

На правах рукописи

Моргачёва Анастасия Александровна

**Гидрогели на основе модифицированного поливинилового спирта и
модифицированного 2-гидроксиэтилкрахмала.**

02.00.06 –Высокомолекулярные соединения

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва 2019

Работа выполнена на кафедре биоматериалов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель: доктор химических наук
Артюхов Александр Анатольевич
Доцент кафедры биоматериалов
РХТУ им Д.И. Менделеева

Официальные оппоненты: профессор, доктор химических наук
Варламов Валерий Петрович
главный научный сотрудник, заведующий
лаборатории инженерии биополимеров
ФИЦ Биотехнологии РАН

доцент, доктор химических наук
Кириш Ирина Анатольевна
ФГБОУ ВО МГУПП
Профессор кафедры «Пищевая инженерия»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки
Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

Защита состоится «16» мая 2019 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета Д 212.204.01 при РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале ауд. 443.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.204.01

Биличенко Ю.

Актуальность работы. Развитие технологий в медицине подразумевает разработку новых биологически совместимых, биоперерабатываемых и биodeградируемых материалов. Одним из весьма перспективных типов подобных материалов являются полимерные гидрогели - трехмерные гидрофильные полимерные сетки на основе широкого спектра как природных, так и синтетических полимеров, способные поглощать большие количества воды или биологических жидкостей. Благодаря своим физико-химическим свойствам такие материалы потенциально обладают высокой биосовместимостью. Ранее в рамках работ, проводимых на кафедре биоматериалов Российского химико-технологического университета, были получены макропористые гидрогелевые материалы на основе ненасыщенных производных поливинилового спирта, характеризующиеся высокой биосовместимостью и способностью к биodeградации. Однако заметным недостатком данного типа материалов является достаточно низкая скорость биodeградации, что неприемлемо для широкого спектра потенциальных областей применения. В силу этого в данной работе были разработаны методы и подходы, позволяющие получать гидрогели на основе модифицированного поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала, характеризующиеся регулируемой скоростью биodeградации.

Цель и задачи исследования. Основными задачами диссертации являлись: разработка ряда модификаций гидрогелей на основе гомополимеров и сополимеров ненасыщенных производных (макромеров) поливинилового спирта (ПВС) и 2-гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) и оценка влияния различных факторов на процесс гелеобразования (1), исследование их строения и физико-химических характеристик (2), изучение особенностей взаимодействия с живыми тканями (3), поиск возможности использования разработанных гидрогелей в медико-биологических областях (4), анализ влияния состава полученных материалов на скорость биодеструкции (5)

Научная новизна. В работе впервые были получены гидрогели на основе ненасыщенных производных поливинилового спирта и 2-

гидроксиэтилкрахмала. Сочетание в составе гидрогелевых систем фрагментов ПВС и ГЭК привело к изменению скорости биодеструкции, что позволило регулировать скорость биодegradации целевых гидрогелевых продуктов за счет варьирования соотношения полимеров в составе исходных композиций. Выявлено влияние различных факторов на процесс модификации исходных полимеров, формирование гидрогелей и их физико-химические свойства. Определена взаимосвязь между составом полученных образцов полимерных гидрогелей и скоростью биодegradации, характером взаимодействия внутренними средами организма.

Практическая значимость работы. Получены новые гидрогелевые материалы на основе системы полимеров по механизму радикальной сополимеризации. Данный метод синтеза позволяет получить качественно новые готовые изделия медицинского назначения с низким риском при их использовании. Материалы обладают высокой термической стабильностью и биосовместимостью. Это предполагает возможность создания на их основе высокоэффективных раневых покрытий и делает их привлекательными в качестве основы для матриц при выращивании клеток и тканей

Апробация работы. Основные положения диссертации докладывались на международных и всероссийских научных конференциях и семинарах (с опубликованием тезисов), в их числе: 5th International conference «Biomaterials and nanobiomaterials: Recent Advances Safety – Toxicology and Ecology Issues» [Crete-Greece, Heraklion, 2014], International Conference «Biotechnology and quality of life» [Moscow, 2014], VIII Московский Международный Конгресс «Биотехнология: Состояние и Перспективы Развития» [Москва, 2015]

Публикации. По теме диссертации опубликованы 6 работ (из них 3 в изданиях, входящих в перечень ВАК).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 160 страницах, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов,

экспериментальной части, выводов и списка литературы. Содержит 19 таблиц, 89 рисунков, 268 библиографических ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении сформулирована актуальность исследований, определена цель работы, обоснована её научная новизна. Проведен анализ последних достижений в области разработке методов синтеза модифицированных биополимеров, использовании биоматериалов в клинической практике и способов получения гидрогелей. В обсуждении результатов показаны экспериментальные зависимости и их интерпретации. В экспериментальной части приведены: характеристики исходных веществ; методики модификаций полимеров и получения гидрогелей на их основе; методы исследования строения и свойств синтезированных материалов; методика токсикологического эксперимента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Получение модифицированных макромеров на основе ПВС и ГЭК

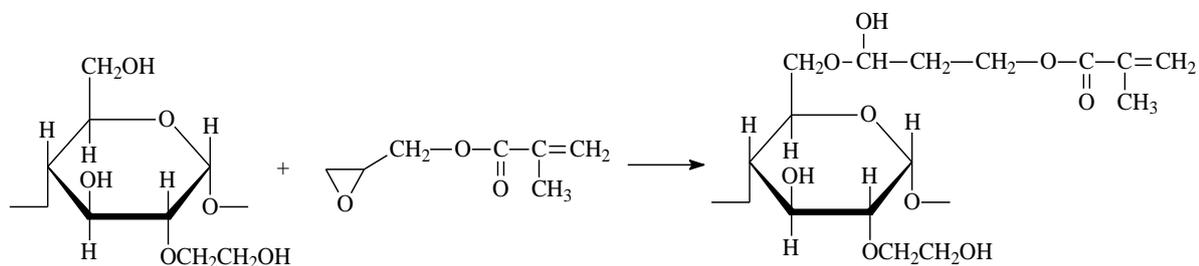
Ненасыщенные производные полимеров были получены взаимодействием ПВС и ГЭК с глицидилметакрилатом (ГМА) в условиях, позволяющих получать продукты с количеством ненасыщенных групп достаточным для осуществления эффективной полимеризации, но не приводящим к сшивке продуктов в процессе их синтеза, что обеспечило хорошую растворимость получаемых макромеров в воде. В качестве исходных полимеров в работе были использованы: ПВС ($M_n = 13,5$ кДа, содержание остаточных ацетатных групп ~ 1 мол. %, ССР, Тайвань); ГЭК (200/0.5; $M_w = 200$ кДа, степень замещения 0,5, $C_2/C_6=5/1$, Fresenius Kabi Deutschland, Германия). Реакцию модификации проводили в среде сухого диметилсульфоксида при температурах 80-100 °С, концентрации полимеров от 2 до 12 мас. %, соотношении реагентов $[ГМА]/[ПВС] = 1/10 - 1/50$ моль/осново-моль и $[ГЭК]/[ГМА] = 1/0,6 - 1/0,3$ осново-моль/моль.

Исследовано влияние на процессы взаимодействия ПВС и ГЭК с ГМА температуры реакции, времени реакции, концентрации полимеров и соотношения количества полимеров к глицидилметакрилату. Определены оптимальные условия синтеза целевых макромеров с максимальной степенью замещения. По экспериментальным данным был проведен дисперсионный и регрессионный анализ. Он показал, что все выбранные факторы значимо влияют на результат наблюдения, а результирующая функциональная зависимости адекватно прогнозирует эксперимент. В соответствии с результатами проведенных исследований построены кривые конверсий для реакций, протекающих в различных условиях (эти данные приведены в диссертации на рисунках 6-9 и 14-16).

Строение продукта модификации ПВС глицидилметакрилатом подтверждали методами ИК- и ПМР- спектроскопии. В ИК-спектре появляются две новые полосы поглощения с волновыми числами 1706 и 1621 см^{-1} , отвечающие валентным колебаниям двойных связей $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{C}$ соответственно в сопряженных еноновых системах и отсутствующие в ИК-спектре исходного ПВС. В ПМР спектре модифицированного ПВС о вхождении метакрилатных групп говорят характерные серии сигналов с химическими сдвигами 5,63 м.д. и 6,1 м.д. отвечающие магнитно неэквивалентным гиминальным протонам $\text{C}=\text{H}$ фрагментов метакрилатных групп. Сигналы 1,9 м.д., 3,3 м.д. и 3,6 м.д., очевидно, относятся к протонам фрагмента $-\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$, образующегося при раскрытии эпоксидного цикла глицидиловых эфиров (спектры продуктов замещения ПВС приведены в диссертации на рисунках 3-5).

При модификации ГЭК в силу того, что на каждое звено его цепи приходится по две гидроксильные группы при атомах углерода C_3 и C_6 , а также третья OH -группа гидроксиэтильного фрагмента при атоме углерода C_2 , возникает проблема региоселективности реакции. Для установления строения продукта реакции, а следовательно, и преимущественного направления реакции, нами были изучены спектры ЯМР ^{13}C модифицированного и исходного ГЭК. В спектре ЯМР ^{13}C можно было

выделить характерные сигналы ядер углерода глицидилметакрилатного остатка (170, 138, 130 и 20 м. д.), сигналы аномерных ядер углерода С1 ГЭК в случае замещения и без него (100 и 102 м. д. соответственно). По отсутствию явного влияния введения глицидилметакрилатного остатка на сигналы аномерных ядер углерода ГЭК (неизменность интегральных интенсивностей данных сигналов по сравнению со спектром исходного ГЭК), можно утверждать, что замещение протекает не по положениям С2 и С3. Появление же уширенного сигнала при 70 м. д., а также уширение сигнала при 80 м. д. свидетельствуют о преимущественном протекании реакции по атому С6.



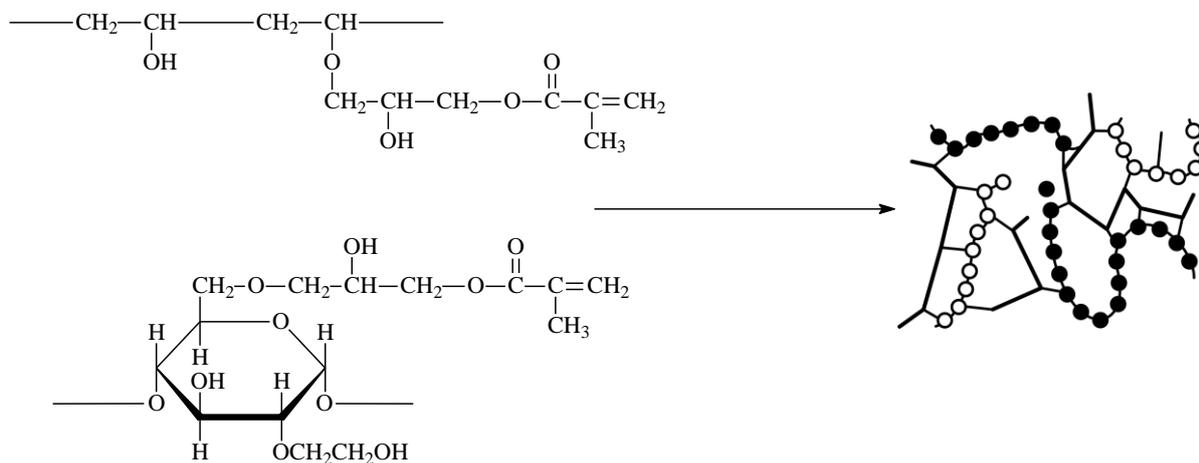
В дальнейшем для получения гидрогелей, применяемых в контакте с живыми объектами, в работе были использованы ПВС с содержанием метакрилатных групп порядка 2,5÷6 мольн. % и ГЭК с содержанием метакрилатных групп - 10÷47 мольн. %.

2. Получение сшитых систем на основе макромеров поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала

Формирование гидрогелей из синтезированных макромеров осуществляли в водной среде. Причем при протекании процесса в незамороженных системах образующиеся гидрогели имели непористое (изотропное) строение, а в водно-замороженных системах - пористое (анизотропное).

2.1 Синтез полимерных гидрогелей в незамороженных растворах.

Гидрогели из синтезированных макромеров получали сшивкой по свободно-радикальному механизму в присутствии инициаторов радикальной полимеризации.



В качестве инициаторов были использованы две окислительно-восстановительные системы:

- «персульфат калия - N,N,N'N'-тетраметилэтилендиамин» (ПСК–ТМЭД) обеспечивающая высокую эффективность и воспроизводимость результатов в широком интервале температур, но требующая дополнительную очистку материалов
- «перекись водорода - аскорбиновая кислота» (ПВ-АсК), преимуществом которой является ее низкая токсичность *in vivo*.

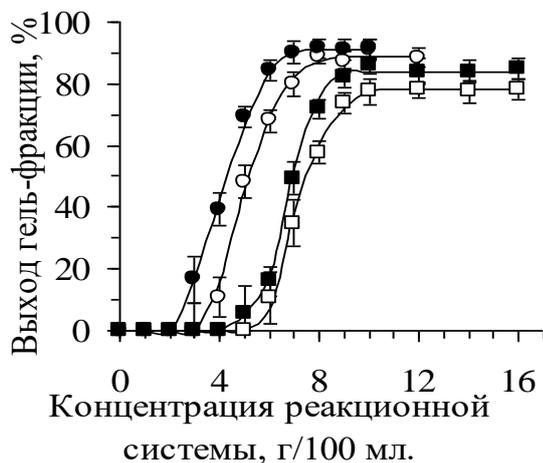


Рисунок 1 - Зависимость выхода гель-фракции от суммарной концентрации реакционной системы (●)- ПВС/ГЭК=90/10, (○)-ПВС/ГЭК=50/50, (■) - ПВС/ГЭК=10/90, (□) – ПВС/ГЭК=0/100)

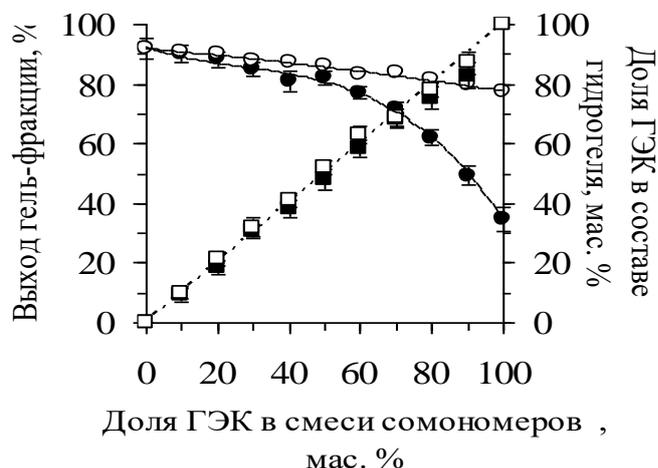


Рисунок 2 – Зависимость выход гель-фракции и состава полимерных гидрогелей при различном соотношении макромеров, (●), (■) – 7 г/100 мл., (○), (□) – 10 г/100 мл.

Изучение динамики процесса формирования гидрогелей показало, что реакция сшивки протекает достаточно эффективно - время сшивки составляет от нескольких секунд до десятков минут. Данные, характеризующие зависимость степени превращения (выхода гель-фракции) от условий протекания процесса приведены в тексте диссертации на рисунках 50-60. Примеры типичных зависимостей при одинаковых условиях (инициирующая система ПВ-АсК, концентрация инициатора 0,3 г/л, время реакции 30 мин., температура 20°C) представлены на рисунках 1, 2.

Как видно, протекание процесса гелеобразования в растворах модифицированного ПВС более эффективно, чем в растворах модифицированного ГЭК. Поэтому увеличение относительной доли модифицированного поливинилового спирта в смеси макромеров приводит к повышению выхода сшитых полимерных гидрогелей. Данный эффект наблюдается в области сравнительно низких концентраций реакционной системы, при которых эффективность сшивки в растворах ГЭК достаточно мала. Изучение составов образующихся полимерных гидрогелей (рисунок 2) показало, что соотношение звеньев сомономеров в составе гидрогелей во всем интервале изменяемых параметров процесса сшивки близко к соотношению в исходной смеси сомономеров.

2.2 Синтез полимерных гидрогелей в замороженных системах

Для получения макропористых гидрогелей был использован метод формирования трехмерной полимерной матрицы в присутствии гетерофазы - замороженного растворителя (воды). Для сшивки модифицированных ПВС и ГЭК использовалась иницирующая система ПСК-ТМЭД. Исследована закономерность влияния на процесс формирования макропористых полимерных гидрогелей в условиях криоструктурирования концентрации реакционной системы и инициатора, соотношения сомономеров, температуры. Реакции проводили в интервале температур от минус 5 до минус 25 °С. Результаты исследования приведены в диссертации

на рисунках 61-67. Полученные данные свидетельствуют о том, что в рассматриваемых системах рост суммарной концентрации сомономеров, равно как и увеличение концентрации инициатора, закономерно вел к ускорению гелеобразования. При этом выход гидрогелей, по сравнению с процессами, протекающими при положительных температурах, был выше. Температурная зависимость (рисунок 3) имела колоколообразный вид, с экстремумом в $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$, что объясняется наличием конкурирующих явлений ускорения реакции за счет концентрирования реакционной системы при замораживании и ее замедления при снижении температуры согласно закону Аррениуса.

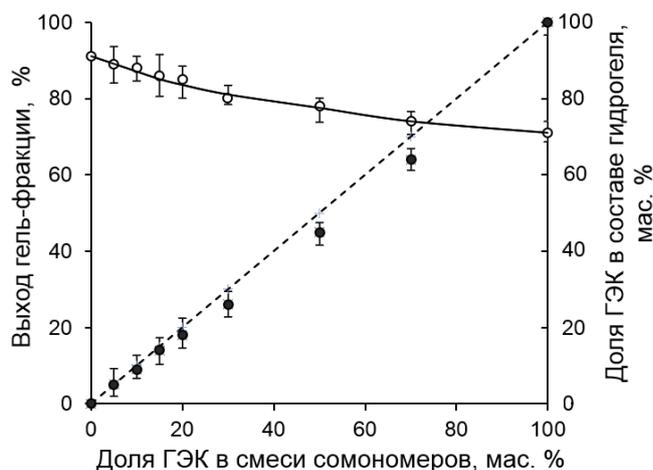
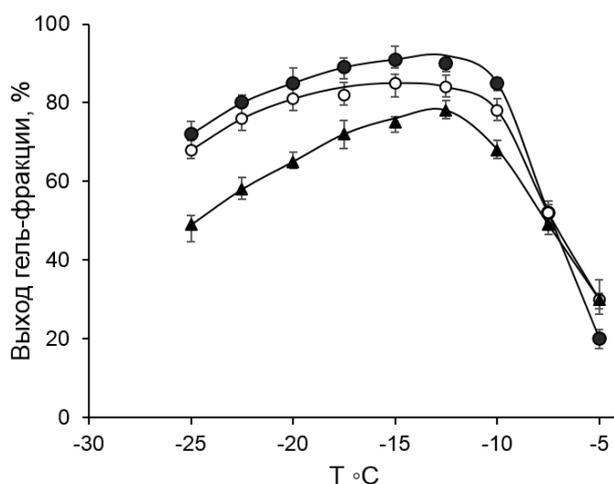


Рисунок 3 – Температурная зависимость выхода гель-фракции. (●) – м-ПВС, (○) – м-ПВС/м-ГЭК=30/70; (▲) – м-ГЭК, концентрация инициатора 1,2 мг/мл, суммарная концентрация полимеров 10 г/100 мл

Рисунок 4 - Зависимость выхода (○) и состава (●) образующихся гидрогелей от соотношения макромеров в реакционной смеси. (суммарная концентрация сомономеров 8 г/100 мл, концентрация инициатора 2 мг/мл, температура минус $15\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Изучение процессов, протекающих в реакционных системах с различным соотношением сомономеров, показало, что введение в реакционную систему модифицированного ГЭК приводит к снижению эффективности гелеобразования (рисунки 4).

Оценка влияния параметров процесса на выход гель-фракции позволило выявить оптимальные условия получения с выходом до 80-90%. Изучение составов образующихся гидрогелей показало, что они были близки к составу реакционной смеси.

3. Исследование морфологии и физико-химических характеристик синтезированных макропористых полимерных гидрогелей

Морфология полученных гидрогелей, имеющая достаточно сложную структурно-морфологическую организацию, изучали при помощи сканирующей электронной микроскопии. Примеры полученных микрофотографий представлены на рисунке 5.

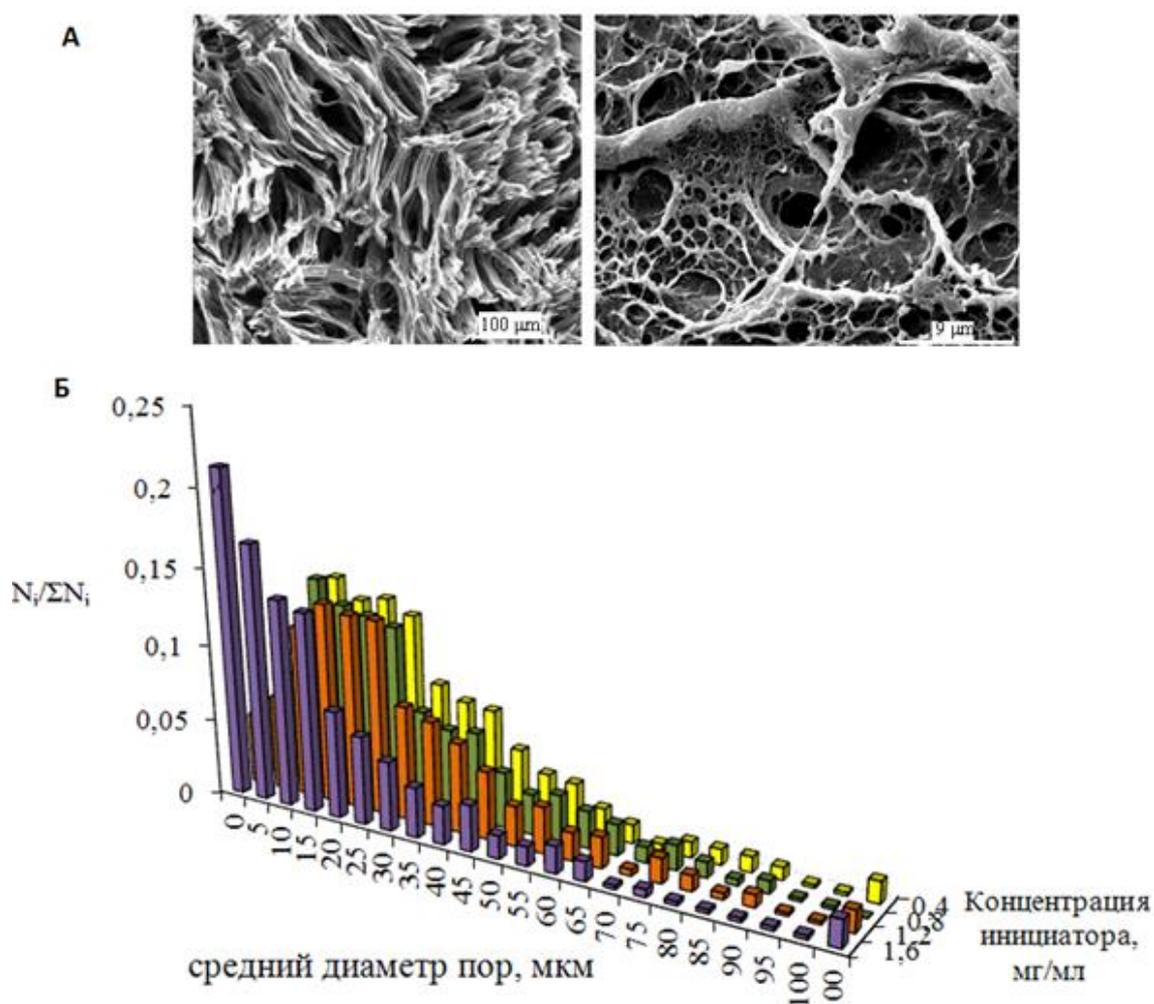


Рисунок 5 - Микрофотография образца гидрогеля (А) и гистограмма распределения пор по размерам (Б).

Пористость материала определяется соотношением скоростей кристаллизации воды и формирования полимерной фазы. Изучено влияние:

температуры реакции, времени проведения реакции, суммарной концентрации полимеров и инициатора, соотношения количеств макромеров на размер пор и распределения пор по размерам. Увеличение концентрации реакционной системы вело к монотонному снижению общей пористости, увеличению доли фракции относительно мелких пор и сужению распределение пор по размерам.

При изменении же температур от минус 10°C до минус 25°C происходило монотонное снижение среднего размера пор, сужение диапазона изменения размера пор и обогащение системы более мелкими порами.

4. Исследование осмотических свойств синтезированных гидрогелей

Синтезированные макропористые гидрогели представляют собой систему из полимерного каркаса и большого числа сообщающихся пор. Равновесная набухаемость полученных гидрогелей, согласно зависимостям, представленным на рисунке 6, преимущественно определяется степенью развитости пористой структуры образца, а не степенью набухаемости полимерной части.

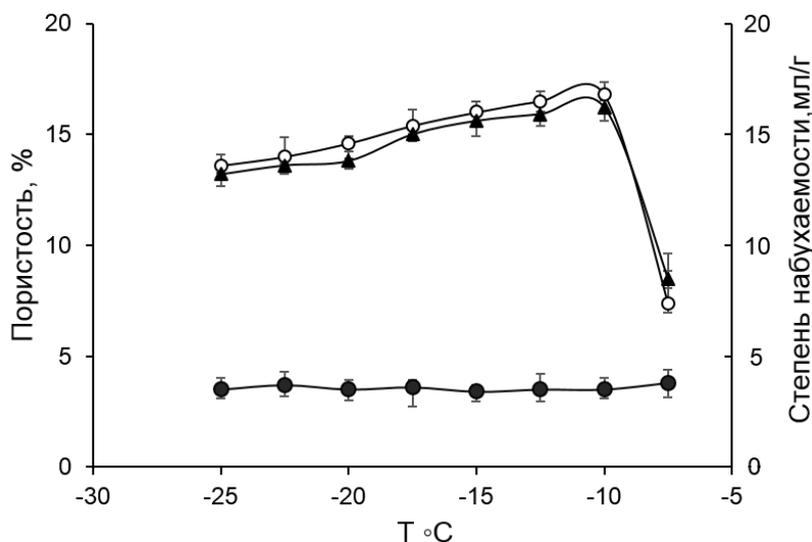


Рисунок 6 - Влияние температуры на величину равновесной степени набухаемости макропористых гидрогелей (▲), степень набухаемость их полимерной части (●) и общей пористости (○). Соотношение полимеров м-ПВС/м-ГЭК=90/10, температура проведения процесса – минус 15 °C.

Вид зависимости степени набухаемости от изменяемых параметров процесса криотропного гелеобразования, совпадает с видом зависимости пористости гидрогеля.

Изменение температуры реакции и концентрации реакционной системы оказывало значительное влияние на способность синтезированных гидрогелей к сорбции воды, тогда как изменение количества инициатора, до критической концентрации, практически, не вело к изменению величины равновесного набухания синтезированных гидрогелей.

Анизотропные гидрогели крайне незначительно изменяли набухаемость при изменении как ионной силы раствора, так и величины его рН, что однозначно свидетельствует о их осмотической стабильности.

5. Ферментативный гидролиз полимерных гидрогелей

С целью подтверждения возможности биодеструкции синтезированных гидрогелей исследовался ферментативный гидролиз цепей ГЭК, входящих в их состав. В качестве ферментных препаратов использовались глюкаваморин и амилолихетерм. Численные значения полученных результатов приведены в таблице 1.

Проведенные исследования показали, что частота межмолекулярных сшивок в гидрогелях достаточна для успешной диффузии ферментов и оттоку продуктов реакции.

Таблица 1 – Результаты ферментативного гидролиза образцов гидрогелей

№	Содержание ГЭК, %	Глюкаваморин		Амилолихетерм	
		Продукты гидролиза, г/л	глубина гидролиза, %	Продукты гидролиза, г/л	глубина гидролиза, %
1	0	0	0	0	0
2	25	0,6	5	0	0
3	50	1,7	7	0,1	0,4
4	75	2,8	7	0,2	0,5
5	100	3,1	6	0,2	0,4

Сам же модифицированный крахмал, включенный в трехмерную сетку гидрогеля, является «плохим» субстратом, так как гидролиз гидрогеля на основе «чистого» ГЭК глюкавамоорином приводит лишь к 6%-ой глубине гидролиза, тогда как «обычный» ГМА гидролизуеться этим препаратом на 90÷99%.

6. Оценка токсичности гидрогелей на основе макромеров ПВС и ГЭК

В силу того, что разработанные полимерные гидрогели предназначены для использования в контакте с внутренними средами организма проводилось изучение токсичности образцов гидрогелей различного состава. Исследования проводились в Национальном Научном центре Токсикологической и Биологической Безопасности Медицинских Изделий.

Токсичность оценивалась в соответствие со стандартами серии ISO 10993:

- гемолитическая активность (гемолитический тест);
- цитотоксическое действие;
- острая, подострая и хроническая токсичность;
- раздражающее и сенсибилизирующее действие

Водные вытяжки из исследуемых образцов гидрогелевых материалов были свободны от гемолитически действующих веществ. Процент гемолиза экстрактов всех образцов не превышал значений от 0 до 0,18% (допустимые значения менее 2 %). Индекс цитотоксичности не превысил 90 % (допустимые значения 70-120%), что свидетельствует о безопасности образцов. Не обнаружилось и отрицательного воздействия на жизнеспособность биологического клеточного тест-объекта (суспензионная кратковременная культура подвижных половых клеток)- индекс токсичности составил 78,0-98,0% (допустимый уровень - 70-120%).

Острое общетоксическое действие вытяжек образцов гидрогелей изучали на белых беспородных мышах. При внутрибрюшинном введении вытяжек из образцов не отмечено гибели подопытных животных, изменений внешнего вида, поведения, двигательной активности по сравнению с контрольной группой. На вскрытии макроскопически не было

выявлено патологических изменений внутренних органов и тканей. Органо-соматические показатели (ОСП) подопытных животных не имели статистически достоверных отличий от аналогичных показателей контроля.

Изучение образцов гидрогелей на основе системы полимеров показало отсутствие местнораздражающего и сенсибилизирующего действия, о чем свидетельствовала кожная реакция в месте многократных накожных аппликаций, а также значение показателя реакции специфического лизиса лейкоцитов, которое не превышало допустимый уровень, равный 10,0%

Изучение подострой и хронической токсичности гидрогелевых материалов проводили на беспородных белых крысах-самцах. Пористые лиофильно высушенные образцы имплантировали подопытным животным подкожно в область спины. Контрольным животным в тех же условиях вживляли образцы медицинского стекла марки ВС-3 ГОСТ 19808. В течение всего эксперимента проводили наблюдения за внешним видом поведением, двигательной активностью подопытных и контрольных животных и определяли прирост массы тела. В конце эксперимента (через 3 мес. после имплантации) животных обследовали. Внутренние органы подопытных и контрольных животных (печень, почки, селезенка), а также соединительнотканная капсула, окружающая образцы, взятые у подопытных и контрольных животных через 1 и 3 месяца после имплантации, подвергались патоморфологическим исследованиям. Все показатели подопытных и контрольных животных соответствовали физиологической норме.

Проведенные исследования показали, что реакция организма экспериментальных животных на введение образцов разработанных материалов заключалась на начальных стадиях в минимальной воспалительной тканевой реакции, при этом отсутствовала нейтрофильная инфильтрация и макрофагальной активности в окружающих тканях. На начальных стадиях после имплантации формировалась тонкая соединительно-тканная капсула, что свидетельствует о сравнительной

биоинертности материалов. На последующих стадиях имела место биодеградация имплантированных образцов материалов за счёт прорастания в них соединительной ткани и макрофагальной резорбции, а также вследствие бесклеточного лизиса непроращенной части имплантата.

Причем наблюдалась явная корреляция скорости биодеградации и доли ГЭК в составе образцов. Не было обнаружено видимых отличий внутренних органов подопытных животных от контрольной группы за исключением незначительного увеличения числа купферовских клеток в печени. Можно предположить, что купферовские клетки как макрофаги реагируют на мельчайшие частицы имплантированного материала, попадающие в печень. Всё это говорит об отсутствии токсичности материалов.

7. Биодеградация гидрогелей

Изучалось влияние состава гидрогелей на динамику их биодеградации. Эксперимент проводили на беспородных крысах-самцах. Полученные экспериментальные данные приведены на диаграмме рисунке 7.

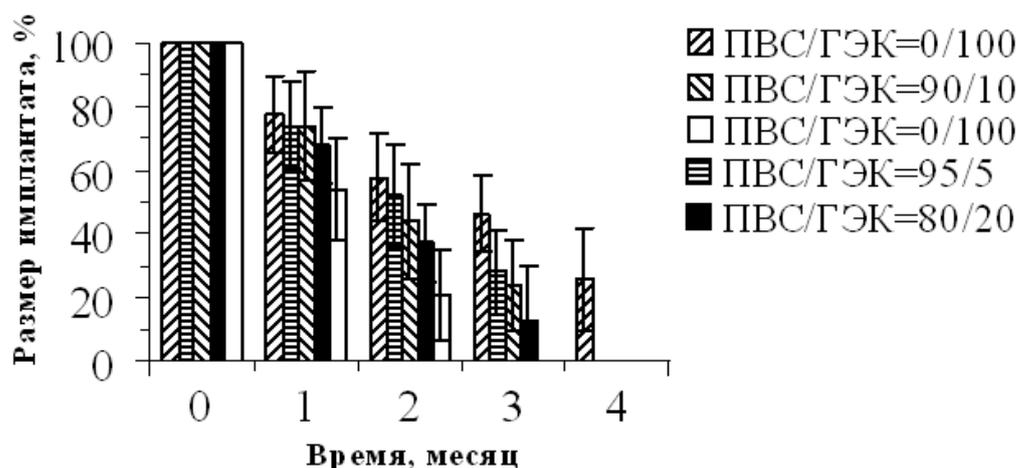


Рисунок 7 - Динамика изменения размеров имплантированных образцов гидрогелей на основе ПВС и ГЭК с различным содержанием ГЭК

Образцы макропористого гидрогеля представляли собой цилиндры диаметром 0,7 мм и длиной 1 см. Из эксперимента животные выводились спустя 1,2,3,4,6 месяцев. Материалом для гистологических исследований служили срезы мышечной ткани с места имплантации. С помощью

бинокля с малым увеличением (4,5×) получали фотоизображения, которые затем анализировали на компьютере с использованием планиметрической программы UTHSCSA Image Tool. Определяли площадь имплантата и площадь замещенной части имплантата.

Установлено что, даже небольшое количество введенного в состав гидрогеля ГЭК приводит к заметному ускорению биodeградации введенного имплантата. Данный факт связан с ускорением фрагментирования образца вследствие ферментативного безклеточного лизиса участков ГЭК, упрощающим биодеструкцию материала макрофагами.

5. Выводы

1. Радикальной полимеризацией модифицированных глицидилметакрилатом поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмалата, были получены биосовместимые гидрогели, способные к биodeградации с заданной скоростью и пригодные для медико-биологического использования.

2. Опытным путем определены условия, позволяющие синтезировать водорастворимые продукты с заданной степенью замещения.

3. Установлен характер влияния на процесс сшивки концентрационного, температурного, временного и ряда других иных факторов.

4. Электронно-микроскопическими исследованиями показано, что полученные макромеры представляют собой анизотропные материалы с размером пор в интервале 1-100мкм. Общая пористость и средний размер пор уменьшается по мере роста концентрации полимера и убывания температуры процесса, но практически не зависят от концентрации инициатора и соотношения сомономеров в реакционной смеси.

5. Исследования на клеточных культурах и экспериментальных животных показали высокую степень биосовместимости полученных гидрогелевых материалов. Установлена их способность к биodeградации с замещением собственными тканями организма. Продемонстрирована

возможность регулирования скорости биodeградации посредством варьирования состава полимерного гидрогеля.

Список публикаций по теме диссертации.

- 1 Моргачёва А. А., Артюхов А. А., Панов А. В., Гордиенко М. Г., Межуев Я.О., Штильман М. И. Синтез поливинилового спирта с метакрилатными группами и гидрогелей на его основе // Журнал прикладной химии. — 2015. —Т. 88, вып. 4. — 617-621 с.
- 2 Артюхов А.А., Моргачёва А.А., Кусков А.Н., Штильман М.И. Биodeградируемые макропористые полимерные гидрогели на основе поливинилового спирта и 2-гидроксиэтилкрахмала // Все материалы. Энциклопедический справочник. — 2016. — № 4. — 2-8 с.
- 3 Моргачёва А.А., Артюхов А.А., Флегонтов П.А., Жаворонок Е.С., Штильман М.И., Панов А.В. Новые метакрилатосодержащие производные гидроксиэтилкрахмала // Журнал общей химии. — 2016. — Т. 86, № 4. — 699-704 с.
- 4 Artyukhov A. A., Morgacheva A. A., Shtilman M. I. Porous polymeric hydrogels // Bionanotox 2014 «Biomaterials and Bionanomaterials: Recent Advances Safety and Toxicology Issues». 5rd Russian-Hellenic Symposium with International Participation and Young Scientists School. — 2014. — 24 p.
- 5 Artyukhov A.A., Morgacheva A.A, Shtilman M.I. Porous polymeric hydrogels on the basis of polyvinyl alcohol and starch derivatives // The International Conference «Biotechnology and quality of life». — 2014. — 84 p.
- 6 Артюхов А.А., Моргачева А.А., Штильман М.И. Полимерные гидрогели для медицины и биотехнологии // Материалы VIII Московского Международного Конгресса «Биотехнология: Состояние и Перспективы Развития». — М.: ЗАО «Экспо-биохим-технологии», 2015. — 6 с.