

УДК 678.664:678.665:615.355

Дослідження зміни структури та властивостей поліуретансечовин з лізоцимом під впливом модельного біологічного середовища та динаміки вивільнення ферменту

К.В. Сташенко, Т.В. Руденчик, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, Л.Ю. Нечаєва

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

Досліджено вплив модельного біологічного середовища 199 (БС 199) на структуру та властивості композиційних матеріалів з лізоцимом на основі поліуретансечовин (ПУС) з фрагментами кополімеру полі(вінілбутираль-вінілацетат-вініловий спирт) (ПВБ). Проведені ІЧ-спектроскопічні та фізико-механічні дослідження ПУС із лізоцимом, які містять у структурі фрагменти кополімеру ПВБ після інкубації в БС 199. Встановлено, що під впливом БС 199 біодеградація досліджуваних ПУС і композицій з лізоцимом на їх основі супроводжується структурованням полімерної матриці за рахунок руйнування та перерозподілу сітки міжмолекулярних водневих зв'язків з утворенням більш досконалої сітки фізичних взаємодій. Методом спектрофотометрії встановлено, що розроблені композиційні матеріали здатні до пролонгованого вивільнення антибактеріального препарату лізоциму, що для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 70:30, за 4 доби становить 75,0 %.

Ключові слова: поліуретансечовини, лізоцим, біодеградація, біологічне середовище 199, динаміка вивільнення.

Вступ.

Поліуретансечовини (ПУС) завдяки біосумісності, фізико-хімічним і фізико-механічним властивостям є потенційним матеріалом для медичного використання, в тому числі як носії лікарських речовин. Їх використовують при створенні покриттів на рани [1] та опіки [2], катетерів [3], судин [4], протезів [5] і антитромбогенних виробів [6].

Одним з етапів при розробці полімерів медичного призначення є дослідження здатності до біодеградації за умов, які імітують середовище організму людини, оскільки розуміння перебігу цього процесу дає змогу спрогнозувати зміни експлуатаційних властивостей полімерного матеріалу при його використанні за призначенням. На перебіг біодеградації біологічно активних полімерних матеріалів впливають багато факторів, одними з яких є структура полімерної основи, наявність гідролітично лабільних зв'язків, здатність до молекулярної взаємодії полімерної матриці з водним середовищем і спосіб іммобілізації лікарської речовини та ін.

Існує багато наукових робіт, присвячених вивченню змін властивостей та структури ПУС під впливом модельного біологічного середовища, дослідженню процесу біодеградації полімерної матриці.

Авторами [7] встановлено, що після інкубації у біологічному модельному середовищі (БС 199) для ПУС з декаметоксином, які містять у структурі фрагменти

кополімеру N-вінілпіролідону, вінілацетату з вініловим спиртом (ВП-ВС), спостерігається зниження значень відносного подовження при розриві всіх досліджуваних зразків на кожному терміні дослідження, яке після 6 міс. інкубації становить 83,8–236,0 %. Це дає змогу зробити висновок про незначні процеси біодеградації полімерної матриці, які будуть сприяти вивільненню лікарської речовини.

У полімерного матеріалу на основі блок-кополіуретану, який містить фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону, вінілацетату та вінілового спирту з іммобілізованим амізоном, після експозиції у БС 199 спостерігали збільшення показників міцності при розриві в 2 рази (14 діб інкубації), що пов'язано з впливом наповнювача на перебіг цього процесу [8]. На зміни механічних показників отриманого полімерного матеріалу з амізоном після перебування в модельному середовищі, на погляд авторів, впливають багато чинників, зокрема наявність у структурі полімеру третинного азоту N-вінілпіролідону, який бере участь у комплексоутворенні та іонних центрів молекул амізону (піридиній йодид).

За результатами фізико-механічних та ІЧ-спектроскопічних досліджень встановлено [9], що введення тіамулін фумарату у склад ПУС з фрагментами кополімеру ВП-ВС і 1,6-гексаметилендіаміну (ГМДА), синтезованих

за відсоткового співвідношення ГМДА та кополімеру, рівного 40:60; 50:50; 60:40 і 70:30, сприяє їх біодеградації у модельному БС 199, що, як вважають автори, ймовірно відбувається за рахунок вивільнення лікарської речовини. Процес біодеградації супроводжується зниженням значень міцності та відносного подовження при розриві всіх досліджуваних зразків.

Авторами [10] досліджена біодеградація ПУС із фрагментами кополімеру ВП-ВС і композиційних матеріалів на їх основі з циклосерином протягом 6 міс. у БС 199. Здатність досліджуваних полімерів до біодеградації підтверджується результатами фізико-механічних та ІЧ-спектроскопічних випробувань, зокрема зниженням інтенсивності валентних коливань С=О вінілпіролідонового кільця з одночасним перерозподілом вільних і зв'язаних NH-груп, зниженням значень міцності та відносного подовження при розриві. Міцність при розриві композиційних матеріалів з циклосерином після інкубації у БС 199 знижується у 1,4–3,7 рази. Введення циклосерину у склад ПУС спричиняє зниження відносного подовження меншою мірою, що свідчить про кращі показники еластичності ПУС з циклосерином, порівняно з ненаповненими за умов *in vitro*.

Однією з важливих характеристик біологічно активних полімерних матеріалів є здатність до пролонгованого вивільнення лікарської речовини (ЛР) для забезпечення місцевої лікувальної дії при їх використанні за призначенням. Відомо [11], що на вивільнення ЛР з полімерних композитів впливає хімічна структура полімеру та ЛР, їхні фізико-хімічні властивості, спосіб іммобілізації ЛР тощо.

Оскільки отримані полімерні матеріали з лізоцимом плануються використовувати як покриття для ран та опіків, виникає необхідність дослідити їхню здатність до біодеградації за умов, наближених до внутрішнього середовища організму, та здатність до пролонгованого вивільнення лізоциму. Тому метою роботи є дослідження структури та фізико-механічних властивостей отриманих полімерних матеріалів після інкубації в модельному БС 199 протягом 1, 3 і 6 міс. та дослідження динаміки вивільнення лізоциму зі зразків композитів за умов *in vitro*.

Експериментальна частина.

Матеріали. Були досліджені полімерні матеріали на основі ПУС із фрагментами ПВБ, які синтезували за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 30:70; 50:50 і 70:30, як наповнені лізоцимом, так і ненаповнені [12]. Вміст лізоциму в композиціях становив 1 % мас. Як модельне середовище використовували БС 199, що імітує плазму крові, яка являє собою складну суміш білків, амінокислот, вуглеводів, жирів, солей, гормонів, ферментів антигін і розчинних газів (рН = 7,4) [13].

Лізоцим – антибактеріальний агент, мукопептид N-ацетилмурамоїлгідролази, фермент класу гідролаз (Merck, Німеччина), використовували без додаткового очищення.

Методи дослідження. Зразки композицій у вигляді смужок розміром 0,5x0,5 см² поміщали в стерильні бюкси з 25 мл БС 199 і витримували в термостаті за температури 37±1 °С протягом 1, 3 і 6 міс., після чого виймали, промивали дистильованою водою та сушили до постійної маси за температури 70 °С. Біодеградацію зразків ПУС із фрагментами кополімеру ПВБ, вінілацетату з вініловим спиртом та іммобілізованим лізоцимом оцінювали за зміною фізико-механічних показників і з використанням ІЧ-спектроскопічних досліджень.

Фізико-механічні показники, такі як міцність при розриві (σ , МПа) та відносне подовження при розриві (ϵ , %), синтезованих ПУС знімали на розривній машині Р5 за ГОСТ 25.601-80. За результатами фізико-механічних випробувань після перебування в модельному БС 199 спостерігали протягом 1, 3 і 6 міс. інкубації.

ІЧ-спектри поглинання в області 650–4000 см⁻¹ були зняті на ІЧ-спектрометрі з Фур'є перетворенням „Tensor-37” фірми «Bruker» методом порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ) з використанням призми-трапеції кристала алмазу (число відображень $N = 1$, кут падіння $\varphi = 39^\circ$).

Спектрофотометричним методом досліджували вивільнення лізоциму зі зразків полімерних композицій, в яких вміст лізоциму становив 1 % мас. При дослідженні динаміки вивільнення ЛР з полімерної матриці для статистичної вірогідності в кожній серії досліджували по

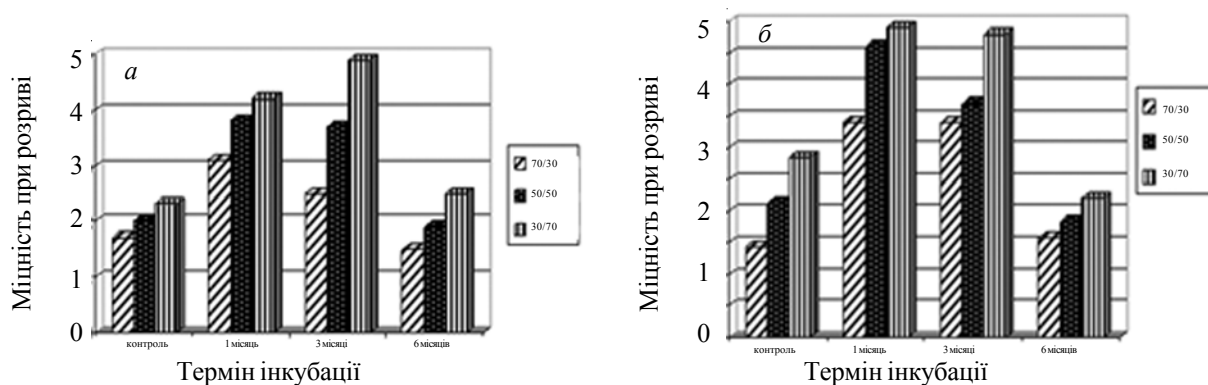


Рис. 1. Зміна міцності при розриві ПУС у БС 199: а – ПУС без лізоциму; б – ПУС, наповнені лізоцимом

3 зразки, що містять лізоцим, і один зразок – контрольний, який містить усі компоненти в тих же кількостях, крім ферменту. Дослідження проводили на спектрофотометрі “SPECORD M-40”. Спектр поглинання лізоциму має максимум за $\lambda = 281 \pm 0,5$ нм.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дослідження здатності до біодеградації ПУС із лізоцимом.

За результатами досліджень фізико-механічних властивостей було встановлено здатність до біодеградації ПУС із фрагментами ПВБ, наповнених і ненаповнених лізоцимом (рис. 1а, б).

Згідно з отриманими результатами, під впливом БС 199 у ряду ПУС без лізоциму через 1 міс. інкубації спостерігали підвищення міцності при розриві на 82,3–90,0% і на 72,5–137,7% для ПУС, наповнених лізоцимом, з наступним зниженням показника після 3 міс. інкубації в порівнянні з попереднім терміном дослідження. Після 6 міс. перебування в БС 199 для зразків ПУС спостерігали зниження на 40,0% міцності при розриві в порівнянні з 3 міс. інкубації для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 70:30, на 48,6% – для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 50:50, і на 48,9% – для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 30:70.

Порівнюючи показники міцності при розриві вихідних ПУС і ПУС після перебування в БС 199 протягом 6 міс. встановлено, що для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 30:70, спостерігали збільшення міцності при розриві на 8% у порівнянні з вихідними ПУС. Для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 50:50 і 70:30, – зменшення на 5 та 11,7% відповідно.

Для зразків ПУС, наповнених лізоцимом, спостерігали аналогічну тенденцію щодо зміни фізико-механічних показників у порівнянні з дослідженнями для ПУС без лізоциму.

Для ПУС з лізоцимом, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 70:30, після 6 міс. інкубації спостерігали збільшення міцності при розриві в по-

рівнянні з вихідним зразком на 8,9% і зменшення на 13,7 і 22,5% для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 50:50 і 30:70 відповідно.

За результатами досліджень фізико-механічних властивостей для ПУС без лізоциму і ПУС, які містять у своєму складі лізоцим, за умов *in vitro* встановлено, що міцність при розриві досліджуваних матеріалів змінюється нелінійно, а саме підвищується протягом 1 міс. інкубації з наступним зменшенням протягом 6 міс., що, на наш погляд, пов'язано зі структуруванням полімерної матриці за рахунок перерозподілу системи міжмолекулярних водневих зв'язків з одночасною біодеградацією полімерної основи під впливом модельного середовища.

Аналізуючи ІЧ-спектри контрольних зразків ПУС і полімерних матеріалів, які містять у своєму складі іммобілізований лізоцим (рис. 2–7), можна виділити область 1500–1730 cm^{-1} зі смугами поглинання уретанових і амідних груп: 1537 cm^{-1} (Амід II, δ_{NH}), 1727 cm^{-1} (Амід I, $\nu_{\text{C=O}}$), 1638 cm^{-1} , (Амід I, $\nu_{\text{C=O}}$), 1600 cm^{-1} (Амід II, δ_{NH}), область 3530 cm^{-1} (ν_{NH} -вільн.) і 3313 cm^{-1} (ν_{NH} -зв'яз.) [14, 15].

За даними ІЧ-спектроскопії, на спектрах ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 30:70 (рис. 2), під дією модельного БС 199 зі збільшенням терміну інкубації в височастотній області зменшується інтенсивність смуги поглинання 3530 cm^{-1} валентних коливань NH-груп, вільних від водневих зв'язків, і збільшується інтенсивність смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ 1638 cm^{-1} та δ_{NH} 1537 cm^{-1} . При цьому спостерігали звуження та незначне збільшення смуги ν_{NH} -зв'яз. 3313 cm^{-1} в порівнянні з контрольним зразком, що вказує на перерозподіл водневих зв'язків та утворення більш досконалої сітки фізичних взаємодій.

На ІЧ-спектрах ПУС з лізоцимом зі збільшенням терміну інкубації відмічали такі ж зміни, як і в попередньому випадку. Спостерігали незначне зменшення інтенсивності смуги поглинання 3530 cm^{-1} (рис. 3), яка характеризує валентні коливання вільних від водневих зв'язків NH-груп, збільшення та звуження інтенсивності

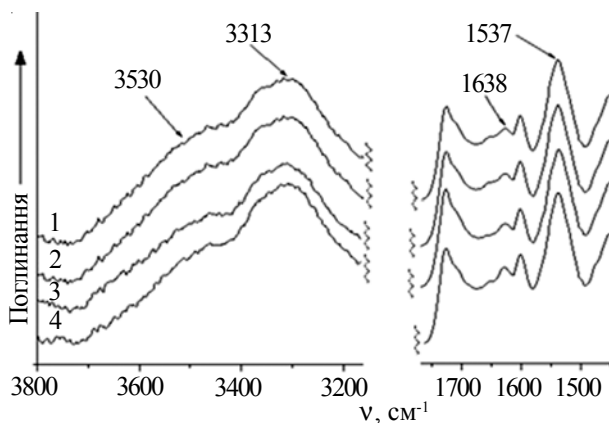


Рис. 2. ІЧ-спектри ПУС на основі ДФП+ГМДА+ПВБ (30:70): 1 – контроль; 2–4 – 1, 3, 6 міс. відповідно

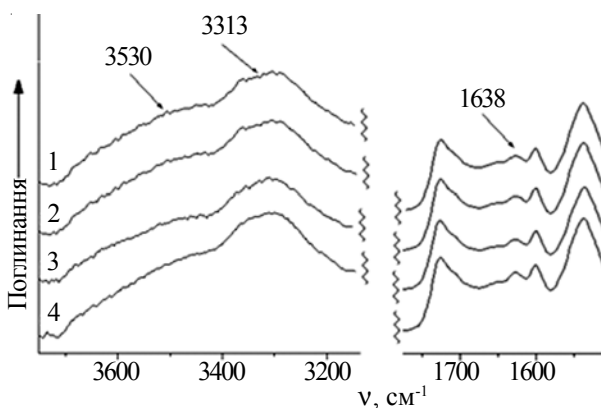


Рис. 3. ІЧ-спектри композицій ПУС на основі ДФП+ГМДА+ПВБ (30:70)+лізоцим: 1 – контроль; 2–4 – 1, 3, 6 міс. відповідно

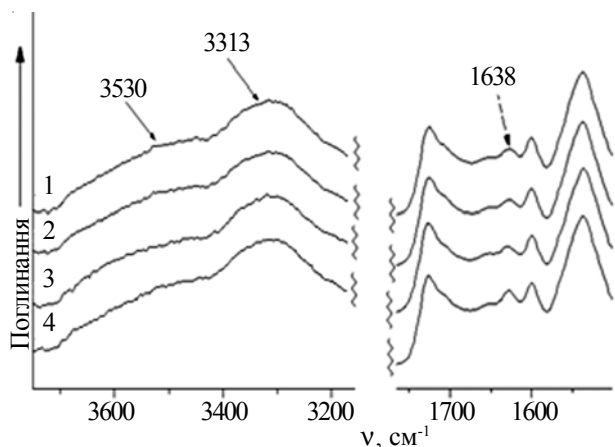


Рис. 4. ІЧ-спектри ПУС на основі ДФП+ГМДА+ПВБ (50:50): 1 – контроль; 2–4 – 1, 3, 6 міс. відповідно

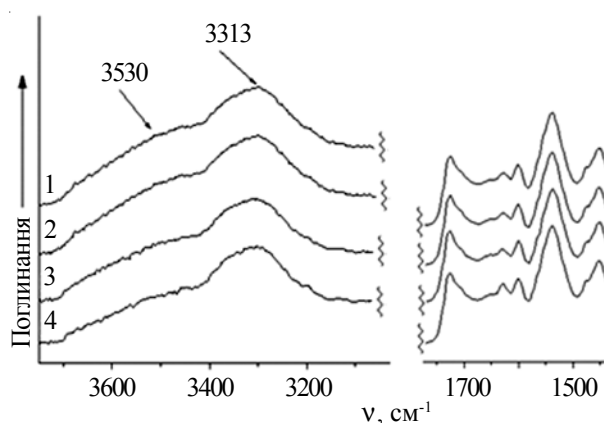


Рис. 5. ІЧ-спектри композицій ПУС на основі ДФП+ГМДА+ПВБ (50:50)+лізоцим: 1 – контроль; 2–4 – 1, 3, 6 міс. відповідно

смуги поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз}} 3313 \text{ cm}^{-1}$, незначне збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}} 1638 \text{ cm}^{-1}$. Інтенсивності інших смуг поглинання не змінювалися.

На ІЧ-спектрах ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 50:50 (рис. 4), та з лізоцимом (рис. 5) під дією модельного БС 199 відбувається незначне зменшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-вільн}} 3530 \text{ cm}^{-1}$ з приблизним максимумом 3290 cm^{-1} , збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}} 1638 \text{ cm}^{-1}$. Також, як і в попередніх випадках, спостерігали звуження та збільшення інтенсивності $\nu_{\text{NH-зв'яз}} 3313 \text{ cm}^{-1}$, що вказує на структурування полімерної матриці під впливом модельного БС 199 через перерозподіл водневих зв'язків та утворення більш досконалої сітки фізичних взаємодій.

За даними ІЧ-спектроскопії для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 70:30 (рис. 6), зі збільшенням часу перебування ПУС з лізоцимом у БС 199 спостерігали підвищення інтенсивності плеча 1710 cm^{-1} , яке відповідає валентним коливанням самоасоційованих карбонілів ($\nu_{\text{C=O}_{\text{ас}}}$) (рис. 6, криві 3, 4), що свідчить про перерозподіл системи водневих зв'язків і ріст концентрації уретанових груп, зв'язаних в асоціати, зі збільшенням терміну інкубації полімерного матеріалу.

Зі збільшенням терміну інкубації на спектрах зменшується інтенсивність смуги поглинання $\nu_{\text{NH-вільн}} 3530 \text{ cm}^{-1}$, при цьому чітко видно звуження смуги $\nu_{\text{NH-зв'яз}} 3313 \text{ cm}^{-1}$ та її зсув у бік менших частот з чітким максимумом за 3290 cm^{-1} (рис. 6, криві 3, 4), збільшуються інтенсивності смуг поглинання $\nu_{\text{C=O}} 1638 \text{ cm}^{-1}$ і $\delta_{\text{NH}} 1600 \text{ cm}^{-1}$, що вказує на перерозподіл водневих зв'язків та утворення більш досконалої сітки фізичних взаємодій.

На ІЧ-спектрах ПУС з лізоцимом зі збільшенням терміну інкубації в БС 199 спостерігаються зміни, аналогічні попередньому випадку (рис. 7, криві 3, 4): Підвищується інтенсивність плеча 1710 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}_{\text{ас}}}$),

зменшується інтенсивність смуги поглинання $\nu_{\text{NH-вільн}} 3530 \text{ cm}^{-1}$, звужується смуга $\nu_{\text{NH-зв'яз}} 3313 \text{ cm}^{-1}$ та зсувається в бік менших частот з чітким максимумом за 3290 cm^{-1} (рис. 7, криві 3, 4), збільшується інтенсивність смуг поглинання $\nu_{\text{C=O}} 1638 \text{ cm}^{-1}$ і $\delta_{\text{NH}} 1600 \text{ cm}^{-1}$.

Отже, згідно з результатами ІЧ-спектроскопічних і фізико-механічних досліджень ПУС з лізоцимом, які містять у структурі фрагменти кополімеру ПВБ, за умов *in vitro* біодеградація при експозиції досліджуваних матеріалів у модельному БС 199 супроводжується структуруванням полімерної матриці за рахунок руйнування та перерозподілу міжмолекулярних водневих зв'язків з утворенням більш досконалої сітки фізичних взаємодій.

Дослідження динаміки вивільнення лізоциму з композицій на основі ПУС

При розведенні розчинів максимум полоси поглинання не змінюється, що дає можливість побудування калібрувального графіка. Для цього була приготовлена серія водних розчинів лізоциму. Результати аналізу цих розчинів наведено в табл. 1.

Калібрувальний графік залежності оптичної густини

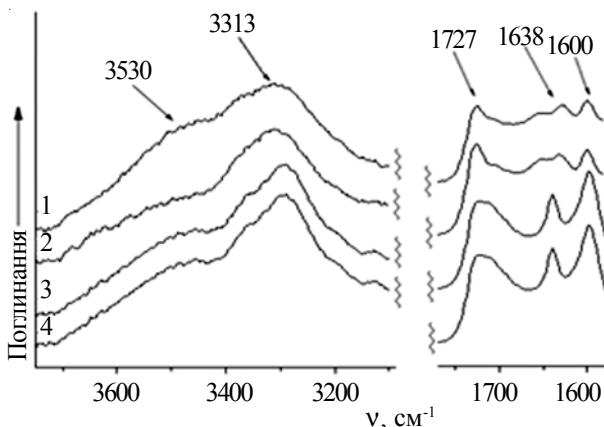


Рис. 6. ІЧ-спектри ПУС на основі ДФП+ГМДА+ПВБ (70:30): 1 – контроль; 2–4 – 1, 3, 6 міс. відповідно

Таблиця 1. Спектрофотометричне дослідження розчинів лізоциму для побудови калібрувального графіка

Концентрація розчинів лізоциму, %	λ , нм	D розчину
0,0050	281,2	0,1230
0,0125	281,0	0,2981
0,0250	281,2	0,5953
0,0350	281,4	0,8322
0,0500	281,5	1,1850
0,0600	280,8	1,4210
0,0700	280,7	1,6580

розчинів лізоциму від їх концентрації являє собою пряму лінію, яка проходить через початок координат. Кількість лізоциму, що вийшов у розчин з полімерних зразків (L , %), обчислювали за формулами:

$$L(\%) = \frac{m(z)}{m_0} \cdot 100\%,$$

$$m(z) = \frac{C \cdot M \cdot V}{1000};$$

де: m – кількість лізоциму, що вийшов із полімеру за даний період часу, г; m_0 – маса введеного в полімер лізоциму, г; C – концентрація лізоциму в досліджуваному розчині, знайдена за калібрувальним графіком, %; M – молекулярна маса лізоциму ($M=241$); V – об'єм розчину, в якому здійснювали вимивання, мл.

Результати вимірів та обчислень вивільнення лізоциму наведено в табл. 2. Графічно динаміка вивільнення лізоциму подана на рис. 8.

Згідно з отриманими результатами, для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 30:70, вихід лізоциму протягом 2 діб становить 37,4 % від

Таблиця 2. Результати дослідження динаміки вивільнення лізоциму зі зразків композицій

Час вимивання	Оптична густина екстракту ($D_{сер}$)	Концентрація лізоциму (C), %	Кількість лізоциму, яка вийшла в розчин		
			з моменту попереднього визначення (m), г	з початку вимивання (M), г	% від введеного
ДФП+ГМДА+ПВБ (70:30)+лізоцим					
30 хв.	0,2256	0,0095	0,00190	0,00190	56,7
1 доба	0,0297	0,0013	0,00026	0,00216	64,5
2 доби	0,0248	0,0010	0,00021	0,00237	70,7
3 доби	0,0131	0,0006	0,00012	0,00245	74,3
4 доби	0,0021	0,001	0,00002	0,00251	75,0
ДФП+ГМДА+ПВБ (50:50)+лізоцим					
30 хв.	0,1291	0,0054	0,00108	0,00108	32,0
1 доба	0,0308	0,0013	0,00026	0,00134	39,6
2 доби	0,0141	0,0006	0,00012	0,00146	43,2
ДФП+ГМДА+ПВБ (30:70)+лізоцим					
30 хв.	0,1093	0,0046	0,00092	0,00092	27,3
1 доба	0,0285	0,0012	0,00024	0,00116	34,4
2 доби	0,0107	0,0005	0,00010	0,00126	37,4

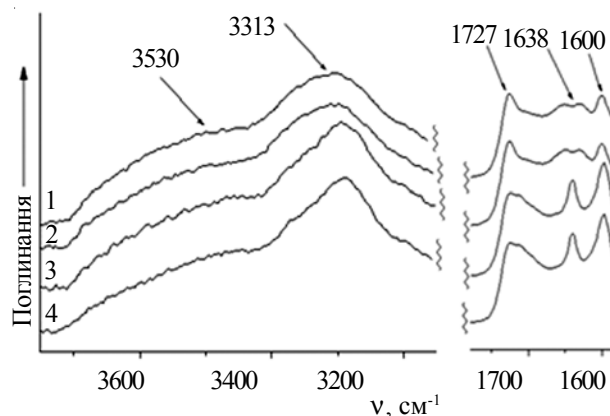


Рис. 7. ІЧ-спектри ДФП+ГМДА+ПВБ (70:30)+лізоцим: 1 – контроль; 2–4 – 1, 3, 6 міс. відповідно

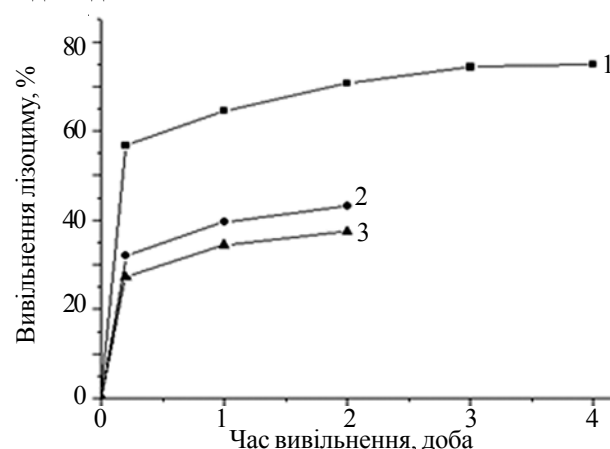


Рис. 8. Динаміка вивільнення лізоциму зі зразків ДФП+ГМДА+ПВБ за співвідношення компонентів: 70:30 (1); 50:50 (2); 30:70 (3)

введеної кількості. Для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 70:30, спостерігали

максимальне вивільнення лізоциму, що становить 75,0 %, і найбільший час вимивання 4 доби, що важливо для загоєння інфікованих ран у разі використання розроблених матеріалів за призначенням.

Отримані результати свідчать про можливість регулювання вивільнення лікарського препарату шляхом варіювання співвідношень вихідних складових при синтезі полімерної основи.

Висновки.

Синтезовано ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ПВБ за різного співвідношення подовжувача ланцюга та кополімеру. На їх основі створено полімерні композиційні матеріали з лізоцимом, в яких вміст ферменту становив 1 % мас. Проведені дослідження біодеградації полімерних матеріалів на основі ПУС з фрагментами ПВБ як наповнених, так і не наповнених лізоцимом, у модельному БС 199 до 6 міс. інкубації. Зміни значень міцності при розриві за результатами фізико-механічних досліджень свідчать про те, що, під впливом БС 199 відбуваються процеси

біодеградації полімерних матеріалів. Згідно з результатами ІЧ-спектроскопічних і фізико-механічних досліджень ПУС з лізоцимом, які містять у структурі фрагменти кополімеру ПВБ, за умов *in vitro* біодеградація при експозиції досліджуваних матеріалів у модельному БС 199 супроводжується структуруванням полімерної матриці за рахунок руйнування та перерозподілу міжмолекулярних водневих зв'язків з утворенням більш досконалої сітки фізичних взаємодій. Досліджено динаміку вивільнення лізоциму з полімерних матеріалів і встановлено, що розроблені композиційні матеріали здатні до пролонгованого вивільнення антибактеріального препарату лізоциму. Встановлено, що для ПУС, синтезованих за співвідношення ГМДА:ПВБ, рівного 70:30, спостерігається максимальне вивільнення лікарського препарату, що становить 75,0 % за 4 доби вимивання. Отримані результати свідчать про можливість регулювання вивільнення лікарського препарату шляхом варіювання співвідношень вихідних складових при синтезі полімерної основи.

Література

1. Raygorodsky I.M., Kolganova I.V., Kirilin A.D. Gazodiffuzionnyie membrannyye materialy dlya oksigenatsii krovi i «iskusstvennoy kozhi», Crete. tehnol. Membranes, 2002, no. 14: 18–28 [in Russian].
2. Kovalchuk A.O. Morfometricheskie pokazateli kozhi zhivotnyih s eksperimentalnoy ozhogovoy travmoy pri provedenii rannego hirurgicheskogo lecheniya s ispolzovaniem gidrogelevyih povyazok i poliuretanovyih adsorbentov, Experimental surgery, 2016, 24, no. 2: 109–119 [in Russian].
3. Hashizume R. The effect of polymer degradation time on functional outcomes of temporary elastic patch support in ischemic cardiomyopathy, Biomaterials, 2013, 34, no. 30: 7353–7363. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.06.020>
4. Stankus J.J. Fabrication of cell microintegrated blood vessel constructs through electrohydrodynamic atomization, Biomaterials, 2007, 28, no. 17: 2738–2746. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.02.012>
5. Takakura T., Kato M., Yamabe M. Synthesis and characterization of fluorine-containing segmented poly(urethane-urea)s, Macromolecular Chemistry, 1990, 191, no. 3: 625–632. <https://doi.org/10.1002/macp.1990.021910317>
6. Shekera O. V., Borodin A. E., Alekseeva T. N. Sintez i trombozistentnyie svoystva ftorirovannyih poliuretanmochevin, Ukrainskiy khimichnyi zhurnal, 2004, 70, no. 4: 212–216 [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.1159/000077141>
7. Rudenychuk T.V., Rozhnova R.A., Kiselova T.O. Doslidzhennia vplyvu modelnoho biolohichnoho seredovyscha na strukturu ta vlastyivosti poliuretansechovyn z dekametoksynom, yaki mistiat u strukturi frahmenty kopolimeru N-vinilpirolidonu z vinilovym spyrtom, III mizhnarodna zaochna naukovopraktychna konferentsiia molodykh uchenykh «Fundamentalni ta prykladni doslidzhennia v suchasni khimii»: tezi dopovedej, Nizhyn, 2016: 111–114 [in Ukrainian].
8. Rozhnova R. A., Ostapenko S. M., Galatenko N. A. Doslidzhennia biodehradatsii biolohichno aktyvnoho blok-kopoliuretanu z amizonom in vitro, Naukovi zapysky, 105, Khimichni nauky i tekhnolohii: 32–36 [in Ukrainian].
9. Rudenychuk T. V., Rozhnova R. A., Galatenko N. A. Doslidzhennia biodehradatsii polimernykh materialiv z tiamulin fumaratom na osnovi poliuretansechovyny z frahmentamy kopolimeru n-vinilpirolidonu z vinilatsetatom ta vinilovym spyrtom u yikh strukturi, I Mizhnarodna (XI Ukrainka) naukova konferentsiia studentiv, aspirantiv i molodykh uchenykh «Khimichni problemy sohodennia»: tezi dopovedej, Vinnytsia, 2018: 330 [in Ukrainian].
10. Rudenychuk T.V., Rozhnova R.A., Nechaieva L.Yu. Doslidzhennia biodehradatsii kompozytsiinykh materialiv z tsykloserynom na osnovi hidrofilnykh poliuretansechovyn, II Vseukrainska naukova konferentsiia «Aktualni zadachi khimii: Doslidzhennia ta perspektyvy»: tezi dopovedej, Zhytomyr, 2018: 306–308 [in Ukrainian].
11. Kedik S. A. Petrova E. A., Zhavoronok E. S., Panov A. V. Faktoryi, vliyayuschie na zakonovernosti vyisvobozhdenie biologicheskii aktivnykh veschestv iz polimernykh mikrochastits farmatsevticheskogo primeneniya, Biofarmatsevticheskii zhurnal, 2013, 5, no. 4: 9–15 [in Russian].

12. Stashenko K. V., Rudenchuk T. V., Rozhnova R. A., Kilelova T. O. Syntez ta doslidzhennia kompozytsiinykh materialiv na osnovi poliuretansechovyn z frahmentamy kopolimeru polivinilbutyraliu, vinilatsetatu ta vinilovym spyrtom ta lizotsymom, V Mizhnarodnoi zaochnoi naukovo-praktychnoi konferentsii molodykh uchenykh Nizhyn, «Fundamentalni ta prykladni doslidzhennia v suchasni khimii»: tezi dopovedej, Nizhyn, 2018: 135–138 [in Ukrainian].
13. Villi K. Biologiya, M.: Mir, 1962: 266.
14. Slivkin A.I., Sadikova N.P. Funktsionalnyi analiz organicheskikh lekarstvennykh veschestv. Pod red. A.P. Arzamastseva. Voronezh : Voronezhskiy gosudarstvennyy universitet, ISBN 978-5-9273-1104-0 [in Russian].
15. Kazitsina L.A., Kupletskaya N.B. Primenenie UF-, IK-, YaMR- i MASS spektroskopii v organicheskoy khimii. M.: Izdatelstvo moskovskogo universiteta, 1979: 240 [in Russian].

Надійшла до редакції 16 травня 2019 р.

Исследование изменения структуры и свойств полиуретанмочевин с лизоцимом под влиянием модельной биологической среды в условиях *in vitro*

К.В. Сташенко, Т.В. Руденчик, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, Л.Ю. Нечаева

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

Исследовано влияние модельной биологической среды 199 (БС 199) на структуру и свойства композиционных материалов с лизоцимом на основе полиуретанмочевин (ПУМ) с фрагментами сополимера поливинилбутираля, винилацетата с виниловым спиртом (ПВБ). Проведены ИК-спектроскопические и физико-механические исследования полиуретанмочевин с лизоцимом, содержащие в структуре фрагменты сополимера ПВБ после инкубации в БС 199. Установлено, что под влиянием БС 199 биодegradация исследуемых ПУМ и композиций с лизоцимом на их основе сопровождается структурированием полимерной матрицы за счет разрушения и перераспределения сетки межмолекулярных водородных связей с образованием более совершенной сетки физических взаимодействий. Методом спектрофотометрии установлено, что разработанные композиционные материалы способны к пролонгированному высвобождению антибактериального препарата лизоцима, что для ПУМ, синтезированных при соотношении ГМДА:ПВБ, равном 70:30, за 4 суток составляет 75,0 %.

Ключевые слова: полиуретанмочевины, лизоцим, биодegradация, биологическая среда 199, динамика высвобождения.

Study of the influence of the model biological environment on the structure and properties of polyurethane ureas with lysozyme, which contain fragments of copolymer of vinyl butyral, vinyl acetate and vinyl alcohol in the structure

K.V. Stashenko, T.V. Rudenychyk, R.A. Rozhnova, N.A. Galatenko, L. Yu. Nechaeva

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine
48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

The influence of the model biological environment 199 (BS 199) on the structure and properties of composite materials with lysozyme on the basis of polyurethane-urea (PUU) with fragments copolymer poly-vinyl butyral, vinyl acetate with vinyl alcohol (PVB) has been studied. Infrared spectroscopic and physical-mechanical investigations of polyurethane urea with lysozyme have been performed, which predict the structure of fragments of PVB copolymer after incubation in a biological medium 199. It was established that under the influence of BS 199 biodegradation of the studied PUU and compositions with lysozyme on their basis is accompanied by the structuring of the polymer matrix by destroying and redistributing the network of intermolecular hydrogen bonds to form a more perfect physical interactions grid. The method of spectrophotometry has established that the developed composite materials are capable of prolonged release of an antibacterial preparation of lysozyme, that for the PUU, synthesized for the ratio of GMDA:PVB as 70:30 for 4 days is 75.0 %.

Key words: polyurethane urea, lysozyme, biodegradation, biological medium 199, release dynamics.