

УДК 617.7-089:616-035.9

## Динаміка депонування та дифузії лікарських препаратів (хлоргексидин, 5 фторурацил і доксорубіцин) при використанні гідрогелевих імплантатів з різною щільністю

Ю. М. Самченко<sup>1</sup>, д-р хім. наук; А. П. Малецький<sup>2</sup>, д-р мед. наук; Н. М. Бігун<sup>3</sup>, канд. мед. наук;  
Г. А. Долинський<sup>1</sup>, канд. мед. наук; Л.О. Керносенко<sup>1</sup>, канд. хім. наук; Н. О. Пасмурцева<sup>1</sup>, Т. П.  
Полторацька<sup>1</sup>, І. Є. Мамишев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН; України; Київ (Україна)

<sup>2</sup> ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; України; Одеса (Україна)

<sup>3</sup> КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»; Львів (Україна)

E-mail: maletskiy@filatov.com.ua

### Ключові слова:

гібридний гідрогель, ендопротезування, депонування і дифузія лікарських препаратів, ступінь щільності гідрогелів, реконструктивні операції

**Актуальність.** У зв'язку з явною тенденцією до росту очного травматизму, зростає кількість відновлюючих операцій на орбіті та окулоорбітальній ділянці, що потребує імплантуючих матеріалів. Слід зазначити, що важливим моментом є запобігання виникненню навколо імплантату запальної реакції, а після видалення злоякісної пухлини її рецидиву, у зв'язку з цим важливо, щоб імплантуючі матеріали містили в собі протимікробні та протипухлинні лікарські препарати.

**Мета** – вивчити динаміку депонування та дифузії лікарських препаратів (хлоргексидин, 5 фторурацил і доксорубіцин) при використанні гідрогелевих імплантатів з різною щільністю.

**Матеріал та методи.** Фармакопрепарати: 2,0% водний розчин хлоргексидину біглюконату. 5 фторурацил «Ебеве» – концентрат для розчину для інфузій, що містить 50 мг/мл, доксорубіцин – концентрат для розчину для інфузій, що містить 2 мг/мл.

**Результати.** Ними встановлено, що кінетика дифузії лікарських препаратів з рідко-зшитого гідрогелю досягає мінімального терапевтичного рівня уже протягом кількох хвилин, тоді як у випадку щільно-зшитого гідрогелю дифузія розпочинається із затримкою на кілька годин. Також було відмічено, що щільно-зшитий гідрогель має вищу здатність до депонування препаратів (хлоргексидин і 5 фторурацил), а отже, його доцільно використовувати для імплантатів з пролонгованим антибактеріальним ефектом, тоді як рідко-зшитий гідрогель – для термінового викиду ударної дози антисептику. Вказаний гідрогель забезпечує у експериментах *in vitro* у 3-4 рази більшу концентрацію в оточуючому середовищі у порівнянні зі щільно-зшитим полімером, а також забезпечує більш плавне, пролонговане вивільнення лікарського препарату.

**Висновок.** Така пролонгуюча здатність гібридних гідрогелевих імплантатів сприятиме їх застосуванню для депонування протипухлинних препаратів і підтримання їх ефективної концентрації в патологічному вогнищі.

**Актуальність.** Черепно-лицеві пошкодження становлять 29% від загального травматизму [1, 2] і основною їх причиною є техногенні та кримінальні травми ока та орбіти. У зв'язку з цим збільшується необхідність відновлюючих і реконструктивних операцій на орбіті, її придатках та окулоорбітальній ділянці [3, 7], в тому числі після офтальмоонкологічних операцій.

Застосування біологічних тканин в якості пластичного матеріалу не завжди задовольняє хірурга, крім того, з кожним роком збільшуються юридичні вимоги

до взяття донорського матеріалу. Тому створення синтетичних полімерних матеріалів для відновлення анатомо-функціональних порушень є актуальним. Попередньо проведені нами експериментальні дослідження *in vivo* [5] продемонстрували високу біосумісність розробленого ними гібридного високопористого матеріалу на основі полівінілформалу, відсутність резорбції та здатність до проростання оточуючих біологічних тканин. Зазначене свідчить про високу перспективність розробленого матеріалу і дає підстави для проведення

подальших досліджень, спрямованих на покращення його експлуатаційних властивостей.

Слід зазначити, що важливим моментом є запобігання виникненню навколо імплантату запальної реакції, а після видалення злоякісної пухлини її рецидиву, в зв'язку з цим важливо, щоб імплантуючі матеріали містили в собі протимікробні та протипухлинні лікарські препарати.

Досліджувані нами гідрогелі є просторово-зшиті гідрофільні полімери, що відзначаються унікальним поєднанням таких властивостей, як висока гідрофільність, м'якість, гнучкість та міцність, а також унікальна біосумісність [11]. Завдяки здатності до поглинання значних кількостей води та біологічних рідин, пористості та еластичності, вони більше ніж будь-які інші синтетичні біоматеріали нагадують тканини людського організму і вже протягом кількох десятиліть успішно використовуються в якості матеріалів для виготовлення м'яких контактних лінз [28], засобів для направленої транспорту та пролонгованого вивільнення ліків [13, 21], біосенсорів [29], протиопікових та кровоспинних пов'язок [6], матеріалів для тканинної інженерії та пластичної хірургії [25] тощо.

З огляду на можливість застосування запропонованих гідрогелів при створенні імплантатів, що матимуть здатність депонувати лікарські препарати, насамперед протимікробні й протипухлинні, нам представилось доцільним провести дослідження дифузійних властивостей гідрогелів з різною пористістю та з іммобілізованими хлоргексидином, 5-фторурацилом та доксорубіцином.

#### Матеріал та методи

Дослідження проводились у відділі функціональних гідрогелів Інституту біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України з використанням наступних речовин та матеріалів.

*Реактиви для синтезу гідрогелів:* Лінійний полівініловий спирт (ПВС) (AppliChem GmbH, 98%; 72 kDa); формальдегід (LAB-SCAN, 37 %); сірчана кислота концентрована; Тритон X-100 (AppliChem GmbH); кислота акрилова (99%, Синбіас), амонію персульфат (Thermo Fisher, 98%); N,N'-метиленабісакриламід (Merck) ви-

Таблиця 1. Вміст компонентів для просочення гідрогелю

Компонент	Вміст, мл
Кислота акрилова	0,6
N,N'-метиленабісакриламід 3 %	0,2
Амонію персульфат 40 %	5,25

користували без додаткової очистки. Зовнішній вид гідрогелевого імплантату представлений на рис. 1.

*Фармакопрепарати:* Остеогекс™ – 2,0% водний розчин хлоргексидину біглюконату. 5 фторурацил «Ебеве» – концентрат для розчину для інфузій, що містить 50 мг/мл, доксорубіцин «Ебеве» – концентрат для розчину для інфузій, що містить 2 мг/мл.

Подробиці синтезу полівінілформалів детально обговорені в попередній публікації [4]. Для насичення фармакопрепаратами отримували гідрогелі різної щільності, варіюючи масову частку ПВС. При цьому вміст ПВС у рідко-зшитому гелі складав 7,1 мас. %, а у щільно-зшитому гелі – 8,0 %.

Для виготовлення гібридного гідрогелю на основі попередньо синтезованого полівінілформалю та акрилової кислоти 0,6 г щільно-зшитого гідрогелю поміщали у медичний шприц ємністю 10 мл і просочували рідиною наступного складу (табл. 1).

Після просочення віджимали 4,5 мл рідини та поміщали отриману композицію для полімеризації на 1 год в сушильну шафу при температурі 40° С.

Спектральний аналіз (FTIR) вологих зразків проводили з використанням спектрометра Spectrum BX FT-IR (Perkin Elmer). Спектри реєстрували, використовуючи метод порушеного повного внутрішнього відбиття (спектроскопія внутрішнього відбиття) у спектральному діапазоні 4000-550 см<sup>-1</sup> з роздільною здатністю 2 см<sup>-1</sup>. Кожний спектр, для запобігання отримання випадкових артефактів, реєстрували 8 разів.

Пористість зразків визначали гравіметричним методом за формулою:

$$P = \left(1 - \frac{m}{V \cdot \rho}\right) \times 100\% \quad (1)$$

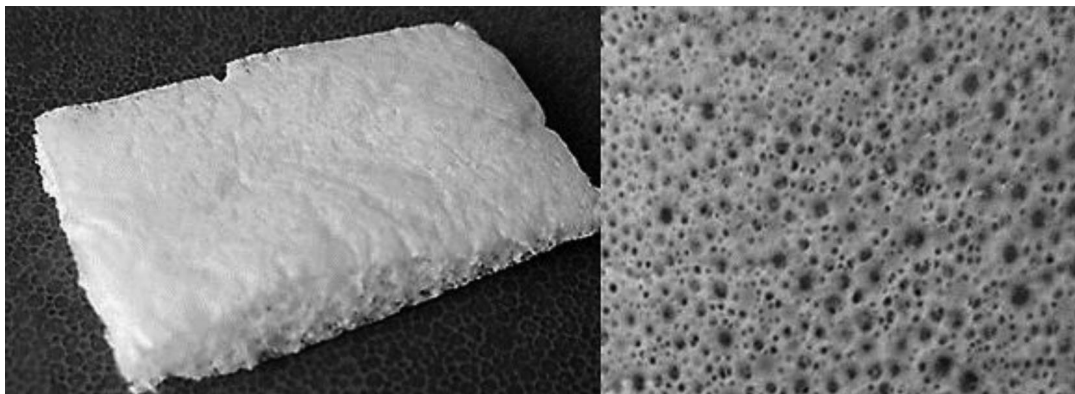


Рис. 1. Зовнішній вид гібридного гідрогелевого імплантату

де  $P$  – загальна пористість [%],  $m$  – суха маса зразку,  $V$  – об'єм сухого зразку,  $\rho$  – щільність використаного матеріалу [9].

При вимірювання розміру пор використовували оптичний мікроскоп SIGETA MB 140 LED Mono для дослідження препаратів у прохідному, відбитому і змішаному світлі. Для оброблення статистичних даних та відеозображень мікроскопу використовували програму Tour View 3.5.

Детальну інформацію про структуру порового простору полімерних систем було отримано з аналізу мікрофотографій, зроблених з використанням растрового електронного мікроскопа JSM-6060 LA (JEOL, Japan) з роздільною здатністю 4 нм. Полімерні зразки висушували ліофільно у сублімаційній установці УЗВ-10 (Харків, Україна), прикріплювали до стандартних тримачів за допомогою двосторонньої електропровідної плівки та покривали шаром Au/Pd товщиною 25 нм у іонно-розпилюючій установці Gatan 682 Precision Etching and Coating System (PECS) (Gatan, USA).

Кінетику набухання зразків запропонованих гідрогелів досліджували при температурі 25°C у дистильованій воді та в фізіологічному розчині (0,9% водний розчин натрію хлориду), визначаючи ступінь набухання  $Q$  зразків з масою 23,8–27,0 мг гравіметричним методом за формулою:

$$Q_t = (m_t - m_d) / m_d,$$

де  $Q_t$  і  $m_t$  – ступінь набухання і маса набухлого зразку в певний часовий інтервал,  $m_d$  – вихідна маса сухого зразку [8].

Дифузію лікарських речовин в гідрогелях вивчали наступним чином. Зразки сухих гідрогелів у вигляді циліндрів діаметром 12 мм і масою 50 мг (висота варіювала від 5 до 8 мм в залежності від складу гідрогелю) для насичення приміщали в водні розчини різних лікарських препаратів на 18 годин при температурі 25° С: 2% розчин хлоргексидину біглюконату в воді для ін'єкцій, 0,5% розчин 5-фторурацилу в воді для ін'єкцій, 0,02% розчин доксорубіцину в 0,9% водному розчині натрію хлориду. Після насичення обчислювали масу депонованої речовини, враховуючи зміни вихідної концентрації. З отриманих набухлих зразків віджимали надлишок рідини за допомогою одноразового медичного шприца, віджаті зразки зважували і приміщували у флакони з 20 мл фізіологічного розчину. Дифузію лікарських препаратів досліджували методом УФ-спектроскопії за допомогою спектрофотометру-флуориметру DS-11 FX+ (DeNovix, USA), аналізуючи проби через певні проміжки часу протягом доби при температурі 25° С і періодичному перемішуванні. Концентрацію діючих речовин визначали за нормованою величиною піку абсорбції:

для хлоргексидину біглюконату – 255 нм, для 5-фторурацилу – 268 нм, для доксорубіцину – 480 нм.

### Результати та їх обговорення

Інфрачервона (ІЧ) спектроскопія. Виходячи з отриманих ІЧ-спектрів були охарактеризовані функціональні групи пористих матриць на основі ПВФ (рис. 2). Широка та інтенсивна піка в області близько 3362 – 3382 см<sup>-1</sup> можуть бути віднесені до валентних коливань гідроксильних груп. Уширення вказаних смуг поглинання пояснюється водневими зв'язками, у які вступають ОН-групи. Смуги при 1007 см<sup>-1</sup> на спектрі матриці на основі ПВФ також характерні для валентних коливань гідроксильної групи первинних спиртів С-ОН.

#### Пориста структура гідрогелів

Згідно з розрахунками, виконаними за формулою (1), щільно-зшитий гідрогель мав пористість 91,8%, а рідко-зшитий гідрогель – 95,0%. Розрахована пористість гідрогелевої композиції з акриловою кислотою дорівнювала 85,9%.

За даними світло-оптичної та електронної мікроскопії отримані гідрогелі мали гетерогенну багаторівневу пористу архітектуру. Тобто пори найвищого рівня утворювалися також із пористих структур, які мали розміри приблизно на два порядки менші.

За проведеними розрахунками, пори найвищого рівня мали діаметр 120÷180 мкм у щільно-зшитому гідрогелі (рис. 3А) й 460÷670 мкм – у рідко-зшитому (рис. 3Б).

Розмір пор в гібридному гідрогелі з акриловою кислотою варіював від 200 мкм (рис. 4 А) до 590 мкм (рис. 4 Б).

Щодо дрібних пор найнижчого рівня, які утворюють субструктуру стінок великих пор (рис. 5А), незалежно від щільності гідрогелю їх діаметр складав 3÷5 мкм (рис. 5Б).

Пористість та розмір пор матеріалу імплантатів грають визначну роль в регенерації тканин, отже ці параметри широко вивчаються й дискутуються в числен-

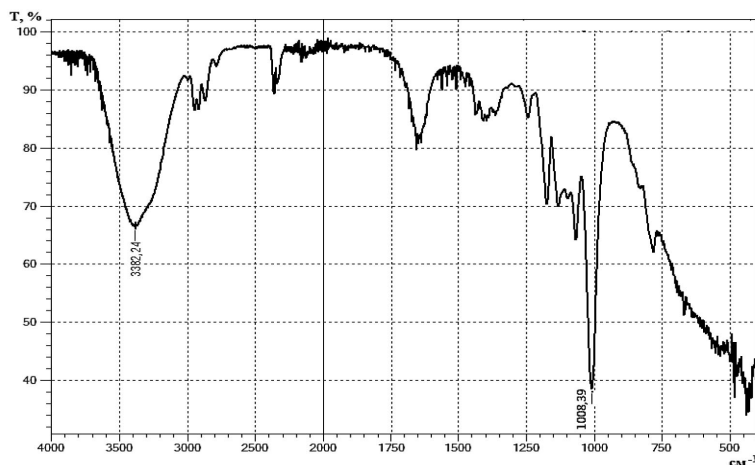
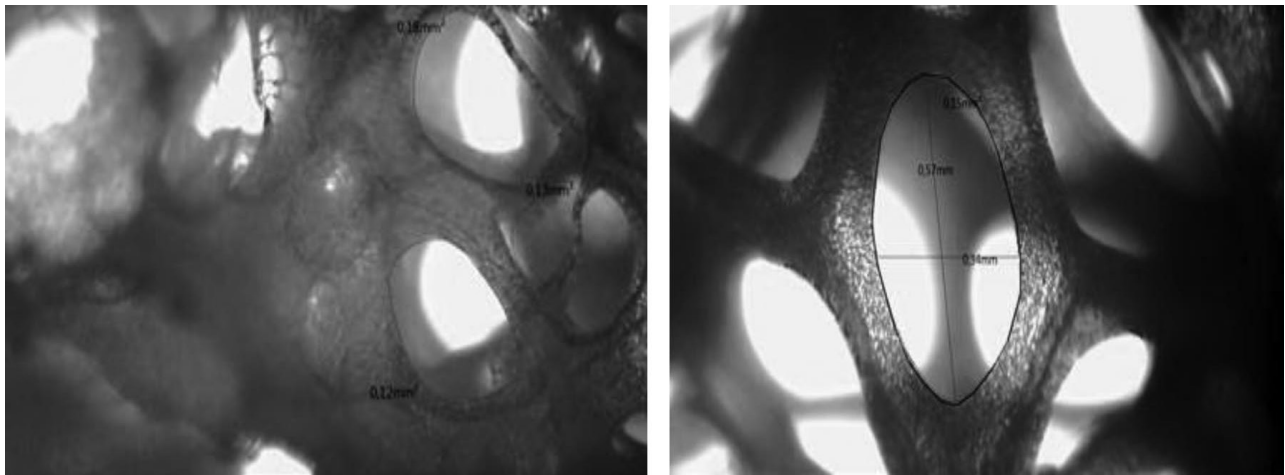
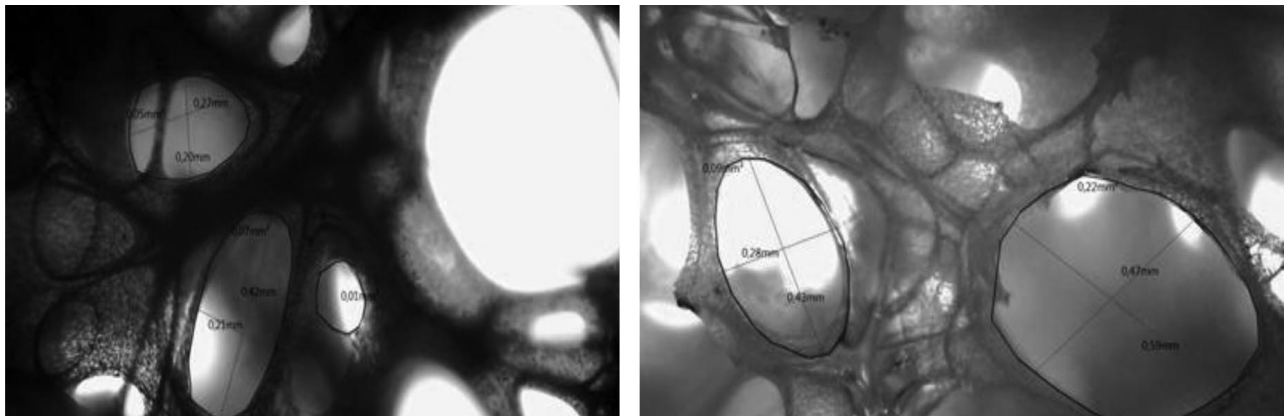


Рис. 2. Інфрачервоний спектр пористої матриці на основі ПВФ.

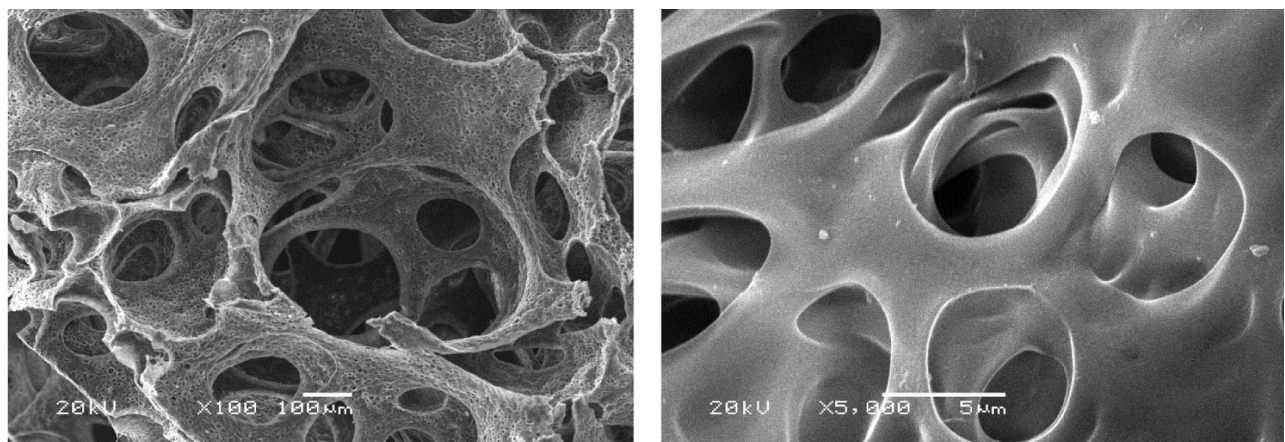




**Рис. 3.** Пориста структура щільно-зшитого (А) і рідко-зшитого (Б) ПВФ-гідрогелів за даними обробки мікроскопічних зображень 40х.



**Рис. 4.** Пори найменшого (А) і найбільшого (Б) діаметрів в гібридному гідрогелі з акриловою кислотою за даними обробки мікроскопічних зображень 40х.



**Рис. 5.** Електронно-мікроскопічне зображення порової архітектури ПВФ-гідрогелів: А – пори найвищого рівня, Б – пори субструктурного рівня.

них роботах. Пориста структура матриці є необхідною для регенерації тканини, тому що від цього залежить адгезія, міграція і проліферація клітин, а також дифузія живильних речовин, кисню та метаболітів. Було встановлено, що пори великого розміру забезпечують

доставку нутрієнтів та видалення продуктів метаболізму, тоді як маленькі пори надають більшу площину поверхні для адгезії клітин [26, 30, 32]. Слід зазначити, що вплив архітектури пор на поведінку клітин залежить також від їхньої природи. В експериментах in

**Таблиця 2.** Залежність ступеня набухання Q гідрогелів різної структури у дистильованій воді (ДВ) та фізіологічному розчині (ФР) від часу

Проміжок часу:		1 хв	5 хв	10 хв	30 хв	1 год	3 год	21 год
Щільно-зшитий гідрогель	ДВ	4.4	8.8	9.4	10.0	11.1	11.0	9.7
	ФР	4.5	8.9	9.0	9.5	9.4	9.4	9.7
Рідко-зшитий гідрогель	ДВ	8.5	16.9	29.7	32.6	33.7	32.0	32.4
	ФР	9.8	23.9	26.9	27.3	27.4	27.6	27.9
Гібридний гідрогель на основі ПВФ та АК	ДВ	5.5	7.9	8.1	10.2	8.9	9.5	9.0
	ФР	2.6	3.7	4.6	5.3	5.7	7.2	7.3

in vitro було продемонстровано, що для хондроцитів і остеобластів найкращими є пори розміром 380–405 мкм, тоді як фібробласти схильні до полімерації на порах меншого діаметру (186–200 мкм) [20]. Такі переваги можуть пояснюватися тим, що, хоча великі пори поліпшують дифузію живильних речовин і кисню, фібробласти схильні причіплятися до основи з меншими порами, оскільки при цьому зростає площа специфічного контакту [19]. За даними досліджень in vitro, більша пористість супроводжується підвищенням клітинної міграції та інфільтрації [10, 23]. В той же час, in vivo це може бути причиною вимивання протеїнів [19]. Також важливою характеристикою є міжпорове сполучення, від якого залежать не тільки дифузійні властивості матриці щодо нутрієнтів і кисню, але й можливість вrostання новоутворених судин [24].

Виходячи з цього, можна стверджувати, що запропоновані нами гідрогелі спроможні накопичувати і транспортувати через систему дрібних пор різноманітні метаболіти й лікарські речовини, а також служити матрицею для прикріплення і міграції різних типів клітин, що забезпечують перебіг регенераційних процесів в біологічних тканинах.

Кінетика набухання гідрогелів. З аналізу кінетики набухання гідрогелів різної структури (табл. 2) можна прийти до висновку, що всі зразки гідрогелів у воді досягають рівноважного стану набухання за перші 30 хвилин. У фізіологічному розчині ступінь набухання гідрогелів виявився дещо меншим (приблизно на 16%), але це практично не позначалося на високій швидкості набухання. Тільки в композитному гідрогелі з акриловою кислотою рівноважний стан в фізіологічному розчині досягався протягом трьох годин. Зазначена закономірність притаманна гідрогелям загалом і пояснюється зменшенням іонного осмотичного тиску, що зумовлює набухання гідрогелів, при збільшенні іонної сили розчину [15].

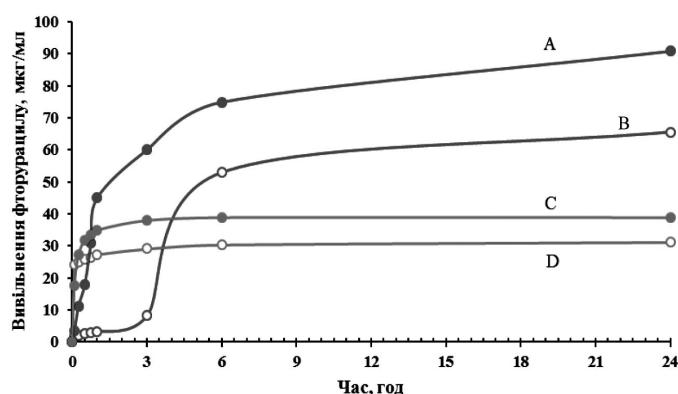
Отримані результати були використані для визначення періоду насичення зразків гідрогелів лікарськими речовинами.

#### Дифузія лікарських препаратів з щільно-зшитих гідрогелів з рідко-зшитими.

Кінетика дифузії хлоргексидину та 5-фторурацилу наведена на рис. 4. Представлені дані на рис. 4 свідчать, що мінімальна інгібуюча концентрація хлоргексидину стосовно патогенних бактерій [6] досягається менше ніж за 6 год. Вказане засвідчує надійний антимікробний ефект відразу після імплантації. Відмітимо, що дифузія лікарського препарату з рідко-зшитого гідрогелю досягає значень, наближених до мінімального терапевтичного рівня уже протягом кількох хвилин, тоді як у випадку щільно-зшитого гідрогелю дифузія розпочинається із затримкою на кілька годин і кількість вивільненого препарату досягає на момент рівноваги значно менших значень (на 20-25%). У той же час, проведені сорбційні дослідження свідчать, що щільно-зшитий гідрогель має вищу здатність до депонування препарату, а отже, його доцільно використовувати для імплантатів з пролонгованим антибактеріальним ефектом, тоді як рідко-зшитий гідрогель – для термінового викиду ударної дози антисептику.

Розглянемо тепер дифузійні властивості гідрогелевих імплантатів, насичених протипухлинними препаратами.

Оскільки фторурацилу притаманне швидке виділення з плазми крові (близько 30 хв після внутрішньовенної інфузії), для забезпечення протипухлинного ефекту клініцисти вимушені призначати високі дози цього препарату, що спри-



**Рис. 6.** Кінетика вивільнення лікарських препаратів з рідко-зшитих та щільно-зшитих гідрогелів: (A) Рідко-зшитий гідрогель-хлоргексидин; (B) Щільно-зшитий гідрогель-хлоргексидин; (D) Рідко-зшитий гідрогель-фторурацил; (C) Щільно-зшитий гідрогель-фторурацил.

чинюють побічну токсичну дію [12, 22]. Вказане відноситься також і до доксорубіцину.

Проведені нами сорбційні дослідження гідрогелів засвідчили, що їм притаманна висока здатність до накопичення фторурацилу, насамперед - щільно-зшитому. Обидва імплантанти посідають значну пролонгуючу здатність (дифузія протягом більш ніж 6 годин), але щільно-зшитий гідрогель забезпечує дещо вищу (на 20-30%) рівноважну концентрацію препарату (рис. 6) у порівнянні із рідко-зшитим. Зважаючи на існуючі потреби щодо засобів контролюваного вивільнення малих доз фторурацилу [27] при проведенні комбінованої [17] або метротної [16] хіміотерапії, запропонована композиція на основі ПВФ-гідрогелів має хороші перспективи застосування для реконструктивних операцій в онкохірургії, а також в офтальмології [31] – для запобігання розвитку рубцевої тканини після фільтраційної хірургії глаукоми.

Розглянемо тепер сорбцію та дифузію цитостатику доксорубіцину. Рідко-зшитий гідрогель сорбує вдвічі більше препарату, що може бути пов'язано з відсутністю стеричних перешкод для проникнення об'ємної молекули доксорубіцину (молекулярна маса 544 г/моль) до його пористої структури. Вказаний гідрогель забезпечує у експериментах *in vitro* у 3-4 рази більшу концентрацію у оточуючому середовищі у порівнянні зі щільно-зшитим полімером (рис. 7). У той же час останній гідрогель, що посідає більшу частоту звивки, забезпечує більш плавне, пролонговане вивільнення лікарського препарату.

Гібридні гідрогелі на основі полівінілформалю та інкорпорованої поліакрилової кислоти мають значно більшу – приблизно на порядок - здатність до депонування доксорубіцину (у порівнянні з полівінілформалем). Вказаний ефект може бути зумовлений утворенням іонних зв'язків між присутніми в гібридному гідрогелі активними –COOH групами та наявними в структурі доксорубіцину амініними групами. Повільним гідролізом вказаних іонних зв'язків і пояснюється пролонговане (протягом декількох діб) вивільнення доксорубіцину із гібридних гідрогелів (рис. 8).

Така пролонгуюча здатність гібридних гідрогелевих імплантатів сприятиме їх застосуванню для депонування протипухлинних препаратів і підтримання їх ефективної концентрації в патологічному вогнищі.

### Висновки

1. Встановлено, що кінетика дифузії лікарських препаратів з рідко-зшитого гідрогелю досягає мінімального терапевтичного рівня вже протягом кількох хвилин, тоді як у випадку щільно-зшитого гідрогелю дифузія розпочинається із затримкою на кілька годин і кількість вивільненого препарату до-

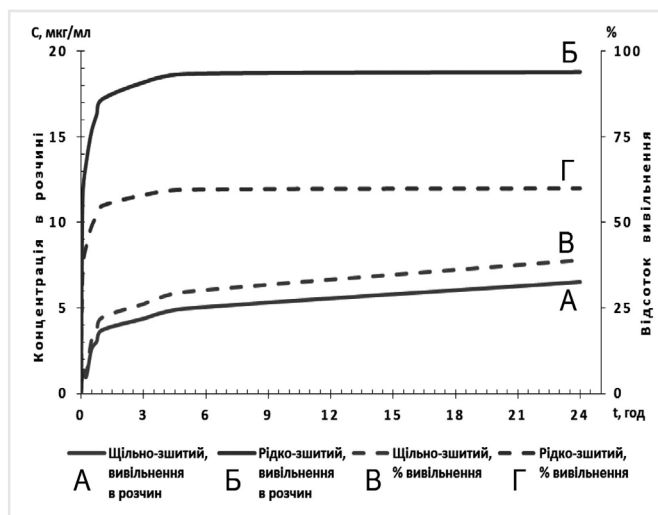


Рис. 7. Дифузія доксорубіцину із щільно-зшитого та рідко-зшитого гідрогелю впродовж доби.

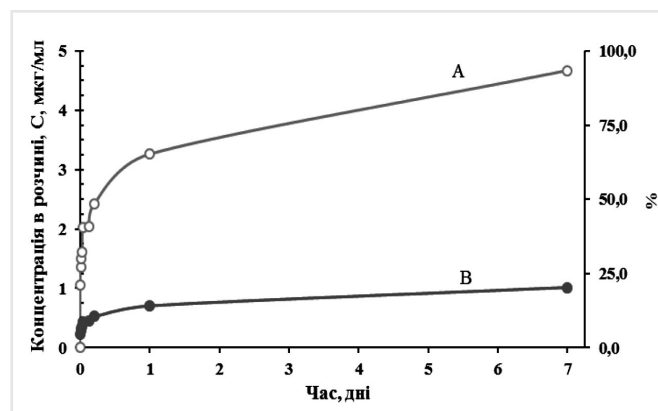


Рис. 8. Дифузія доксорубіцину із насичених зразків композитного гідрогелю, що містить поліакрилову кислоту, впродовж тижня; А – концентрація, мкг/мл; В – відсоток вивільнення від сорбованого

сягає на момент рівноваги значно менших значень (на 20-25 %).

2. Показано, що щільно-зшитий гідрогель має вищу здатність до депонування препаратів (хлоргексидин і 5 фторурацил), а отже, його доцільно використовувати для імплантатів з пролонгованим антибактеріальним ефектом, тоді як рідко-зшитий гідрогель – для термінового викиду ударної дози антисептику.

3. Установлено, що рідко-зшитий гідрогель сорбує вдвічі більше цитостатику - доксорубіцину, що може бути пов'язано з відсутністю стеричних перешкод для проникнення об'ємної молекули доксорубіцину (молекулярна маса 544 г/моль) до його пористої структури. Вказаний гідрогель забезпечує у експериментах *in vitro* у 3-4 рази більшу концентрацію в оточуючому середовищі у порівнянні зі щільно-зшитим полімером, а також забезпечує більш плавне, пролонговане вивільнення лікарського препарату.



## Література

1. **Груша О. В.** 500 пластик орбиты. Анализ осложнений / О. В. Груша, Я. О. Груша // 8 Съезд офтальмологов России : материалы. – М., 2005. – С. 641.
2. **Гундорова Р. А.** Травмы глаза. / Р.А. Гундорова, В.В. Нероев, В.В. Кашников // М., 2009. – С. 560.
3. **Красновид Т. А.** Глазной травматизм в современных условиях. Оказание ургентной помощи в Украине / Т. А. Красновид // Научно-практ. конф. офтальмологов Черниговской, Киевской, Полтавской, Сумской и Черкасской областей Украины, 12-13 сентября, 2013г. : материалы. – Чернигов, 2013. – С. 40-44.
4. **Крикля С.О., Самченко Ю.М., Коновалова В.В., Полторацька Т.П., Пасмурцева Н.О., Ульберг З.Р.** Гібридні рН- та термочутливі гідрогелі на основі полівінілового спирту та акрилових мономерів. Магістеріум. // Хімічні науки. – 2016. – Випуск 63. – С.20-28
5. **Малецький А.П., Самченко Ю.М., Віт В.В., Бігун Н.М., Керносенко Л.О.** Особливості реакції м'яких тканин орбіти і вушної раковини кроликів на розроблений гідрогелевий імплантат // Архів офтальмології України. – 2018. – Т.6, № 2(11). – С. 20–27.
6. **Сугак О.А., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Камишний О.М.** Протимікробна та протигрибкова активність похідних 3-(алкілтію)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. – 2015. – №3(19). – С.67–70.
7. **Целомудрый А. И.** Особенности хирургической реабилитации военнослужащих с боевыми ранениями глаз в современных условиях / А. И. Целомудрый, Г. Е. Венгер, А. В. Ризванюк, Д. Н. Погорельый, В. А. Путиченко // Філатовські читання – 2016 : наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвячена 80-річчю з дня заснування Інституту ім. В. П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологічного товариства країн Причорномор'я: тези. – Одеса, 2016. – С.95.
8. **Abureesh M.A.** Facile synthesis of glucose-sensitive chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogel: drug release optimization and swelling properties. / Abureesh M.A., Oladipo A.A., Gazi M./ International Journal of Biological Macromolecules. 2015; 90: 75–80.
9. **Brünler R.** In silico modeling of structural and porosity properties of additive manufactured implants for regenerative medicine. / Brünler R., Aibibu D., Wöltje M., Anthofer A.M., Cherif C./ Mater. Sci. i Eng. C. Mater. Biol. Appl. 2017; 76: 810–817. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.105.
10. **Bulysheva A.A.** Low-temperature electrospun silk scaffold for in vitro mucosal modeling. /Bulysheva A.A., Bowlin G.L., Klingelutz A.J., Yeudall W.A. J./ Biomed. Mater. Res. Part A. 2012; 100: 757–767.
11. **Chai Q.** Hydrogels for biomedical applications: Their characteristics and the mechanisms behind them. / Chai Q., Jiao Y., Yu X./ Gels. 2017;3(1):6. doi:10.3390/gels3010006.
12. **Gamelin E.C.** Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. /Gamelin E.C., Danquechin Dorval E.M., Dumesnil Y.F., et al./ Cancer. 1996; 77(3): 441–451.
13. **Hoare T.R.** Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. / Hoare T.R., Kohane D.S./ Polymer. 2008; 49: 1993–2007.
14. **Jeong C.G.** Three-dimensional poly (1,8-octanediol-co-citrate) scaffold pore shape and permeability effects on sub-cutaneous in vivo chondrogenesis using primary chondrocytes. / Jeong C.G., Zhang H., Hollister S.J./ Acta Biomater. 2011; 7: 5052514.
15. **Khare A.** Swelling/deswelling of anionic copolymer gels. / Khare A., Peppas N.A./ Biomaterials. 1995; 16 (7): 559–567.
16. **Ma Y.** Extreme low dose of 5-fluorouracil reverses MDR in cancer by sensitizing cancer associated fibroblasts and down-regulating P-gp. /Ma Y., Wang Y., Xu Z., Wang Y., Fallon J.K., Liu F./ PLoSONE. 2017; 12(6): e0180023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180023>
17. **Miyake M.** 5-fluorouracil enhances the antitumor effect of sorafenib and sunitinib in a xenograft model of human renal cell carcinoma. / Miyake M., Anai S., Fujimoto K., Ohnishi S., Kuwada M., Nakai Y., Inoue T., Tomioka A., Tanaka N., Hirao Y./ Oncology Letters. 2012; 3: 1195–1202.
18. **Murray R.Z.** Development and use of biomaterials as wound healing therapies. /Murray R.Z., West Z.E., Cowin A.J., Farrugia B.L./ Burns Trauma. 2019;7:2. doi:10.1186/s41038-018-0139-7.
19. **Murphy C.M.** The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen–glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering. /Murphy C.M., Haugh M.G., O'Brien F.J./ Biomaterials. 2010; 31: 461–466.
20. **Oh S.H.** In vitro and in vivo characteristics of PCL scaffolds with pore size gradient fabricated by a centrifugation method. /Oh S.H., Park I.K., Kim J.M., Lee J.H./ Biomaterials. 2007; 28: 166421671.
21. **Overstreet D.J.** Temperature-responsive graft copolymer hydrogels for controlled swelling and drug delivery. /Overstreet, D.J.; McLemore, R.Y.; Doan, B.D.; Farag, A.; Vernon, B.L./ Soft Matter. 2013; 11: 294–304.
22. **Parker W.B.** Metabolism and mechanism of action of 5-fluorouracil. /Parker W.B., Cheng Y.C./ Pharmacol. Ther. 1990; 48(3): 381–395.
23. **Rnjak-Kovacina J.** Tailoring the porosity and pore size of electrospun synthetic human elastin scaffolds for dermal tissue engineering. /Rnjak-Kovacina J., Wise S.G., Li Z., Maitz P.K., Young C.J., Wang Y., Weiss A.S./ Biomaterials. 2011; 32: 6729–6736.
24. **Somo S.I.** Pore interconnectivity influences growth factor mediated vascularization in sphere-templated hydrogels. / Somo S.I., Akar B., Bayrak E.S., Larson J.C., Appel A.A., Mehdizadeh H., Cinar A., Brey E.M./ Tissue Eng. Part C: Methods. 2015; 21: 773–785.
25. **Shapiro J.M.** Hydrogel composite materials for tissue engineering scaffolds. /Shapiro J.M., Oyen M.L./ JOM. 2013; 65: 505. <https://doi.org/10.1007/s11837-013-0575-6A>.
26. **Van Tienen T.G.** Tissue ingrowth and degradation of two biodegradable porous polymers with different porosities and pore sizes. /Van Tienen T.G., Heijkants R.G., Buma P., de Groot J.H., Pennings A.J., Veth R.P./Biomaterials. 2002 ;23: 173121738.
27. **Wang L.-L.** In situ delivery of thermosensitive gel-mediated 5-fluorouracil microemulsion for the treatment of colorectal cancer. /Wang L.-L., Huang S., Guo H.-H., Han Y.-X., Zheng W.-S., Jiang J.-D. / Drug Design, Development and Therapy. 2016; 10: 2855–2867.
28. **Wichterle O.** Hydrophilic gels for biological use. /Wichterle O., Lim D./ Nature. 1960; 185: 117–118.

29. **Yu X.** Applications of gold nanoparticles in biosensors. /Yu X., Jiao Y., Chai Q./ Nano LIFE. 2016; 6: 1642001.
30. **Yang S.** The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. /Yang S., Leong K.-F., Du Z., Chua C.-K./ Tissue Eng. 2001; 7: 6792689.
31. **Yang L.-Q.** Ophthalmic drug-loaded N,O-carboxymethyl chitosan hydrogels: synthesis, in vitro and in vivo evaluation. /Yang L.-Q., Lan Y.-Q., Guo H., Cheng L.-Z., Fan J.-Z., Cai X., Li-ming Zhang L.-M., Chen R.-F., Zhou H.-S./ Acta Pharmacologica Sinica. 2010; 31: 1625–1634; doi: 10.1038/aps.2010.125
32. **Zeltinger J.** Effect of pore size and void fraction on cellular adhesion, proliferation, and matrix deposition. / Zeltinger J., Sherwood J.K., Graham D.A., Müller R., Griffith L.G./ Tissue Eng. 2001; 7: 5572572.

*Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.*

Поступила 26.02.2020

### Динамика депонирования и диффузии лекарственных препаратов (хлоргексидин, 5-фторурацил и доксорубицин) при использовании гидрогелевых имплантатов с различной плотностью

Самченко Ю.М., Малецкий А.П., Бигун Н.М., Долинский Г.А., Керносенко Л.А., Пасмурцева Н. А., Полторацька Т. П., Мамышев И. Е.

Институт биокolloидной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины; Киев (Украина)

ГУ «Институт очных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

КНП ЛОР «Львовская областная клиническая больница», Львов (Украина)

**Актуальность.** В связи с явной тенденцией к росту глазного травматизма, растет количество восстановительных операций на орбите и окулоорбитальной области, что является предметом использования имплантатруемых материалов. Следует отметить, что важным моментом является предотвращение возникновения вокруг имплантата воспалительной реакции, а после удаления злокачественной опухоли, ее рецидива, в связи с этим важно, чтобы имплантируемые материалы содержали противомикробные и противоопухолевые лекарственные препараты.

**Цель** – изучить динамику депонирования и диффузии лекарственных препаратов (хлоргексидин, 5 фторурацил и доксорубицин) с разно-сшитыми гидрогелевыми имплантатами.

**Материал и методы.** Фармакопрепараты: водный раствор хлоргексидина биглюконата. 5 фторурацил–концентрат для приготовления раствора для инфузий, содержащий 50 мг/мл, доксорубицин– концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/мл.

**Результаты.** Установлено, что диффузия лекарственных препаратов с использованием редко-сшитого

гидрогеля достигает минимального терапевтического уровня уже в течение нескольких минут, тогда как в случае часто-сшитого гидрогеля диффузия начинается с задержкой на несколько часов. Также было отмечено, что часто-сшитый гидрогель имеет высокую способность к депонированию препаратов (хлоргексидина и 5 фторурацила), а следовательно, его целесообразно использовать для имплантатов с пролонгированным антибактериальным эффектом, тогда как редко-сшитый гидрогель – для срочного выброса ударной дозы антисептика. Указанный гидрогель обеспечивает в экспериментах *in vitro* в 3-4 раза большую концентрацию в окружающей среде по сравнению с часто-сшитым полимером, а также обеспечивает более плавное, пролонгированное высвобождение лекарственного препарата.

**Выводы.** Такая пролонгирующая способность гибридных гидрогелевых имплантатов будет способствовать их применению для депонирования противоопухолевых препаратов и поддержания их эффективной концентрации в патологическом очаге.

**Ключевые слова:** гибридный гидрогель, эндопротезирование, депонирование и диффузия лекарственных препаратов, степень плотности гидрогелей, реконструктивные операции