

1. Костерін С.О., Бабіч Л.Г., Шликов С.Г., Данилович Ю.В., Векліч Т.О., Мазур Ю.Ю. Біохімічні властивості та регуляція Ca^{2+} -транспортувальних систем мембранних структур гладеньком'язових клітин // Монографія. – Київ: – Наукова Думка, 2016. – 210 с.
2. Векліч Т.О., Мазур Ю.Ю., Костерін С.О. Mg^{2+} , АТР-залежна кальцієва помпа плазматичної мембрани гладеньком'язових клітин. II. Регуляція активності // Укр. біохім. журн. – 2015. – 87, № 2. – С. 5-25.
3. Kosterin S.O., Kalchenko V.I., Veklich T.O., Babich L.G., Shlykov S.G. Calixarenes as modulators of ATP-hydrilizing systems of smoot hmscles. K.: Science opinion, 2019. 256p.
4. Atamas L.I., Boyko V.I., Drapaylo A.B., Yesypenko A.A., Kalchenko O.I., Klyachina M.A., Matveev Yu.I., Miroshnichenko S.I., Rodik R.V., Chrenok S.A., Kalchenko V.I. Supramolecular chemistry of calixarenes //Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.– 2009. – 7, N 2(26). – P. 28-36.
5. Coleman A.W., Jebors S., Cecillon S., Perret P., Garin D., Marti-Battle D., Moulin M. Toxicity and biodistribution of para-sulfonato-calix[4]arene in mice // New J. Chem. –2008. – 32. – P.780-782.
6. Rodik R.V., Boyko V.I., Kalchenko V.I. Calixarenes in Biotechnology and Bio-Medical Researches //Front. Med. Chem.–2016. – 8. – P. 206-301.
7. Кондратюк Т.П., Быченко С.Ф., Прищеп Л.А., Бабіч Л.Г., Курский М.Д., Осипенко А.А. Выделение и характеристика фракции плазматических мембран миомерия свинки // Укр. биохим. журн. – 1986. – 58, № 4. – С. 50-56.
8. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the prinsiple of protein-dye binding // Anal. Biochem. – 1976. – 72, N 1. – P.248-282.
9. Rathbun W., Betlach V. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cystein and adenosine triphosphate // Anal. Biochem. – 1969. – 28, N1-3. – P. 436-445.
10. Veklich T.O., Shkrabak A.A., Slinchenko N.N., Mazur I.I., Rodik R.V., Boyko V.I., Kalchenko V.I., Kosterin S.O. Calix[4]arene C-90 selectivelyinhibits Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase of myometrium cell plasma membrane // Biochemistry (M). –2014. – 79, N5. –P. 417-424.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТЕРМОЧУТЛИВИХ ФІЗИЧНО-ЗШИТИХ ГІДРОГЕЛІВ ДЛЯ ЗАПОВНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ПОРОЖНИН

*Керносенко Л.О.¹, Пасмурцева Н.О.¹, Полторацька Т.П.¹, Воротицький П.В.¹,
Сірик О.О.^{1,2}, Самченко Ю.М.¹*

¹Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, Київ, Україна

kernosenko@ukr.net

²Інститут агрофізики ПАН, Люблін, Польща

Увага дослідників в останні роки зосереджена на "розумних" гідрогелевих системах транспорту ліків, які здатні реагувати на незначні зміни в навколишньому середовищі різкою зміною набухання та, як наслідок, дифузії. Вони є чудовими матрицями для доставки ліків [1, 2], вирощування та культивування клітин [3], очищення води тощо. Найбільша увага приділяється термо- та рН-чутливим гідрогелям, які здатні до контрольованого вивільнення ліків, наприклад, протипухлинних препаратів, під впливом невеликих, фізіологічно прийнятних змін температури або рН [1,2]. Фізичне зшивання з використанням синтетичного глинистого матеріалу лапоніту [4] дозволяє значно покращити порівняно з традиційними хімічно зшитими гідрогелями їх оптичні та механічні властивості, а також швидкість притаманного їм фазового переходу. Дане дослідження присвячене синтезу термочутливихгідрогелевих матриць на основі N-ізопропілакриламід (НІПА) і лапоніту (LAP), створенню на їх основі матеріалів для заповнення

післяопераційних порожнин та вивченню дифузії з них протимікробного препарату альбуциду.

Синтез ацеталів на основі ПВС детально описано в нашій попередній роботі[1]. Губчасті матриці попередньо замочували у воді, віджимали, потім поміщали у шприц та частково віджимали або залишали без віджимки. Полімерізацію проводили у сушильній шафі при 35°C протягом 2 години. Ступінь набухання гідрогелів (Q) за різних температур визначали ваговим методом за формулою: $Q = (m_{sw} - m_{dry}) / m_{dry}$, де m_{sw} , m_{dry} – маси набухлого гідрогелю (маса гідрогелю після 24-годинного осадження в дистильованій воді) та сухого ксерогелю відповідно. ІЧ-аналіз проводили на ІЧ-Фур'є спектрофотометрі IRAffinity-1S (Shimadzu, Японія) з використанням методу ослабленого повного відбиття в спектральному діапазоні 400-4000 cm^{-1} з роздільною здатністю 2 cm^{-1} .

В ІЧ спектрах гібридних гідрогелів на основі НПА спостерігаються тіж самі смуги поглинання, що характерні для гелю НПА, додатково в комбінації зі смугами поглинання відповідних додаткових компонентів (рис. 1). Частоти коливань (OH) та (NH) відповідають 3400-3420 cm^{-1} та 3280-3290 cm^{-1} . В зразках з додаванням лапоніту з'являються відповідні смуги поглинання: 430 cm^{-1} для валентних коливань $Mg-O$; 534 cm^{-1} симетричним валентним коливанням $-Si-O-Si-$; 995 cm^{-1} та 983 cm^{-1} відповідають асиметричним валентним коливанням зв'язків $-Si-O-$, $-Si-O-Si-$. У випадку комбінації НПА з полівінілформалем, де НПА сорбується ПВФ за рахунок його губчатої структури, зі збільшенням ступеня віджиму зменшується кількість НПА в матриці гелю та зменшується інтенсивність смуг поглинання, характерних для НПА. Полоси поглинання 1006 cm^{-1} та 1014 cm^{-1} відповідають валентним коливанням $-C-O-C$.

Набухання синтезованих гідрогелів характеризується фазовим переходом від набухлого до сколапсованого стану при температурі НКТР близько 32 °C (рис. 2). Максимальний ступінь набухання спостерігався при низьких температурах (11-18 °C) і він плавно знижувався вище температури НКТР. Температури фазового переходу для хімічно зшитих гідрогелів на основі НПА є нижчими за температуру тіла людини, а також за температури, що використовуються при гіпертермічній терапії новоутворень (40-45 °C), де локальний тепловий вплив на уражені тканини може бути значно посилений завдяки цільовому транспорту і контрольованому вивільненню лікарських речовин з термочутливої гідрогелевої матриці.

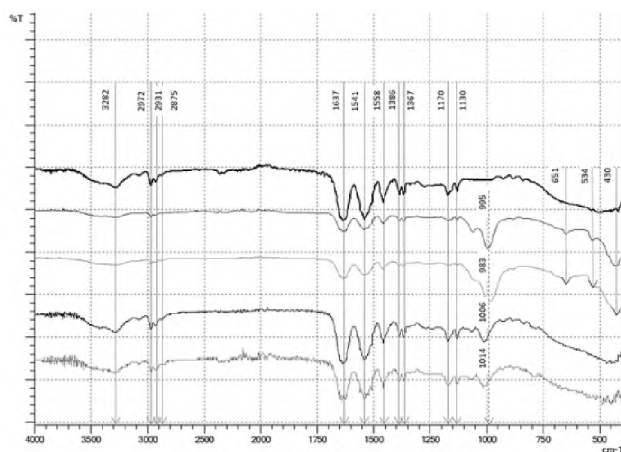


Рис 1 ІЧ-спектри гібридних гідрогелів на основі лапоніту та НПА: 1 – Гель НПА; 2 – Гель НПА + LAP (0,3 г); 3 – Гель НПА + LAP (0,6 г); 4 – ПВФ + Гель НПА без віджимання; 5 – ПВФ просочений Гелем НПА без LAP з подальшим віджиманням 50 % гелеутворюючої композиції

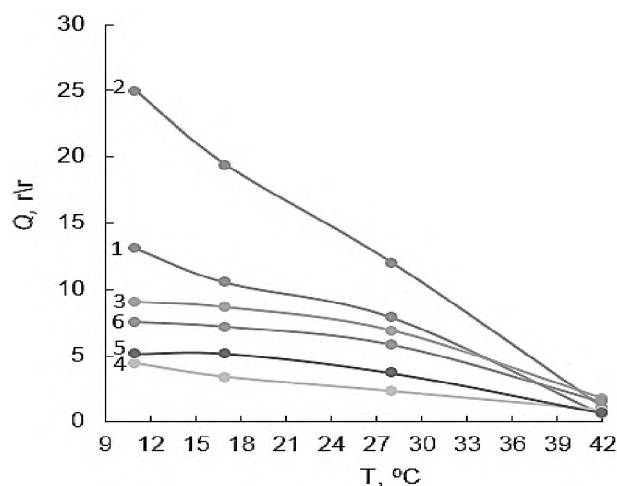


Рис. 2 Набухання гібридних гідрогелів на основі НПА та лапоніту: 1 – Гель НПА; 2 – ПВФ + Гель НПА без віджимання; 3 – ПВФ + Гель НПА без LAP з подальшим віджиманням 50 % гелеутворюючої композиції; 4 – Гель НПА + LAP (0,3 г); 5 – Гель НПА + LAP (0,6 г)

Для гідрогелів на основі НПА значення температури фазового переходу можна плавно підвищувати для досягнення оптимальних експлуатаційних характеристик за допомогою хімічної кополімеризації НПА з гідрофільними мономерами (наприклад, акриламідом або акриловою кислотою).

Варто зазначити, що сорбція альбуміду гідрогелями на основі НПА краще відбувається при температурі 22°C (гель у набухломому стані). Аналогічним чином при температурі нижче НКТР вивільнення сорбованого альбуміду досягає значень, приблизно в півтора раза більших, ніж при 45 °С, коли гель перебуває у сколапсованому стані (Рис. 3). Вказане може пояснюватися стеричними перешкодами для дифузії доволі об'ємної молекули альбуміду ($C_8H_{10}N_2O_3S$) через сколапсований гель. Відзначимо швидкість вивільнення альбуміду з усіх синтезованих гідрогелів – протягом перших 15 хвилин вивільнився майже весь сорбований препарат (близько 70%). Однак, враховуючи механізм дії зазначеного антимікробного бактеріостатичного засобу, його активне вивільнення на початковому етапі є якраз бажаним, оскільки призводить до дезінфекції операційного поля та запобігає його вторинному інфікуванню.

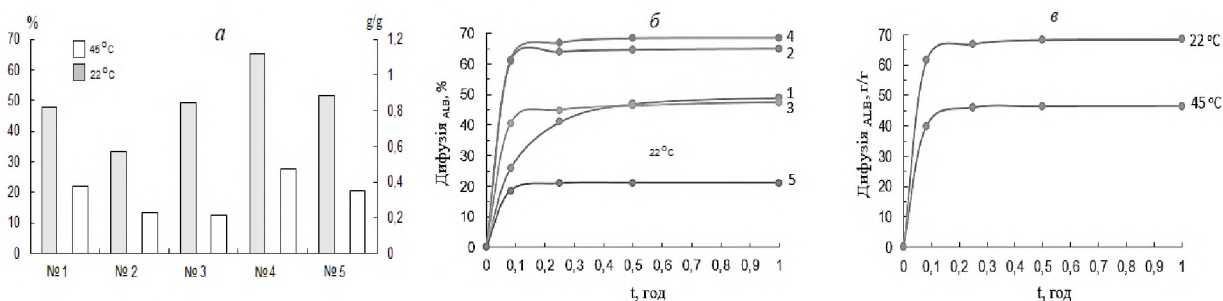


Рис. 3 Сорбція альбуміду (а), кінетика дифузії альбуміду (б) з гібридних гідрогелів на основі НПА та лапоніту: 1 – Гель НПА; 2 – ПВФ + Гель НПА без віджимання; 3 – ПВФ + Гель НПА без LAP з подальшим віджиманням 50 % гелеутворюючої композиції; 4 – Гель НПА + LAP (0,3 г); 5 – Гель НПА + LAP (0,6 г); 5 – Гель НПА + LAP (0,6 г) та кінетика дифузії альбуміду з гелю НПА + LAP (0,3 г) за різних температур (в). Вихідна концентрація альбуміду – 300 мг/мл

1. Goncharuk O.V., Samchenko Yu.M., Kernosenko L.O., Korotych O.I., Poltoratska T.P., Pasmurtseva N.O., Oranska O., Sternik D., Mamyshev I. Thermoresponsive Hydrogels Physically Crosslinked with Magnetically Modified Laponite® Nanoparticles // *Soft Matter*. 2020. – V.16(24). – P. 5689-5701

2. Maletskyu A., Samchenko Y., Bigun N. Improving the Antitumor Effect of Doxorubicin in the Treatment of Eyeball and Orbital Tumors // *In Advances in Precision Medicine Oncology*, edited by Hilal Arnouk, Bassam Hassan. London: IntechOpen. – 2021. – Open access peer-reviewed chapter

3. Kosenko O. et al. Copolymeric Hydrogel Membranes for Immobilization and Cultivation of Human Stem Cells // *Biopolym. Cell*. – 2006. – V. 22. – pp.143–147.

4. Goncharuk O.V. et al. Hydrogels Physically Crosslinked with Magnetically Modified Laponite® Nanoparticles // *Soft Matter*. – 2