

УДК 617.7-089.844-77:615.28

Антимікробна дія гібридних гідрогелевих імплантатів з наночастинками золота й альбуцидом, призначених для реконструктивних операцій на орбіті й окулоорбітальній ділянці

Ю. М. Самченко¹, д-р хім. наук; С. М. Дибкова¹, канд. біол. наук;
 А. П. Малецький², д-р мед. наук, професор; Л. О. Керносенко¹, канд. хім. наук;
 Т. Г. Грузіна¹, канд. біол. наук; Н. О. Пасмурцева¹, мол. наук. співроб.;
 Л. С. Резніченко¹, канд. біол. наук; Т. П. Полторацька¹, головний інженер;
 О. Б. Лютко³, канд. мед. наук; К. В. Вітрак³, бактеріолог; Н. М. Бігун⁵, канд. мед. наук;
 П. В. Воротицький¹, провідний інженер; І. Є. Мамишев⁴, наук. співроб.

¹ Інститут біологічної хімії імені Ф.Д. Овчаренка НАН України
 Київ (Україна)

² ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України»,
 Одеса (Україна)

³ ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»,

⁴ Інститут геологічних наук НАН України,
 Київ (Україна)

⁵ КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»,
 Львів (Україна)

Ключові слова:

гідрогелеві імплантати з наночастинками золота й альбуцидом, антимікробна дія, реконструктивні операції на орбіті й окулоорбітальній ділянці, орбітальний імплант, офтальмоонкологія, реконструктивна хірургія

Актуальність. Робота зі створення гідрогелевих орбітальних імплантів, які матимуть здатність депонувати лікарські препарати, зокрема антимікробні та протиракові, є доцільною і своєчасною.

Мета – вивчити антимікробну дію гібридних гідрогелевих імплантів з наночастинками золота й альбуцидом, призначених для реконструктивних операцій на орбіті й окулоорбітальній ділянці.

Матеріал і методи. У роботі використано 30% водний розчин альбуциду. Антимікробну активність синтезованих гідрогелів визначали із залученням штамів *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Результати. Встановлено, що всі синтезовані зразки гідрогелевих орбітальних імплантів були стерильні. Синтезовані гідрогелі і нанокомпозити з інкорпорованими наночастинками золота виявляли бактеріостатичну дію стосовно культури *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 25923 та бактерицидну дію стосовно культури *P. aeruginosa* ATCC 27853. Введення альбуциду до складу гідрогелевих орбітальних імплантів з інкорпорованими наночастинками золота виявило виражений бактерицидний ефект досліджуваних зразків.

Висновки. Продемонстровано стерильність гідрогелевих орбітальних імплантів, які піддавались паровій стерилізації при 121°C протягом 20 хвилин в поліпропіленових пакетах. Виявлені бактеріостатичний і бактерицидний ефекти синтезованих гідрогелів і нанокомпозитів з інкорпорованими наночастинками золота й альбуцидом стосовно тестових бактеріальних штамів, що має гарантувати відсутність або слабку ймовірність мікробної контамінації під час їх використання як орбітальних імплантів.

Актуальність. Агресивний рак залишається основною причиною смертності в усьому світі й супроводжується високим ризиком рецидиву [1]. Хірургічне втручання є найпоширенішим підходом до лікування раку, хоча повністю видалити інфільтруючу пухлину буває доволі складно [2]. Променева терапія та хіміотерапія зазвичай використовуються як допоміжні методи лікування разом із хірургічним втручанням, щоб знищити залишкові злоякісні клітини й зменшити частоту рецидивів. Однак у традиційної систематичної хіміотерапії та променевої терапії все ще існує багато суттєвих обмежень, насамперед низька ефективність впливу на пухлину й неминучі побічні ефекти [3]. Локальна хіміотерапія демонструє явні переваги для подолання вищезазначених недоліків завдяки можливості безпосередньої доставки препарату до органу-

мішені [4–6]. Серед усіх систем локальної доставки гідрогелі розглядаються як своєрідна ідеальна платформа для профілактики післяопераційних рецидивів завдяки здатності їх тривимірної (3D) структури інкапсулювати лікарські засоби й подібності до м'яких тканин [7]. Інша актуальна проблема – ендопротезування, зокрема, щелепно-лищевої й очно-орбітальної ділянок, а також лікування офтальмоонкологічних захворювань. Черепно-лицьові травми становлять 29% від загального травматизму [8], а їх основною причиною є техногенні та кримінальні ушкодження ока й орбіти.

© Самченко Ю. М., Дибкова С. М., Малецький А. П., Керносенко Л. О., Грузіна Т. Г., Пасмурцева Н. О., Резніченко Л. С., Полторацька Т. П., Лютко О. Б., Вітрак К. В., Бігун Н. М., Воротицький П. В., Мамишев І. Є., 2023

У зв'язку із цим зростає потреба у відновлювально-реконструктивних операціях на орбіті, її придатках та очноямковій ділянці [9], у тому числі після офтальмоонкологічних операцій.

Принципово нові можливості надають орбітальні імпланти небіологічного походження з пористою структурою насамперед на основі просторово зшитих гідрогелів, які здатні до біоінтеграції з навколишніми тканинами орбіти. Наші попередні експериментальні дослідження *in vivo* [10–12] продемонстрували високу біосумісність розробленого нами гібридного високопористого матеріалу на основі полівінілформалю, відсутність його резорбції та здатність до проростання навколишніх біологічних тканин. Це свідчить про високу перспективність розробленого матеріалу й дає підстави для проведення подальших досліджень, спрямованих на покращення його експлуатаційних властивостей. Також ми продемонстрували [13], що наночастинки золота, окрім слабкої антимікробної, дії мають також яскраво виражені ранозагоювальні та регенеративні властивості.

Мета – вивчити антимікробну дію гібридних гідрогелевих імплантів з наночастинками золота й альбуміном, призначених для реконструктивних операцій на орбіті й окулоорбітальній ділянці.

Матеріал і методи

Реактиви для синтезу гідрогелів. N-ізопропіл-акриламід (НІПА; Merck, 97%) перекристалізували з гексану й сушили у вакуумі. Акрилову кислоту (АК, Merck, 99%) переганяли у вакуумі з додаванням 1 мл концентрованої сірчаної кислоти для видалення інгібітора полімеризації (гідрохінону) й очищали фракційною кристалізацією. Акриламід (АА, Merck, 99%), N,N'-метиленабісакриламід (МБА) (Merck, 98%); персульфат амонію (ПСА, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, Sigma, 98%); персульфат калію (ПСК, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, Sigma, 98%); N,N,N',N'-тетраметилендіамін (ТЕМЕД) (Merck, 99%) лінійний полівініловий спирт (ПВС) (AppliChemGmbH, 98%; молекулярна маса 72 кДа); формальдегід (LAB-SCAN, 37%); концентрована сірчана кислота H_2SO_4 ; Triton X-100 (AppliChemGmbH). Як розчинник у всіх експериментах використовували бідистильовану воду.

У роботі використали сульфатил натрію (альбумід) – 30% водний розчин (ПАТ «Фармак», Україна), без додаткового очищення.

Синтез наночастинок золота. Сферичні наночастинки золота із середнім розміром 30 нм синтезували методом гідротермального синтезу: відновлення золотохлористоводневої кислоти ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) ($\geq 99,9\%$ tracetmetals basis, Sigma-Aldrich) цитратом натрію за наявності карбонату калію проводили за температури 121 °С, тиску 1,04 атм протягом 15 хв. Вихідна концентрація $\text{SAu}=38,6$ мкг/мл за металом.

Синтез гідрогелів та інкорпорування наночастинок золота до їх складу. Гідрогелі на основі НІПА синтезовані шляхом радикальної полімеризації водного розчину мономеру при 10 °С та ковалентно зшиті

біфункціональним мономером МБА. Для ініціювання полімеризації використовували окисно-відновну систему на основі ПСА й ТЕМЕД. Синтез гідрогелів проводили так. Барботували аргон через реакційну суміш (водний розчин суміші мономеру та зшиваючого агенту) перед додаванням окислювально-відновлювальної системи. Після змішування компонентів композицію ретельно перемішували й переносили у форму, що складається з двох паралельних скляних пластин, розділених спейсерами товщиною 1 мм, і витримували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Співполімеризацію АА й АК проводили аналогічно, але за вищої температури (60 °С) і з використанням ПСК як термічного ініціатора. Для інкорпорування наночастинок золота розраховану кількість суспензії з концентрацією $\text{SAu}=38,6$ мкг/мл за металом додавали до гелеутворюючої композиції за інтенсивного перемішування (перед перенесенням до скляних форм). Приблизно через чотири години гідрогелі виймали з форм та інтенсивно промивали дистильованою водою при кімнатній температурі для видалення непрореагованих залишків. Воду міняли 2 рази на день протягом 5 діб, а процес відмивання контролювали за допомогою УФ-спектрометра (SPECORD M40, CarlZeiss, Germany). Гелеві зразки у вигляді дисків вирізали з набухлих гідрогелевих плівок за допомогою пробійника ($d=10$ мм) і висушували до постійної маси при 25 °С. Детальний склад синтезованих гідрогелів наведено в таблиці 1.

Ацеталізацію ПВС проводили шляхом його конденсації з формальдегідом за наявності сильної кислоти й із додаванням відповідної кількості попередньо синтезованих наночастинок золота. Деталі синтезу полівінілформальдегідів (ПВФ) розглянуто в нашій попередній роботі [13], а хімічний склад подано в таблиці 2. Зовнішній вигляд гідрогелів на основі НІПА подано на рис. 1.

Інфрачервону спектроскопію (ІЧ) проводили на Фур'є-спектрометрі Shimadzu IRAffinity-1S із використанням детектора порушеного повного внутрішнього відбиття Specac Quest ATR у діапазоні 4000 cm^{-1} –400 cm^{-1} за накопичення 25–40 сканувань із роздільною здатністю 4 cm^{-1} та опрацьовували за допомогою програми обробки даних Lab Solutions IR Ver. 2.26.

Інкорпорування альбуміду. Насичення гідрогелевих орбітальних імплантів альбумідом проводили так. Наважку гідрогелю, попередньо висушеного до постійної маси, поміщали в розчин альбуміду з концентрацією 30% і витримували для насичення протягом 24 год. при температурі 20 °С, після чого герметизували для проведення подальших досліджень.

Стерильність гідрогелевих орбітальних імплантів перевіряли на твердому поживному середовищі (агар Мюллера-Хінтона) у чашках Петрі шляхом аплікації гідрогелевих дисків розміром 6–8 мм на поверхню середовища й інкубування чашок при температурі 37 °С протягом 24 год. Через 24 год. інкубації перевіряли

Таблиця 1. Склад гідрогелів на основі НІПА й АА-АК

Компонент	Вміст, % мас. у зразку №							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Акриламід (АА)	-	-	-	-	19,8	19,8	19,8	19,8
Акрилова кислота (АК)	-	-	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
N-ізопропілакриламід (НІПА)	20,8	20,8	20,8	20,8	-	-	-	-
N,N'-метиленбісакриламід (МБА)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Персульфат амонію (ПСА)	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
N,N,N',N'-тетраметилендіамін (ТЕМЕД)	0,5	0,5	0,5	0,5	-	-	-	-
Дистильована вода	78,1	78,1	78,1	78,1	78,1	78,1	78,1	78,1
Наночастинки золота, мкг/г	-	4,02	8,04	12,06	-	4,02	8,04	12,06

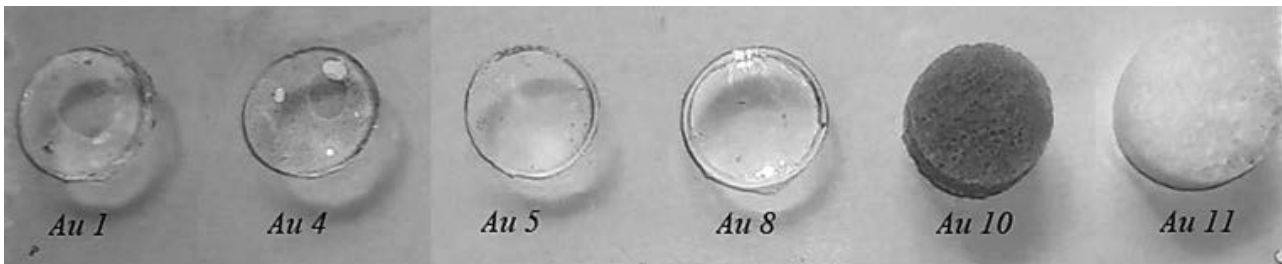


Рис. 1. Зовнішній вигляд гідрогелів на основі НІПА – N-ізопропілакриламід (Au1, Au4), АА-АК (Au5, Au8) і ПВС – полівініловий спирт (Au10, Au11); САu=12,06 мкг/г (Au4, Au8), САu=24,12 мкг/г (Au10); САu=0 (Au1, Au5, Au11)

Таблиця 2. Склад губок на основі ПВФ

Компонент	Вміст, % мас. у зразку №		
	9	10	11
Полівініловий спирт (ПВС)	9,1	9,1	9,1
Формалін	3,5	3,5	3,5
Тритон X-100	0,3	0,3	0,3
Сірчана кислота	3,2	3,2	3,2
Дистильована вода	83,9	83,9	83,9
Наночастинки золота, мкг/г	12,06	24,12	-

наявність бактеріального зростання робили висновки про стерильність гідрогелів.

Підготовлені зразки імплантів розміщували у герметичні поліпропіленові термопакекти, які піддавали паровій стерилізації при 121оС протягом 20 хв в автоклаві (ВМТ ECOSTERI, ВМТ, Чехія).

Антимікробну активність синтезованих гідрогелів визначали в Лабораторії мікробіології та хіміотерапії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» із залученням 4 штамів з колекції лабораторії мікробіології та хіміотерапії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Антимікробну дію гідрогелів досліджували таким способом. Культури мікроорганізмів нарощували в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бу-

льон МПБ) протягом 18-20 год при температурі 37оС. У роботі використовували стандартний інкулюм, що відповідає 0,5 за стандартом МакФарланда. На поверхню чашки з твердим поживним середовищем (агар Мюллера-Хінтона) наносили 100 мкл суспензії мікроорганізмів, яку розподіляли по всій площині поверхні шпателем. Після цього на чашки стерильним пінцетом поміщали гідрогелеві диски розміром 6–8 мм. Після аплікації гідрогелевих дисків чашки Петрі поміщали в термостат та інкубували при температурі 37 оС протягом 24 год. Після закінчення терміну інкубації для обліку результатів чашки поміщали догори дном на темну матову поверхню, характеризували зростання й вимірювали діаметр зон затримки зростання з точністю до 1 мм. Експерименти проводили у двох повторностях. У роботі досліджували 22 зразки гідрогелів, зокрема ненаповнені гідрогелі та гідрогелі з інкорпорованими наночастинками золота й альбуміном.

Результати

Інфрачервона спектроскопія. Розглянемо ІЧ-спектри синтезованих гідрогелевих нанокомпозитів на їх основі. У спектрі гідрогелів на основі НІПА (рис. 2) проявляються характеристичні коливання зі смугами при 3433 cm^{-1} , 3275 cm^{-1} – *vas, vs* коливання первинного аміну (NH₂), 2875 cm^{-1} – 2972 cm^{-1} – *vas+vs* (C-H), 1541 cm^{-1} – δ (N-H), 1458 cm^{-1} – деформаційні δ C-H, 1130 cm^{-1} – валентні коливання зв'язку C-N. Коливання з частотою 1170 cm^{-1} і плечем 1145 cm^{-1} відповідає скелетним коливанням метильної групи, що підтверджує

дулет із 1386 cm^{-1} та 1367 cm^{-1} деформаційних коливань гем-диметильної групи $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$ [14, 15].

ІЧ-спектри акрилових гідрогелів на основі акриламиду й акрилової кислоти продемонстровані на рисунку 3.

Характеристичними смугами поглинання ІЧ спектрів співполімерних гідрогелів на основі акриламиду й акрилової кислоти (рисунок 3а) є такі: 3340 cm^{-1} і 3190 cm^{-1} – симетричні й асиметричні валентні коливання первинного аміну $\text{vs}+\text{vas}$ (NH_2); 2980 cm^{-1} , 2860 cm^{-1} і 2780 cm^{-1} – $\text{vs}+\text{vas}$ ($\text{C}-\text{H}$); частоти 1650 cm^{-1} і 1605 cm^{-1} , які відповідають $\text{vs}+\text{vas}$ групи ($\text{C}=\text{O}$) «Амід І» акриламиду, накладаються на вібраційні коливання карбоксильної групи та подвійного зв'язку $\text{C}=\text{C}$ в акрилової кислоти; смуги 1456 cm^{-1} і 1417 cm^{-1} відповідають δ (NH_2) «Амід ІІ»; смуги з частотами 1320 cm^{-1} – це поглинання зв'язку $\text{C}-\text{N}$. Смуга при 1192 cm^{-1} утворюється внаслідок накладання деформаційних коливань зв'язків ($\text{C}-\text{H}$) та валентних коливань між атомами вуглецю ($-\text{C}-\text{C}-$) [15]. Губчаті гідрогелі на основі ПВФ (рисунок 3б) відзначаються валентними та деформаційними коливаннями метильних груп, які мають піки з частотами 2770 cm^{-1} , 2940 cm^{-1} та 1365 cm^{-1} , 1431 cm^{-1} відповідно, інтенсивна полоса з хвильовим числом 1006 cm^{-1} відповідає валентним коливанням зв'язку $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ полівінілформальної групи. Широке поглинання з частотою близько 3470 cm^{-1} пояснюється валентними коливаннями $\text{O}-\text{H}$ групи непрореагованого залишку полівінілового спирту [16], також може бути зумовлено валентним і деформаційним вібраційним коливанням адсорбованої ПВФ губкою атмосферної води. Група смуг вібраційних коливань із піками поглинання 1006 cm^{-1} , 1066 cm^{-1} , 1130 cm^{-1} та 1172 cm^{-1} є відображенням ідентифікації циклічної послідовності зв'язків $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ у структурі полімеру [15]. Свій внесок у пік, розташований близько 1006 cm^{-1} , можуть робити й деформаційні коливання непрореагованої $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ групи [16].

Після насичення гідрогелевих нанокompatитів альбумидом у їх ІЧ спектрах додатково з'являються

смуги поглинання відповідних функціональних груп Alb , а саме: 3344 cm^{-1} і 3244 cm^{-1} – валентні коливання аміногрупи первинного аміну, 1635 cm^{-1} – зумовлена групою $\text{C}=\text{O}$ «смуги Амід І», а також 1600 cm^{-1} , 1570 cm^{-1} та 1502 cm^{-1} , характерні для 1,4 заміщеного бензолного кільця альбумиду, 1373 cm^{-1} , 1321 cm^{-1} та 1236 cm^{-1} – деформаційні площинні коливання $\text{C}-\text{H}$ груп, які перекриваються з коливаннями групи $\text{N}-\text{H}$ смуги «Амід ІІ», та групи $\text{C}-\text{N}$ смуги «Амід ІІІ», а також $\text{C}-\text{S}-\text{N}$ групи сульфоаміду, а також валентні коливання сульфогрупи SO_2 [15] при 1128 cm^{-1} та 1083 cm^{-1} . Наночастинки золота в інфрачервоних спектрах гідрогелевих нанокompatитів не ідентифікуються, а термічна обробка композитів під час стерилізації не впливає на їх спектральні характеристики.

Дослідження стерильності й антимікробної дії гідрогелевих орбітальних імплантів. Установлено, що всі представлені в роботі зразки гідрогелів стерильні: на поверхні твердого поживного середовища (агар Мюллера-Хінтона) після аплікації гідрогелевих дисків бактеріального зростання не зафіксовано.

При цьому зафіксовано зменшення розмірів дисків і зміну кольору з прозорого на білий зразків 1–4 гідрогеліві з/без наночастинок золота, що зумовлено переходом термочувливих гідрогелів на основі НІПА до сколапсованого стану в разі їх нагрівання вище за температуру НКТР (Нижня Критична Температура Розчинення), яка становить у випадку вказаних гідрогелів $32\text{--}34\text{ }^\circ\text{C}$ [17].

Дослідження антимікробної дії зразків гідрогелів із застосуванням тестових штамів мікроорганізмів *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 виявило такі результати (таблиці 3, 4).

У разі тестування антимікробної дії гідрогеліві гідрогелевих нанокompatитів з інкорпорованими наночастинками золота з використанням культур *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 25923 відмічено наявність слабого бактеріального зростання в місцях аплікації дисків. Водночас у разі те-

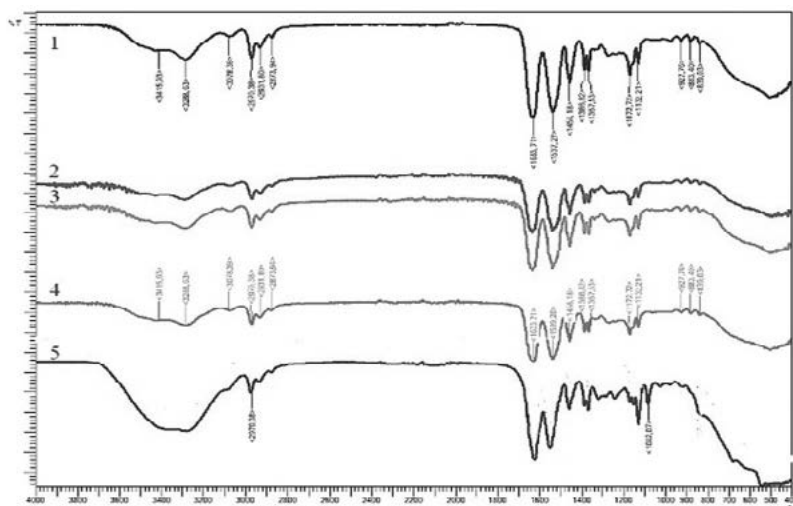


Рис. 2. ІЧ-спектри гідрогелів на основі НІПА – N-ізопропілакриламіді наноAu: 1 – НІПА, 2 – НІПА+4,02 мкг/г Au, 3 – НІПА+8,04 мкг/г Au, 4 – НІПА+12,06 мкг/г Au, 5 – НІПА+12,06 мкг/г Au з альбумидом

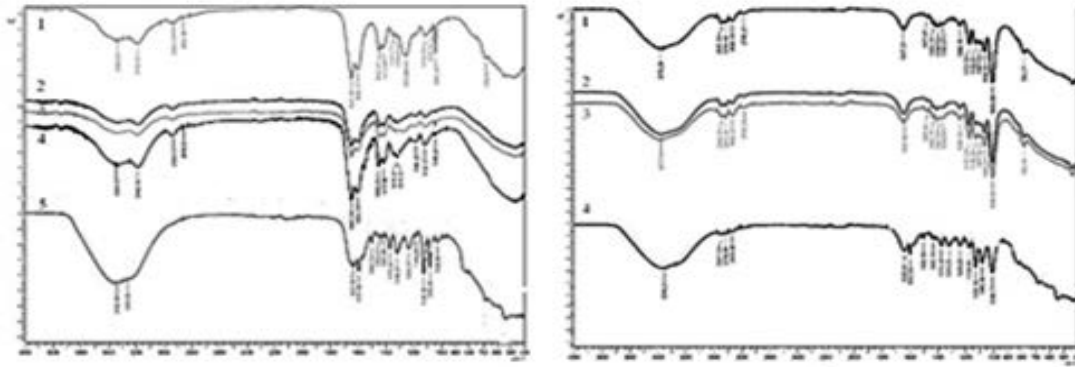


Рис. 3. ІЧ-спектри акрилових гідрогелів (а): 1 – (АА-АК – співполімерний гідрогель на основі акрилової кислоти), 2 – (АА+АК)+4,02 мкг/г Au, 3 – (АА+АК)+8,04 мкг/г Au, 4 – (АА+АК)+12,06 мкг/г Au, 5 – (АА+АК)+12,06 мкг/г Au, насичений альбуцидом; і полівінілформальових матриць (б): 1 – ПВФ – полівінілформальдегід, 2 – ПВФ+12,06 мкг/г Au, 3 – ПВФ+24,12 мкг/г Au, 4 – ПВФ+24,12 мкг/г Au, насичений альбуцидом

стування антимікробної активності таких гідрогелів з використанням культури *P. aeruginosa* ATCC 27853, яка є небезпечним збудником гнійно-запальних процесів під час використання імплантів різноманітної природи [18], під гідрогелевими дисками зафіксовано їх бактерицидний ефект. Введення альбуциду до складу гідрогелевих нанокомпозитів з інкорпорованими наночастинками золота виявило виражений бактерицидний ефект досліджуваних зразків (табл. 4).

Найбільш виражену антимікробну дію спостерігали в разі аплікації зразків 5–11 стосовно штамів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923 (рис. 4А, Б), тоді як щодо бактерій *E. faecalis* ATCC 29213 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 (рисунок 4В) зазначені зразки гідрогелів виявляли відсутність зростання під диском і бактериостатичну дію в зоні до 25 мм.

Отже, підвищення бактерицидної активності зі зростанням концентрації наночастинок золота в зразках гідрогелів відсутнє. Синергетичного посилення бактерицидної активності наночастинок золота й аль-

буциду не спостерігали. Виявлені бактериостатичний і бактерицидний ефекти синтезованих гідрогелів і гідрогелевих нанокомпозитів з інкорпорованими наночастинками золота стосовно тестових бактеріальних штамів гарантуватимуть відсутність або слабку ймовірність мікробної контамінації в разі використання імплантів. Усі синтезовані зразки гідрогелів були стерильні, що є свідченням їх відповідності санітарно-гігієнічним нормам щодо імплантів [19].

Подальші зусилля авторського колективу будуть спрямовані на створення гібридних гідрогелевих імплантів (зокрема орбітальних) для заповнення післяопераційних порожнин із комбінованою антимікробною та протираковою дією (для запобігання інфікуванню ран і рецидивам новоутворень).

Висновки

1. Розроблено методи синтезу, охарактеризовано хімічний склад та оптимізовано методи очищення від непрореагованих домішок гідрогелевих орбітальних

Таблиця 3. Оцінювання антимікробної дії гідрогелевих орбітальних імплантів з інкорпорованими наночастинками золота

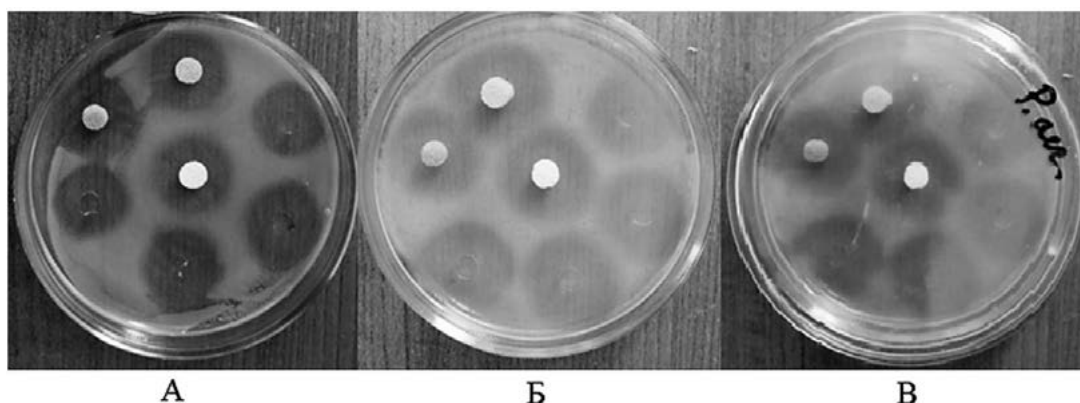
Тестові штами патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів	Характеристика зростання під впливом зразків гідрогелів і гідрогелевих нанокомпозитів										
	1 НІПА	2 НІПА + 4,02 мкг/г Au	3 НІПА + 8,04 мкг/г Au	4 НІПА + 12,06 мкг/г Au	5 АА-АК	6 АА-АК + 4,02 мкг/г Au	7 АА-АК + 8,04 мкг/г Au	8 АА-АК + 12,06 мкг/г Au	9 ПВФ + 12,06 мкг/г Au	10 ПВФ + 24,12 мкг/г Au	11 ПВФ
<i>E. coli</i> ATCC 25922	Пригнічення зростання під диском, але воно є										
<i>E. faecalis</i> ATCC 29213	Значне зростання							Пригнічення зростання під диском, але воно є			
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Пригнічення зростання під диском, але воно є										
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Під диском немає зростання										

Примітка: НІПА – N-ізопропілакриламід, АА-АК – співполімерний гідрогель на основі акрилової кислоти, ПВФ – полівінілформальдегід.

Таблиця 4. Оцінювання антимікробної дії гідрогелевих орбітальних імплантів з інкорпорованими наночастинками золота й додатково просочених 30% розчином альбуміду

Тестові штами патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів	Характеристика зростання під впливом зразків гідрогелів і гідрогелевих нанокompatитів, додатково просочених 30% розчином альбуміду										
	1А НІПА	2А НІПА + 4,02 мкг/г Au	3А НІПА + 8,04 мкг/г Au	4А НІПА + 12,06 мкг/г Au	5А АА-АК	6А АА-АК + 4,02 мкг/г Au	7А АА-АК + 8,04 мкг/г Au	8А АА-АК + 12,06 мкг/г Au	9А ПВФ + 12,06 мкг/г Au	10А ПВФ + 24,12 мкг/г Au	11А ПВФ
<i>E. coli</i> ATCC 25922	Пригнічення зростання під диском, але воно є				Бактерицидна дія, 22 мм						
<i>E. faecalis</i> ATCC 29213	Відсутність зростання під диском, слабка бактериостатична дія до 15 мм				Відсутність зростання під диском, бактериостатична дія до 25 мм						
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Відсутність зростання під диском, бактериостатична дія до 15 мм		Зростання	Відсутність зростання під диском, бактериостатична дія до 15 мм	Бактерицидна дія, 25 мм						
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Відсутність зростання під диском, бактериостатична дія до 15 мм				Відсутність зростання під диском, бактериостатична дія до 25 мм						

Примітка: НІПА – N-ізопропілакриламід, АА-АК – співполімерний гідрогель на основі акрилової кислоти, ПВФ – полівінілформальдегід.

**Рис. 4.** Дослідження антимікробної дії гідрогелів для отримання гідрогелевих орбітальних імплантів щодо штамів *Escherichia coli* ATCC 25922(А), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Б), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (В). Зразки гідрогеліві нанокompatитів 5А-11А, просочених 30% розчином альбуміду.

імплантів на основі широкого загалу функціональних гідрогелів з інкорпорованими наночастинками золота.

2. Показано, що гідрогелі на основі АА-АК та губки на основі ПВС були ефективнішими за антимікробною дією, ніж гідрогелі на основі НІПА. Гідрогелі та гідрогелеві нанокompatити з інкорпорованими наночастинками золота виявляли бактериостатичну дію стосовно культур *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 25923 й ефективну антимікробну дію стосовно бактерій штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853.

3. Введення альбуміду до складу гідрогелів і гідрогелевих нанокompatитів з інкорпорованими наночастинками золота виявило виражене посилення бактерицидного ефекту досліджуваних зразків.

4. Виявлені бактериостатичний і бактерицидний ефекти синтезованих гідрогелів і гідрогелевих

нанокompatитів з інкорпорованими наночастинками золота й альбумідом стосовно тестових бактеріальних штамів гарантуватимуть відсутність або слабку ймовірність мікробної контамінації в разі їх використання як орбітальних імплантів.

Подяка

Автори вдячні Національному фонду досліджень України за фінансову підтримку в рамках проекту «Гібридні гідрогелеві матеріали з наночастинками золота та цитостатиками і комплексною протипухлинною та регенераційною активністю для потреб реконструктивної хірургії в окулоорбітальній області» (№ 2021.01/0178, 2023)

Література

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, A. Jemal Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65(2):87–108. Turajlic S, Swanton C. Metastasis as an evolutionary process. Science. 2016; 352(6282):169-75.
2. Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwyler J. Nano medicine incancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. J. Contr. Release. 2015; 200:138-57.
3. Qian Q, Shi L, Gao X, Ma Y, Yang J, Zhang Z, Qian J, Zhu X. A paclitaxel-based mucoadhesive nanogel with multivalent interactions for cervical cancer therapy. Small. 2019; 15(47):e1903208.
4. Wolinsky JB, Colson YL, Grinstaff MW. Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. J. Contr. Release. 2012; 159:14-26.
5. Qian B, Wang Q, Shi D, Zhang L, Qian Z, Shen J et al. A pure molecular drug hydrogel for post-surgical cancer treatment. Biomaterials. 2021; 265:120403.
6. Li J, Mooney DJ, Designing hydrogels for controlled drug delivery. Nat. Rev. Mater. 1. 2016:16071.
7. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашников В.В. Травмы глаза. Москва; 2009. 560 с.
8. Красновид Т.А. Глазной травматизм в современных условиях. Оказание ургентной помощи в Украине. Научно-практ. конф. офтальмологов Черниговской, Киевской, Полтавской, Сумской и Черкасской областей Украины, г. Чернигов 12-13 сентября, 2013г. Чернигов; 2013. С.40-4.
9. 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; 6(2): 20-7.
10. Samchenko Iu M, Maletskiy AP, Bigun NM, Dolynskyy GA, Kernosenko LO, Pasmurtseva NO, et al. Dynamics of depositing and diffusion of drugs (chlorhexidine, 5-fluorouracil and doxorubicin) in hydrogel implants with different hydrogel crosslinking densities Journal of Ophthalmology (Ukraine). J. ophthalmol. (Ukraine). 2020; 3:53-60.
11. Maletskyy A, Samchenko Yu, 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; 10:5772.
12. Bilous SB, Rieznichenko LS, Dybkova SM, Rybachuk AV, Kalyniuk TH. The studies on the pharmaceutical development of dosage forms with silver and gold nanoparticles for use in dentistry and surgery. Вісник фармації. 2018; 4(96):28-36.
13. Kryklya S, Samchenko Y, Konovalova V, Poltoratska T, Pasmurtseva N, Ulberg Z. Hybrid pH- and thermosensitive hydrogels based on polyvinyl alcohol and acrylic monomers. Magisterium. Chem. Sci. 2016; 63:20-8.
14. Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. John Wiley and Sons. 1986.
15. Nakanishi K. Infrared Absorption Spectroscopy. Holden-Day, Inc., San Francisco and Nankodo Company Limited. Tokyo; 1962.
16. Samchenko Yu, Korotych O, Kernosenko L, Kryklya S, Litsis O, Skoryk M, Poltoratska T, Pasmurtseva N. Stimuli-responsive hybrid porous polymers based on acetals of polyvinyl alcohol and acrylic hydrogels. Colloids and Surfaces A. 2018; 544:91-104.
17. Goncharuk O, Samchenko Y, Sternik D, Kernosenko L, Poltoratska T, Pasmurtseva A. Thermosensitive hydrogel nanocomposites with magnetic laponite nanoparticles. Applied Nanoscience. 2020; 10(12).
18. Cerioli M, Batailler C, Conrad A, Roux S, Perpoint T, et al. Pseudomonas aeruginosa Implant-Associated Bone and Joint Infections: Experience in a Regional Reference Center in France. Front Med (Lausanne). 2020 Oct 26; 7:513242.
19. Про затвердження Технічного регламенту щодо активних медичних виробів, які імплантують : Постанова Кабінету Міністрів від 2 жовтня 2013 р. № 755. Редакція від 30.11.2022, 2013. Ст. 5.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Самченко Юрій Маркович - yu1sam@yahoo.com

Внески авторів. Самченко Ю.М. – концептуалізація; планування експерименту, розроблення методів синтезу гідрогелевих орбітальних імплантів; методологія, написання, редагування статті; Дибкова С.М. – планування експерименту; проведення досліджень з оцінювання стерильності й антимікробної активності гідрогелів; написання, редагування статті; Малецький А.П. – концептуалізація роботи, редагування статті; Керносенко Л.О. – підготовка проекту, аналіз результатів, редагування статті; Грузіна Т.Г. – проведення досліджень з оцінювання стерильності й антимікробної активності гідрогелів і гідрогелевих нанокомпонентів; написання, редагування статті; Пасмурцева Н.О. – очистка мономерів, проведення синтезу орбітальних імплантів, їх очистка; Резніченко Л.С. – проведення досліджень з оцінювання антимікробної активності гідрогелів і гідрогелевих нанокомпонентів; редагування статті; Полторацька Т. П. – синтез функціональних гідрогелів; Лютко О.Б., Вітрак К. В. – проведення досліджень з оцінювання антимікробної активності гідрогелів і гідрогелевих нанокомпонентів; Бігун Н.М. – концептуалізація роботи, редагування статті; Воротицький П.В. – проведення FTIR-досліджень гідрогелів і гідрогелевих нанокомпонентів; інтерпретація результатів; Мамишев І.С. – спектроскопічні дослідження, графічна обробка результатів. Усі автори проаналізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.

Конфлікт інтересів. Автори стверджують, що конфлікту інтересів відсутній.

Фінансування. Роботу профінансував Національний фонд досліджень України в рамках конкурсу «Наука для безпеки і сталого розвитку України» за договором від 1 травня 2023 р. № 92/0178.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Надійшла 04.07.2023