

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 66.081: 66.081.5

doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/13579

### Исследование особенностей процессов сорбции и десорбции ионов кальция на гидрогелях *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана

Мария Сергеевна Лавлинская<sup>1</sup>, Андрей Викторович Сорокин<sup>1</sup>,  
Анастасия Валерьевна Скорлуханова<sup>2</sup>, Виктория Александровна Королева<sup>1,3</sup>,  
Марина Геннадьевна Холявка<sup>1,4</sup>✉, Валерий Григорьевич Артюхов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, holyavka@rambler.ru✉

<sup>2</sup>ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черногловка, Россия

<sup>3</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

<sup>4</sup>Севастопольской государственной университет, Севастополь, Россия

**Аннотация.** Разработка инновационных полифункциональных гемостатирующих агентов является приоритетной междисциплинарной задачей, лежащей на стыке биологии, химии, фармации и медицины. Принцип действия большей части применяемых в настоящее время гемостатиков заключается в увеличении их объема (набухании) в полости раны и, таким образом, зажимании поврежденных сосудов. Такие препараты не активируют естественный гемостаз, не обладают антибактериальными или ранозаживляющими свойствами, что значительно снижает их эффективность как медицинского средства. Использование в разработке гемостатирующих агентов композиций на основе природных полисахаридов, например, хитозана и его гидрофильномодифицированных производных, обладающих собственными биологическими активностями и высокой сорбционной емкостью по отношению к различным веществам, может повысить эффективность действия обсуждаемых препаратов.

В связи этим, целью настоящей работы является исследование процессов сорбции и десорбции ионов кальция на матрицах гидрогелей на основе *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана для оценки их свойств как потенциальных гемостатирующих агентов.

В ходе исследования был осуществлен синтез гидрогелей на основе *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана с различными степенями замещения и частотой сшивки. Изучение поведения полученных гидрогелей в воде и солевом растворе бычьего сывороточного альбумина с pH=6.9 показало, что степень набухания полимеров в этих условиях достигает 27.5 и 28.9 раз, что подчеркивает высокий потенциал использования предложенных соединений в качестве гемостатиков.

Исследование кинетических особенностей сорбции ионов кальция – фактора свертываемости крови IV – на синтезированных гидрогелях позволило выявить лимитирующий фактор процесса, которым оказалась диффузия Ca<sup>2+</sup> через границу раздела фаз сорбент-раствор сорбата. При этом процесс адекватно описывается моделью формальной кинетики псевдопервого порядка, а транспорт ионов кальция в фазе гидрогелей обусловлен их нефиковской диффузией.

Эксперименты по десорбции кальция осуществляли в условиях, приближенных к среде крови – в 0.05 М Трис-HCl буфере с pH 7.4 при 37°C. Установлено, что в течение 24 часов десорбируется до 93% сорбированных ионов, а процесс корректно описывается кинетическим уравнением реакции первого порядка. Как и в случае сорбции, транспорт ионов Ca<sup>2+</sup> описывается нефиковской диффузией.

Таким образом, показано, что гидрогели на основе *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана могут являться перспективной основой для создания полифункциональных гемостатирующих агентов.

**Ключевые слова:** сорбция, десорбция, *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозан, гидрогели, ионы кальция

**Благодарности:** работа выполнена при финансовой поддержке программы Российского научного фонда, проект № 25-74-20024. Результаты определения концентрации ионов кальция получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием Воронежского государственного университета.



**Для цитирования:** Лавлинская М.С., Сорокин А.В., Скорлукханова А.В., Королева В.А., Холявка М.Г., Артюхов В.Г. Исследование особенностей процессов сорбции и десорбции ионов кальция на гидрогелях *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана // Сорбционные и хроматографические процессы. 2025. Т. 25, № 6. С. 951-962. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/13579>

Original article

## Study of the Features of Calcium Ion Sorption and Desorption Processes on *N*-(2-hydroxy)propyl-3-trimethylammonium Chitosan Hydrogels

Maria S. Lavlinskaya<sup>1</sup>, Andrey V. Sorokin<sup>1</sup>, Anastasia V. Skorlukhanova<sup>2</sup>,  
Viktoria A. Koroleva<sup>1,3</sup>, Marina G. Holyavka<sup>1,4</sup>✉, Valeriy G. Artyukhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, holyavka@rambler.ru ✉

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Federation

<sup>3</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

<sup>4</sup>Sevastopol State University, Sevastopol, Russian Federation

**Abstract.** The development of innovative, multifunctional hemostatic agents represents a priority interdisciplinary challenge at the intersection of biology, chemistry, pharmacy, and medicine. Most currently used hemostatic agents operate by increasing in volume (swelling) within the wound cavity, thereby mechanically compressing damaged vessels. Such agents neither activate natural hemostasis nor exhibit antibacterial or wound-healing properties, which significantly limits their overall medical effectiveness. The incorporation of natural polysaccharides – such as chitosan and its hydrophilically modified derivatives – into hemostatic formulations offers a promising route to enhancing their performance. These materials possess intrinsic biological activity and high sorption capacity toward biologically active substances, which can improve therapeutic efficacy.

Based on these considerations, the aim of this study was to investigate the sorption and desorption of calcium ions from hydrogels based on *N*-(2-hydroxy)propyl-3-trimethylammonium chitosan, in order to assess their potential as hemostatic agents.

Hydrogels with varying degrees of substitution and crosslinking density were synthesized. Swelling studies in both water and a saline solution of bovine serum albumin with pH=6.9 revealed that the degree of swelling under these conditions reached 27.5- and 28.9-fold, respectively, highlighting the high potential of these polymers for hemostatic applications.

Kinetic studies of calcium ion sorption ( $\text{Ca}^{2+}$  functions as blood coagulation factor IV) revealed that the rate-limiting step is diffusion of the ions across the sorbent–sorbate interface. The process is well described by a pseudo-first-order kinetic model, with calcium ion transport within the hydrogel phase governed by non-Fickian diffusion.

Calcium desorption experiments, performed under physiologically relevant conditions (0.05 M Tris-HCl buffer, pH 7.4, 37°C), showed that up to 93% of the sorbed calcium was desorbed within 24 hours. The desorption process also followed first-order kinetics and was driven by non-Fickian diffusion.

Overall, these results demonstrate that hydrogels based on *N*-(2-hydroxy)propyl-3-trimethylammonium chitosan are a promising platform for the development of multifunctional hemostatic agents.

**Keywords:** sorption, desorption, *N*-(2-hydroxy)propyl-3-trimethylammonium chitosan, hydrogels, calcium ions.

**Acknowledgements:** this research was funded by Russian Science Foundation, project RSF-25-74-20024. Calcium concentrations were measured with use of the equipment of the Research Core Center of Voronezh State University.

**For citation:** Lavlinskaya M.S., Sorokin A.V., Skorlukhanova A.V., Koroleva V.A., Holyavka M.G., Artyukhov V.G. Study of the Features of Calcium Ion Sorption and Desorption Processes on *N*-(2-hydroxy)propyl-3-trimethylammonium Chitosan Hydrogels. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2025. 25(6): 951-962. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/13579>

### Введение

В настоящее время на рынке лекарственных средств РФ представлен огра-

ниченный ассортимент средств остановки кровопотерь – гемостатиков, а имеющиеся чаще всего характеризуются узкоспециализированной областью приме-

нения [1]. Более того, большинство используемых в настоящее время гемостатиков работают по принципу «пробки», и в качестве материалов для их получения используют как синтетические полимеры, такие как полиэтиленгликоль [2, 3], полиуретан [4], поливиниловый спирт [5], поликапролактон [6], сополимеры молочной и гликолевой кислот [7, 8], полиэтиленоксид [9] и др., так и природные: хитозан, целлюлозу, гиалуроновую кислоту и соли альгиновой кислоты [10, 11]. Последние, в отличие от синтетических, нетоксичны для человека, не вызывают раздражения, неиммуногенны, гистосовместимы и способны к биорезорбции. При этом другими практически значимыми свойствами, например, антибактериальными или стимулирующими тромбообразование, среди перечисленных полисахаридов обладает только хитозан, что обусловлено его поликатионной природой, проявляемой при  $pH < 6.5$ .

Ввиду ограниченной набухаемости хитозана в нейтральных средах для получения полифункциональных гемостатиков с антибактериальными свойствами целесообразно использовать его гидрофильномодифицированные производные. Например, *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозан (ГПХ), содержащий в макромолекулах кватернизованный атом азота, проявляет поликатионные свойства в более широком диапазоне значений  $pH$  и обладает повышенной антибактериальной активностью по отношению к (условно)патогенным микроорганизмам [12, 13]. Однако для использования в качестве гемостатика целесообразно применять его сетчатые формы (гидрогели) для избежания резорбции полимера на ранних этапах гемостаза.

Хитозан и его производные обладают высокой сорбционной способностью по отношению к широкому спектру соединений [14-16], что делает их перспективными матрицами для создания полифункциональных гемостатиков. Известно, что ионы кальция, являющиеся фактором

свертывания крови IV, способствуют переходу протромбина в тромбин, который, в свою очередь, превращает фибриноген в фибрин, образуя основу тромба [17, 18]. Более того, многие соединений кальция являются доступными, что делает их перспективными компонентами для разработки полифункциональных гемостатиков, выполняющих не только функции «пробки», закрывающей поврежденные сосуды, но и активирующих естественные процессы гемостаза. Однако создание полифункциональных гемостатиков невозможно без понимания особенностей взаимодействия компонентов, их количественного соотношения и кинетики десорбции в пораженную область.

В связи со сказанным выше целью настоящей работы является исследование процессов сорбции и десорбции ионов кальция на матрицах гидрогелей на основе *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана для оценки их свойств как потенциальных гемостатирующих агентов.

### Экспериментальная часть

В работе использованы хитозан с молекулярной массой 200 кДа и степенью деацетилирования 0.91 (Биопрогресс, РФ), глицидилтриметиламмония хлорид и диглицидиловый эфир 1,4-бутандиола (оба >95 %, Macklin, КНР), ацетон, метанол, хлориды кальция и натрия (все ХЧ, Вектон-Центр, РФ), бычий сывороточный альбумин (Диаэм, РФ).

Синтез гидрогелей на основе *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана. Синтез гидрогелей проводился в два этапа: на первом получали *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозан путем алкилирования исходного аминополисахарида, на втором – полученные *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозаны сшивали с помощью диглицидилового эфира 1,4-бутандиола.

Синтез *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана. Навеску хито-

зана массой 3 г помещали в термостатируемый реактор, снабженный верхнеприводной мешалкой и обратным холодильником, диспергировали в 30 см<sup>3</sup> воды при T=85°C, после чего добавляли 3.550 или 1.775 см<sup>3</sup> глицидилтриметиламмония хлорида для получения ГПХ-1 и ГПХ-2 соответственно. Объем алкилирующего агента разделяли на три равных внесения с интервалом в один час. По истечении двух часов с момента внесения последней порции реагента, полученную смесь осаждали в 500 см<sup>3</sup> холодного ацетона и оставляли в холодильнике на 12 часов. Далее ацетон декантировали и полученный осадок растворяли в 100 см<sup>3</sup> метанола, раствор переосаждали в 300 см<sup>3</sup> смеси ацетон/этанол = 4/1 об. Осадок отделяли с помощью воронки Бюхнера и сушили в вакуумном шкафу при температуре 45°C до постоянной массы. Выходы продуктов составили 65.6 и 72.2% для ГПХ-1 и ГПХ-2 соответственно.

Синтез гидрогелей на основе N-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана. Навеску ГПХ массой 1 г и 40 мл дистиллированной воды помещали в термостатируемый реактор, снабженный обратным холодильником. После полного растворения полисахарида вносили 0.875 или 1.75 см<sup>3</sup> диглицидилового эфира 1,4-бутандиола для получения cross-ГПХ-(1/2)-1-1 и cross-ГПХ-(1/2)-2-1 соответственно и выдерживали при T=80°C в течение 2 часов. По истечении времени реакции полученный гель извлекали, очищали диализом через мембрану из регенерированной целлюлозы (размер пор 3.5 кДа) против дистиллированной воды в течение трех суток и сушили лиофильно до постоянной массы. Выход продуктов составил 85-89%. Схема структуры полученного гидрогеля представлена рис. 1.

Исследование процесса набухания гидрогелей N-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана. Процесс набухания полученных гидрогелей изучали в дистиллированной воде и в растворе бычьего сывороточного альбумина (6 г дл<sup>-1</sup>

в 0.15 М NaCl; pH=6.9), имитирующем среду крови. Для этого навеску гидрогеля массой 0.0100±0.0002 г помещали в 10 см<sup>3</sup> жидкости и выдерживали при 25°C в течение 6 часов. Затем полимер отфильтровывали, удаляли избыточную жидкость с его поверхности и взвешивали. Степень набухания, W, вычисляли по формуле:

$$W = \frac{m_1 - m_0}{m_0}, \quad (1)$$

где m<sub>1</sub> и m<sub>0</sub> – массы набухшего и сухого гидрогеля, г, соответственно.

Сорбция ионов кальция на гидрогелях N-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана. Сорбцию ионов кальция проводили в статических условиях в пробирках с притертыми пробками. Для этого воздушно-сухую навеску гидрогеля, предварительно высушенного до постоянной массы, массой 0.1500±0.0002 г помещали в 150 см<sup>3</sup> 0.025 М раствора хлорида кальция и выдерживали при постоянном перемешивании при 25 °C определенный промежуток времени, по истечении которого анализировали предварительно разбавленную в 5000 раз надосадочную жидкость методом атомной адсорбционной спектроскопии на приборе КВАНТ-Z.ЭТА-1 (Кортэк, РФ), оснащенном лампой с кальциевым катодом, на длине волны 422.7 нм.

Количество сорбированного на гидрогеле кальция, Q, мг·г<sup>-1</sup>, рассчитывали по следующей формуле:

$$Q = \frac{(c_0 - c_1)V}{m}, \quad (2)$$

где c<sub>0</sub> и c<sub>1</sub> – концентрации раствора хлорида кальция до и после сорбции, мг см<sup>-3</sup>; V – объем раствора хлорида кальция, см<sup>3</sup>; m – масса навески гидрогеля, г.

Для интерпретации полученных временных зависимостей сорбции кальция и выявления лимитирующего фактора процесса результаты исследований были обработаны рядом математических моделей. Выбор моделей для обработки экспериментальных данных осуществлялся путем анализа литературных данных, посвященным схожим системам [19-24].

Кинетическая модель псевдопервого порядка описывает линейную зависимость между скоростью реакции, в настоящем случае – сорбции ионов кальция – и их концентрацией. В этом случае сорбция контролируется диффузией сорбата через границу раздела фаз сорбент-раствор и описывается уравнением [25]:

$$\ln(Q_e - Q_t) = \ln Q_e - k_1 t, \quad (3)$$

Кинетическая модель сорбции псевдовторого порядка предполагает, что лимитирующей стадией сорбции является хемосорбция, а количество сорбированного вещества коррелирует с количеством доступных активных центров на поверхности сорбента [26]:

$$\frac{t}{Q_t} = \frac{1}{k_2 Q_e^2} + \frac{t}{Q_e}, \quad (4)$$

Степенная модель Ритгера-Пеппаса позволяет определить тип диффузии сорбата (фииковская или нефиковская) в фазе сорбента. Стоит отметить, что для получения более корректных результатов рекомендуется использовать эту модель только для данных, получаемых на ранних этапах процесса, т.е. когда количество сорбированного вещества не превышает 60% от максимального значения. Степенная модель Ритгера-Пеппаса выражается уравнением [27]:

$$F = \frac{Q_t}{Q_e} = k \times t^n, \quad (5)$$

или в логарифмической форме:

$$\ln F = \ln Q_t - \ln Q_e = \ln k + n \ln t, \quad (6)$$

где  $k_1$  или  $k_2$  – константа скорости сорбции псевдопервого или псевдовторого порядка,  $\text{г} \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ;  $F$  – фракционная сорбция в момент времени  $t$ ;  $k$  – структурный параметр,  $n$  – степенной показатель, отражающий тип диффузии.

Исследование процесса десорбции ионов кальция из гидрогелей на основе N-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана. Для изучения процесса десорбции навеску гидрогеля, содержащего ионы кальция, массой  $0.050 \pm 0.0002$  г помещали в  $10 \text{ см}^3$  0.05 М Трис-HCl буфера с pH 7.4 и выдерживали при  $37^\circ\text{C}$  и постоянном перемешивании определенный

промежуток времени, по истечении которого отбирали аликвоту надосадочной жидкости объемом 5 мкл и анализировали методом атомной адсорбционной спектроскопии (при необходимости аликвота разбавлялась буферным раствором, что учитывалось при расчетах).

Для более глубокого понимания особенностей процесса десорбции ионов кальция из гидрогелей кинетические данные были обработаны с помощью математических моделей первого порядка и Корсмейера-Пеппаса. Выбор моделей также осуществлялся на основе результатов анализа литературных данных [28, 29].

Модель кинетики десорбции первого порядка строится на предположении, что изменение концентрации десорбируемого вещества во времени зависит только от его начальной концентрации и описывается следующим выражением:

$$\log q_t = \log q_0 + \frac{k_{1r} t}{2.303}, \quad (7)$$

где  $q_0$  и  $q_t$  – начальное содержание вещества в носителе и количество десорбированного вещества в момент времени  $t$  соответственно,  $k_{1r}$  – константа скорости десорбции первого порядка.

Степенная модель Корсмейера-Пеппаса позволяет оценить тип транспорта десорбируемого вещества в фазе гидрогеля, а также влияние процесса диффузии на десорбции в целом. Модель Корсмейера-Пеппаса описывается следующим выражением [30]:

$$\frac{q_t}{q_\infty} = k_{KP} t^n, \quad (8)$$

где  $q_t$  и  $q_\infty$  – количество десорбированного вещества в момент времени  $t$  и при достижении равновесия соответственно,  $k_{KP}$  – структурный параметр,  $n$  – степенной показатель, отражающий тип транспорта и диффузии десорбируемого вещества.

Все полученные экспериментальные результаты обрабатывали с помощью ПО MS Excel и представляли в виде «среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение», рассчитанные из результатов трех независимых экспериментов ( $n=3$ ,  $P=0.95$ ).

## Обсуждение результатов

В таблице 1 представлены результаты определения равновесной степени набухания синтезированных гидрогелей в дистиллированной воде и водно-солевом растворе бычьего сывороточного альбумина. Из результатов гравиметрического исследования видно, что изучаемые нами гидрогели сильнее набухают в водно-солевом растворе белка, что связано с сорбцией отрицательно заряженного альбумина ( $pI \sim 4.7-4.8$ ) на поверхности положительно заряженных гидрогелей. Более того, образцы, полученные с использованием большего количества сшивающего агента – диглицидилового эфира 1,4-бутандиола характеризуются меньшей степенью набухания, что обусловлено большей жесткостью структуры их пространственной сетки. Рассматривая влияние типа полисахарида, взятого для синтеза сетчатых полимеров (ГПХ-1 или ГПХ-2), на степень их набухания видно, что они практически равны т.к. полученные экспериментальные значения не различаются статистически. В целом же, наблюдается достаточное набухание всех образцов (до 28.9 раз в растворе альбумина и до 27.5 раз в воде), что подчеркивает их высокие перспективы использования в качестве гемостатирующих агентов.

Величины значений максимального содержания кальция в гидрогелях,  $Q_e$ , представлены в таблице 1. Результаты исследования показывают, что густо сшитые образцы, полученные с двукратным избытком сшивающего агента, характеризуются большей сорбционной емкостью по отношению к ионам  $Ca^{2+}$ , чем редко сшитые. По-видимому, это связано с координирующим действием фрагментов диглицидилового эфира 1,4-бутандиола, содержащих гидроксильные и эфирные группы, по отношению к ионам металла [31]. Сорбция ионов кальция на рассматриваемых гидрогелях носит антибатный характер: с одной стороны, кватернизованные положительно заряженные атомы азота отталкивают катионы

кальция. С другой стороны, ионы  $Ca^{2+}$  относятся к «жестким» кислотам Льюиса [32] и склонны образовывать ионные или хелатные комплексы с частично отрицательно заряженными атомами кислорода и азота. При этом взаимодействия с ОН- и простэфирными группами предпочтительнее в виду того, что О-хелаты кальция более устойчивы по сравнению с N-хелатами [32]. Схема возможного взаимодействия ионов кальция с сетчатым полимером представлена на рис. 1. Таким образом, полученные гидрогели на основе аммониевых солей хитозана, содержащие ионы кальция, должны обладать синергетическим кровоостанавливающим эффектом, обусловленным как поликатионным эффектом модифицированного полисахарида, так и активностью  $Ca^{2+}$  как фактора свертываемости крови.

Стоит также отметить, что полученные значения содержания кальция не превышают физиологического значения для крови человека ( $8-10 \text{ мг} \cdot \text{дл}^{-1}$  [18]), что делает гидрогели, содержащие кальций, нетоксичными для применения в качестве гемостатирующих агентов.

Для выявления кинетических особенностей сорбции кальция на гидрогелях были получены зависимости содержания ионов металла в сорбенте от времени контакта с раствором хлорида кальция (рис. 2А). Все полученные зависимости имеют схожую форму, на них выделяются две области: быстрой и медленной сорбции, после которых наступает равновесие. При этом, насыщение сорбатом происходит несколько быстрее для гидрогелей, полученных с меньшим количеством сшивающего агента, что, по-видимому, связано с их большей степенью набухания и, как следствие, более эффективным проникновением ионов кальция в фазу гидрогелей.

На рис. 2 Б-В и в таблице 2 представлены результаты обработки временных

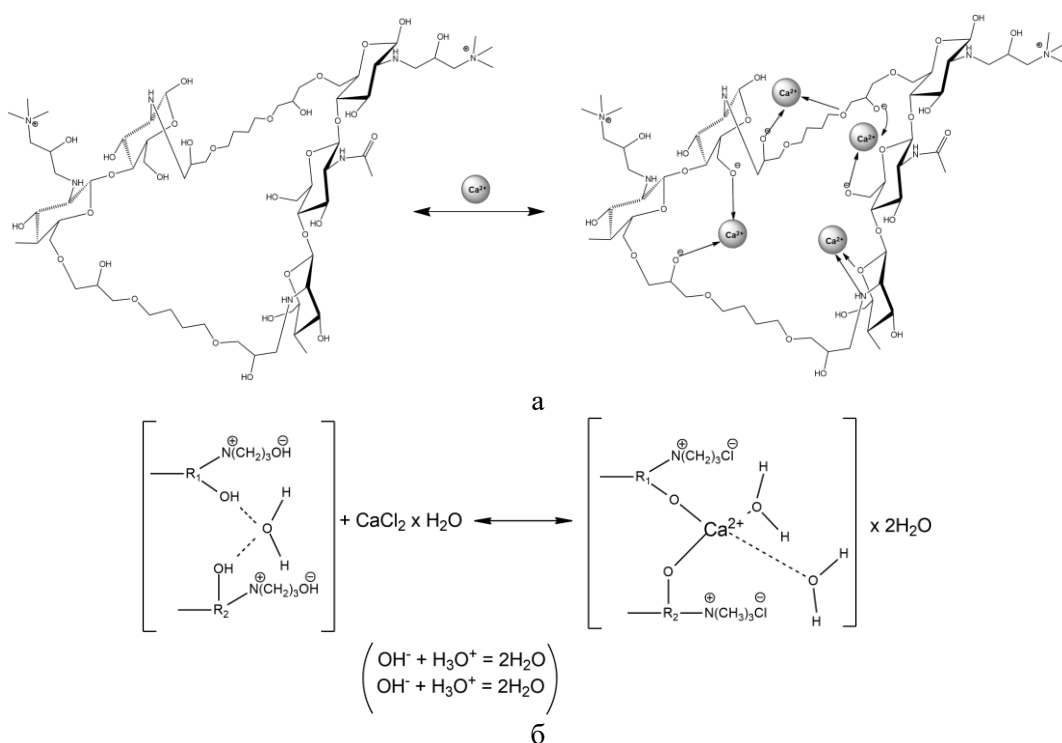


Рис. 1. Фрагмент структуры гидрогеля *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана и возможные взаимодействия с ионами кальция. Стрелками обозначены ионные и хелатные взаимодействия, возникающие между  $\text{Ca}^{2+}$  и сеткой гидрогеля. Для упрощения восприятия молекулы воды и хлорид-ионы на схеме опущены (а). Возможные процессы взаимодействия между компонентами с учетом ионообменных процессов, где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  – фрагменты сетчатой структуры модифицированного хитозана (б).

Fig. 1. A fragment of the *N*-(2-hydroxy)propyl-3-trimethylammonium chitosan hydrogel structure and a potential interactions with calcium ions. Ionic and chelate interactions arising between  $\text{Ca}^{2+}$  and the hydrogel network are indicated by arrows. Water molecules and chloride-anions are omitted from the scheme for clarity (a). Possible interaction processes between components taking into account ion exchange processes,  $\text{R}_1$  and  $\text{R}_2$  are fragments of modified chitosan network (б).

Таблица 1. Содержание кальция в образцах гидрогелей и их степень набухания в различных средах.

Table 1. Calcium content and swelling ratio of hydrogels in various media.

Гидрогель	Степень набухания $W$		$Q_e (\text{Ca}^{2+})$ , $\text{мг} \cdot \text{г}^{-1}$
	дистиллированная вода	раствор альбумина в 0.15 M NaCl	
Cross-ГПХ-1-1-1	$27.5 \pm 1.0$	$28.9 \pm 2.1$	$2.53 \pm 0.12$
Cross-ГПХ-1-1-2	$19.5 \pm 1.1$	$18.8 \pm 1.0$	$6.23 \pm 0.33$
Cross-ГПХ-2-1-1	$25.5 \pm 2.8$	$22.0 \pm 0.9$	$4.28 \pm 0.18$
Cross-ГПХ-2-1-2	$17.6 \pm 1.7$	$17.3 \pm 0.8$	$5.64 \pm 0.28$

зависимостей сорбции кальция с помощью математических кинетических моделей псевдопервого и псевдовторого порядков. Выбор модели, наиболее адекватно описывающей экспериментальные

данные, осуществляли по величине коэффициента детерминации  $R^2$ . Как видно из

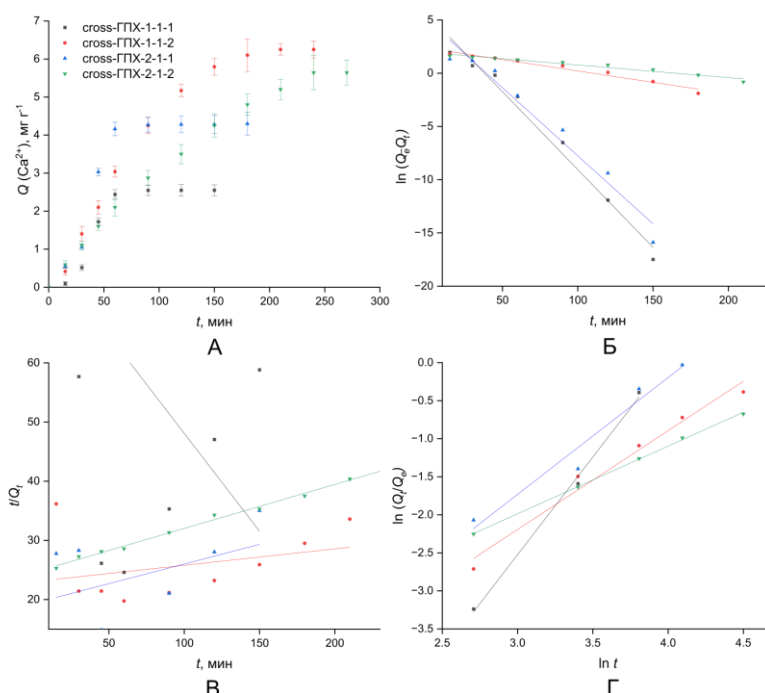


Рис. 2. Временные зависимости сорбции ионов кальция на гидрогелях ГПХ (А) и результаты их обработки с помощью кинетических моделей псевдо-первого (Б), псевдо-второго (В) порядков и Ритгера-Пеппаса (Г).

Fig. 2. Kinetic profiles of calcium ion sorption on *N*-(2-hydroxy)propyl-3-trimethylammonium chitosan hydrogels (А) and their fitting using pseudo-first-order (Б), pseudo-second-order (В) and Ritger–Peppas (Г) kinetic models.

Таблица 2. Некоторые параметры кинетических моделей сорбции кальция.

Table 2. Representative parameters of calcium sorption kinetic models.

Гидрогель	Модель					
	псевдопервого порядка		псевдовторого порядка		Ритгера-Пеппаса	
	$R^2$	$k_1$	$R^2$	$k_2$	$R^2$	$n$
Cross-ГПХ-1-1-1	0.98	0.15	0.03	-0.30	0.99	2.57
Cross-ГПХ-1-1-2	0.96	0.02	0.02	0.03	0.97	1.30
Cross-ГПХ-2-1-1	0.95	0.13	0.02	0.07	0.94	1.53
Cross-ГПХ-2-1-2	0.96	0.02	0.83	0.07	0.99	1.10

Таблица 3. Некоторые параметры кинетических моделей десорбции ионов кальция.

Table 3. Representative parameters of calcium desorption kinetic models.

Гидрогель	Модель			
	первого порядка		Корсмейера-Пеппаса	
	$R^2$	$k_{1r}$	$R^2$	$n$
Cross-ГПХ-1-1-1	0.93	0.004	0.87	0.49
Cross-ГПХ-1-1-2	0.99	0.003	0.95	0.58
Cross-ГПХ-2-1-1	0.89	0.005	0.87	0.46
Cross-ГПХ-2-1-2	0.93	0.005	0.92	0.48

полученных результатов, модель псевдопервого порядка более корректно описывает полученные экспериментальные

данные для всех изучаемых нами гидрогелей. Таким образом, можно заключить, что лимитирующим фактором сорбции ионов кальция на исследуемых гидрогелях



является их диффузия через границу раздела фаз сорбент-раствор сорбата. Стоит отметить, что полученные результаты коррелируют с ранее описанными схожими системами на основе хитозана, предложенными для сорбции кальция [33].

Для выявления типа диффузии ионов кальция в фазе гидрогелей экспериментальные данные были обработаны с помощью степенной модели Ритгера-Пеппаса. Величина параметра  $n$ , определяемая как тангенс угла наклона прямой в координатах  $\ln Q_t/Q_e - \ln t$ , указывает на конкретный тип диффузии. Во всех исследуемых случаях величина  $n$  отвечает условию  $n > 1$ , т.е. наблюдается особый случай нефикувской диффузии, при которой скорость диффузии ионов кальция значительно превышает скорость релаксации сетки полимера, т.е. происходит

ускоренное продвижение фронта набухания вглубь фазы гидрогеля. Этому дополнительно способствует пористая лиофилизованная структура полученных сетчатых полимеров. Кроме того, подобное поведение характерно для застеклованных полимеров, помещенных в «хороший» растворитель. Исследуемые гидрогели получены на основе гидрофильномодифицированного хитозана, для которого водные среды, согласно теории Флори-Хаггинса, являются «хорошими» растворителями, а температура стеклования хитозана обычно превышает 140°C [34], что также указывает на корректность результатов, полученных с помощью степенной модели.

Другим важным параметром, определяющим возможность использования исследуемых композиций в качестве полифункциональных гемостатиков, является

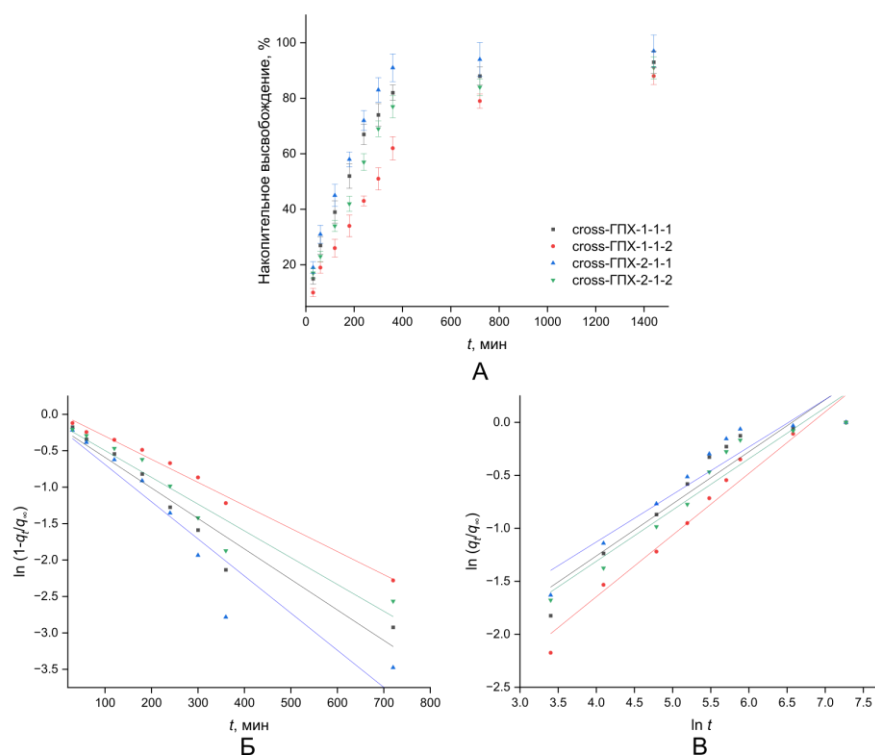


Рис. 3. Зависимости десорбции кальция из гидрогелей ГПХ в 0.05 М Трис-НСl буфере с рН 7.4 при 37°C от времени (А) и результаты их обработки с помощью моделей первого порядка (Б) и Корсмейера-Пеппаса (В).

Fig. 3. Calcium desorption profiles from *N*-(2-hydroxy)propyl-3-trimethylammonium chitosan hydrogels in 0.05 M Tris-HCl buffer (pH 7.4) at 37°C (A) and their fitting with first-order (Б) and Korsmeyer-Peppas (В) models.

их способность десорбировать зафиксированные на гидрогелях ионы кальция. Эксперименты по десорбции  $\text{Ca}^{2+}$  проводили в условиях, приближенных к среде крови: при pH 7.4 и 37°C. На рис. 3А представлены зависимости десорбции ионов кальция в течение 24 ч – максимального срока использования гемостатирующего материала. В ходе проведения эксперимента десорбируется до 93% кальция, подтверждая высокий потенциал использования полученных материалов в качестве гемостатиков. При этом, как и в случае сорбции  $\text{Ca}^{2+}$ , процесс протекает быстрее для гидрогелей, содержащих меньшее количество сшивающего агента, что связано с меньшей жесткостью их макромолекулярных сеток.

Для более глубокого понимания причин десорбции кальция из гидрогелевых композиций экспериментальные данные были обработаны с помощью математических моделей кинетики первого порядка и степенной модели Корсмейера-Пеппаса (рис. 3Б-В, таблица 3). Из представленных данных видно, что десорбция ионов кальция во всех исследуемых системах достаточно адекватно описывается уравнением кинетики первого порядка, т.е. скорость десорбции зависит от остаточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в гидрогеле и процесс замедляется с ее снижением. Подобная картина часто наблюдается в системах, где десорбция контролируется диффузией или разрушением матрицы носителя.

Для выявления движущей силы десорбции и типа диффузии ионов кальция экспериментальные данные были обработаны с помощью степенной модели Корсмейера-Пеппаса, где показатель  $n$  указывает на тип определяемого параметра. Для всех рассматриваемых систем

наблюдается случай  $0.45 < n < 0.89$ , при котором десорбция обусловлено сочетанием диффузии  $\text{Ca}^{2+}$  и эрозии гидрогеля [30], обусловленной частичным гидролизом его поперечных сшивок.

### Заключение

На основании проведенных нами исследований, можно заключить, что сорбция ионов кальция на синтезированных гидрогелях на основе *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана контролируется процессом их диффузии через границу фаз сорбент-раствор хлорида кальция, в то же время в фазе гидрогелей наблюдается нефиковская диффузия сорбата, приводящая к ускоренному продвижению фронта набухания полимеров. Десорбция ионов кальция, описываемая уравнением кинетики первого порядка и обусловленная факторами диффузии и эрозии гидрогелей, является практически полной. Кроме того, синтезированные гидрогели характеризуются высокими степенями набухания как в воде, так и в белковых растворах.

Таким образом, показано, что предложенные гидрогели могут выступать в качестве перспективных многофункциональных гемостатиков, способных сорбировать и десорбировать ионы кальция (фактора свертываемости крови IV) в среде, приближенной к крови человека.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

### Список литературы/References

1. Setevoe izdanie «Registr lekarstvenny`x sredstv Rossii RLS», razdel ATH klassifikacii «B02BC Mestny`e gemostatiki». Available at:

<https://www.rlsnet.ru/atc/mestnye-gemostatiki-1529> (accessed 15 August 2025).

2. Okata S., Hoshina K., Hanada K., Kamata H., Fujisawa A., Yoshikawa Y., Sakai T., *Basic Science Research*, 2022; 84: 398-404. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.01.016>



3. Huang Y., Jing W., Zeng J., Xue Y., Zhang Y., Yu X., Wei P., Zhao B., Dong J., *Advanced Healthcare Materials*, 2023; 12: 2301086. <https://doi.org/10.1002/adhm.202301086>
4. Broekema F.I., van Oeveren W., Selten M.H.A., Meijer R.J.H., de Wolf J.T.M., Bos R.R.M., *Clin. Oral. Investig.*, 2013; 17: 1273-1278. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0809-y>
5. Dorkhani E., Faryabi A., Noorafkan Y., Heirani A., Behboudi B., Fazeli M.S., Kaze-meini A., Keramati M.R., Keshvari A., Tafti S.M.A., *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.*, 2023; 21: 22808000231198803. <https://doi.org/10.1177/22808000231198803>
6. Kim M.J., Song Y.J., Kwon T.G., Lee J.H., Chun S.Y., S. Oh H., *Tissue Eng. Regen. Med.*, 2024; 21: 995-1005. <https://doi.org/10.1007/s13770-024-00656-y>
7. Lee I.K., You S.J., Yun Y.J., Kim J.K., Yang D.H., Chun H.J., Ko J., Koh Y., *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2023; 118: 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2022.10.049>
8. Ilie-Ene A., Tosa V.P., Gherman L.-M., Pop R.M., Hantig L.-M., Popa C.O., Dindelegan G.C., *Materials*, 2025; 18: 1271. <https://doi.org/10.3390/ma18061271>
9. Verma S.K., Yaghoobi H., Kreplak L., Frampton J.P., *Advanced Materials Interfaces*, 2023; 10: 2202119. <https://doi.org/10.1002/admi.202202119>
10. Guo Y., Wang M., Liu Q., Liu G., Wang S., Li J., *Theranostics*, 2023; 13: 161-196. <https://doi.org/10.7150/thno.79639>
11. Ren Z., Wang Y., Wu H., Cong H., Yu B., Shen Y., *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024; 257: 128299. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128299>
12. Shagdarova B., Lunkov A., Il'ina A., Varlamov V., *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019; 124: 994-1001. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.209>
13. Dhlamini K.S., Selepe C.T., Ramalapa B., Cele Z., Malatji K., Govender K.K., Tshweu, L., Ray S.S., *Polymers*, 2024; 16: 2999. <https://doi.org/10.3390/polym16212999>
14. Olshannikova S.S., Redko Y.A., Lavlinskaya M.S., Sorokin A.V., Holyavka M.G., Yudin N.E., Artyukhov V.G., *Condensed Matter and Interphases*, 2022; 24(4): 523-528. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2022.24/10556>
15. Sorokin A.V., Olshannikova S.S., Malykhina N.V., Sakibaev F.A., Holyavka M.G., Lavlinskaya M.S., Artyukhov V.G., *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2022; 48: 310-320. <https://doi.org/10.1134/S1068162022020212>
16. Red'ko, Y.A., Ol'shannikova, S.S., Holyavka, M.G., Sorokin A.V., Artyukhov V.G., *Pharm. Chem. J.*, 2022; 56: 984-988. <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02737-5>
17. Singh S., Dodt J., Volkers P., Hethershaw E., Philippou H., Ivaskevicius V., Imhof D., *Sci. Rep.*, 2019; 9: 11324. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47815-z>
18. Mikaelsson M.E. The Role of calcium in coagulation and anticoagulation. In: Sibinga C.T.S., Das P.C., Mannucci P.M. (eds) Coagulation and blood transfusion. Developments in hematology and immunology, Springer, Boston, MA, 1991: 29-37. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3900-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3900-1_3)
19. Paulino A.T., Belfiore L.A., Kubota L.T., Muniz E.C., Almeida V.C., Tambourgi E.B. *Desalination*, 2011; 275: 187-196. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2011.02.056>
20. Wan Ngah W.S., Teong L.C., Hanafiah M.A.K.M. *Carbohydrate Polymers*, 2011; 83: 1446-1456. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.11.004>
21. Nagireddi S., Katiyar V., Uppaluri R. *Journal of Biological Macromolecules*, 2017; 94: 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.09.088>
22. Meetam P., Phonlakan K., Nijpanich S., Budsombat S. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024; 255: 128261. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128261>
23. Tatsumi T., Tahara Y., Matsumoto M. *Separations*, 2021; 8(11): 202. <https://doi.org/10.3390/separations8110202>
24. Rahmana H., Marufuzzamana, Rahmana A., Mondal I.H. *Heliyon*, 2025, 11: e42932. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42932>
25. Lagergreen S., *Z. Chem. Ind. Kolloide*, 1907; 2: 15. <https://doi.org/10.1007/BF01501332>
26. Ho Y., McKay G., *Process Biochem.*, 1999; 34: 451-465. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(98\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(98)00112-5)
27. Peppas N.A., Khare A.R., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1993; 11: 1-35. [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(93\)90025-Y](https://doi.org/10.1016/0169-409X(93)90025-Y)
28. Uskoković V., Abuna G., Hampton J.R., Geraldini S. *Pharmaceutics*, 2024; 16(1): 39. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010039>
29. Aucoin H.R., Wilson A.N., Wilson A.M., Ishihara K., Guiseppi-Elie A., *Polymers*, 2013;

5(4): 1241-1257.  
<https://doi.org/10.3390/polym5041241>

30. Korsmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N.A., *Int. J. Pharm.*, 1983; 15: 25-35. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90064-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9)

31. Malakhova I., Privar Yu., Parotkina Yu., Eliseikina M., Golikov A., Skatova A., Bratskaya S. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2020; 8(6): 104395. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104395>

32. Umland F., Yansen A., Tiring D., Vunsh, G. *Complex Compounds in Analytical Chemistry*. Mir, Moscow. 1975. 531 p. (In Russ.)

33. Skwarczynska-Wojas A.L., Chacuk A., Modrzejewska Z., Puskarewicz A., *Desalination*, 2022, 540: 116024. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2022.116024>

34. Dong Y., Ruan Y., Wang H., Zhao Y., Bi D. *Journal of Applied Polymer Science*, 2004; 93: 1553-1558. <https://doi.org/10.1002/app.20630>

### Информация об авторах / Information about the authors

**М.С. Лавлинская** – к.х.н., старший научный сотрудник кафедры биофизики и биотехнологии Воронежского государственного университета, Воронеж, Россия

**А.В. Сорокин** – к.б.н., старший научный сотрудник и доцент кафедры высокомолекулярных соединений Воронежского государственного университета, старший научный сотрудник кафедры биофизики и биотехнологии Воронежского государственного университета, Воронеж, Россия

**А.В. Скорлукханова** – аспирант Федерального исследовательского Центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Россия

**В.А. Королева** – магистрант и младший научный сотрудник кафедры биофизики и биотехнологии Воронежского государственного университета; ассистент кафедры биологии Воронежского государственного медицинского университета, Воронеж, Россия

**М.Г. Холявка** – д.б.н., доц., профессор кафедры биофизики и биотехнологии Воронежского государственного университета; профессор кафедры «Физика» Севастопольского государственного университета, Воронеж, Россия

**В.Г. Артюхов** – д.б.н., проф., заведующий кафедрой биофизики и биотехнологии Воронежского государственного университета, Воронеж, Россия

**M.S. Lavlinskaya** – PhD (Chem), Senior Researcher of Biophysics and Biotechnology Department of Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation; e-mail: [maria.lavlinskaya@gmail.com](mailto:maria.lavlinskaya@gmail.com)

**A.V. Sorokin** – PhD (Biol) Senior Researcher, Associate Professor of Polymer Science and Colloid Chemistry Department of Voronezh State University, Senior Researcher of Biophysics and Biotechnology Department of Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation; e-mail: [andrew.v.sorokin@gmail.com](mailto:andrew.v.sorokin@gmail.com)

**A.V. Skorlukhanova** – Post-Graduated Student of Russian Academy of Sciences Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Federation; e-mail: [nastya.smolianinova@icloud.com](mailto:nastya.smolianinova@icloud.com)

**V.A. Koroleva** – Master Student and Junior Researcher of Biophysics and Biotechnology Department of Voronezh State University; Assistant Professor of Biology Department of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation; e-mail: [koroleva\\_victoria@bk.ru](mailto:koroleva_victoria@bk.ru)

**M.G. Holyavka** – PhD (Biol), Professor of Biophysics and Biotechnology Department of Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, Professor of Physics Department, Sevastopol State University, Sevastopol, Russian Federation; e-mail: [holyavka@rambler.ru](mailto:holyavka@rambler.ru)

**V.G. Artyukhov** – PhD (Biol), Professor, Head of Biophysics and Biotechnology Department of Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation; e-mail: [artyukhov@bio.vsu.ru](mailto:artyukhov@bio.vsu.ru)

Статья поступила в редакцию 09.09.2025; одобрена после рецензирования 19.11.2025; принята к публикации 26.11.2025.

The article was submitted 09.09.2025; approved after reviewing 19.11.2025; accepted for publication 26.11.2025.