрации полимера в исходном растворе [2, 3, 7, 39, 42], наличия различных добавок [7, 12, 44–48], а также в существенной степени от режимов криогенной обработки системы [2–8, 10, 39, 42, 49–51].

Применение различных растворителей для формирования криогелей ПВС может заметно влиять на свойства получаемых криогелей. Как известно [52], хорошими растворителями для высокоацетилированного (99–100%) ПВС являются вода и диметилсульфоксид, причем каждый из них по-своему влияет как на процессы заморозки исходных растворов ПВС, так и на свойства образующихся КГПВС [3–7, 51, 53].

Криогели ПВС, приготовленные из водных растворов полимера, изучены достаточно подробно [1–3, 5–8, 10, 15, 39–42, 48–51, 53–57]. В случае использования

ДМСО в качестве растворителя для ПВХ закономерно-сти криотропного гелеобразования во многом аналогичны системе ПВХ–вода, однако морфология и физико-химические характеристики криогелей, сформированных в этих двух средах, существенно различаются [7, 58, 59]. Так, криогели, образованные из растворов ПВХ в ДМСО, обладают меньшей упругостью и теплоустойчивостью по сравнению с КГПВС, сформированными из водных растворов при одинаковой концентрации полимера в исходных растворах [3, 51, 59]. Причина этих различий заключается в том, что ДМСО является более термодинамически выгодным растворителем по отношению к ПВХ [52]. Это, в свою очередь, снижает эффективность гелеобразования в среде ДМСО из-за конкуренции взаимодействий полимер–растворитель и полимер–полимер. При формировании криогелей ПВХ именно взаимодействия полимер–полимер (за счет замыкания большого количества водородных связей между цепями полимера) обеспечивают образование микрокристаллических доменов, выполняющих функцию физических узлов надмолекулярной сетки в криогелях ПВХ [8, 55, 60, 61].

Для применения в медико-биологических целях сформированных в среде ДМСО криогелей ПВХ требуется заменить в них органический растворитель на воду. Такая обработка приводит к резкому повышению модуля упругости и температуры плавления гелевых образцов, обусловленному образованием новых межцепных водородных связей в надмолекулярной сетке геля [59, 62] и, как следствие, уменьшением объема криогеля, т. е. его усадки.

Криогели ПВХ также могут быть получены, помимо водных и ДМСО растворов полимера, исходя из его растворов в смесях вода–диметилсульфоксид при условии, что объемное соотношение этих жидкостей лежит в областях фазовой диаграммы [63], позволяющих при умеренных отрицательных температурах заморозить, но не витрифицировать соответствующий раствор [64].

В нашей же нынешней работе криогели ПВХ были сформированы замораживанием–оттаиванием растворов полимера в смеси ДМСО с диметилформамидом (ДМФА). Использование ДМФА представляет интерес, поскольку это позволяет вводить определенные ДМФА-растворимые добавки в ДМСО раствор ПВХ и далее в матрицу криогеля.

В целом, целью данного исследования являлось получение ранее неизвестных криогелей ПВХ, формируемых в среде смеси ДМСО/ДМФА, а также изучение физико-химических свойств таких криогелей, как свежеприготовленных, так и после замены в них органической дисперсионной среды на воду. Кроме того, представляла интерес потенциальная возможность использования подобных криогелей в качестве полимерных носителей для систем доставки лекарственных веществ, чтобы сравнить полученные результаты с данными для криогелей ПВХ, формируемых из водных растворов полимера [7, 10, 15, 23–27]. Наконец, мы

хотели оценить оптические характеристики (в частности, степень прозрачности) полученных в этой работе образцов КГПВС, поскольку в литературе имелись сведения [4] о попытках разработки контактных линз, исходя из криогелей ПВХ, сформированных из растворов полимера только в ДМСО без добавок других растворителей.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе без дополнительной очистки использовали следующие вещества: поливиниловый спирт (ММ 86 кДа, степень дезацелирования 100%) (Acros Organics, Бельгия), натриевую соль ибупрофена (Sigma Aldrich, США), диметилсульфоксид (х.ч.), диметилформамид (х.ч.) и ацетон (х.ч.) (все – ООО «Компонент-Реактив», Российская Федерация), 50% водный раствор глутарового альдегида (Acros Organics, Бельгия).

Для приготовления растворов полимера навеску его сухого порошка диспергировали в расчетном объеме ДМСО или воды для достижения требуемой концентрации ПВХ. Суспензию выдерживали 18 ч при комнатной температуре для набухания полимера, а затем нагревали 1 ч на кипящей водяной бане при перемешивании с помощью верхнеприводной мешалки RZR1 (Heidolph, Германия) до полного растворения ПВХ. Образец взвешивали до и после нагревания, количество испарившейся жидкости компенсировали после охлаждения раствора до комнатной температуры. В ДМСО-растворы ПВХ добавляли ДМФА так, чтобы соотношение объемов растворителей было 75% ДМСО и 25% ДМФА, а концентрация полимера была 100 г/л. Систему перемешивали на водяной бане при 75°C до достижения гомогенного состояния. Для удаления пузырьков воздуха полученные растворы ПВХ обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин при комнатной температуре в ультразвуковой ванне UNITRA (Unitra, Польша).

Исследования методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) растворов состава ДМСО/ДМФА, ПВХ/ДМСО и ПВХ/ДМСО/ДМФА проводили на приборе DSC204 F1 (NETZSCH, Германия). Измерительную систему калибровали согласно норме ISO 11357–1 по параметрам фазовых переходов стандартных веществ (циклогексан, Hg, бензойная кислота, Ga, KNO<sub>3</sub>, In, Sn, Bi, CsCl, чистота 99.99%). Систематическая ошибка температурной калибровки (определена по In) составляла 0.1°C. Образцы изучаемых растворов тестировали в стандартных алюминиевых ячейках ( $V = 56 \text{ мм}^3$ ,  $d = 6 \text{ мм}$ ), завальцованных крышкой с отверстием (отношение площади дна ячейки к площади отверстия составляло порядка 40) в потоке (40 мл/мин) азота в интервале температур от 20 до –35°C при скорости нагревания 10°/мин. Экспериментальные данные обрабатывали с помощью пакета анализа NETZSCH Proteus Analysis согласно стандарту ISO/CD11358. Взвешивание образцов проводили на аналитических весах AND GH 202 с точностью  $\pm 1 \times 10^{-2}$  мг. Указанные

термические измерения проводили совместно с лабораторией прогнозирования устойчивости наносистем ЦКП МГУ на оборудовании Центра коллективного пользования химического факультета МГУ.

Для формирования цилиндрических криогелей ПВС растворы полимера заливали в разборные дуралюминовые литьевые формы (внутренний диаметр 15 мм, высота 10 мм) [25, 42, 56, 59], а для получения плоских гелевых дисков растворы полимера порциями по 1 г вносили в пластиковые чашки Петри (внутренний диаметр 40 мм). Литьевые формы и чашки Петри помещали в камеру прецизионного программируемого криостата Proline RP 1840 (Lauda, Германия), где образцы замораживали и инкубировали в течение 12 ч при  $-21.6^{\circ}\text{C}$ , что на  $40^{\circ}\text{C}$  ниже температуры замерзания (кристаллизации) чистого ДМСО ( $T_0 = 18.4^{\circ}\text{C}$ ) [65], а затем для оттаивания температуру повышали до  $20^{\circ}\text{C}$  со скоростью  $0.03^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ , задаваемой микропроцессором криостата.

Значения компрессионного модуля Юнга ( $E$ ) цилиндрических образцов криогелей измеряли с помощью автоматического анализатора текстуры TA-Plus (Lloyd Instruments, Великобритания) в режиме одноосного сжатия согласно ранее описанной методике [52, 56] по линейному участку зависимости напряжения от деформации. Скорость приложения нагрузки –  $0.2 \text{ мм}/\text{мин}$ ; испытания проводили до степени деформации 30%. Модуль упругости при сдвиге ( $G'$ ) плоских образцов «вторичных» криогелей в режиме синусоидальных гармонических колебаний определяли с помощью реометра MCR302 (AntonPaar GmbH, Австрия) при 1%-ной деформации в диапазоне частот от 1 до 10 рад/сек. Измерительный узел плоскость–плоскость (диаметр 25 мм).

Измерения проводили как для сформированных в среде ДМСО/ДМФА или ДМСО либо воды «первичных» криогелей W1, D1 и DD1 (табл. 1), так и для «вторичных» образцов КГПВС W2, D2 и DD2 (табл. 1), в которых органическая дисперсионная среда была замещена чистой водой. Для приготовления последних образцы «первичных» криогелей объемом инкубировали при комнатной температуре в стеклянных стаканах, содержащих 50-кратный объем деионизованной воды, которую каждый день в течение 7 сут заменяли на свежую порцию, предварительно измерив характеристики образцов.

Массу образцов криогелей определяли с помощью аналитических весов Adventurer AX224 (Ohaus Corporation, США). Объем криогелей оценивался

измерением диаметра и высоты образцов с помощью штангенциркуля и далее рассчитывали по формуле объема цилиндра. Для измерения толщины сформированных в чашках Петри плоских КГПВС образцы фотографировали со стороны ребра диска с помощью оптического стереомикроскопа SMZ1000 (Nikon, Япония), оснащенного системой цифровой регистрации изображений MMC-50C-M (MMCSOft, Российская Федерация), и далее с использованием программы Image J определяли толщину таких дисков.

Температуру плавления криогелей ( $T_f$ ) определяли известным методом [62], для чего плотно закрытую полиэтиленовую пробирку с образцом КГПВС, на поверхность которого был помещен металлический шарик, со скоростью  $0.4^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  нагревали в водяной бане. За температуру плавления криогеля принимали температуру, при которой шарик падал на дно пробирки после прохождения через расплавленный гель.

Значения  $E$ ,  $G'$  и  $T_f$  измеряли для трех параллельных образцов; образцы готовили в 3–5 независимых экспериментах. Полученные результаты усредняли.

Препараты криогелей для электронно-микроскопических исследований готовили согласно схеме, описанной ранее [39]. С этой целью образцы сначала фиксировали 2.5%-ным раствором глутарового альдегида в 0.1 N HCl в течение суток, затем промывали водой, далее замещали воду на летучий растворитель последовательной обработкой образцов растворами с повышающейся концентрацией ацетона (10, 30, 50, 80, 100%), после чего препараты высушивали в критической точке. Далее каждый препарат погружали в жидкий азот и проводили скалывание, а затем на поверхность сколов с помощью ионного распылителя IB3 (Giko Engineering Ltd., Япония) в среде аргона наносили проводящий слой золота. Структуру приготовленных таким образом препаратов изучали в сканирующем электронном микроскопе JSM-6380LA (JEOL Ltd., Япония) при ускоряющем напряжении 20 кВ. Исследования проводили совместно с общефакультетской лабораторией электронной микроскопии биологического факультета МГУ.

Для исследования оптических характеристик плоских образцов криогелей ПВС, сформированных в виде дисков в чашках Петри, из каждого диска вырезали параллелограмм шириной 1 см и высотой 4 см, который помещали на внутреннюю стенку кварцевой кюветы ( $1 \times 1 \text{ см}$ ) и с помощью UV/VIS-спектрофотометра T70 (PG Instruments Ltd., Великобритания) в диапазоне длин волн от 200 до 1000 нм измеряли пропускание света ( $T$ , %) против воздуха.

**Таблица 1.** Аббревиатуры криогелей, исследованных в данной работе

Исходный растворитель	Образцы «первичных» КГПВС	Образцы «вторичных» КГПВС
Вода	W1	W2
ДМСО	D1	D2
ДМСО/ДМФА (75%:25%)	DD1	DD2

Для насыщения «вторичных» криогелей ПВС W2, D2 и DD2 (табл. 1) модельным лекарственным веществом соответствующий цилиндрический образец криогеля помещали во флакон с 5 мл водного раствора натриевой соли ибупрофена (Na-ИБПФ) концентрацией 1 мг/мл. Далее с помощью UV/VIS-спектрофотометра T70 (PG Instruments Ltd., Великобритания) в течение 5 дней с интервалом в 24 ч записывали УФ-спектры жидкой фазы для определения достижения концентрационного равновесия распределения Na-ИБПФ между КГПВС и внешней жидкостью, о чем свидетельствовало прекращение изменений спектра.

При исследовании кинетики высвобождения Na-ИБПФ из криогелей ПВС, насыщенных этим веществом, соответствующий образец КГПВС погружали в 5 мл 0.05 М Na-фосфатного буферного раствора (рН 7.4) и инкубировали без перемешивания при комнатной температуре в течение определенных промежутков времени с периодической съемкой спектра оптического поглощения супернатанта с помощью UV/VIS-спектрофотометра T70 (PG Instruments Ltd., Великобритания), после чего образец криогеля помещали в свежую порцию (5 мл) буферного раствора. Эти операции повторяли необходимое количество циклов. Концентрацию Na-ИБПФ в жидкой фазе определяли, используя предварительно построенный калибровочный график.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Физико-механические свойства криогелей ПВС

В предварительных экспериментах было найдено, что объемное соотношение ДМСО и ДМФА, равное 75 и 25%, оказалось оптимальным, поскольку в такой среде раствор ПВС был гомогенным, хотя ПВС хорошо растворяется в ДМСО, а в ДМФА этот полимер не растворяется. Образцы КГПВС удавалось сформировать замораживанием исходных смешанных ДМСО/ДМФА растворов полимера при отрицательных температурах, обеспечиваемых возможностями имеющегося криостата (см. Экспериментальную часть).

Методом ДСК было определено, что сама смесь ДМСО/ДМФА, использованная для приготовления 100 г/л раствора ПВС, кристаллизуется при  $-10.12^{\circ}\text{C}$ , а раствор ПВС в данном смешанном растворителе замерзает уже при  $-19.34^{\circ}\text{C}$  (рис. 1). Поэтому при температуре криогенной обработки  $-21.6^{\circ}\text{C}$  растворы ПВС в смешанном растворителе и, тем более, в чистом ДМСО или в воде замерзали, а после 12-часовой инкубации образцов в замороженном состоянии и последующего оттаивания формировались криогели ПВС либо цилиндрической геометрии, либо в виде плоских дисков в зависимости типа используемой литейной формы (см. Экспериментальную часть). Цилиндрические образцы затем использовались для изучения их физико-механических свойств и теплостойкости, а также

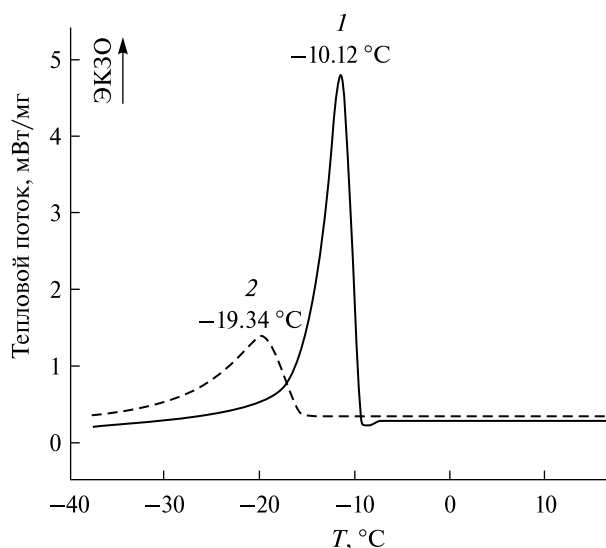


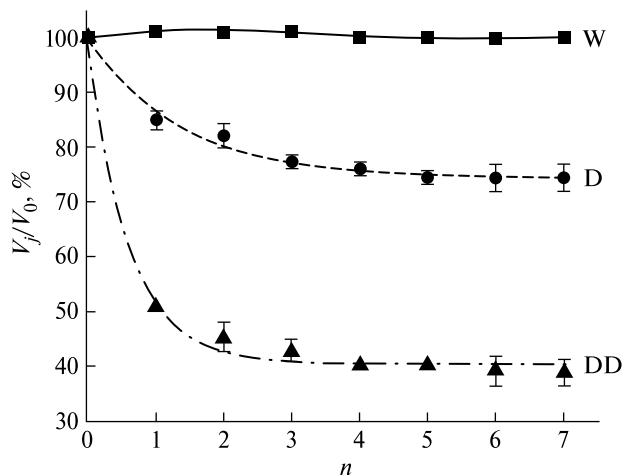
Рис. 1. ДСК термограммы растворов состава: 1 – смесь ДМСО/ДМФА; 2 – 100 г/л раствор ПВС в смеси ДМСО/ДМФА (75 об. %/25 об. %)

диффузионных свойств криогелей. Плоские же диски, прежде всего, требовались для оценки оптических характеристик КГПВС, хотя и их реология тоже представляла интерес.

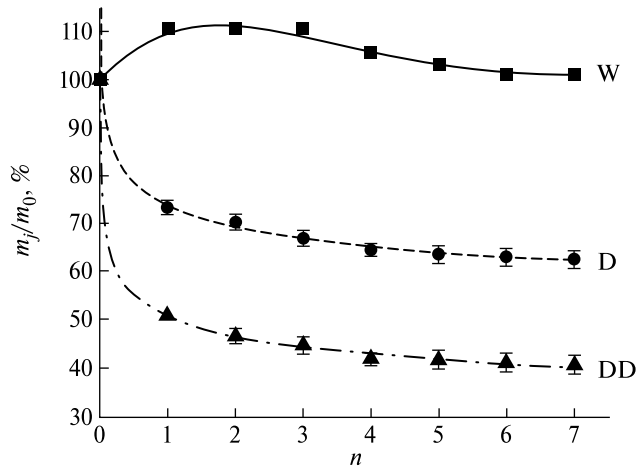
Для цилиндрических образцов КГПВС был изучен характер изменения объема (рис. 2), массы (рис. 3) и модуля упругости (рис. 4) криогелей в ходе их выдерживания в воде в течение 7 дней с ежедневной сменой воды на новую порцию. При этом криогели, приготовленные из водных и ДМСО-растворов полимера, служили образцами сравнения по отношению к криогелям ПВС, сформированным в среде смеси ДМСО/ДМФА.

Было найдено, что объем полученных в водной среде криогелей W1 при их помещении в воду мало изменялся, по крайней мере, в течение недели (W, рис. 2), что отвечало и литературным данным [66]. При этом изменения в относительной массе образцов W1 в течение первых трех циклов смены растворителя оказались более заметными – вплоть до  $\sim 110\%$ , но затем, по-видимому, вследствие вымывания золь-фракции ПВС [66], наблюдалось снижение величины отношения  $m_1/m_0$  (W, рис. 3). Значения же модуля упругости криогелей W1 изменялись лишь в незначительной степени (W, рис. 4), тем самым подтверждая известную [7, 8, 15, 44, 66–68] хорошую осмотическую стабильность «водных» криогелей ПВС.

Ранее уже было показано [59], что сформированные из ДМСО-растворов ПВС «первичные» криогели D1 при их помещении в воду и трансформации во «вторичные» КГПВС D2 претерпевают усадку с параллельным возрастанием упругости и теплостойкости гелевой матрицы в результате замены на воду более термодинамически хорошего для ПВС растворителя – ДМСО [52]. Данные настоящей работы тоже подтвердили эту тенденцию, а именно, во время замены органического растворителя



**Рис. 2.** Относительное изменение объема ( $V_i/V_0$ ) цилиндрических образцов криогелей ПВС в ходе замены органического растворителя на воду: W – криогели, сформированные в водной среде; D – криогели, приготовленные из ДМСО-растворов полимера; DD – криогели, сформированные из растворов полимера в смеси ДМСО/ДМФА;  $n$  – число циклов смены воды



**Рис. 3.** Относительное изменение массы ( $m_i/m_0$ ) цилиндрических образцов криогелей ПВС в ходе замены органического растворителя на воду: W – криогели, сформированные в водной среде; D – криогели, приготовленные из ДМСО-растворов полимера; DD – криогели, сформированные из растворов полимера в смеси ДМСО/ДМФА;  $n$  – число циклов смены воды

на воду криогелей D1 происходила их усадка, объемы образцов, так же как и масса, уменьшались (D, рис. 2 и 3), а модуль упругости возрастал (D, рис. 4).

Прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что еще до начала обработки водой криогели DD1, сформированные из растворов полимера в смеси ДМСО/ДМФА, имели существенно более высокую упругость по сравнению с образцами D1, полученными из раствора ПВС в чистом ДМСО (образцы при  $n = 0$ , рис. 4). Такая разница обусловлена десольватирующим действием ДМФА по отношению ПВС в среде ДМСО, что усиливает взаимодействия полимер–полимер. В частности, похожее воздействие на криогели ПВС, сформированные в среде ДМСО, оказывали добавки низкомолекулярных алифатических спиртов, не являющиеся растворителями для ПВС [69], так же как и ДМФА.

В свою очередь, для образцов КГПВС DD1 при их трансформации во «вторичные» криогели DD2 наблюдалась значительно более выраженная усадка (DD, рис. 2) по сравнению с препаратами W1 и D1 (W и D, рис. 2). Соответственно, масса криогелей DD из-за отделения жидкости при усадке также снижалась в большей степени, чем у криогелей W и D (DD, рис. 3), а модуль упругости в результате возрастал в несколько раз (DD, рис. 3). Одним из следствий процесса такой существенной усадки должно являться дополнительное сближение полимерных цепей в надмолекулярной сетке КГПВС, тем самым промотируя образование новых водородных связей между ОН-группами соседних макромолекул и, как результат, способствуя повышению упругости материала в целом.

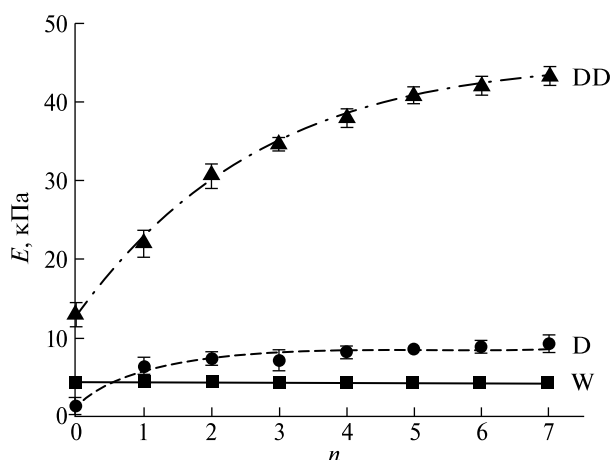
Как известно [67], для физических Н-связанных гелей индикатором для оценки на качественном уровне

удельного (в единице объема) количества водородных связей в узлах полимерной сетки может служить теплотой таяния гелевых образцов, так как чем больше там таких межцепных связей, тем выше температура плавления геля, поскольку больше энергии необходимо приложить, чтобы вызвать термодиссоциацию узлов сетки. Это относится и к криогелям ПВС тоже [68]. Поэтому мы определили температуру плавления ( $T_f$ ) соответствующих образцов КГПВС до и после трансформации «первичных» криогелей во «вторичные». Полученные результаты отображает диаграмма на рис. 5.

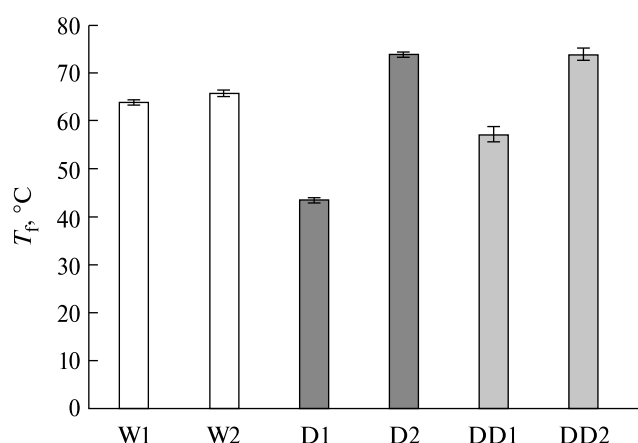
Поскольку в результате замены органических растворителей на воду в криогелях D1 и DD1 происходило заметное уменьшение их объемов (рис. 2), т. е. усадка, способствовавшая сближению цепей ПВС и увеличивающая вероятность образования новых межмолекулярных водородных связей, то более высокие значения  $T_f$  у «вторичных» криогелей D2 и DD2 по сравнению с соответствующими «первичными» образцами КГПВС были вполне ожидаемыми.

Таким образом, если объем, масса, модуль Юнга и температура плавления «водных» криогелей ПВС при их инкубации в избытке воды с ее периодической заменой на свежую порцию слабо изменялись (W, рис. 2–5), то в случае исходно «органических» образцов КГПВС D и DD, сформированных из растворов полимера, соответственно, в ДМСО и ДМСО/ДМФА, указанные физические параметры криогелей изменялись весьма значительно (D и DD, рис. 2–5).

Поскольку важным фактором, существенным образом влияющим на свойства криогелей ПВС, является их макропористая морфология, то важно было оценить и структурные различия исследуемых гелевых систем.



**Рис. 4.** Значения компрессионного модуля Юнга ( $E$ ) цилиндрических образцов криогелей ПВС в ходе замены органического растворителя на воду: W – криогели, сформированные в водной среде; D – криогели, приготовленные из ДМСО-растворов полимера; DD – криогели, сформированные из растворов полимера в смеси ДМСО/ДМФА;  $n$  – число циклов смены воды



**Рис. 5.** Температура плавления «первичных» и «вторичных» криогелей ПВС

*Изучение W, D и DD криогелей ПВС с помощью сканирующей электронной микроскопии*

Препараты для СЭМ-исследования образцов КГПВС, сформированных из растворов полимера в воде, ДМСО и смеси ДМСО с ДМФА, были приготовлены на основе «вторичных» криогелей. Используемая нами техника электронной микроскопии предусматривает необходимость работы в вакууме с сухими препаратами, а высушивание гелевых материалов может сильно исказить их микро- и макроструктуру, если не предпринимать специальных приемов ее предварительной фиксации. Ранее было показано [39], что

именно в случае «вторичных» криогелей ПВС удается получить наиболее воспроизводимую структурную информацию при условии проведения сначала химической фиксации надмолекулярной полимерной сетки с последующим замещением водной дисперсионной среды на летучий органический растворитель и только потом его удалением сушкой в критической точке (см. Экспериментальную часть).

Электронные микрофотографии микроструктуры поверхности сколов сухих препаратов «вторичных» W2, D2 и DD2 криогелей ПВС приведены на рис. 6.

Анализ полученных СЭМ-изображений показывает значительные структурные различия этих полимерных материалов. Во-первых, это – качественно иная морфология препарата на основе криогеля W2 (рис. 6а), сформированного из водного раствора ПВС, и образцов на основе криогелей D2 и DD2, изначально приготовленных из растворов полимера в среде органических растворителей, соответственно ДМСО (рис. 6б) и смеси ДМСО/ДМФА (рис. 6в). Так, гетерогенная морфология поверхности скола образца W2 характерна для подобных макропористых матриц состава вода/ПВС [58, 70], где некоторая ориентация элементов микроструктуры обусловлена ростом кристаллов льда вдоль градиента температуры при замораживании исходного водного раствора полимера [71]. В свою очередь, на микрофотографиях сколов сухих препаратов КГПВС D2 и DD2, сформированных в органической среде и затем подвергнутых процедуре замены растворителя, что вызывало усадку полимерной сетки и существенную объемную усадку образцов (рис. 2), видны поры заметно меньшего размера (рис. 6б и 6в) по сравнению с препаратом W2 (рис. 6а). При этом различия в диаметре таких пор в матрицах D2 и DD2, конечно, определяются как составом замораживаемого исходного растворителя (т. е. ДМСО или ДМСО/ДМФА), так и осмотическим «откликом» надмолекулярной сетки образовавшихся в результате криогелей D1 и DD1 на замещение в них органической дисперсионной среды на воду. Поэтому выяснение более точных причин и механизмов соответствующих процессов, приводящих к наблюдаемым различиям в морфологии препаратов D2 и DD2, является предметом наших дальнейших исследований, что в задачи данной работы не входило.

*Физико-механические свойства плоских образцов криогелей ПВС*

Что касается W, D и DD криогелей ПВС, приготовленных в виде тонких плоских дисков (см. Экспериментальную часть), то для них тоже были определены значения диаметра и массы образцов до и после выдерживания в водной среде (рис. 7), а также измерен модуль  $G'$  (рис. 8).

Как и в случае цилиндрических криогелей W, при обработке водой соответствующих плоских образцов наблюдались небольшая усадка (W, рис. 7а) и снижение

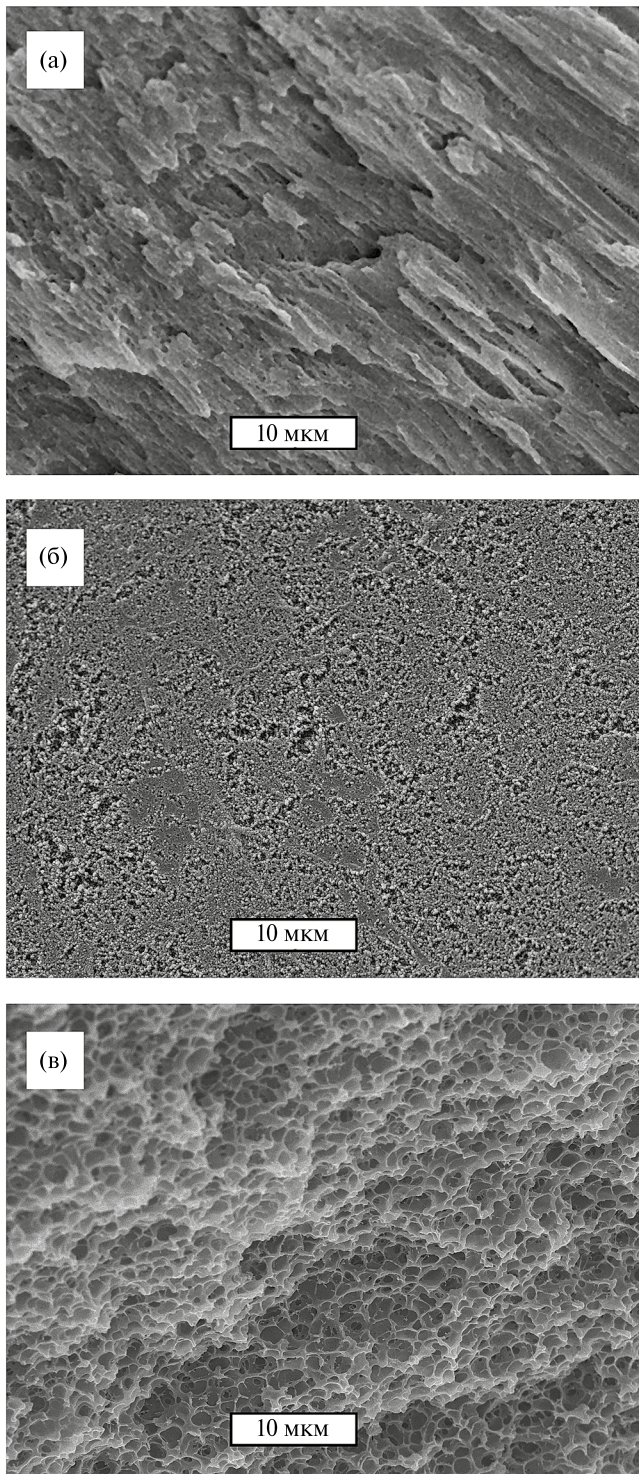


Рис. 6. СЭМ-микрофотографии поверхности сколов сухих препаратов «вторичных» криогелей ПВС: W2 (а), D2 (б) и DD2 (в)

их массы (W, рис. 7б), связанные, что уже отмечалось выше, с вымыванием золь-фракции [68]. В свою очередь, как и для цилиндрических образцов (D и DD, рис. 2 и 3), усадка плоских криогелей, сформированных

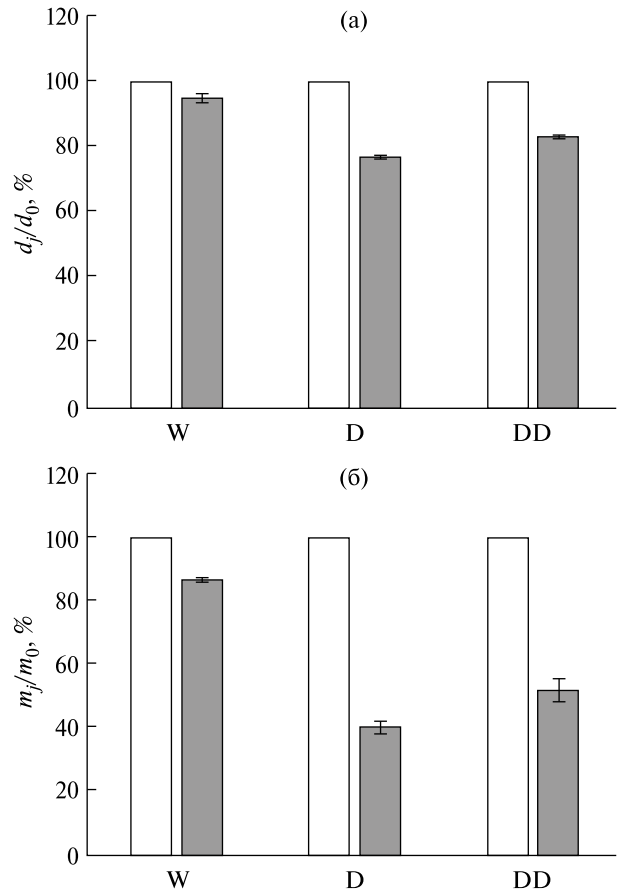


Рис. 7. Относительное изменение диаметра (а) и массы (б) плоских образцов КГПВС после замены органического растворителя на воду:  $\square$  W1, D1 и DD1 – «первичные» образцы криогелей;  $\blacksquare$  W2, D2 и DD2 – «вторичные» образцы криогелей

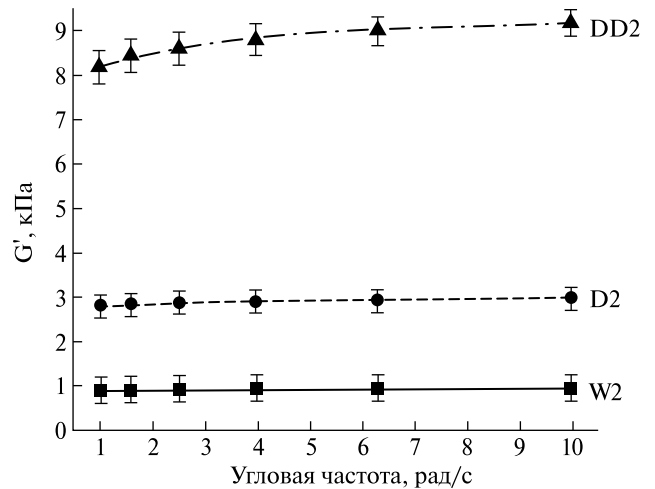


Рис. 8. Частотные зависимости значений  $G'$  для W2, D2 и DD2 образцов плоских криогелей ПВС

из растворов полимера в среде ДМСО и ДМСО/ДМФА, была выражена значительно в большей степени (D и DD, рис. 7) по сравнению с образцами КГПВС W,

приготовленными из водного раствора полимера. При этом некоторые различия между криогелями D и DD, по-видимому, могли быть связаны с неодинаковой кинетикой усадки в воде образцов D1 и DD1, в качестве дисперсионной среды содержащих, соответственно, чистый ДМСО и смешанный растворитель ДМСО/ДМФА. Вполне очевидно, что такая разница между осмотическим поведением плоских образцов D и DD должна была в какой-то мере отражаться и на характеристиках этих криогелей после замены в них органической среды на воду, т. е. в результате трансформации «первичных» дисков D1 и DD1 во «вторичные» тоже плоские образцы D2 и DD2. Для выявления указанных различий было проведено измерение значений модуля  $G'$  [72] дисков D2 и DD2, а для сравнения с ними также дисков, но «водных» криогелей W2 (рис. 8).

Было показано, что величина модуля  $G'$  практически не зависела от круговой частоты, а, как известно [72], подобное поведение характерно для гелей вообще. В свою очередь, в ряду W2, D2, DD2 наблюдалось возрастание значений такого модуля упругости при приложении сдвиговой нагрузки, что свидетельствовало о повышении частоты сетки геля. Причиной указанного эффекта может быть увеличение числа межмолекулярных специфических взаимодействий различной природы, что для криогелей ПВС в первую очередь относят [68] к дополнительно образующимся водородным связям между гидроксильными группами соседних цепей.

#### *Оптические характеристики W, D и DD криогелей ПВС*

Криогели ПВС, сформированные в виде тонких дисков, заметно отличались друг от друга по своей прозрачности, что показано на фотографиях (рис. 9).

Приготовленные в водной среде криогели W1 и затем дополнительно выдержанные в водной среде образцы W2 были мутными, в то время как криогели D1, сформированные из раствора ПВС в ДМСО, были почти прозрачными, но в результате замены органического растворителя на воду мутнели (D2, рис. 9). В свою очередь, «первичные» криогели DD1, сформированные из раствора ПВС в смешанном органическом растворителе (75% ДМСО: 25% ДМФА), и изначально были прозрачными, и практически не мутнели после их трансформации во «вторичные» образцы DD2 (рис. 9).

Во введении к этой статье отмечалось, что криогели ПВС, полученные в среде ДМСО, могут, по мнению авторов работы [4], представлять интерес для изготовления глазных контактных линз. Согласно этим данным, слой водного криогеля ПВС (ММ 74.8 кДа, СД 99.5%) толщиной 0.6 мм пропускал около 40% света с длиной волны 570 нм, а такой же слой криогеля, сформированного из ДМСО-раствора того же полимера, после замещения органической среды на воду пропускал уже 76% света. В сравнении с этими литературными данными для приготовленных нами в настоящей работе плоских образцов W2, D2 и DD2 было измерено пропускание

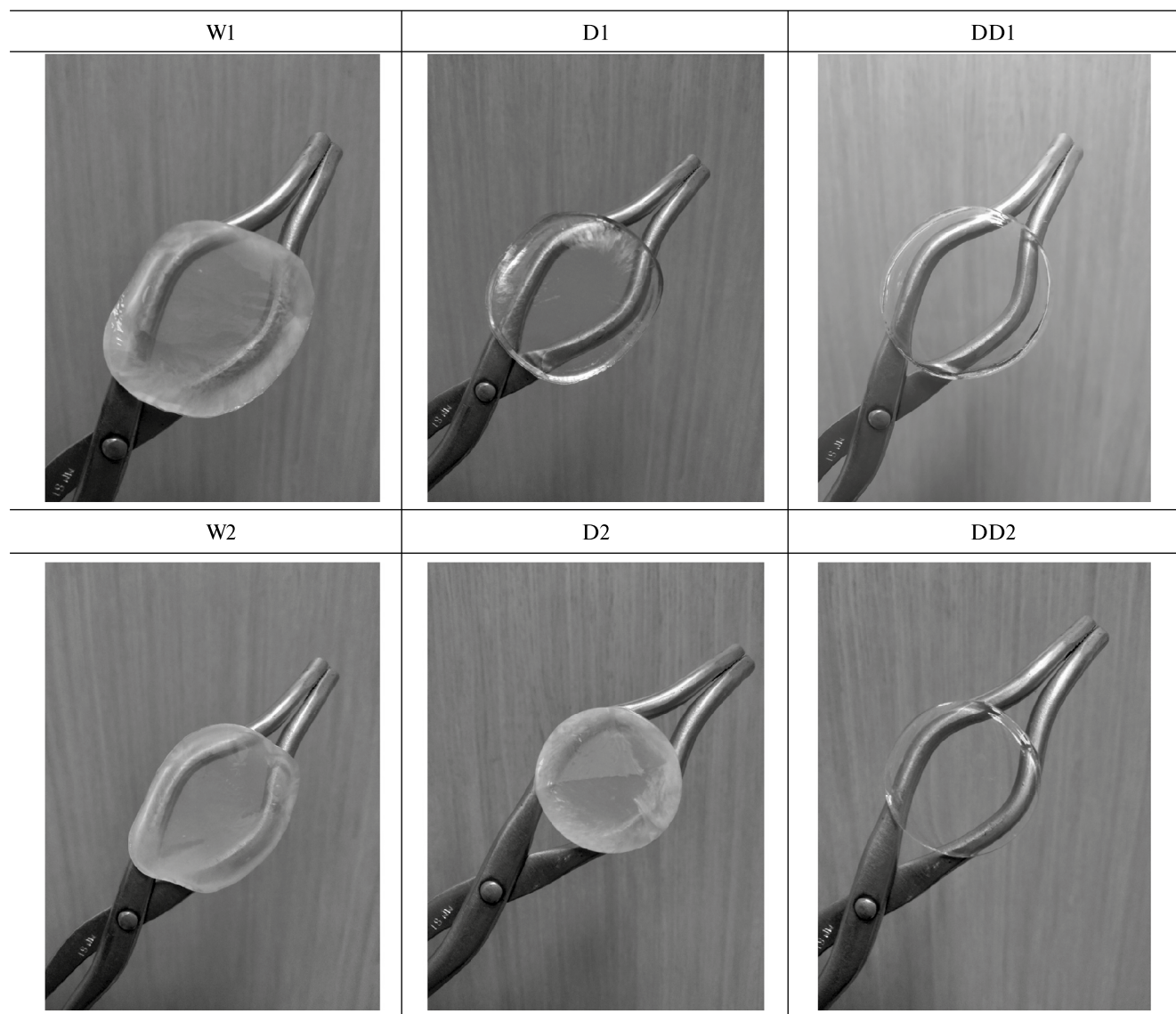
ими света в диапазоне длин волн от 200 до 1000 нм (см. Экспериментальную часть). Толщина всех образцов была  $0.50 \pm 0.02$  мм. Результаты спектральных опытов приведены на рис. 10 в виде зависимости коэффициента пропускания ( $T$ , %) света от длины его волны.

Было найдено, что при 400–700 нм водные криогели W2 пропускали наименьшее количество света по сравнению с другими образцами. D2 образцы КГПВС по мере перехода от красной к фиолетовой части спектра пропускали все меньше света (от ~45 до ~25%), что связано с его рассеянием вследствие помутнения сформированного в среде ДМСО криогеля D1 в результате замены органического растворителя на воду и трансформации во «вторичный» криогель (рис. 9). В свою очередь, наилучшие показатели оптической прозрачности были свойственны криогелям DD2, которые пропускали около 92% света во всем диапазоне видимого спектра. Учитывая хорошую биосовместимость и нетоксичность как самого ПВС, так и водных криогелей на его основе [5, 7, 8, 16, 25], именно DD2 вариант КГПВС может, как мы полагаем, представлять интерес для разработки уже упоминавшихся выше глазных контактных линз.

#### *Диффузионные характеристики «вторичных» криогелей ПВС W2, D2 и DD2*

В свою очередь, для криогелей ПВС также известно их биомедицинское применение в качестве носителей для систем доставки лекарственных веществ [23–25, 74], что в принципе может быть полезным для случая лечебных контактных линз. Поэтому для полученных нами криогелей DD2, обладавших оптической прозрачностью, также представляла интерес оценка их диффузионных характеристик в отношении лекарственных веществ, по крайней мере, модельных. В качестве такового была использована натриевая соль ибупрофена (Na-ИБПФ), поскольку это вещество хорошо растворяется в воде и его легко детектировать спектрофотометрически (см. Экспериментальную часть). При этом, помимо DD2 криогелей в аналогичных опытах, были с целью сравнения протестированы также W2 и D2 образцы «вторичных» КГПВС.

Показано, что при насыщении натриевой солью ибупрофена всех этих «вторичных» криогелей ПВС примерно через сутки достигалось равновесие в содержании лекарственного вещества в соответствующем гелевом образце и окружающем его растворе. Количество Na-ИБПФ, включенного в гелевую матрицу, определяли на основании результатов измерения концентрации вещества по оптическому поглощению при 264 нм растворов Na-ИБПФ, в которых насыщали образцы. Далее, зная исходную концентрацию растворов и их концентрацию после насыщения соответствующих гелевых материалов, можно определить количество Na-ИБПФ, находящегося в образцах КГПВС. Если между водными криогелями W1 и W2, насыщенными модельным лекарственным веществом, достоверных различий в его содержании не обнаруживалось, то масса



**Рис. 9.** Внешний вид тонких дисков W, D и DD криогелей ПВС до и после замены органического растворителя на воду

Na-ИБПФ, включенного в матрицу криогеля DD2 (0.89 мг в цилиндрическом образце объемом  $0.82 \text{ cm}^3$ ), была несколько меньше по сравнению с криогелем D2 (0.94 мг в цилиндрическом образце объемом  $1.51 \text{ cm}^3$ ). Вероятно, этот результат объясняется разницей в объемах данных «вторичных» образцов КГПВС из-за их неодинаковой усадки после замены органической дисперсионной фазы на воду в криогелях D1 и DD1 (рис. 2).

В этом контексте также было важно выяснить – будут ли вышеприведенные отличия отражаться на динамике релиза Na-ИБПФ из нагруженных им криогелевых матриц. Результаты соответствующих спектрофотометрических опытов (см. Экспериментальную часть) приведены на рис. 11 в виде графиков в координатах функции Вейбулла [74] для профилей высвобождения Na-ИБПФ из образцов цилиндрических криогелей W2,

D2 и DD2, содержащих данное модельное лекарственное вещество.

Как оказалось, быстрее всего высвобождение Na-ИБПФ происходило из D2 криогелей, несколько медленнее из DD2 образцов КГПВС и еще медленнее релиз натриевой соли ибупрофена имел место в случае нагруженных лекарством W2 криогелей. Для анализа кинетики релиза так же, как и для построения графика на рис. 11, было использовано уравнение Вейбулла (1):

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

где  $M_t/M_\infty$  – доля растворенного вещества, выделившаяся из матрицы за время  $t$ ; параметры  $a$  и  $b$  являются константами, численные значения которых (табл. 2) были определены с помощью программы ORIGIN PRO

внесением в нее формулы (1) и экспериментальных данных.

Как известно [76], константа  $a$  – кинетическая константа скорости процесса, значения которой (табл. 2) хорошо коррелируют с данными на рис. 11, т. е. с тем, что Na-ИБПФ быстрее высвобождался из образца D2,

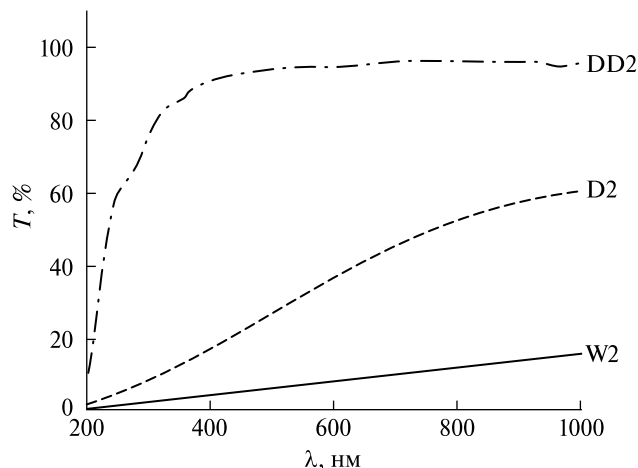


Рис. 10. Пропускание видимого света дисками тонких «вторичных» W2, D2 и DD2 криогелей ПВС

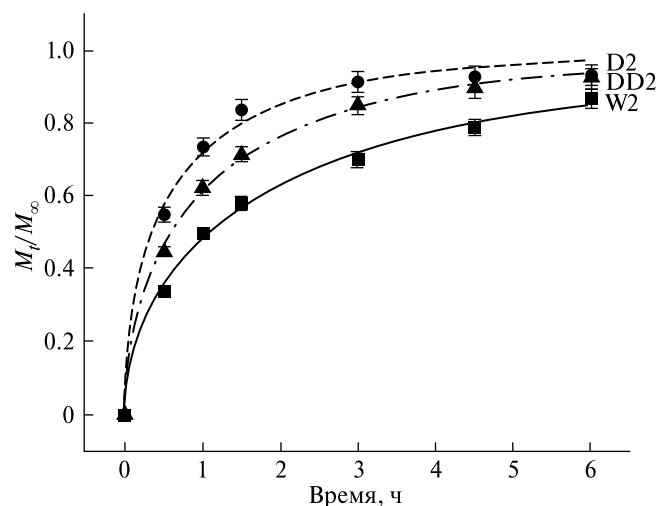


Рис. 11. Экспоненциальные кривые в координатах уравнения Вейбулла кинетических профилей высвобождения Na-ИБПФ из нагруженных лекарственным веществом цилиндрических образцов «вторичных» криогелей ПВС

Таблица 2. Значения параметров  $a$  и  $b$  по модели Вейбулла, а также коэффициента корреляции ( $R^2$ ) для кривых высвобождения Na-ИБПФ из нагруженных им «вторичных» криогелей ПВС

Параметры	$a$	$b$	$R^2$
W2	0.66	0.59	0.99
D2	1.28	0.57	0.99
DD2	0.95	0.60	0.99

несколько медленнее из криогеля DD2 и еще медленнее из объема нагруженного лекарственным веществом цилиндра W2. В свою очередь, значения параметра  $b$ , характеризующего микроструктурой среды, где происходит диффузия высвобождаемого из носителя вещества, для W2, D2 и DD2 образцов находились в диапазоне 0.59–0.69 (табл. 2), тем самым свидетельствуя, что во всех рассматриваемых случаях диффузия Na-ИБПФ протекала во фрактальном или неупорядоченном пространстве [74, 75]. Некоторые же различия в значениях этого параметра для криогелей W2, D2 и DD2, скорее всего, могли быть обусловлены различиями в микроструктуре этих образцов КГПВС (рис. 6), в частности, неодинаковой плотностью и толщиной стенок их макропор, что влияет на возможное взаимодействие между ПВС и натриевой солью ибупрофена за счет образования водородных связей как показано на рис. 12. Согласно классическим представлениям, отраженным в монографии по водородным связям Дж. Пиментела и О. Мак-Клеллана [76], поляризованная водородная связь образуется между гидроксильной группой и карбоксилатным анионом, что примерно отражает данная схема.

Для определения эффективности диффузии веществ при высвобождении Na-ИБПФ из нагруженных им криогелей W2, D2 и DD2 нами была использована формула (2), отвечающая модели Хигучи [78]:

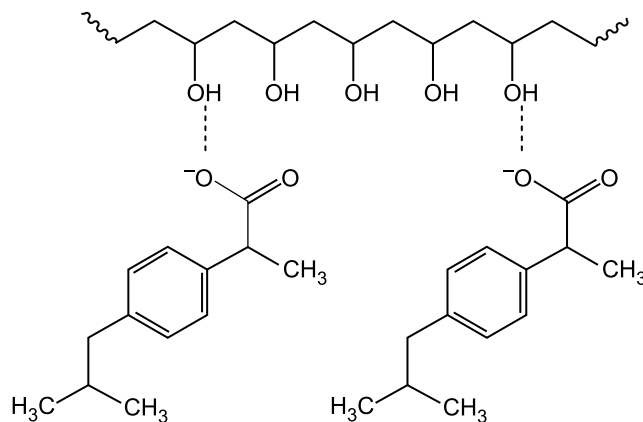


Рис. 12. Схематичное изображение взаимодействия между ПВС и натриевой солью ибупрофена на счет водородных связей

**Таблица 3.** Значения коэффициентов для модели Хигучи

Параметры	$k_h$	$R^2$
W2	0.44	0.99
D2	0.62	0.98
DD2	0.55	0.99

**Таблица 4.** Вычисленные по формуле (4) значения коэффициентов диффузии Na-ИБПФ при высвобождении этого вещества из нагруженных им «вторичных» криогелей ПВС

Параметры	$R$ , см	$D$ , см <sup>2</sup> /с
W2	0.75	$2.37 \times 10^{-5}$
D2	0.65	$3.54 \times 10^{-5}$
DD2	0.60	$2.38 \times 10^{-5}$

$$M_t/M_\infty = k_h \sqrt{t}, \quad (2)$$

где  $t$  – время;  $M_t$  – количество вещества, высвободившегося за время  $t$ ;  $M_\infty$  – исходное количество вещества в растворе;  $k_h$  – константа высвобождения Хигучи.

Данная модель описывает высвобождение растворимых веществ из матричных систем как процесс диффузии, основанный на законе Фика и зависящий от квадратного корня времени [77]. Высокие значения коэффициента детерминации в рамках модели Хигучи (табл. 3) свидетельствуют о том, что процесс высвобождения Na-ИБПФ носит диффузионный характер, описываемый законом Фика.

Далее для определения коэффициентов диффузии Na-ИБПФ в матрице носителя использовали выведенное из второго закона Фика уравнение (3) для цилиндрических образцов [80]:

$$M_t/M_\infty = \sqrt{\frac{4D}{\pi R^2}} \sqrt{t}, \quad (3)$$

где  $M_t$  – количество высвободившегося растворимого вещества в момент времени  $t$ ;  $M_\infty$  – количество первоначально загруженного вещества;  $D$  – коэффициент диффузии растворимого вещества в матрице носителя;  $R$  – радиус образца криогеля.

Учитывая, что модель Хигучи основана на законе Фика, то:

$$k_h = \sqrt{\frac{4D}{\pi R^2}}. \quad (4)$$

Отсюда были вычислены приведенные в табл. 4 коэффициенты диффузии натриевой соли ибупрофена из нагруженных ею образцов криогелей ПВС.

Из результатов этих расчетов следует, что меньшие диффузионные затруднения для Na-ИБПФ свойственны высвобождению этого вещества из нагруженного им криогеля D2 по сравнению с релизом из образцов

КГПВС W2 и DD2. В любом случае приведенные в табл. 4 значения коэффициентов диффузии довольно близки по порядку величин и благодаря макропористой структуре криогелей ПВС [79, 80] отвечают таким же коэффициентам для практически свободной диффузии низкомолекулярных веществ в водном растворе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физические (нековалентные) криогели ПВС, образующиеся в результате криогенной обработки (замораживание – выдерживание в замороженном состоянии – оттаивание) растворов этого полимера, представляют значительный интерес и с научной точки зрения, и в прикладном плане, в частности, как материалы биомедицинского назначения. При этом известно клиническое применение основанных на КГПВС гелевых матриц, обладающих самым разнообразным набором физико-химических свойств, начиная от очень мягких покрытий на раны и вплоть до хорошо сохраняющих свою форму протезов хрящевой ткани. В свою очередь, для офтальмологии перспективны оптически прозрачные криогели ПВС благодаря их безвредности и хорошей биосовместимости. Вполне очевидно, что при разработке таких материалов обязательно необходимо знать, какие факторы и как влияют на весь комплекс физических, химических и биологических свойств соответствующих криогелей, а также с помощью каких приемов эти свойства можно адаптировать для конкретного применения такого биомедицинского материала.

Имея в виду эти соображения, в данной работе были получены и исследованы криогели ПВС, сформированные из растворов полимера в смеси диметилсульфоксид/диметилформамид при их объемном соотношении 75 : 25. Было установлено, что такие криогели обладали более высокой упругостью по сравнению с эквипонцентрированными по полимеру криогелями, приготовленными из растворов ПВС в воде или чистом диметилсульфоксиде. Последующая замена смеси органических растворителей на воду у сформированных в органической среде гелевых образцов приводила к существенному уменьшению их объема, т. е. к усадке, и к еще большему повышению их упругости. Наиболее важным с нашей точки зрения результатом выполненных экспериментов была демонстрация высокой оптической прозрачности криогелей ПВС, сформированных криогенной обработкой растворов полимера в смешанном органическом растворителе. Также было показано, что материал подобных гелевых матриц не препятствует диффузии водорастворимых веществ, в частности модельного лекарственного агента – натриевой соли ибупрофена. В итоге проведенные физико-химические исследования показали, как мы полагаем, возможность использования таких полимерных криогелей для разработки новых материалов в определенной области биомедицинского назначения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кухарчик М.М., Барамбойм Н.К.* Изменение свойств водных растворов поливинилового спирта при криолитическом воздействии // *Высокомолекулярные соединения, Серия Б.* 1972. Т. 14. С. 843–846.
2. *Watase M., Nishinari K.* Thermal and rheological properties of poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by repeated cycles of freezing and thawing // *Makromolekulare Chemie.* 1988. V. 189. № 4. P. 871–880.  
<https://doi.org/10.1002/macp.1988.021890419>
3. *Рогожин С.В., Лозинский В.И., Вайнерман Е.С. и др.* Нековалентное криоструктурирование в полимерных системах // *Доклады АН СССР.* 1984. Т. 278. № 1. С. 129–133.
4. *Hyon S.H., Cha W.I., IkAdva Y.* Preparation of transparent poly(vinyl alcohol) hydrogel // *Polym. Bull.* 1989. V. 22. P. 119–122.  
<https://doi.org/10.1007/BF00255200>
5. *Nambu M.* Rubber-like poly(vinyl alcohol) gel // *Kobunshi Ronbunshu.* 1990. V. 47. № 9. P. 695–703. (На яп. яз.)  
<https://doi.org/10.1295/koron.47.695>
6. *Yamaura K., Karasawa K.-i., Tanigami T. et al.* Gelation of poly(vinyl alcohol) solutions at low temperatures (20 to –78°C) and properties of gels // *J. Appl. Polym. Sci.* 1994. V. 51. № 12. P. 2041–2046.  
<https://doi.org/10.1002/app.1994.070511209>
7. *Лозинский В.И.* Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта // *Успехи химии.* 1998. Т. 67. № 7. С. 641–655.  
<https://doi.org/10.1070/RC1998V067N07ABEH000399>
8. *Hassan C.M., Peppas N.A.* Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods // *Adv. Polym. Sci.* 2000. V. 153. P. 37–65.  
[https://doi.org/10.1007/3-540-46414-X\\_2](https://doi.org/10.1007/3-540-46414-X_2)
9. *Lozinsky V.I.* A brief history of polymeric cryogels // *Adv. Polym. Sci.* 2014. V. 263. P. 1–48.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-05846-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-05846-7_1)
10. *Advelnia H., Ensandoost R., Moonshi S.S. et al.* Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: Present, past and future // *Eur. Polym. J.* 2022. V. 164. P. 110974.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110974>
11. *Gu Z., Xiao J., Zhang X.* The development of artificial articular cartilage-PVA-hydrogel // *Biomed. Mater.* 1998. V. 8. P. 75–81.
12. *Holkar K., Zhang K., Tiwari R.M. et al.* Emerging trends in cryogelation: key factors influencing cryotropic gelation processes // *J. Polym. Eng.* 2025. V. 45. № 7. P. 576–596.  
<https://doi.org/10.1515/polyeng-2025-0046>
13. *Manzhai V.N.* Preparation of cryogels from aqueous solutions of polyvinyl alcohol and their physicochemical and rheological properties // *Solid Fuel Chem.* 2025. V. 59. P. 182–187.  
<https://doi.org/10.3103/S0361521925700028>
14. *Altunina L.K., Fufaeva M.S., Filatov D.A. et al.* Effect of cryogel on soil properties // *Eurasian Soil Sci.* 2014. V. 47. P.425–431.  
<https://doi.org/10.1134/S1064229314010025>
15. *Liang X., Zhong H.-J., Ding H. et al.* 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>
16. *Wan W., Bannerman A.D., Yang L. et al.* Poly(vinyl alcohol) cryogels for biomedical applications // *Adv. Polym. Sci.* 2014. V. 263. P. 283–321.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-05846-7\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-05846-7_8)
17. *Khan M.M.R., Rumon M.H.* Synthesis of PVA-based hydrogels for biomedical applications: Recent trends and Advances // *Gels.* 2025. V. 11. № 2. P. 88.  
<https://doi.org/10.3390/gels11020088>
18. *Baimenov A., Berillo D.A., Pouloupoulos S.G. et al.* A review of cryogels synthesis, characterization and applications on the removal of heavy metals from aqueous solutions // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2020. V. 276. P. 102088.  
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.102088>

19. *Vasiliev N.K., Pronk A.D.C., Shatalina I.N. et al.* A review on the development of reinforced ice for use as a building material in cold regions // *Cold Reg. Sci. Technol.* 2015. V. 115. P. 56–63.  
<https://doi.org/10.1016/j.coldregions.2015.03.006>
20. *Mastrangelo R., Montis C., Bonelli N. et al.* Surface cleaning of artworks: structure and dynamics of nanostructured fluids confined in a polymeric hydrogel networks // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017. V. 19. № 35. P. 23762–23772.  
<https://doi.org/10.1039/C7CP02662E>
21. *Swieszkowski W., Ku D., Bersee H. et al.* 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>
22. *TeodoreSciu M., Bercea M., Morariu S.* Biomaterials of poly(vinyl alcohol) and natural polymers // *Polym. Rev.* 2018. V. 58. № 2. P. 247–287.  
<https://doi.org/10.1080/15583724.2017.1403928>
23. *Memic A., Colombani T., Eggermont L.J. et al.* Latest Advances in cryogel technology for biomedical applications // *Adv. Ther.* 2019. V. 2. № 4. P. 1800114.  
<https://doi.org/10.1002/Advtp.201800114>
24. *Rivera-Hernández G., Antunes-Ricardo M., Martínez-Morales P. et al.* Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment // *Int. J. Pharm.* 2021. V. 600. P. 120478.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120478>
25. *Kolosova O.Yu., Shaikhaliev A.I., Krasnov M.S. et al.* 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>
26. *Górska A., Baran E., Knapik-Kowalczyk J. et al.* 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. 388.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111388>
27. *Li M., Wei X., You J. et al.* Cryogels with controllable physico-chemical properties as Advanced delivery systems for biomedical applications // *Mater. Today Bio.* 2025. V. 32. P. 101815.  
<https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101815>
28. *Pan Y., Xiong D., Ma R.* A study on the friction properties of poly(vinyl alcohol) hydrogel as articular cartilage against titanium alloy // *Wear.* 2007. V. 262. № 7–8. P. 1021–1025.  
<https://doi.org/10.1016/j.wear.2006.10.005>
29. *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>
30. *Joshi A., Fussell G., Thomas J. et al.* Functional compressive mechanics of a PVA/PVP nucleus pulposus replacement // *Biomaterials.* 2006. V. 27. № 2. P. 176–184.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.06.003>
31. *Wan W., Campbell G., Zhang Z. et al.* Optimizing the tensile properties of polyvinyl alcohol hydrogel for the construction of a bioprosthetic heart valve stent // *J. Biomed. Mater. Res.* 2002. V. 63. № 6. P. 854–861.  
<https://doi.org/10.1002/jbm.10333>
32. *Jiang H., Campbell G., Boughner D. et al.* Design and manufacture of a polyvinyl alcohol (PVA) cryogel tri-leaflet heart valve prosthesis // *Med. Eng. Phys.* 2004. V. 26. P. 269–277.  
<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2003.10.007>
33. *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.
34. *Varfolomeev S.D., Rainina E.I., Lozinsky V.I.* Cryoimmobilized enzymes and cells in organic synthesis // *Pure Appl. Chem.* 1992. V. 64. № 8. P. 1193–1196.  
<https://doi.org/10.1351/pac199264081193>
35. *StaneSciu M.D., Fogorasi M., Gavrilas S. et al.* New potential biocatalysts by laccase immobilization in PVA cryogel type carrier // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2010. V. 160. P. 1947–1954.  
<https://doi.org/10.1007/s12010-009-8755-0>

36. *Lozinsky V.I., Plieva F.M.* Poly(vinyl alcohol) cryogels employed as matrices for cell immobilization. 3. Overview of recent research and developments // *Enzyme Microb. Technol.* 1998. V. 23. № 3–4. P. 227–242.  
[https://doi.org/10.1016/S0141-0229\(98\)00036-2](https://doi.org/10.1016/S0141-0229(98)00036-2)
37. *Mattiasson B.* Cryogels for biotechnological applications // *Advv. Polym. Scii.* 2014. V. 263. P. 245–282.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-05846-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-05846-7_7)
38. *Berillo D., Al-Jwaid A., Caplin J.* Polymeric materials used for immobilization of bacteria for the bioremediation of contaminants in water // *Polymers.* 2021. V. 13. № 7. P. 1073.  
<https://doi.org/10.3390/polym13071073>
39. *Lozinsky V.I., Domotenko L.V., Vainerman E.S. et al.* Study of cryostructurization of polymer systems. VII. Structure formation under freezing of poly(vinyl alcohol) aqueous solutions // *Colloid Polym. Sci.* 1986. V. 264. P. 19–24.  
<https://doi.org/10.1007/BF01410304>
40. *Yamaura K., Kato H., Tanigami T. et al.* Gels of syndiotacticity-rich poly(vinyl alcohol)-water/dimethyl sulfoxide or -water/ethylene glycol solutions // *J. Appl. Polym. Scii.* 1987. V. 34. № 7. P. 2347–2354.  
<https://doi.org/10.1002/app.1987.070340701>
41. *Watase M., Nishinari K.* Effect of the degree of saponification on the rheological and thermal properties of poly(vinyl alcohol) gels // *Makromolekular Chemie.* 1989. V. 190. № 1. P. 155–163.  
<https://doi.org/10.1002/macp.1989.021900117>
42. *Лозинский В.И., Дамшканин Л.Г., Шаскольский Б.Л. и др.* 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.
43. *Pačachia S., Friedrich C., Florea C. et al.* Study of the PVA hydrogel behaviour in 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ionic liquid // *Express Polym. Lett.* 2011. V. 5. № 2. P. 197–207.  
<https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2011.18>
44. *Yamaura K., Mitsuishi M., Fukuda M. et al.* Effect of Addition of saccharose on gelation of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions // *J. Appl. Polym. Scii.* 1995. V. 56. № 6. P. 653–659.  
<https://doi.org/10.1002/app.1995.070560602>
45. *Dai L.X., Ukai K., Shaheen S.M. et al.* Gelation of a new hydrogel system of poly(vinyl alcohol)/NaCl/H<sub>2</sub>O // *Polym. Int.* 2002. V. 51. № 8. P. 715–720.  
<https://doi.org/10.1002/pi.951>
46. *Лозинский В.И., Сахно Н.Г., Дамшканин Л.Г. и др.* 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
47. *Kolosova O.Yu., Kurochkin I.N., Kurochkin I.I. et al.* 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 // *Eur. Polym. J.* 2018. V. 102. P. 169–177.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.03.010>
48. *Kolosova O.Yu., Vasil'ev V.G., Novikov I.A. et al.* Cryostructuring of polymeric systems: 67. Properties and microstructure of poly(vinyl alcohol) cryogels formed in the presence of phenol or bis-phenols introduced in the aqueous polymeric solutions prior to their freeze-thaw processing // *Polymers.* 2024. V. 16. № 5. P. 675.  
<https://doi.org/10.3390/polym16050675>
49. *Yokoyama F., MasAdva I., Shimamura K. et al.* Morphology and structure of highly elastic poly(vinyl alcohol) hydrogel prepared by repeated freezing-and-melting // *Colloid Polymer Scii.* 1986. V. 264. P. 595–601.  
<https://doi.org/10.1007/BF01412597>
50. *Домотенко Л.В., Лозинский В.И., Вайнерман Е.С. и др.* Влияние режимов замораживания водных растворов поливинилового спирта и условий размораживания образцов на свойства получающихся при этом криогелей // *Высокомолекулярные соединения.* 1988. Т. 30А. № 8. С. 1661–1666.
51. *Trieu H., Qutubuddin S.* Poly(vinyl alcohol) hydrogels. 2. Effects of processing parameters on structure and properties // *Polymer.* 1995. V. 36. № 13. P. 2531–2539.  
[https://doi.org/10.1016/0032-3861\(95\)91198-G](https://doi.org/10.1016/0032-3861(95)91198-G)
52. *Pritchard J.G.* Poly(vinyl alcohol): Basic properties and uses. London: Gordon & Breach Science publish. 1970.

53. *Masri C., Chagnon G., Favier D.* Influence of processing parameters on the macroscopic mechanical behavior of PVA hydrogels // *Mater. Scii. Eng. C.* 2017. V. 75. P. 769–776.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.045>
54. *Watase M.* Rheological properties of hydrogels of poly(vinyl-alcohol) prepared by repeated freezing and melting // *Nippon Kagaku Kaishi.* 1983. V. 7. P. 973–977.
55. *Hassan C.M., Peppas N.A.* Structure and morphology of freeze/thawed PVA hydrogels // *Macromolecules.* 2000. V. 33. № 7. P. 2472–2479.  
<https://doi.org/10.1021/ma9907587>
56. *Лозинский В.И., Дамикалн Л.Г., Курочкин И.Н. и др.* Изучение криоструктурирования полимерных систем. 28. Физико-химические свойства и морфология криогелей поливинилового спирта, сформированных многократным замораживанием – оттаиванием // *Коллоидный журнал.* 2008. Т. 70. № 2. С. 212–222.
57. *Bercea M.* Recent Advances in poly(vinyl alcohol)-based hydrogels // *Polymers.* 2024. V. 16. № 14. P. 2921.  
<https://doi.org/10.3390/polym16142021>
58. *Trieu H.H., Qutubuddin S.* Polyvinyl alcohol hydrogels. I. Microscopic structure by freeze-etching and critical point drying techniques // *Colloid Polym. Scii.* 1994. V. 272. P. 301–309.  
<https://doi.org/10.1007/BF00655501>
59. *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>
60. *Masuda K., Horii F.* CP/MAS  $^{13}\text{C}$  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>
61. *Ricciardi R., Auriemma F., Gaillet C. et al.* Investigation of the crystallinity of freeze/thaw poly(vinyl alcohol) hydrogels by different techniques // *Macromolecules.* 2004. V. 37. № 25. P. 9510–9516.  
<https://doi.org/10.1021/ma048418v>
62. *Lozinsky V.I., Kolosova O.Yu., Michurov D.A. et al.* Cryostructuring of polymeric systems. 49. Unexpected “kosmotropic-like” impact of organic chaotropes on freeze–thaw-induced gelation of PVA in DMSO // *Gels.* 2018. V. 4. № 4. P. 81  
<https://doi.org/10.3390/gels4040081>
63. *Fortes A.D., Ponsonby J., Kirichek O. et al.* On the crystal structures and phase transitions of hydrates in the binary dimethylsulfoxide–water system // *Acta Cryst. B.* 2020. V. 76. P. 733–748.  
<https://doi.org/10.1107/s2052520620008999>
64. *Dai L., Hijioka S., Tanaka T. et al.* a-PVA gelation affected by different ratio of DMSO/H<sub>2</sub>O in wide range of standing temperature // *J. Polym. Eng.* 2008. V. 28. № 8. P. 485–500.  
<https://doi.org/10.1515/polyeng-2008-280804>
65. *Gordon A., Ford R.* The chemist’s companion. A handbook of practical data, techniques and references. New York: John Wiley and Sons, 1973.
66. *Lozinsky V.I., Zubov A.L., Titova E.F.* Swelling behavior of poly(vinyl alcohol) cryogels employed as matrices for cell immobilization // *Enzyme Microb. Technol.* 1996. V. 18. № 8. P. 561–569.  
[https://doi.org/10.1016/0141-0229\(95\)00148-4](https://doi.org/10.1016/0141-0229(95)00148-4)
67. *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 // *J. Phys. Chem.* 1954. V. 58. № 11. P. 992–995.  
<https://doi.org/10.1021/j150521a013>
68. *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>
69. *Лозинский В.И., Леонова И.М., Иванов Р.В. и др.* Изучение криоструктурирования полимерных систем. 46. Физико-химические свойства и микроструктура криогелей поливинилового спирта, сформированных из растворов полимера в смесях диметилсульфоксида с низкомолекулярными спиртами // *Коллоидный журнал.* 2017. Т. 79. № 6. С. 756–765.  
<https://doi.org/10.7868/S0023291217060088>

70. *Willcox P.J., Howie D.W., Scihmidt-Rohr K. et al.* Microstructure of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by freeze/thaw cycling // *J. Polym. Scii. B: Polym. Phys.* 1999. V. 37. № 24. P. 3438–3454.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0488\(19991215\)37:24<3438::AID-POLB6>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0488(19991215)37:24<3438::AID-POLB6>3.0.CO;2-9)
71. *Подорожко Е.А., Васильев В.Г., Васильев Н.К. и др.* Изучение криоструктурирования полимерных систем. 51. Совместное влияние пористых целлюлозосодержащих дисперсных наполнителей и высаливающих электролитов на физико-химические свойства композитных криогелей поливинилового спирта // *Коллоидный журнал*. 2019. Т. 81. № 3. С. 326–337.  
<https://doi.org/10.1134/S0023291219020125>
72. *Howard A., Barnes A.* Handbook of elementary rheology. University of Wales, Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics. 2000.
73. *Gajra B., Pandya S.S., Vidyasagar G. et al.* Poly(vinyl alcohol) hydrogel and its pharmaceutical and biomedical applications: A review // *Int. J. Pharm. Res.* 2012. V. 4. P. 20–26.
74. *Weibull W.* A statistical distribution function of wide applicability // *J. Appl. Mech.* 1951. V. 18. № 3. P. 293–297.  
<https://doi.org/10.1115/1.4010337>
75. *PapAdvopoulou V., Kosmidis K., Vlachou M. et al.* On the use of the Weibull function for the diSciernment of drug release mechanisms // *Int. J. Pharm.* 2006. V. 309. № 1–2. P. 44–50.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.044>
76. *Pimentel G.C., McClellan A.L.* The hydrogen bond. London: W.H. Freeman and company, 1960.
77. *Siepmann J., Peppas N.A.* Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse // *Int. J. Pharm.* 2011. V. 418. № 1. P. 6–12.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.051>
78. *Fu Y., Kao W.J.* Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degrAdvable and degrAdvable polymeric delivery systems // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2010. V. 7. № 4. P. 429–444.  
<https://doi.org/10.1517/17425241003602259>
79. *Ariga O., Kubo T., Sano Y.* Effective diffusion of glucose in PVA hydrogel // *J. Ferment. Bioeng.* 1994, V. 78. № 2. P. 200–201.  
[https://doi.org/10.1016/0922-338X\(94\)90267-4](https://doi.org/10.1016/0922-338X(94)90267-4)
80. *Gordon M.J., Chu K.C., Margaritis A. et al.* Measurement of Gd-DTPA diffusion through PVA hydrogel using a novel magnetic resonance imaging method // *Biotechnol. Bioeng.* 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](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0290(19991120)65:4<459::aid-bit10>3.0.co;2-o)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мичуров Дмитрий Алексеевич – канд. хим. наук; науч. сотр., Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: Dmitriial7.8@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0002-1422-9431>

Васильев Виктор Георгиевич – д-р хим. наук; ведущий науч. сотр., Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: Victor@ineos.ac.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8667-1750>

Лозинский Владимир Иосифович – д-р хим. наук; гл. науч. сотр., Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: loz@ineos.ac.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-8111-1161>

## ABOUT THE AUTHORS

Michurov, Dmitrii A. – Cand. Sc. (Chemistry); Research Officer, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: Dmitriial7.8@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0002-1422-9431>

Vasilev, Victor G. – Ph.D. (Chemistry); Head Scientist Researcher, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: Victor@ineos.ac.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8667-1750>

Lozinsky, Vladimir I. – Ph.D. (Chemistry); Chief Researcher, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: loz@ineos.ac.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-8111-1161>

Поступила в редакцию 12.11.2025  
После доработки 09.12.2025  
Принята к публикации 09.12.2025

Received November 12, 2025  
Revised December 09, 2025  
Accepted December 09, 2025