

Яна СМІРНОВА, студент,

Олена БЕСПАЛОВА, канд. біол. наук, доц.

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна,

e-mail: yana.smirnova.sci@gmail.com

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТЕРМОЧУТЛИВИХ ГІДРОГЕЛІВ ЯК СПОСОБУ ДОСТАВКИ ЛІКІВ ПРИ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ

Анотація. Термочутливі гідрогелі – це «розумні» тривимірні зшиті структури, які здатні утримувати певну кількість води та реагувати на зміну температури. Застосування термочутливих гідрогелів як механізму доставки терапевтичних агентів для лікування онкологічних захворювань має значний потенціал, оскільки їх фізико-хімічні властивості сприяють більш локальному введенню та контрольованому вивільненню препаратів у зоні пухлини. Полімерний склад визначає особливості застосування гідрогелю при лікуванні онкологічних захворювань.

Ключові слова: термочутливі гідрогелі; доставка ліків; хіміотерапія; полімери; онкологічні захворювання.

Актуальність дослідження

Незважаючи на різні напрямки пошуку ефективного лікування онкологічних захворювань, вони досі є однією із головних причин смерті по всьому світу. Традиційна хіміотерапія онкологічних захворювань має значну кількість побічних ефектів. Пошук більш локальних способів доставки ліків в ділянку пухлини сприяє підвищенню хіміотерапевтичної ефективності. Системи на основі термочутливих гідрогелів можуть стати гарним механізмом для доставки з пролонгованим вивільненням ліків з метою зменшення нецільових ефектів [5].

Мета дослідження

Розглянути фізико-хімічні властивості термочутливих гідрогелів; класифікувати їх за різними критеріями; описати застосування найбільш поширених гідрогелів при лікуванні онкологічних захворювань та визначити основні переваги і недоліки.

Основні матеріали досліджень

Аналітичний огляд наукових праць закордонних авторів за ключовими словами даної роботи. Літературний пошук здійснювався в таких наукових базах даних, як Scopus, Elsevier та PubMed.

Результати та їх обговорення

Гідрогелі – це тривимірні полімерні мережі, які поглинають значну кількість води, зберігаючи при цьому свою структурну цілісність [1]. Останнім часом гідрогелі все більше до себе звертають уваги у різних сферах застосування, наприклад біосенсорах, доставці ліків та тканинній інженерії. Гідрогелі можуть застосовуватись для лікування онкологічних захворювань, при хіміотерапії високотоксичними хімічними препаратами, які мають низьку специфічність – вони погано відрізняють здорові клітини від пухлинних. Унаслідок цього виникають негативні побічні ефекти. Також одними із недоліків «традиційної» хіміотерапії є негайне вивільнення ліків після введення, що спричиняє раптове підвищення та зниження вмісту препарату.

Серед переваг застосування гідрогелів як методу доставки ліків можна виділити контрольоване локальне вивільнення медичних препаратів, незалежно від кровопостачання та морфології мікросудин пухлини. Також є можливість навантажити гідрогель двома або більше терапевтичними агентами водночас, що підвищує ефективність лікування, оскільки один вид ліків не завжди здатний знищити ракові клітини. Одночасна доставка декількох лікарських препаратів з різними молекулярними мішенями може стати перспективною стратегією для подолання лікарської резистентності та зменшення ймовірності метастазування пухлин [2]. Додавання наночастинок до гідрогелю сприяє підвищенню контролю над дифузійним вивільненням препарату та збільшенню ефективності лікування (рис. 1).

Розмір та форма гідрогелю впливає на шлях введення, час перебування в крові, біорозподіл та внутрішньоклітинну інтеграцію. Наногелі розміром 10-100 нм призначені для систематичного введення ліків, оскільки вони мають триваліший час затримки в крові та можуть пасивно досягати ділянки пухлини через проникнення крізь фенестри (спеціальні отвори) кровоносних судин пухлини. З іншого боку, гідрогелі з діаметром менше 10 нм зазнають швидкого ниркового кліренсу, тоді як гідрогелі з діаметром 0,5...10 мкм можуть фагоцитуватися макрофагами та очищатися системою ендотелію ретикулуму [3].

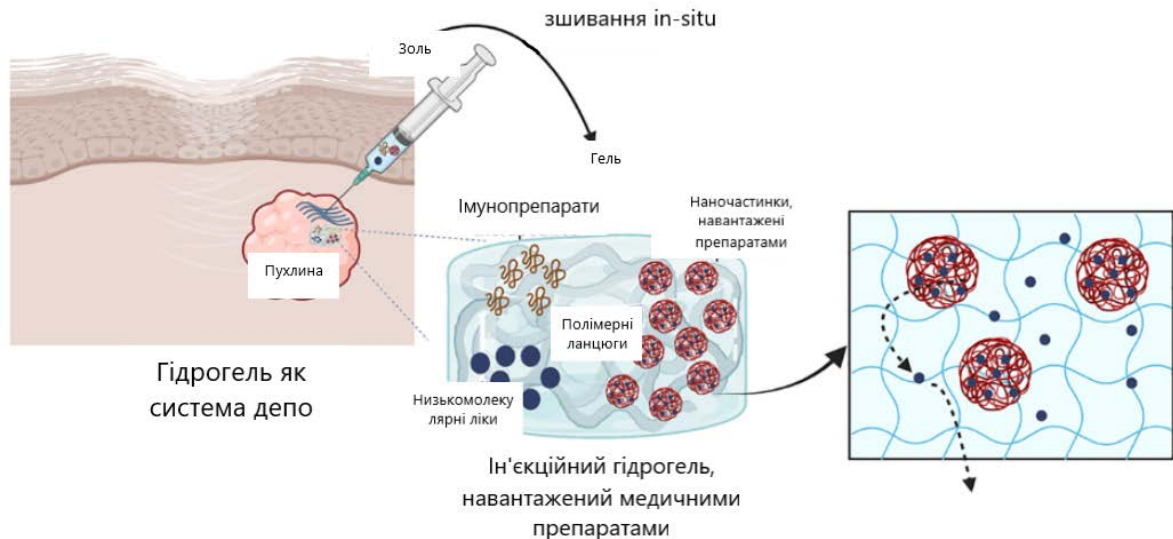


Рис. 1. Схематичне зображення ін'єкційного гідрогелю як системи доставки ліків [8]

Чутливі до стимулів ін'єкційні гідрогелі, які також називають розумними гідрогелями, що реагують на різні фізичні подразники (наприклад, світло і температуру) і хімічні подразники (наприклад, рН, іонну силу і окислювально-відновну реакцію), можуть бути використані для доставки ліків, чутливих до специфічних молекулярних або біомолекулярних подразників. Для виготовлення оборотних фізичних гелів, які здатні реагувати на зміну температури, рН, іонної сили або концентрації, використовують методи фізичного зшивання [4]. Найбільш поширеними є термочутливі гідрогелі, оскільки при кімнатній температурі вони перебувають у рідкому стані, що облегшує роботу з ними та їх ін'єкцію, а при підвищенні до температури тіла відбувається перехід до гелю.

Термочутливі гідрогелі містять і гідрофобні, і гідрофільні компоненти в структурі, а явище відповіді на зміну температури пояснюється тонким балансом між їхнім співвідношенням в мономерних. Температура впливає на взаємодію між гідрофільними і гідрофобними сегментами з молекулами води, унаслідок чого може змінюватись розчинність зшитої мережі, що призводить до фазового переходу золь-гель [5].

Термочутливі гідрогелі класифікуються на основі типу подразників, джерела, зшивання та заряду. Існують різні типи стимулів, такі як фізична реакція, яка може надходити із зовнішнього середовища, біологічна реакція, яка майже походить із внутрішнього організму, та хімічна реакція, яка виникає через хімічні реакції в організмі [6]. Залежно від джерела походження, вони можуть бути природними, похідними або гібридними. Крім того, термочутливий гідрогель може бути аніонним, катіонним або нейтральним відповідно до його полімерного заряду і механізму синтезу. За типом зшивання термочутливі гідрогелі поділяються на фізичні, хімічні та гібридні [6]. З точки зору властивостей полімерів, що входять до їх складу, термочутливі гідрогелі можна розділити на дві групи: негативні термочутливі гідрогелі з нижньою критичною температурою розчину (LCST) або позитивні термочутливі гідрогелі з верхньою критичною температурою розчину (UCST) [5].

Позитивні термочутливі гідрогелі можуть стискатися нижче UCST і перетворюватися в розчин вище за неї. Різні природні полімери, такі як желатин, агароза та амілоза, можуть переходити з розчину в гель при зниженні температури навколишнього середовища [5].

Негативні термочутливі гідрогелі з LCST демонструють перехід з розчину в гель вище LCST, що може бути використано для розробки гідрогелів з контрольованим вивільненням лікарських засобів, тривалим часом місцевої дії та зменшеними системними побічними ефектами. Термочутливий полімер збільшується в стані розчину нижче LCST, що пояснюється ентальпією, пов'язаною з водневими зв'язками між полімером і молекулами води. При підвищенні температури навколишнього середовища вище LCST ентропія домінує, і водневі зв'язки між полімером і молекулами води будуть все більше розриватися, що призведе до стиснення полімеру.[5] Прикладами таких гідрогелів можуть слугувати **pNIPAAm** Полі(N-ізопропілакриламід), **PEO-PPO-PEO** (Полоксамер – полі(етиленоксид)-b-полі(пропіленоксид)-b-полі(етиленоксид)), **PEG/PLGA** (поліетиленгліколь) та **CS** (хітозан—природний катіонний полісахарид, який має велику кількість аміних груп та використовується при виготовленні гідрогелів) [7].

Внутрішньопухлинні ін'єкції гідрогелю, які можуть доставити ліки безпосередньо в пухлину і зменшити дифузію препаратів у нецільові органи, вважаються однією з найпривабливіших стратегій для регіональної хіміотерапії. Для підвищення ефективності хіміотерапії з використанням термочутливих гідрогелів використовують гіпертермію – нагрівання пухлинної ділянки до 41...45 °С, що збільшує цитотоксичний ефект за рахунок ацидозу та підвищує кровопотік у пухлині [2]. У таблиці 1 більш детально розглянуто застосування різних видів гідрогелів при терапії онкологічних захворювань.

Таблиця 1

Застосування гідрогелів під час досліджень онкологічних захворювань [2]

| Назва гідрогелю | Переваги та недоліки застосування |
|---|--|
| PEG | PEG – це водорозчинний та біосумісний полімер і один із найбільш поширених неіонних переносників ліків проти раку. Це найбільш застосовуваних структур серед модифікацій поліпептидів. |
| pNIPAAm | Оборотний термочутливий біополімер. Нижня критична температура розчину складає 32 °С, яка близька до фізіологічної температури тіла. Крім того, при полімеризації з іншими гідрофільними біополімерами, LCST може стати вище за 40 °С. |
| PLGA | Широко використовується як платформа доставки медичних препаратів проти пухлин унаслідок біосумісності та біодеградації. Проте, нанотерапевтичні препарати на основі PLGA мають інертну поверхню, низьку плазматичну стабільність, завчасне вивільнення ліків та низьку акумуляцію і утримання навколо пухлини. У загальному, неефективне захоплення пухлинних клітин знижує ефективність PLGA. |
| РА (Поліакриламід) | Гідрогелі на основі РА стабільні, нетоксичні високогідрофільні матеріали і вважаються неімунногенними, в'язко-еластичними з біосумісними властивостями. Це желеподібна безбарвна речовина, яка містить 2,5% зшитий поліакриламід та 97,5% води. Використовують для збільшення грудей. |
| НА (Гіалуронова кислота) | НА має високий ступінь спорідненості до поверхневих маркерів пухлинних клітин, які експресуються понад норму, через що гіалуронова кислота використовується для таргетної доставки ліків проти раку. Також вона не є імунногенною, є біодеградуваною та біосумісною. Ін'єкції НА також є одним із неінвазивних методів збільшення грудей. Підвищений рівень НА регулює синтез гіалуронану, який впливає на поведінку клітин пухлини. |
| Колаген | Біодеградуваний матеріал для 3D культур клітин, формування сфероїдів, доставки ліків. Головний структурний білок сполучних тканин, для якого характерні гарні механічні властивості. Однак його біологічна ефективність обмежена порівняно з гідрогелями, отриманими на основі ЕКМ. Механізм гелеутворення чутливий до температури. |
| Альгінат | Отримується з коричневих морських водоростей і є низьковартісним матеріалом. Є нетоксичним, біосумісним, біодеградуваним, низько імунногенним матеріалом, затверджений FDA для біомедичного застосування. Це добре досліджена платформа для доставки ліків, яка демонструє слабку взаємодію з білками. |
| Хітозан | Біосумісний, біодеградуваний та низькоімунногенний матеріал, отриманий природнім шляхом з хітину і широко використовується для заміщення позаклітинного матриксу й доставки ліків. При певній дозі хітозану спостерігається протипухлинна активність. |
| Гідрогелі на основі позаклітинного матриксу | Позаклітинний матрикс – це комплекс розчинів структурних та функціональних білків. Гідрогелі на основі позаклітинного матриксу володіють гарними біологічними властивостями. Вони є нетоксичними, біосумісними та біодеградуваними матеріалами. Вони можуть ефективно покривати мікросередовище пухлини. Їх механічні характеристики можуть бути модифіковані шляхом кополімеризації з іншими біополімерами. З недоліків, значна варіативність складу. |

Висновок

Термочутливі гідрогелі – це вид «розумних» гідрогелів, що здійснюють фазовий перехід золь-гель при зміні температури. Негативні термочутливі гідрогелі з низькою критичною температурою розчину є одними із найбільш перспективних наразі видів гідрогелю для доставки ліків при хіміотерапії пухлин. Яскравими прикладами таких гідрогелів є PEG, pNIPAAm та PLGA.

Незважаючи на такі переваги як різні механізми вивільнення ліків та гарна біосумісність і біодеградація, гідрогелі мають певні недоліки. У майбутніх роботах за даною тематикою необхідно працювати над покращенням обсягами навантаження ліками та стабільністю, певними механічними властивостями, запам'ятовуванням форми гідрогелем та оптимізацією його виробництва.

Література

1. An Updated Review on Advances in Hydrogel-Based Nanoparticles for Liver Cancer Treatment / B. Farasati Far et al. *Livers*. 2023. Vol. 3, no. 2. P. 161–189. URL: <https://doi.org/10.3390/livers3020012> (date of access: 24.04.2024).
2. Engineered Hydrogels in Cancer Therapy and Diagnosis / M. Sepantafar et al. *Trends in Biotechnology*. 2017. Vol. 35, no. 11. P. 1074–1087. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.06.015> (date of access: 24.04.2024).
3. Thermo-responsive hydrogels for cancer local therapy: Challenges and state-of-art / D. Rafael et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 606. P. 120954. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120954> (date of access: 24.04.2024).
4. Li X., Su X. Multifunctional smart hydrogels: potential in tissue engineering and cancer therapy. *Journal of Materials Chemistry B*. 2018. Vol. 6, no. 29. P. 4714–4730. URL: <https://doi.org/10.1039/c8tb01078a> (date of access: 24.04.2024).
5. Recent advances in thermo-sensitive hydrogels for drug delivery / Y. Yu et al. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021. Vol. 9, no. 13. P. 2979–2992. URL: <https://doi.org/10.1039/d0tb02877k> (date of access: 24.04.2024).
6. Recent progress in thermosensitive hydrogels and their applications in drug delivery area / B. Khan et al. *MedComm – Biomaterials and Applications*. 2023. Vol. 2, no. 3. URL: <https://doi.org/10.1002/mba2.55> (date of access: 24.04.2024).
7. Li Z., Guan J. Thermosensitive hydrogels for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2011. Vol. 8, no. 8. P. 991–1007. URL: <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.581656> (date of access: 24.04.2024).
8. Bai X., Tirella A. Injectable Multifunctional Natural Polymer-Based Hydrogels for the Local Delivery of Therapeutic Agents. *International Journal of Drug Discovery and Pharmacology*. 2022. P. 10. URL: <https://doi.org/10.53941/ijddp.v1i1.203> (date of access: 24.04.2024).