

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.02.035>
УДК 644.773.4326

О.А. Самойленко¹, <https://orcid.org/0000-0003-1094-9861>

Л.О. Керносенко², <https://orcid.org/0000-0001-6463-9098>

Ю.М. Самченко², <https://orcid.org/0000-0002-0011-3254>

Л.С. Резніченко², <https://orcid.org/0000-0002-3652-4426>

В.О. Шляховенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-5953-191X>

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

² Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, Київ, Україна
E-mail: a-samoilenko@ukr.net

Гідрогелеві наноккомпозити для діагностики та лікування онкологічних захворювань

Представлено академіком НАН України Л.А. Булавіним

Розроблено методи синтезу гідрогелевих наноккомпозитів з інкорпорованими наночастинками золота та кислотньо-активованим Лапонітом® для ранньої діагностики та лікування онкологічних захворювань. Структуру синтезованих гібридних матеріалів підтверджено методом ІЧ-спектроскопії, а їх властивості охарактеризовано методами лазерної кореляційної спектроскопії, УФ-спектроскопії, зимографії тощо. Показано, що гібридні полімерні системи на основі полівінілформалю, наночастинок золота і рН-чутливих гідрогелів можуть використовуватися для заповнення післяопераційних порожнин з одночасним адресним вивільненням інкорпорованого бактеріостатика альбуциду. Кислотна модифікація Лапоніту® спричиняє утворення наночастинок з мономодальним розподілом за розміром і діаметром близько 150 нм, які в комплексі з поліакриламідним гелем виявляють високу ефективність у разі електрофоретичного розділення білків плазми периферичної крові для ранньої діагностики колоректального раку.

Ключові слова: рН-чутливі гідрогелі, полівінілформаль, Лапоніт®, кислотньо-модифікований лапоніт, електрофоретичне розділення білків, наночастинки золота, рак колоректальний.

Вступ. Рак залишається основною причиною смерті в усьому світі і супроводжується високим ризиком рецидиву [1]. Хірургічне втручання є найпоширенішим підходом до лікування раку, однак повністю видалити інфільтраційну пухлину дуже складно [2]. Як допоміжні методи лікування, щоб знищити залишкові злякисні клітини і зменшити частоту реци-

Ц и т у в а н н я: Самойленко О.А., Керносенко Л.О., Самченко Ю.М., Резніченко Л.С., Шляховенко В.О. Гідрогелеві наноккомпозити для діагностики та лікування онкологічних захворювань. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2024. № 2. С. 35—43. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.02.035>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2024. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

дивів, разом з хірургічним втручанням зазвичай застосовують хіміотерапію та променеви терапію. Однак їм притаманні численні обмеження, головним чином низька ефективність впливу на пухлину та неминучі побічні ефекти [3]. Локальна хіміотерапія має явні переваги для подолання вищезазначених недоліків завдяки безпосередньому адресному транспорту препарату до органа-мішені [4—6]. Серед усіх систем локальної доставки гідрогелі розглядаються як своєрідна ідеальна платформа для профілактики післяопераційних рецидивів завдяки здатності їх тривимірної структури інкапсулювати лікарські засоби з подальшим керованим вивільненням та схожості з м'якими тканинами [7].

Іншою актуальною проблемою є ендопротезування, зокрема, щелепно-лицьової ділянки та очноямкової області, а також лікування онкоофтальмологічних захворювань. Черепно-лицьові ушкодження становлять 29 % загального травматизму, а їх основною причиною є техногенні й кримінальні травми ока та орбіти. Крім того, за останні роки значно зросла кількість пацієнтів, які постраждали внаслідок бойових дій в Україні. Бойові ураження очей характеризуються значним пошкодженням тканин ока і орбіти, множинними осколковими пораненнями (магнітними та немагнітними), часто в поєднанні з травмами обличчя та інших частин тіла. У зв'язку з цим зростає потреба у відновлювально-реконструктивних операціях на орбіті, її придатках та очноямковій ділянці, в тому числі після офтальмоонкологічних операцій.

Останніми роками особливу увагу приділяють гібридним матеріалам на основі біосумісних полімерів і наночастинок металів та силікатів, які мають значний потенціал для покращення способів діагностики, профілактики і лікування захворювань. Значного прогресу в розвитку матеріалів біомедичного призначення було досягнуто на гідрогелевих платформах, насамперед шляхом використання так званих розумних гідрогелів, які здатні реагувати на незначну зміну рН або температури середовища різкою зміною фізико-хімічних властивостей.

У попередніх експериментальних дослідженнях *in vivo* [8] було виявлено високу біосумісність розробленого нами гібридного високопористого матеріалу на основі полівінілформальдегіду, відсутність резорбції та здатність до проростання навколишніх біологічних тканин. Це свідчить про високу перспективність розробленого матеріалу і дає підстави для подальших досліджень, спрямованих на покращення його експлуатаційних властивостей, зокрема, шляхом інкорпорування до його складу наночастинок золота, "розумних" функціональних полімерів та лікарських препаратів.

Ще одна глобальна проблема полягає у ранній діагностиці онкологічних захворювань. Відомо, що електрофореграми білків різних біологічних рідин людини (плазма периферичної крові, сеча, спинномозкова рідина та ін.) дають можливість лікарям і біохімікам отримати значну діагностичну інформацію [9]. Дослідження біомаркерів відіграє важливу роль у виявленні та лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями, серед яких одним з найпоширеніших є колоректальний рак (КРР). Функціональні гідрогелі, зокрема на основі поліакриламідного гелю (ПААГ), є надзвичайно перспективними для діагностування онкологічних захворювань [10]. Для отримання вказаних гідрогелів широко застосовують метод Леммлі, або диск-електрофорез на основі ДДС-ПААГ, тобто з додаванням додецилсульфату натрію (ДДС) [11]. Результати електрофоретичного поділу ферментів (зимограми) дають можливість вивчати зміни активності та ізоферментного спектра таких білків і розділяти різні білки виключно на основі відмінностей у їх молекулярній масі. Положен-

ня ідентифікованих піків електрофоретичної міграції білків певною мірою залежить від концентрації реагентів, що застосовуються для отримання ПААГ, насамперед акриламід (АА) та N,N' -метиленабісакриламід (МБА), пористості гелів, а також інкорпорованих сорбентів, зокрема Laponite® (Lap) та кислотно-активованого Lap (кLap). Вказане зумовлює актуальність даного дослідження.

Мета дослідження — синтез і вивчення фізико-хімічних властивостей полімерних композитів та гідрогелів на основі полівінілформалю (ПВФ), наповнених функціоналізованими наночастинками / нанопластинками (зокрема кLap та золота), що уможлиблює їх застосування для заповнення післяопераційних порожнин, насамперед після резекції пухлин, і дає змогу підвищувати ефективність ранньої діагностики онкологічних захворювань.

Для модифікування Lap було використано кислотну активацію в сірчаній кислоті. Концентрацію кLap у кінцевому розчині фіксували на рівні 4 мас. %, а концентрацію сульфатної кислоти змінювали в межах від 0,5 н. до 16 н. Синтез гідрогелів на основі ПААГ та кLap здійснювали шляхом УЗ-диспергування суміші мономера, зшивного агента та ініціаторів при рН 8,9 [12].

Сферичні наночастинки золота середнього розміру 30 нм синтезували методом гідротермального синтезу: відновлення золотохлористоводневої кислоти ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) ($\geq 99,9\%$ (на основі слідів металів (trace metals basis), “Sigma-Aldrich”, США) цитратом натрію у присутності карбонату калію проводили за температури 121°C , тиску 1,04 атм протягом 15 хв. Вихідна концентрація $C_{\text{Au}} = 38,6$ мкг/мл за металом.

Гідрогелі на основі акрилової кислоти (АК) та АА були синтезовані шляхом радикальної полімеризації водного розчину мономерів у присутності зшивного агента — біфункціонального мономера МБА. Для інкорпорування наночастинок золота розраховану кількість додавали до гелеутворювальної композиції під час інтенсивного перемішування.

Ацеталізацію полівінілового спирту (ПВС) проводили шляхом його конденсації з формальдегідом у присутності сильної кислоти та з додаванням відповідної кількості попередньо синтезованих наночастинок золота. Деталі синтезу ПВФ було розглянуто в роботі [13].

Зразки плазми периферичної крові. В обстеженні брали участь донори та хворі на КРР, які перебували у відділенні пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку МОЗ України (Київ, Україна) у 2020—2022 рр. За інформацією відділення всі пацієнти дали письмову згоду на використання їх матеріалу в наукових цілях. Дослідження схвалено Біоетичним комітетом ІЕПОР НАН України. Отримані зразки плазми периферичної крові (приготування яких було описано раніше [14]) для завантаження на гель розчиняли в 0,4 М трис-НСІ (рН 6,8) буфері, що містив гліцерин (5 %), ДДС (0,1 %) і бромфеноловий синій (0,001 %).

Електрофорез проводили в 15 % ПААГ з розміщенням гелю між двома вертикальними скляними пластинами (45×75 мм, з товщиною спейсерів 1 мм і гребінцем з вісьмома зубцями). Прикладена напруга становила 100 В, а типовий час розділення — приблизно 3,5 год.

ІЧ-аналіз виконували на Фур'є-спектрометрі “IRAffinity-1S” (“Shimadzu”, Японія) з використанням детектора порушеного повного внутрішнього відбиття “Quest ATR” (“Specac”, США) в діапазоні $4000\text{—}400\text{ см}^{-1}$.

Для вимірювання розміру наночастинок та їх розподілу за розмірами використовували метод динамічного світлорозсіювання. Виміри проводили на дзета-сайзері типу “NanoS” (“Malvern”, США).

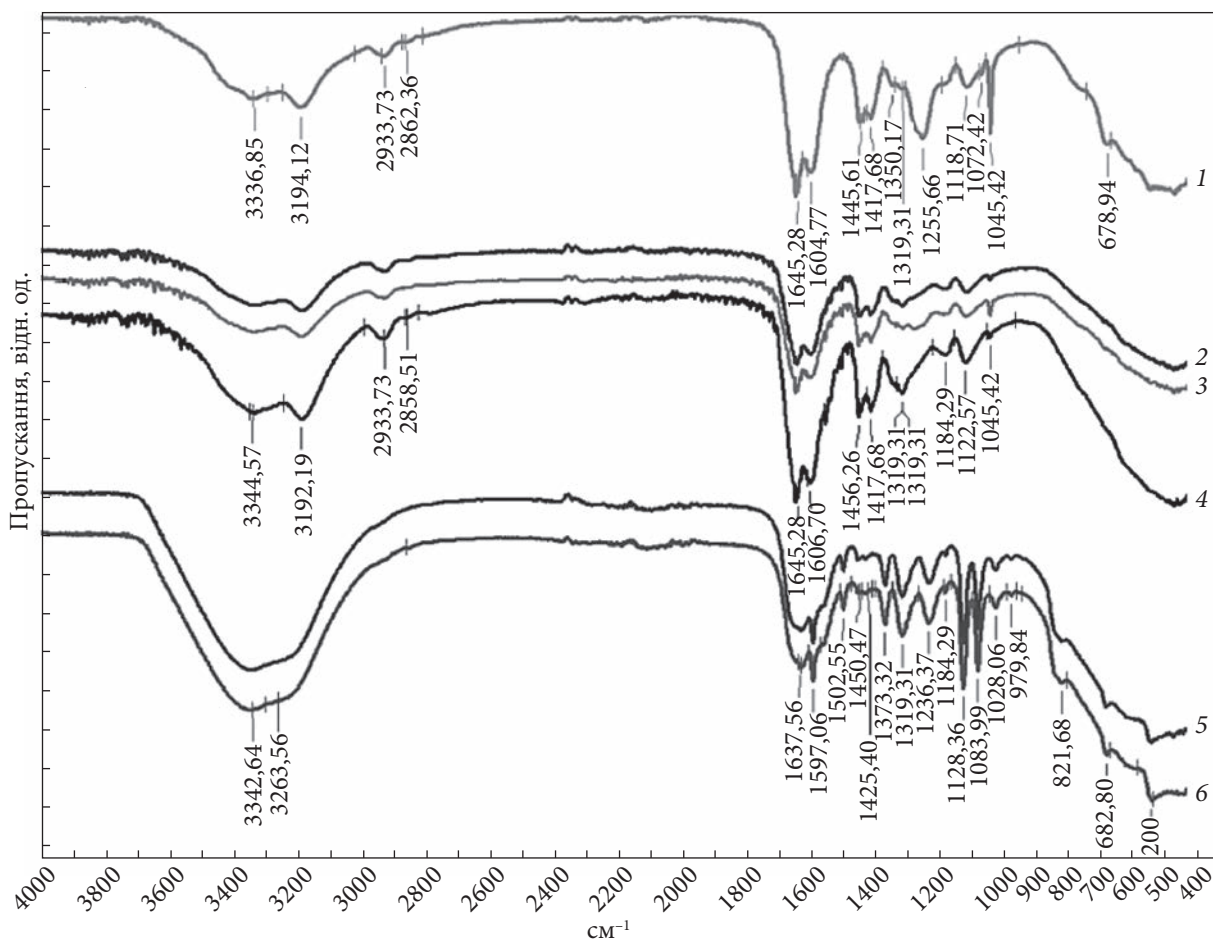


Рис. 1. Смуги поглинання ІЧ-спектрів: 1 — гелі АА+АК; 2 — гелі АА+АК, $C_{Au}=4,02$ мкг/г; 3 — гелі АА+АК, $C_{Au}=8,04$ мкг/г; 4 — гелі АА+АК, $C_{Au}=12,06$ мкг/г; 5 — гелі АА+АК з альбумідом до стерилізації; 6 — гелі АА+АК, $C_{Au}=12,06$ мкг/г з альбумідом після стерилізації

Рівноважний ступінь набухання гідрогелів у дистильованій воді (W) розраховували за формулою $W = (m_s - m_d)/m_d$, де m_s — маса набухлого гідрогелю в рівноважному стані після 24 год набухання, а m_d — маса повністю висушеного ксерогелю після упарювання води.

Сорбцію альбуміду та його вивільнення аналізували спектрометрично за допомогою УФ-спектрометра “Specord M40” (“Carl Zeiss”, Німеччина), вимірюючи оптичну густину сигналу альбуміду при 260 нм.

ІЧ-спектроскопія. Характеристичними смугами поглинання ІЧ-спектрів співполімерних гідрогелів на основі акриламіду та акрилової кислоти (рис. 1) є: 3340 і 3190 cm^{-1} — симетричні та асиметричні валентні коливання первинного аміну $\nu_s + \nu_{as}$ (NH_2); 2980, 2860 і 2780 cm^{-1} — $\nu_s + \nu_{as}$ (C-H); частоти 1650 і 1605 cm^{-1} , які відповідають $\nu_s + \nu_{as}$ групи (C=O) “аміду І” акриламіду накладаються на вібраційні коливання карбоксильної групи та подвійного зв’язку C=C в акрилової кислоті; смуги 1456 і 1417 cm^{-1} відповідають δ (NH_2) “аміду ІІ”; смуги з частотою 1320 cm^{-1} — це поглинання зв’язку C-N , 1192 cm^{-1} — δ (C-H) + ν ($-\text{C}-\text{C}-$); а частоті 1120 cm^{-1} відповідають деформаційні коливання групи (C-N)

[15]. Після насичення гідрогелів альбуцидом у ІЧ-спектрах даних композитів додатково з'являються смуги поглинання 3344 і 3244 см^{-1} , що відповідають валентним коливанням первинної аміногрупи. Коливання при 1635 см^{-1} відповідає групі $\text{C}=\text{O}$ "амід І", а частоти 1600 , 1570 та 1502 см^{-1} характерні для 1,4-заміщеного бензольного кільця альбуциду. У спектрах губок на основі ПВФ слабке поглинання з частотою 3425 та 1640 см^{-1} пояснюється валентними коливаннями $\text{O}-\text{H}$ -групи залишку полівінілового спирту і карбоксильної групи формальдегіду [15]. Типовими смугами коливань для губок на основі ПВФ є також валентні та деформаційні коливання метиленових і метинових груп, які мають піки в області з частотами $2770-2940$ см^{-1} та $1365-1431$ см^{-1} , інтенсивна смуга з хвильовим числом 1008 см^{-1} ідентифікує валентні коливання групи $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ полімеру. Відзначимо, що термічне оброблення композитів під час стерилізації не впливає на спектральні характеристики гелів.

Зовнішній вигляд наносуспензій кЛар, отриманого шляхом оброблення нативного Лар $0,5$ н. H_2SO_4 , зображено на рис. 2, а, б. Методом лазерної кореляційної мікроскопії встановлено, що наносуспензії кЛар відзначаються моноmodalним розподілом з розміром частинок близько 150 нм (див. рис. 2, в).

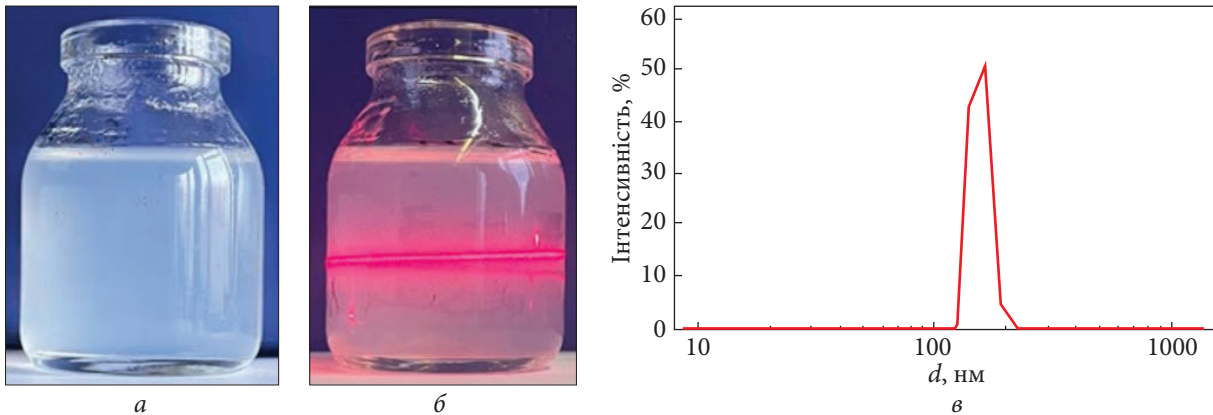


Рис. 2. Зовнішній вигляд наносуспензій кЛар, отриманого з використанням $0,5$ н. H_2SO_4 (а), ефект Тіндаля під час проходження через наносуспензію променя з довжиною хвилі 550 нм (б) та розподіл модифікованих нанопластинок Лар за розміром (в)

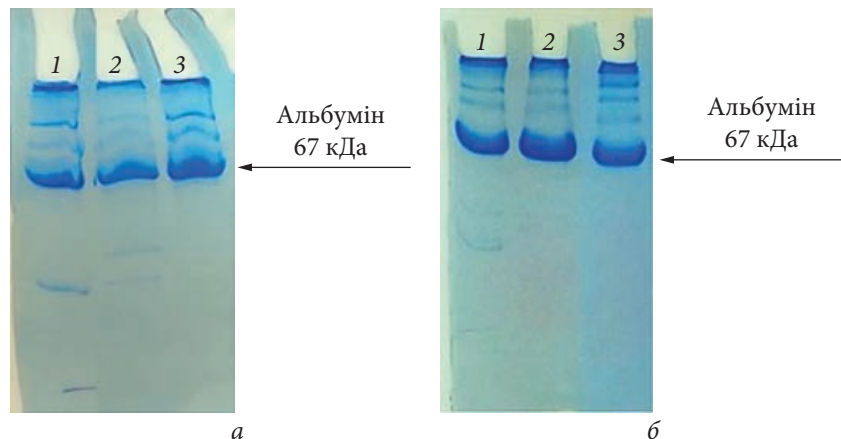


Рис. 3. 1-D електрофорез білків плазми периферичної крові донора (трек 1) і хворих на КРР (треки 2, 3) у 15 % ПААГ без застосування Лар (а) та із застосуванням кЛар, отриманого шляхом оброблення $0,5$ н. H_2SO_4 (б)

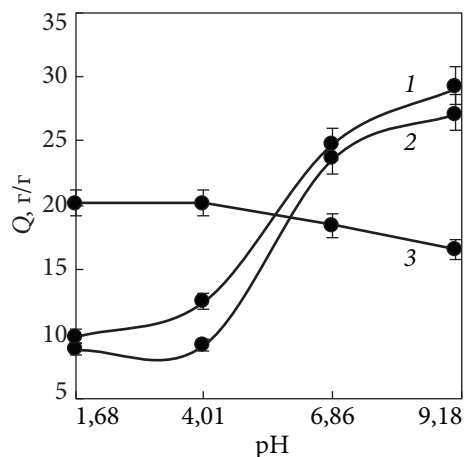


Рис. 4. рН-залежність рівноважного ступеня набухання (Q) губок ПВФ (1 — $C_{Au} = 24,12$ мкг/г; 2 — $C_{Au} = 12,06$ мкг/г), просочених АК (віджим 75 %), та ненаповненої губки ПВФ (3)

набухання (близько 18 г/г) уже протягом перших 10 хв контакту гідрогелю з водою. Вказане зумовлено наявністю розгалуженої системи відкритих транспортних пор у гідрогелях даного хімічного складу. Статистично-достовірних залежностей рівноважного ступеня набухання від вмісту наночастинок золота не спостерігалось, що пояснюється їх незначним вмістом. Відзначимо, що композитні гідрогелі на основі ненаповнених губок ПВФ позбавлені поліелектролітних властивостей — на відміну від поліелектролітних композитів на основі ПВФ та АК (рис. 4), що колапсують у кислій області рН (приблизно у три—чотири рази порівняно з ненаповненою губкою), і значно набухають у лужному діапазоні за рахунок взаємного електростатичного відштовхування іонізованих карбоксильних груп.

Як видно з електрофореграм (рис. 3), найкращий поділ глобулінової фракції у донора відбувся в гелі з кЛар (оброблення нативного Лар 0,5 н. H_2SO_4). За рахунок кращого поділу фракції високомолекулярних білків (70—250 кДа, ближче до старту) спостерігається відмінність у кількості смуг у донора і хворого на КРР без метастазів з хворим на КРР з метастазами (див. рис. 3). На електрофореграмі з кЛар (оброблення 0,5 н. H_2SO_4) у донора (див. рис. 3, б) фракція глобулінів містить чотири білки порівняно з електрофореграмою без Лар (див. рис. 3, а), на якій фракція глобулінів містить тільки два білки. У хворих на КРР глобулінової фракції немає (див. рис. 3, а, б).

Розглянемо тепер гідрогелі для заповнення післяопераційних порожнин. Кінетичні залежності ступеня набухання гідрогелів на основі ПВС, просочених АК, мають вигляд кривих насичення і відзначаються дуже швидким досягненням рівноважного ступеня

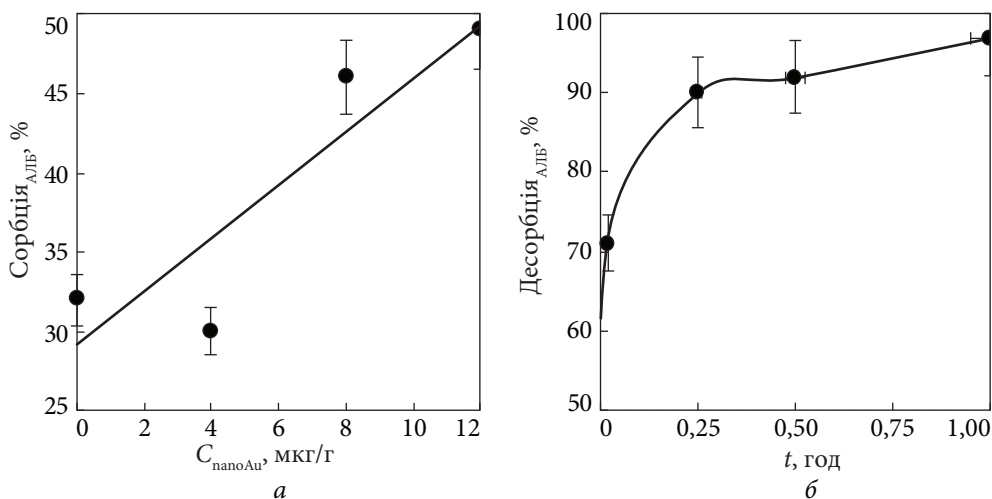


Рис. 5. Сорбція альбуміду гідрогелем на основі АА-АК з інкорпорованим нанозолотом (а) і десорбція альбуміду з губок ПВФ, просочених АК ($C_{Au} = 24,12$ мкг/г, віджим — 75 %) (б)

Згідно з результатами аналізу сорбційних властивостей гідрогелевих матриць, зі збільшенням вмісту наночастинок золота сорбційна здатність синтезованих наноконізпозитів щодо альбумиду істотно (більш ніж у півтора рази) зростає (рис. 5, а), що може пояснюватися взаємодією наночастинок золота з наявними в молекулі лікарського препарату аміногрупами, а саме з неподіленою електронною парою атома азоту на 2s-рівні [16].

Проаналізуємо кінетику вивільнення альбумиду за температури 45 °С (умови, наближені до проведення лікарської гіпертермії). За результатами спектральних досліджень протягом перших 15 хв вимивається абсолютна більшість інкорпорованого препарату (близько 95 %), а через 30 хв відбувається його повне виведення (див. рис. 5, б). Отже, препарат виконує свою функцію із знезаражування операційного поля з подальшим швидким практично повним виведенням, зумовленим відсутністю хемосорбції на гелевій матриці, високою розчинністю у фізіологічних рідинах людського організму та відсутністю стеричних перешкод для дифузії.

Висновок. Розроблено методи синтезу і досліджено фізико-хімічні властивості гідрогелів з кислотним лапонітом та гібридних полімерних матеріалів на основі пористого полівінілформалю з інкорпорованими рН-чутливими гідрогелями і наночастинками золота. Синтезовані гідрогелі можуть використовуватися для підвищення ефективності ранньої діагностики онкологічних захворювань і для заповнення післяопераційних порожнин, насамперед після резекції пухлин з одночасним адресним вивільненням інкорпорованого бактеріостатичного препарату альбумиду.

Дослідження виконано за фінансової підтримки Національного фонду досліджень України на проєктах № 2022.01/0039 (Л.К., В.Ш., А.С.) та № 2021.01/0178 (Ю.С., Л.Р.).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: Cancer J. Clin.* 2015. **65**, № 2. P. 87—108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Turajlic C., Swanton Ch. Metastasis as an evolutionary process. *Science.* 2016. **352**, № 6282. P. 169—175. <https://doi.org/10.1126/science.aaf2784>
3. Wicki A., Witzigmann D., Balasubramanian V., Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *J. Control. Release.* 2015. **200**. P. 138—157. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.030>
4. 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. <https://doi.org/10.1002/smll.201903208>
5. Wolinsky J.B., Colson Y.L., Grinstaff M.W. Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. *J. Control. Release.* 2012. **159**. P. 14—26. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.11.031>
6. Qian Q., Wang D., Shi L., Zhang Z., Qian J., Shen J., Yu C., Zhu X. A pure molecular drug hydrogel for post-surgical cancer treatment. *Biomaterials.* 2020. **265**. 120403. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120403>
7. Li J., Mooney D.J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat. Rev. Mater.* 2016. **1**. 16071. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>
8. Maletsky A.P., Samchenko Yu.M., Bigun N.M. Improving the antitumor effect of doxorubicin in the treatment of eyeball and orbital tumors. *Advances in precision medicine oncology*: Arnouk H., Hassan B. (Eds.). London: Intech Open, 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95080>
9. Wuethrich A., Quirino J.P. A decade of microchip electrophoresis for clinical diagnostics—a review of 2008—2017. *Anal. Chim. Acta.* 2019. **1045**. P. 42—66. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.08.009>
10. Sepantafar M., Maheronnaghsh R., Mohammadi H., Rajabi-Zeleti S., Annabi N., Aghdami N., Baharvand H. Stem cells and injectable hydrogels: synergistic therapeutics in myocardial repair. *Biotechnol. Adv.* 2016. **34**. P. 362—379. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.03.003>

11. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970. **227**, № 5259. P. 680—685. <https://doi.org/10.1038/227680a0>
12. Lebovka N., Goncharuk O., Klepko V., Mykhailyk V., Samchenko Yu., Kernosenko L., Pasmurtseva N., Poltoratska T., Siryk O., Solovieva O., Tatochenko M. Cross-linked hydrogels based on polyNIPAA_m and acid-activated Laponite®RD: swelling and tunable thermosensitivity. *Langmuir*. 2022. **38**, № 18. P. 5708—5716. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c00310>
13. Samchenko Yu., Korotych O., Kernosenko L., Kryklia S., Litsis O., Skoryk M., Poltoratska T., Pasmurtseva N. Stimuli-responsive hybrid porous polymers based on acetals of polyvinyl alcohol and acrylic hydrogels. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* 2018. **544**. P. 91—104. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.02.015>
14. Шляховенко В.О., Самойленко О.А., Вербиненко А.В., Стаховський Е.О. Активність рибонуклеаз як можливий діагностичний і прогностичний маркер раку передміхурової залози. *Онкологія*. 2021. **23**, № 3. С. 130—137. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9665>
15. Nakamoto K. Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: Wiley, 1986. 484 p. <https://doi.org/10.1002/bbpc.198800131>
16. Lyu Y., Becerril L.M., Vanzan M., Corni S., Cattelan M., Granozzi G., Frasconi M., Rajak P., Banerjee P., Ciancio R., Mancin F., Scrimin P. The interaction of amines with gold nanoparticles. *Adv. Mater.* 2023. e2211624. <https://doi.org/10.1002/adma.202211624>

Надійшло до редакції 16.12.2023

REFERENCES

1. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. & Jemal, A. (2015). Global Cancer Statistics, 2012. *CA: Cancer J. Clin.*, 65, No. 2, pp. 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Turajlic, C. & Swanton, Ch. (2016). Metastasis as an evolutionary process. *Science*, 352, No. 6282, pp. 169-175. <https://doi.org/10.1126/science.aaf2784>
3. Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V. & Huwyler, J. (2015). Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *J. Control. Release*, 200, pp. 138-157. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.030>
4. Qian, Q., Shi, L., Gao, X., Ma, Y., Yang, J., Zhang, J. & Zhu, X. (2019). A paclitaxel-based mucoadhesive nanogel with multivalent interactions for cervical cancer therapy. *Small*, 15, No. 47, e1903208. <https://doi.org/10.1002/smll.201903208>
5. Wolinsky, J. B., Colson, Y. L. & Grinstaff, M. W. (2012). Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. *J. Control. Release*, 159, pp. 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.11.031>
6. Qian, Q., Wang, D., Shi, L., Zhang, Z., Qian, J., Shen, J., Yu, C. & Zhu, X. (2020). A pure molecular drug hydrogel for post-surgical cancer treatment. *Biomaterials*, 265, 120403. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120403>
7. Li, J. & Mooney, D. J. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat. Rev. Mater.*, 1, 16071. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>
8. Maletskyy, A. P., Samchenko, Yu. M. & Bigun, N. M. (2021). Improving the antitumor effect of doxorubicin in the treatment of eyeball and orbital tumors. Arnouk, H. & Hassan, B. (Eds.). *Advances in precision medicine oncology*. London: Intech Open. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95080>
9. Wuethrich, A. & Quirino, J. P. (2019). A decade of microchip electrophoresis for clinical diagnostics—a review of 2008—2017. *Anal. Chim. Acta*, 1045, pp. 42-66. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.08.009>
10. Sepantafar, M., Maheronnaghsh, R., Mohammadi, H., Rajabi-Zeleti, S., Annabi, N., Aghdami, N. & Baharvand, H. (2016). Stem cells and injectable hydrogels: synergistic therapeutics in myocardial repair. *Biotechnol. Adv.*, 34, pp. 362-379. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.03.003>
11. Laemmli, U. K. (1970). Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*, 227, No. 5259, pp. 680-685. <https://doi.org/10.1038/227680a0>
12. Lebovka, N., Goncharuk, O., Klepko, V., Mykhailyk, V., Samchenko, Yu., Kernosenko, L., Pasmurtseva, N., Poltoratska, T., Siryk, O., Solovieva, O. & Tatochenko, M. (2022). Cross-linked hydrogels based on polyNIPAA_m and acid-activated Laponite®RD: swelling and tunable thermosensitivity. *Langmuir*, 38, No. 18, pp. 5708-5716. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c00310>

13. Samchenko, Yu., Korotych, O., Kernosenko, L., Kryklya, S., Litsis, O., Skoryk, M., Poltoratska, T. & Pasmurtseva, N. (2018). Stimuli-responsive hybrid porous polymers based on acetals of polyvinyl alcohol and acrylic hydrogels. *Colloids Surf. A*, 544, pp. 91-104. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.02.015>
14. Shlyakhovenko, V. O., Samoilenko, O. A., Verbinenko, A. V. & Stakhovsky, E. O. (2021). Ribonuclease activity as possible diagnostic and prognosis marker of prostate cancer. *Oncology*, 23, No. 3, pp. 130-137 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9665>
15. Nakamoto, K. (1986). *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: Wiley. <https://doi.org/10.1002/bbpc.198800131>
16. Lyu, Y., Becerril, L. M., Vanzan, M., Corni, S., Cattelan, M., Granozzi, G., Frasconi, M., Rajak, P., Banerjee, P., Ciancio, R., Mancin, F. & Scrimin, P. (2023). The interaction of amines with gold nanoparticles. *Adv Mater.*, e2211624. <https://doi.org/10.1002/adma.202211624>

Received 16.12.2023

O.A. Samoilenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-1094-9861>

L.O. Kernosenko², <https://orcid.org/0000-0001-6463-9098>

Yu.M. Samchenko², <https://orcid.org/0000-0002-0011-3254>

L.S. Reznichenko², <https://orcid.org/0000-0002-3652-4426>

V.O. Shlyakhovenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-5953-191X>

¹ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² F.D. Ovcharenko Institute of Biocolloid Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

E-mail: kernosenko@ukr.net, yu1sam@yahoo.com, a-samoilenko@ukr.net,

lrieznichenko@gmail.com, doctorvlad38@gmail.com

HYDROGEL NANOCOMPOSITES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CANCER

The methods of synthesis of hydrogel nanocomposites with incorporated gold nanoparticles and acid-activated Laponite® for early diagnosis and treatment of cancer were developed. The structure of the synthesized hybrid materials was confirmed by IR spectroscopy, and their properties were characterized by laser correlation spectroscopy, UV spectroscopy, zymography, etc. It has been shown that hybrid polymer systems based on polyvinylformal, gold nanoparticles and pH-sensitive hydrogels can be used to fill postoperative cavities with simultaneous targeted release of incorporated Albucid bacteriostatic. Acid modification of Laponite® results in nanoparticles with a monomodal size distribution and a diameter of about 150 nm, which in combination with polyacrylamide gel demonstrated high efficiency in electrophoretic separation of peripheral blood plasma proteins for early diagnosis of colorectal cancer.

Keywords: pH-sensitive hydrogels, polyvinylformal, Laponite®, acid-modified laponite, electrophoretic separation of proteins, gold nanoparticles, colorectal cancer.