

**RISK FACTORS FOR THE NEGATIVE COURSE OF GASTRODUODENAL GASTROINTESTINAL BLEEDING IN OBESE PATIENTS**

Voitiv Y. Yu., Sorokin B. V., Savoliuk S. I., Reiti A. O., Tkachuk O. V., Tyselskyi V. V.

**Abstract.** Obesity affects 25% of adults in Ukraine, which is one of the highest rates on the European continent. Treating gastrointestinal ulcer bleeding in obese patients is challenging due to 75% of them are taking at list one ulcerogenic or blood-thinning medications, and 25% use three or more because comorbidities. The problem of treating and predicting the outcomes of ulcerative bleeding in such patients is insufficiently studied.

This study aimed to assess treatment outcomes for acute ulcerative bleeding in sever obese patients, evaluate the effects of age and medication use, and compare these with outcomes in normal-weight patients.

To achieve this goal, a retrospective analysis included 82 sever obese and 282 normal-weight patients, focusing on early recurrences and mortality.

The study found that in obese patients under the age of 40, the mortality rate was more than three times higher (7.3%) compared to patients of normal weight (2.1%) ( $p=0.0296$ ). However, after the age of 40, no statistically significant difference in mortality was confirmed between the study groups (8.5% and 4.9%, respectively,  $p=0.2864$ ). Additionally, no increased risk of early rebleeding was observed in patients using non steroid anti inflammatory drugs or and/or drugs, affecting the rheological or coagulation properties of the blood (12.2% vs. 5%,  $p=0.2527$ ).

Thus, based on the obtained data, in Ukraine young age and obesity are risk factors for poor prognosis in treating gastrointestinal bleeding due to limited use of medications for comorbidities and resulting homeostasis issues. Despite this, they do not increase early rebleeding. The study suggests revising treatment strategies for young obese patients.

**Key words:** peptic ulcer disease, obesity, gastrointestinal bleeding.

**ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:**Voitiv Y. Yu.: <https://orcid.org/0000-0003-2638-9352> <sup>BCF</sup>Sorokin B. V.: <https://orcid.org/0000-0003-3083-4922> <sup>AB</sup>Savoliuk S. I.: <https://orcid.org/0000-0002-8988-5866> <sup>ACE</sup>Reiti A. O.: <https://orcid.org/0000-0002-1807-2470> <sup>DE</sup>Tkachuk O. V.: <https://orcid.org/0000-0001-5048-1795> <sup>BD</sup>Tyselskyi V. V.: <https://orcid.org/0000-0001-5117-114X> <sup>DE</sup>**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Corresponding author / Адреса для кореспонденції**

Tkachuk Olha Volodymyrivna / Ткачук Ольга Володимирівна

Shupyk National Healthcare University of Ukraine / Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Ukraine, 02000, Kyiv, 9 Dorohozhytska str. / Адреса: Україна, 02000, м. Київ, вул. Дорогожицька 9

Tel.: +380966623426 / Тел.: +380966623426

E-mail: [tkachukolga19@gmail.com](mailto:tkachukolga19@gmail.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 20.07.2024 / Стаття надійшла 20.07.2024 року  
Accepted 18.11.2024 / Стаття прийнята до друку 18.11.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-288-298

UDC 678.664:678.686:617.5

Galatenko N. A., Vislohzova T. V., Rozhnova R. A., Narazhayko L. F.

**PERSPECTIVE COMPOSITE MATERIAL BASED ON EPOXYPOLYURETHANE WITH A PROLONGED ACTION OF FERROCENE FOR MEDICINE**

Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

[rudenchyk@gmail.com](mailto:rudenchyk@gmail.com)

*The development of implant materials for bone tissue with improved physical-mechanical, and biological characteristics remains a relevant task in the field of creating polymeric materials for medical use. Therefore, the goal of our work was to create a polymer composites based on epoxypolyurethane (EPU) with ferrocene as a filler to obtain a material with improved physical-mechanical, and biological characteristics for medical use. Using tissue culture and fibroblasts, the concentration of the biologically active substance was determined, which, as part of the polymer carrier, does not lead to toxic effects. It was found that a 0.001% ferrocene solution had a stimulating effect in the early stages of cultivation, compared to the control, and also slowed down the cell degeneration process on the 10th day of the study. The physical-mechanical properties of fumarate-containing epoxy-polyurethanes depend not only*

on the presence of ferrocene in their composition but also on its concentration, allowing the creation of polymer materials with specified characteristics. According to the results of spectrophotometric studies, it was established that the studied composites are capable of prolonged release of ferrocene from the polymer matrix of the tested composites. The amount of ferrocene released over 30 days constitutes 53% of the total introduced filler amount. Thus, the introduction of a biologically active substance into the epoxy-polyurethane polymer matrix enables the creation of implants based on them, which can be used not only for bone fixation but also for therapeutic purposes.

**Key words:** epoxy-polyurethane, ferrocene, Biological medium 199, implant.

#### Connection of the publication with planned research works.

The experimental studies were conducted within the framework of the research work «Development of theoretical and experimental principles for the creation of new biologically active macromolecular systems with potential biological activity based on urethane-urea polymer carriers for medicine», state registration number 0122U000435.

#### Introduction.

The development of reconstructive surgery significantly influences research related to the creation of new biologically active polymer materials with therapeutic action for the restoration of damaged organs and tissues. Immobilization of biologically active substances on polymer carriers, whose prolonged release is aimed at reducing negative effects at the implantation sites, ensures rapid recovery during organ-restorative operations.

Materials based on epoxy-polyurethanes are widely used for bone defect repair. Known epoxy-polyurethane composite materials for osteosynthesis, which can be used for the treatment of bone tuberculosis [1], in surgical dentistry and maxillofacial surgery [2]. However, the development of new biologically active epoxy-polyurethane composite materials for medical use with a complex of improved properties remains an urgent problem in the chemistry of macromolecular compounds.

Medical polymer composites should have a complex of physical-chemical, and biological properties to replace and treat specific pathological lesions. One of the most common ways to improve the functional characteristics of polymer materials is to introduce of modifiers (fillers of various nature) into the polymer matrix [3, 4].

Ferrocene is an important structural core in bioorganometallic chemistry due to its stability, excellent redox properties, and low toxicity [5]. It is known that ferrocene derivatives possess anticancer, antimicrobial, and antimalarial [5-8] properties.

According to the literature [9], ferrocene can be administered by injection, inhalation, or oral intake without causing serious health problems. It undergoes degradation in the liver by cytochromes, and the metabolites are excreted in the urine as sulfate and glucuronic acid conjugates. Ferrocene-containing compounds have shown promise in various therapeutic areas, including cancer, infections, and inflammation.

Ferrocene was the most widely used organometallic component introduced into organic and bioinorganic preparations for cancer treatment and other diseases. Later, ferrocifens were obtained, which are ferrocene analogs of tamoxifen, the chemotherapeutic drug for the treatment of hormone-dependent breast cancer. Ferroquine was also developed, an analog of the antimalarial drug chloroquine, which was found

to be active against both chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum* [10].

In study [11], polymer materials based on polyurethaneureas with physically immobilized folate-conjugated ferrocene were presented. They are biocompatible and exhibit biological activity, stimulating regeneration processes when implanted in experimental animals and proposed as biologically active coatings for wound and burn treatment.

Thus, epoxy-polyurethane composite materials (EPU) based on oligooxypropylene fumarate filled with ferrocene is promising for obtaining materials for medical use. The epoxy component of such composites ensures high physical-mechanical characteristics, polyurethane contributes to increased biocompatibility, and the presence of ferrocene provides biological activity.

#### The aim of the study.

Considering the above, the goal of our work was to create a polymer composites based on epoxy-polyurethane with ferrocene as a filler to obtain a material with improved physical-mechanical, and biological characteristics for medical use.

#### Object and research methods.

The objects of the study were epoxy-polyurethane (EPU) composite materials obtained based on an diisocyanate prepolymer (DPP) synthesized with different molar ratios of oligooxypropylene fumarate to 2,4;2,6-toluylene diisocyanate as 1:2,0 and 1:2.5 in N,N'-dimethylacetamide (DMAA) [12]. The calculated amount of epoxy resin ED-20 was gradually introduced into the diisocyanate prepolymer at a molar ratio of ED-20 to DPP of 6:1 and 1,4-butanediol. The reaction was carried out at a temperature of 50°C. Ferrocene was added to the reaction mixture in a DMAA solution (70%). The filler content was 0.1, 0.5, 1.0, 3.0, 5.0, and 10.0 wt.%. When forming the EPU samples, the reaction mass was cured with L-20 at a weight ratio of EPU:L-20 as 2:1. The resulting mixture was poured onto Teflon substrates and dried at a temperature of (80±5)°C to constant weight. The composites were obtained in the form of films.

The physical-mechanical parameters were determined on a modernized 2166 P-5 machine with a grip extension speed of 50±10 mm/sec and a result recording speed of 0.01 sec. according to [13].

The tissue culture method was also used to study the biological activity of small concentrations of ferrocene. Subcutaneous tissue from white laboratory rats was used as the source of cells, which under cultivation conditions stimulates the growth of fibroblastic and fibroblast-like elements. As a control, subcutaneous adipose tissue of white rats was cultured. Biological medium 199 (BM 199) was used as the model medium for tissue culture [14].

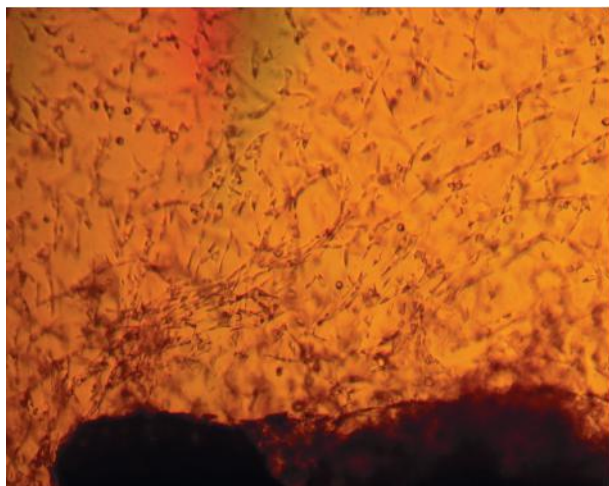


Figure 1 – Formation of compact, reticulated zones, and the zone of migrating fibroblastic elements on the 5th day of cultivation. Microphotograph. Magnification:  $\times 100$ .

The cultures were studied by the explantation method in a plasma clot in Carrel flasks. The following ferrocene solutions were investigated:

№ 1 – weight ratio of ferrocene to the volume of BM 199, 0.1 mg : 10 ml (0.001% solution)

№ 2 – weight ratio of ferrocene to the volume of BM 199, 5 mg : 10 ml (0.05% solution)

№ 3 – weight ratio of ferrocene to the volume of BM 199, 10 mg : 10 ml (0.1% solution)

To standardize the growth characteristics of the cultures, their areas were classified into compact, reticulated, and migrating cell zones. The criterion for distinguishing these zones was the arrangement of growing fibroblastic elements. Ferrocene solutions were introduced on the 3rd day of cultivation, when fibroblastic elements began to migrate in the flasks. The growth and development of the cellular elements of the subcutaneous tissue of white rats were studied on the 5th, 7th, 10th, and 14th days of cultivation.

**Photocolorimetric method.** Ferrocene was determined using a photocolorimetric method, which involves extracting ferrocene from the EPU composite material, its mineralization with a mixture of sulfuric acid and hydrogen peroxide, and subsequent determination in the form of a complex with sulfosalicylic acid.

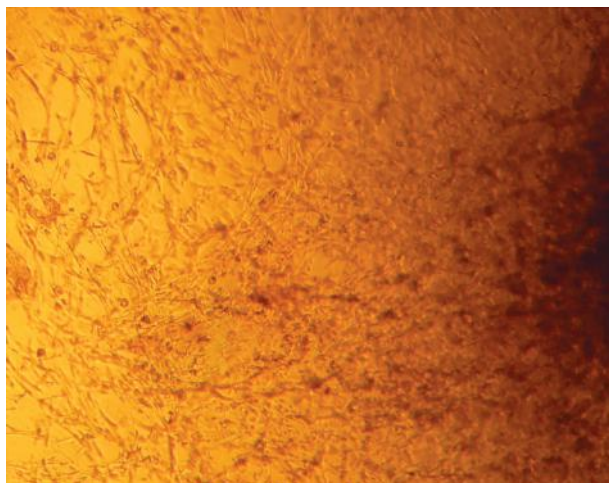


Figure 2 – Tissue-like growth of fibroblastic elements on the 5th day of cultivation of sample № 1. Microphotograph. Magnification:  $\times 100$ .

**Calibration curve construction.** To construct a calibration curve of optical density versus ferrocene concentration (a straight line passing through the origin), a series of solutions in chloroform with different ferrocene contents were prepared: 0.0005, 0.0010, 0.0020, and 0.0040 g. In each conical flask, 10 cm<sup>3</sup> of the extractant (a previously prepared solution containing 3 moles of concentrated sulfuric acid and 1 mole of 30% hydrogen peroxide in 1 dm<sup>3</sup>) was added, and the chloroform was evaporated completely. The iron passed into the aqueous phase, which was transferred to a 50 cm<sup>3</sup> volumetric flask. Then, 10 cm<sup>3</sup> of a 10% aqueous solution of sulfosalicylic acid was added, and 3 cm<sup>3</sup> of a 25% ammonia solution was gradually added in portions, avoiding overheating. The obtained solution was cooled to room temperature, and the volume was brought to the mark with distilled water. Distilled water was used as the comparison solution.

**Preparation of test solutions.** The extract from the crushed composite materials, obtained in a Soxhlet apparatus, was transferred to a conical flask, and 10 cm<sup>3</sup> of the extractant was added, followed by evaporation to complete removal of chloroform. The aqueous phase was transferred to a 50 cm<sup>3</sup> volumetric flask, and the same steps as for the calibration solutions were followed.

**Preparation of comparison solutions.** To eliminate measurement errors in optical density, comparison solutions were prepared similarly to the test solutions, but from samples without ferrocene for the same incubation periods.

**Spectrophotometric method.** The spectrophotometric method was used to determine the amount of ferrocene released from the fumarate-containing EPU after incubating the composite materials in BM 199 at a temperature of  $(37 \pm 2)^{\circ}\text{C}$  for 5, 10, 20, and 30 days. The optical density of the solutions was measured using a SF-46 spectrophotometer at a wavelength of 513 nm in cuvettes with a 10 mm path length. The optical density value was taken as the arithmetic mean of two consecutive measurements.

### Research results and their discussion.

To create biologically active polymer composites, special attention should be paid to the concentration of the drug introduced into the polymer. When using polymeric materials as implants, the drug should have a prolonged therapeutic effect while not exerting toxic effects on the surrounding tissues.

To select the optimal concentration of ferrocene in polymer composites, we conducted studies on the effects of ferrocene on tissue culture cells, which serve as a model test system in a toxicological experiment [14].

As shown by the conducted studies, by the 5th day of observation, in the control group, a reticulated zone, a zone of migrating fibroblastic elements, and the beginning of a compact zone formation were observed (fig. 1).

For sample № 1, there was a significant increase in the growth of cellular elements. The growth zones, particularly the compact zone, were larger in area compared to the control (fig. 2).

For sample № 2, the formation of growth zones was similar to the control, but significant cell degeneration was observed (fig. 3).



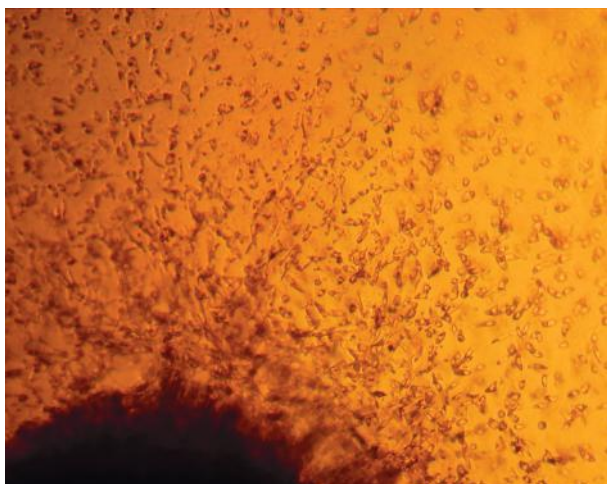


Figure 3 – Degeneration of cellular elements on the 5th day of cultivation of sample № 2. Microphotograph. Magnification: x100.

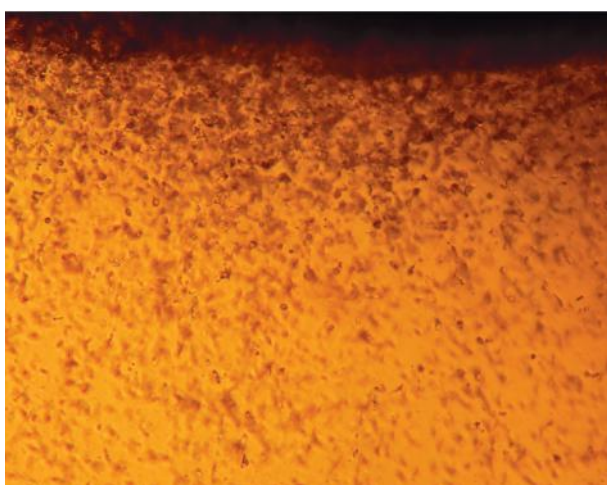


Figure 4 – Degenerative changes in growth zones of fibroblastic elements on the 5th day of cultivation of sample № 3. Microphotograph. Magnification: x100.

For sample № 3, there was a significant delay in cell growth, rounding of the cells, and pronounced degenerative changes (fig. 4).

On the 7th day of the study, there was a significant increase in the area of growth zones and tissue-like growth for the control and sample № 1. In contrast, no fibroblast growth was observed for samples № 2 and

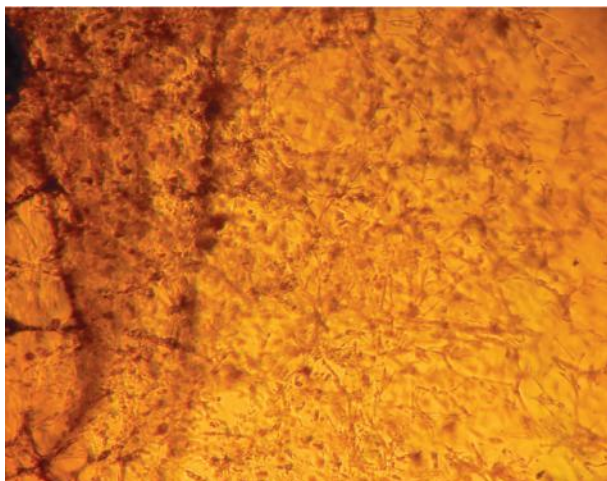


Figure 5 – Onset of degenerative changes on the 10th day of cultivation of sample № 1. Microphotograph. Magnification: x100.

№ 3, and the cellular elements were in the stage of degeneration.

By the 10th day of the study, sample № 1 showed less pronounced degenerative changes compared to the control (fig. 5). For samples № 2 and № 3, the cell population remained in the degeneration stage.

By the 14th day, complete degeneration of cellular elements occurred in all flasks. Thus, it can be concluded that sample № 1 had a stimulating effect in the early stages of cultivation compared to the control and also slowed the cell degeneration process on the 10th day of the study. Meanwhile, extracts from samples № 2 and № 3 inhibited the growth and development of the cell culture.

Considering the migration processes of substances from polymeric materials, it is possible to predict the percentage content of ferrocene in the polymer composites to impart biological activity.

One of the essential indicators in obtaining biologically active bone tissue implants is the study of mechanical properties when introducing drugs into the polymer. It is known that each implantation material, depending on the application, should possess specific physical-mechanical characteristics. Therefore, it is advisable to investigate the effect of different concentrations of ferrocene on the physical-mechanical properties of EPU composite materials.

During the physical-mechanical testing, it was found that the dependence of the breaking strength of the filled polymer is nonlinear, with pronounced peaks (table 1). For the first series of EPU composites with ferrocene (OOPF:TDI = 1:2.0), the maximum tensile strength was observed for the material with a filler content of 0.5 wt.% and amounted to 49.73 MPa. For the second series of composites based on the diisocyanate prepolymer obtained with an excess of isocyanate groups (OOPF:TDI = 1:2.5), the maximum tensile strength was observed for the sample with a ferrocene content of 0.1 wt.%, which was 28.94 MPa.

Thus, the introduction of ferrocene into EPU composite materials (OOPF:TDI = 1:2.5) results in an increase in tensile strength by 1.3-2.7 times and 0.3-1.5 times for EPU (OOPF:TDI = 1:2.0). The relative elongation of the polymers also changes depending on the component ratio of the DPP. EPU of the second series (OOPF:TDI = 1:2.5) is characterized by higher values of relative elongation compared to the first series (OOPF:TDI = 1:2.0), which can be explained by a higher content of the urethane component in the composites of the second series.

The nonlinear change in the strength of composite materials, with pronounced peaks depending on the

**Table 1 – Dependence of physical-mechanical properties of epoxy-polyurethane composite materials on ferrocene content**

| Samples    | OOPF:TDI = 1:2.0 |                | OOPF:TDI = 1:2.5 |                |
|------------|------------------|----------------|------------------|----------------|
|            | $\sigma$ , MPa   | $\epsilon$ , % | $\sigma$ , MPa   | $\epsilon$ , % |
| EPU        | 33.65            | 10             | 13.69            | 25             |
| EPU-0.1 F  | 26.93            | 17             | 36.52            | 16             |
| EPU-0.5 F  | 49.36            | 8.4            | 28.94            | 24             |
| EPU-1.0 F  | 23.94            | 13.4           | 31.47            | 15             |
| EPU-3.0 F  | 30.03            | 10.5           | 23.30            | 29             |
| ЕПУ-5.0 F  | 31.62            | 14             | 18.44            | 12             |
| EPU-10.0 F | 30.43            | 11.5           | 29.49            | 13             |

**Table 2 – Dynamics of ferrocene release from fumarate-containing EPU composites**

| Incubation period, days | Optical density of test solutions, D | Ferrocene content in samples, g | Ferrocene released |    |
|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------|----|
|                         |                                      |                                 | g                  | %  |
| 5                       | 0.083                                | 0.00140                         | 0.00060            | 30 |
| 10                      | 0.064                                | 0.00110                         | 0.00090            | 45 |
| 20                      | 0.059                                | 0.00098                         | 0.00102            | 51 |
| 30                      | 0.057                                | 0.00094                         | 0.00106            | 53 |

ferrocene content, can be explained by the small impurity effect, which is manifested in the improvement of the physical-mechanical properties of composites filled with small concentrations of filler [15].

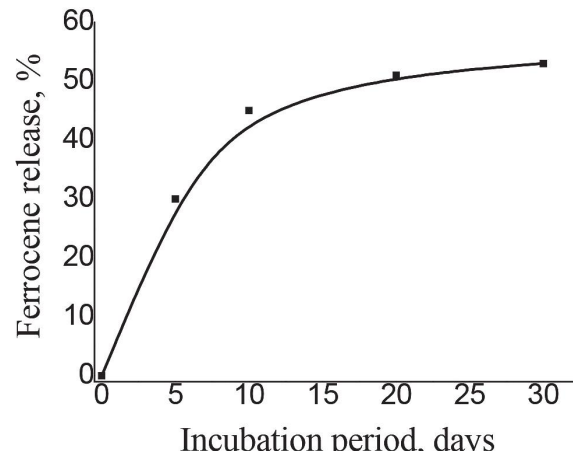
The study of the drug release from the polymer matrix is an equally important characteristic of biologically active bone tissue implants.

The release of ferrocene from polymer samples into the model medium was studied using a spectrophotometric method. The objects of the study were fumarate-containing EPU composite materials filled with 1 wt.% ferrocene after incubation in BM 199 for 5, 10, 20, and 30 days.

The obtained results for the optical density of the test solutions, ferrocene content in the samples after incubation, and the amount of ferrocene released are presented in **table 2**. The amount of ferrocene released into the model medium (**fig. 6**) was calculated as the difference between the known amount of ferrocene introduced into the polymer before incubation and its amount after incubation, found from the calibration curve.

The results indicate that after 10 days of incubation in the model medium, ferrocene is released from the polymer matrix in the amount of 45% of the introduced quantity. By the 30th day, the amount of ferrocene released reaches 53%.

According to previously conducted histological studies [16], the biologically active effect of the prolonged form of ferrocene in the polymer implant consisted of

**Figure 6 – Dynamics of ferrocene release from EPU composite material.**

activating cellular immunity against damaged tissue and cellular structures, which, in turn, accelerated the regeneration processes and the formation of a more mature connective tissue capsule around the implant.

### Conclusions.

Thus, comprehensive studies of the polymeric materials allowed for the development of a medical material that fully meets the stated objectives. The tissue culture method enabled the determination of the concentration of the biologically active substance, which, as part of the polymer carrier, does not cause toxic effects. Physical-mechanical tests established the dependence of strength characteristics on the filler content in the composites, allowing for the creation of polymer implants with specified properties. The dynamics of release confirm the delivery of ferrocene to surrounding tissues.

### Prospects for further research.

Since, according to the results of preclinical studies, epoxy polyurethane composite materials filled with ferrocene are biologically active and safe, further clinical trials are planned.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-288-298

УДК 678.664:678.686:617.5

Галатенко Н. А., Віслогузова Т. В., Рожнова Р. А., Наражайко Л. Ф.

## ПЕКТИВНИЙ КОМПОЗИЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ НА ОСНОВІ ЕПОКСИПОЛІУРЕТАНУ З ПРОЛОНГОВАНОЮ ДІЄЮ ФЕРОЦЕНУ ДЛЯ МЕДИЦИНИ

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України (м. Київ, Україна)

[rudenchyk@gmail.com](mailto:rudenchyk@gmail.com)

Розробка імплантаційних матеріалів для кісткової тканини з покращеними фізико-механічними та біологічними характеристиками залишається актуальним завданням в області створення полімерних матеріалів медичного призначення. Тому, метою нашої роботи було створення полімерних композитів на основі ЕПУ з ффероценом як наповнювачем для отримання матеріалу з покращеними фізико-механічними та біологічними характеристиками для медичного застосування. Методом культури тканин і фібробластів визначено концентрацію біологічно активної речовини, яка в складі полімерного носія не приводить до токсичного впливу. Встановлено, що 0,001% розчин ффероцену мав стимулюючу дію на ранніх стадіях культивування, порівняно з контролем, а також сповільнював процес дегенерації клітин на 10 добу дослідження. Фізико-механічні властивості фумаратвмісних ЕПУ залежать не тільки від наявності у їхньому складі ффероцену, а й від його концентрації, що дає змогу створювати полімерні матеріали із заданими характеристиками. Згідно результатів спектрофотометричних досліджень встановлено, що досліджувані композити здатні до пролонгованого вивільнення ффероцену з полімерної матриці досліджуваних композитів. Кількість вивільненого ффероцену протягом 30 діб становить 53% від загальної введеної кількості наповнювача. Таким чином, введення ффероцену до складу епоксиполіуретанової



полімерної матриці дає можливість створювати на їх основі біологічно активні імплантати, які можна використовувати не тільки для фіксації кісток, але й з лікувальною метою.

**Ключові слова:** епоксиполіуретан, фєроцен, біологічне середовище 199, імплантат.

### Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Експериментальні дослідження виконувались в рамках науково-дослідної роботи «Розробка теоретичних та експериментальних засад створення нових біологічно активних макромолекулярних систем з потенційною біологічною активністю на основі уретансечовинних полімерних носіїв для медицини», № державної реєстрації 0122U000435.

#### Вступ.

Розвиток реконструктивно-відновлюваної хірургії значно впливає на дослідження пов'язані зі створенням нових біологічно активних полімерних матеріалів з лікувальною дією для відновлення ушкоджених органів і тканин. Імобілізація біологічно активних речовин на полімерних носіях, пролонговане вивільнення яких спрямовано на зменшення негативних наслідків у місцях імплантації, забезпечує швидке видужання при орґано-відновлювальних операціях.

Для пластики кісткових уражень широко використовують матеріали на основі епоксиполіуретанів. Відомі поліуретан-епоксидні композиційні матеріали для остеосинтезу, які можуть бути використані для лікування туберкульозу кісток [1], в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії [2]. Однак розробка нових біологічно активних епоксиполіуретанових композиційних матеріалів медичного призначення з комплексом покращених властивостей на сьогодні залишається актуальною проблемою хімії високомолекулярних сполук.

Полімерні композити медичного призначення повинні мати комплекс фізико-хімічних і біологічних властивостей притаманних заміщати та лікувати конкретні патологічні ураження. Одним із найбільш поширених способів покращення функціональних характеристик полімерних матеріалів є введення до складу полімерної матриці модифікаторів (наповнювачів різної природи) [3, 4].

Фєроцен є важливим структурним ядром у біоорґанометалевій хімії завдяки його стабільності, чудовим окисно-відновним властивостям і низькій токсичності [5]. Відомо, що похідні фєроцену володіють протипухлинними, протимікробними та протималярійними [5-8] властивостями.

За даними літератури [9], фєроцен можна вводити шляхом ін'єкцій, інґаляцій або перорального прийому, не викликаючи серйозних проблем зі здоров'ям. Він піддається деградації в печінці цитохромами, а метаболіти виводяться із сечею у вигляді кон'югатів із сульфатом і глюкуроновою кислотою. Фєроценвмісні сполуки показали перспективу в різних терапевтичних областях, включаючи рак, інфекції та запалення.

Відомо, що фєроцен був найбільш використовуваним металоорґанічним компонентом, який вводили в орґанічні та біоорґанічні препарати для лікування раку та інших захворювань. Пізніше було отримано фєроцифени, які є фєроценовими аналогами тамоксифену – хіміотерапевтичного препарату для лікування гормонозалежного раку молочної залози. Також було розроблено фєрохін, аналог проти-

малярійного препарату хлорохіну при введенні фєроценільного замісника в вуглецевий ланцюг, який виявився активним як проти чутливих до хлорохіну, так і проти стійких до хлорохіну штамів *Plasmodium falciparum* [10].

У роботі [11] представлені полімерні матеріали на основі поліуретансечовин з фізично іммобілізованим фолат-кон'югованим фєроценом, які є біосумісними та проявляють біологічну активність, що полягає у стимуляції процесів регенерації при імплантації зразків в орґанізм експериментальних тварин та запропоновані як біологічно активні покриття для лікування ран та опіків.

Таким чином, наповнені фєроценом епоксиполіуретанові композиційні матеріали (ЕПУ) на основі олігооксипропіленфумарату є перспективними для отримання матеріалів медичного призначення. Епоксидна складова таких композитів зумовлює високі фізико-механічні показники матеріалу, поліуретан сприяє підвищеній біосумісності, а наявність фєроцену надає біологічної активності.

#### Мета дослідження.

Враховуючи вищевикладене, ціллю нашої роботи було створення полімерних композитів на основі епоксиполіуретану з фєроценом як наповнювачем для отримання матеріалу з покращеними фізико-механічними та біологічними характеристиками для медицини.

#### Об'єкти та методи дослідження.

Об'єкти дослідження – епоксиполіуретанові (ЕПУ) композиційні матеріали, отримані на основі діізоціанатного форполімеру (ДФП) синтезованого за різного мольного співвідношення олігооксипропіленфумарату до 2,4;2,6-толуїлендіізоціанату як 1:2,0 та 1:2,5 в середовищі N,N'-диметилацетаміду (ДМАА) [12]. В ізоціанатний форполімер поступово вводили розрахункову кількість епоксидної смоли ЕД-20 за мольного співвідношення ЕД-20 до ДФП як 6:1 та 1,4-бутандіол. Реакцію проводили за температури 50 °С. В подальшому в реакційну суміш додавали фєроцен у розчині ДМАА (70 %-й). Вміст наповнювача складав 0,1; 0,5; 1,0; 3,0; 5,0; 10,0 мас. %. При формуванні зразків ЕПУ реакційну масу отверджували Л-20 за масового співвідношення ЕПУ:Л-20 як 2:1. Отриману суміш виливали на тефлонові підкладки та сушили за температури (80 ± 5)°С до постійної ваги. Композити отримували у вигляді плівок.

Фізико-механічні показники визначали на модернізованій машині 2166 Р-5 зі швидкістю розширення захватів 50 ± 10 мм/с і швидкістю фіксації результатів 0,01 с відповідно до [13].

Метод культури тканин використовували також для дослідження біологічної активності малих концентрацій фєроцену. Як джерело клітин використовували підшкірну клітковину білих лабораторних щурів, що в умовах культивування викликає ріст фібробластичних і фібробластоподібних елементів. Як контроль була культивована підшкірно-жирова тканина білих щурів. Як модельне середовище використовували біологічне середовище 199 (БС 199) для культур тканини [14].

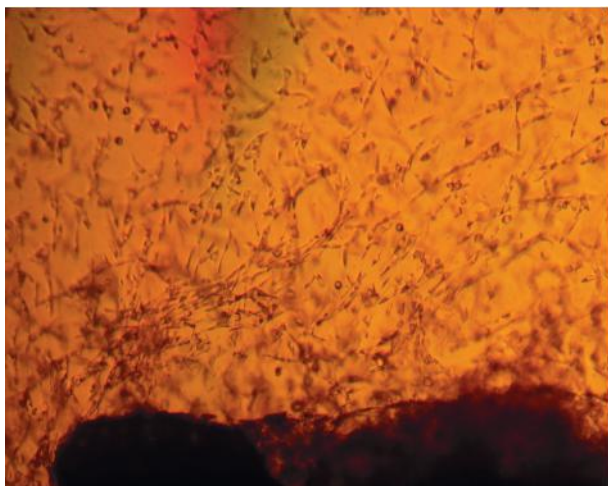


Рисунок 1 – Формування компактної, сіткоподібної зон та зони мігруючих фібробластичних елементів на 5 добу культивування. Мікрофото. Збільшення:  $\times 100$ .

Культури були досліджені методом експлантації в згустку плазми у флаконах Карреля. Були досліджені наступні розчини фεροцену:

№ 1 – співвідношення ваги фεροцену до об'єму БС 199, 0,1 мг : 10 мл (0,001% розчин)

№ 2 – співвідношення ваги фεροцену до об'єму БС 199, 5 мг: 10 мл (0,05% розчин)

№ 3 – співвідношення ваги фεροцену до об'єму БС 199, 10 мг : 10 мл (0,1% розчин).

З метою стандартизації характеру росту культур їхні зони класифікували на компактну, сіткоподібну зони і зону мігруючих клітин, критерієм для виділення яких був характер розташування зростаючих фібробластичних елементів. Внесення розчинів фεροцену проводили на 3 добу культивування, коли починалася міграція фібробластичних елементів у флаконах. Дослідження росту і розвитку клітинних елементів підшкірної клітковини білих щурів проводили на 5, 7, 10 та 14 добу культивування.

**Фотокалометричний метод.** Фероцен визначали фотокалометричним методом, суть якого полягає в екстрагуванні фεροцену з ЕПУ композиційного матеріалу, його мінералізацією сумішшю сірчаної кислоти та пероксиду водню з подальшим визначенням у вигляді комплексу з сульфосаліциловою кислотою.

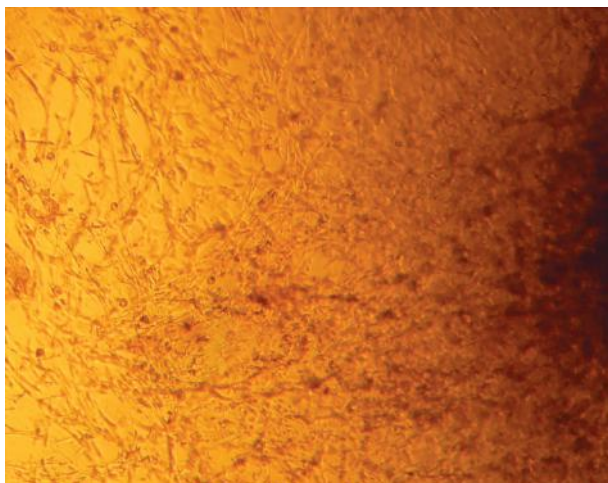


Рисунок 2 – Тканиноподібний ріст фібробластичних елементів на 5 добу культивування зразка № 1. Мікрофото. Збільшення:  $\times 100$ .

Побудова калібрувального графіка. Для побудови калібрувального графіку залежності оптичної густини від концентрації фεροцену (пряма лінія, яка проходить через початок координат), була приготовлена серія розчинів у хлороформі з різним вмістом фεροцену: 0,0005; 0,0010; 0,0020 та 0,0040 г. У кожну конічну колбу додавали 10 см<sup>3</sup> екстрагенту (попередньо приготовлений розчин, який в 1 дм<sup>3</sup> містить 3 молі концентрованої сірчаної кислоти і 1 моль 30%-вого пероксиду водню), випарювали до повного видалення хлороформу. При цьому залізо переходило у водну фазу, яку переносили в мірну колбу ємністю 50 см<sup>3</sup>. Додавали 10 см<sup>3</sup> 10%-вого водного розчину сульфосаліцилової кислоти і, не допускаючи перегріву, порціями додавали 3 см<sup>3</sup> 25%-вого розчину аміаку. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури і об'єм розчину доводили до мітки дистильованою водою. Як розчин порівняння використовували дистильовану воду.

Приготування досліджуваних розчинів. Екстракт із подрібнених композиційних матеріалів, отриманий в апараті Сокслета, переносили в конічну колбу та додавали 10 см<sup>3</sup> екстрагенту і упарювали до повного видалення хлороформу. Водну фазу переносили в мірну колбу ємністю 50 см<sup>3</sup> та виконували ті самі дії, що й для калібрувальних розчинів.

Приготування розчинів порівняння. Для виключення похибки при вимірюванні оптичної густини досліджуваних розчинів як розчин порівняння використовували приготовані таким же способом досліджувані розчини із зразків, які не містили фероцен для таких же термінів інкубації.

**Спектрофотометричний метод.** Спектрофотометричним методом проводили визначення кількості фεροцену, яка вивільняється з фумаратвмісних ЕПУ, після інкубації композиційних матеріалів у БС 199 за температури  $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$  протягом 5, 10, 20 і 30 діб. Оптичну густину розчинів визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 513 нм у кюветах з товщиною шару 10 мм. Величину оптичної густини приймали за середнє арифметичне двох послідовних вимірів.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Для створення біологічно активних полімерних композитів особливу увагу слід приділяти концентрації лікарської речовини, що вводиться в полімер. При використанні полімерних матеріалів як імплантатів лікарська речовина повинна проявляти пролонгований лікувальний ефект і в той же час не чинити токсичного впливу на оточуючі тканини.

Для підбору оптимальної концентрації фεροцену в полімерних композитах нами були проведені дослідження впливу фεροцену на клітини тканинної культури, яка є модельною тест-системою у токсикологічному експерименті [14].

Як показали проведені дослідження на 5 добу спостереження в контролі відбувалося формування сіткоподібної зони, зони мігруючих фібробластичних елементів і початок формування компактної зони (рис. 1).

Для зразка № 1 було характерним значне збільшення росту клітинних елементів. Зони росту, особливо компактна, порівняно з контролем, були більші за площею (рис. 2).



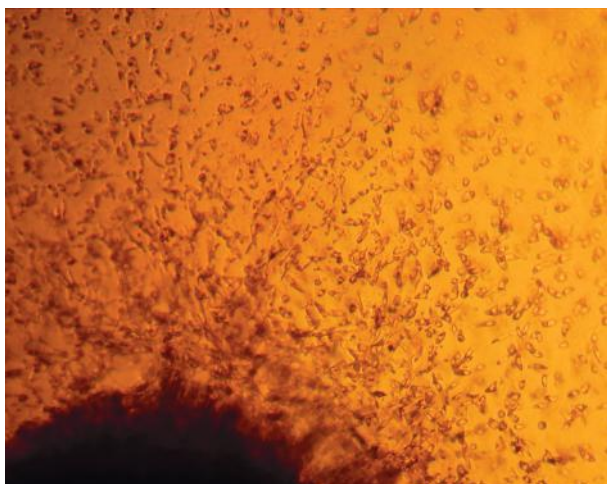


Рисунок 3 – Дегенерація клітинних елементів на 5 добу культивування зразка № 2. Мікрофото. Збільшення: x100.

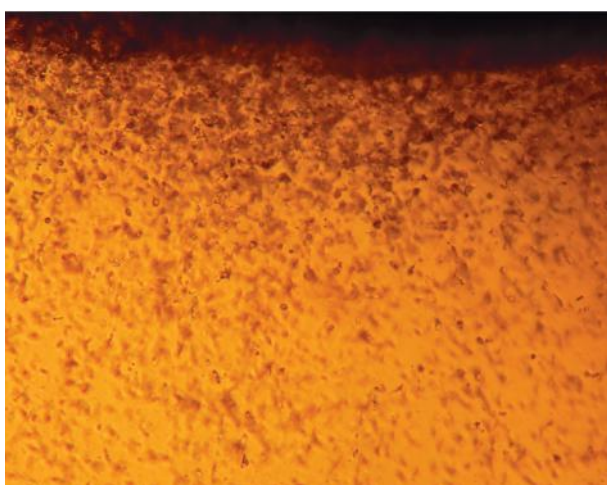


Рисунок 4 – Дегенеративні зміни зон росту фібробластичних елементів на 5 добу культивування зразка № 3. Мікрофото. Збільшення: x100.

Для зразка № 2 спостерігалось формування зон росту, як і в контролі, але відбувалася значна дегенерація клітинних елементів (рис. 3).

Для зразка № 3 відзначалась значна затримка росту клітин, спостерігалось їх заокруглення, з'являлися виражені дегенеративні зміни в клітинах (рис. 4).

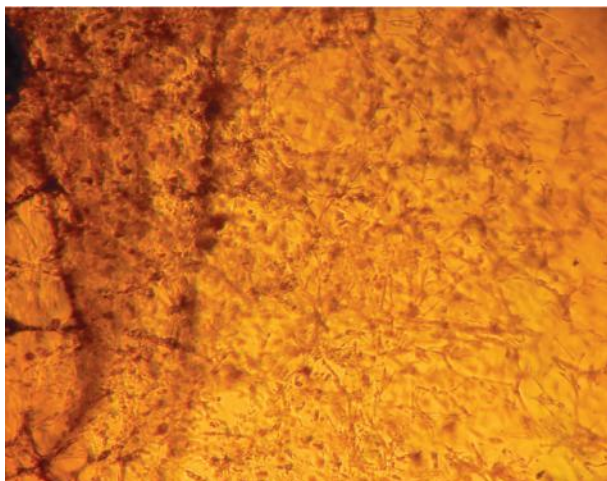


Рисунок 5 – Початок дегенеративних змін на 10 добу культивування зразка № 1. Мікрофото. Збільшення: x100.

На 7 добу дослідження для контролю та зразка № 1 відбувалося значне збільшення площ зон росту, спостерігався тканиноподібний ріст. Тоді, як для зразків № 2 і № 3 росту фібробластів не спостерігалось, клітинні елементи знаходилися на стадії дегенерації.

На 10 добу дослідження для зразка № 1, були характерними менш виражені дегенеративні зміни, порівняно з контролем (рис. 5). Для зразків № 2 і № 3 клітинна популяція перебувала в стадії дегенерації.

На 14 добу відбувалася повна дегенерація клітинних елементів у всіх флаконах. Таким чином, можна зробити висновок, що зразок № 1 мав стимулюючу дію на ранніх стадіях культивування, порівняно з контролем, а також сповільнював процес дегенерації клітин на 10 добу дослідження. При цьому екстракти зі зразків № 2 і № 3 інгібували ріст і розвиток клітинної культури.

Враховуючи процеси міграції речовин із полімерних матеріалів можна спрогнозувати відсотковий вміст фероцену в полімерних композитах для надання їм біологічної активності.

Одним із істотних показників при отриманні біологічно активних імплантатів кісткової тканини є вивчення механічних показників при введенні лікарських препаратів в полімер. Відомо, що кожен імплантативний матеріал, залежно від галузі застосування, повинен мати певні фізико-механічні характеристики, тому доцільним є дослідження впливу різних концентрацій фероцену на фізико-механічні властивості ЕПУ композиційних матеріалів.

При проведенні фізико-механічних випробувань було встановлено, що залежність руйнуючої міцності наповненого полімеру носить нелінійний характер з вираженими максимумами (табл. 1). Для ЕПУ композиційних матеріалів із фероценом першої серії (ООПФ:ТДІ = 1:2,0) максимальне значення міцності при розриві спостерігається для матеріалу із вмістом наповнювача 0,5 мас.% і складає 49,73 МПа. Для композиційних матеріалів другої серії на основі діізоціанатного форполімеру отриманого з надлишком ізоціанатних груп (ООПФ:ТДІ = 1:2,5) спостерігається максимум розривної міцності для зразка із вмістом фероцену 0,1 мас.%, який складає 28,94 МПа.

Таким чином, введення фероцену до складу ЕПУ композиційних матеріалів (ООПФ:ТДІ = 1:2,5) приводить до підвищення міцності при розриві у 1,3-2,7 рази та у 0,3-1,5 разів для ЕПУ (ООПФ:ТДІ = 1:2,0). Відносно подовження полімерів теж зазнає змін відносно співвідношення компонентів ДФП. ЕПУ другої серії (ООПФ:ТДІ = 1:2,5) характеризуються більш високими значеннями відносного подовження, порівняно з ЕПУ першої серії (ООПФ:ТДІ = 1:2,0), що можна

Таблиця 1 – Залежність фізико-механічних властивостей епоксиполіуретанових композиційних матеріалів від вмісту фероцену

| Зразки    | ООПФ:ТДІ=1:2,0 |      | ООПФ:ТДІ=1:2,5 |      |
|-----------|----------------|------|----------------|------|
|           | σ, МПа         | ε, % | σ, МПа         | ε, % |
| ЕПУ       | 33.65          | 10   | 13.69          | 25   |
| ЕПУ-0,1Ф  | 26.93          | 17   | 36.52          | 16   |
| ЕПУ-0,5Ф  | 49.36          | 8.4  | 28.94          | 24   |
| ЕПУ-1,0Ф  | 23.94          | 13.4 | 31.47          | 15   |
| ЕПУ-3,0Ф  | 30.03          | 10.5 | 23.30          | 29   |
| ЕПУ-5,0Ф  | 31.62          | 14   | 18.44          | 12   |
| ЕПУ-10,0Ф | 30.43          | 11.5 | 29.49          | 13   |



Таблиця 2 – Динаміка вивільнення фероцену з фумаратвмісних ЕПУ композитів

| Термін інкубації, доба | Оптична густина досліджуваних розчинів, D | Концентрація фероцену у зразках, г | Кількість фероцену, що вивільнився |    |
|------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----|
|                        |                                           |                                    | г                                  | %  |
| 5                      | 0.083                                     | 0.00140                            | 0.00060                            | 30 |
| 10                     | 0.064                                     | 0.00110                            | 0.00090                            | 45 |
| 20                     | 0.059                                     | 0.00098                            | 0.00102                            | 51 |
| 30                     | 0.057                                     | 0.00094                            | 0.00106                            | 53 |

пояснити більшим вмістом уретанової складової у композитах другої серії.

Нелінійна з вираженими максимумами зміна міцності композиційних матеріалів залежно від вмісту фероцену можна пояснити ефектом малих домішок, що проявляється у покращенні фізико-механічних властивостей композитів, наповнених малими концентраціями наповнювача [15].

Не менш важливою характеристикою біологічно активних імплантатів кісткової тканини є вивчення динаміки вивільнення лікарської речовини з полімерної матриці.

Вивільнення фероцену з полімерних зразків у модельне середовище вивчали спектрофотометричним методом. Об'єктами досліджень були полімерні зразки фумаратвмісних ЕПУ композиційних матеріалів, наповнених 1% мас. фероцену після їх інкубації у БС 199 протягом 5, 10, 20 та 30 діб.

Отримані результати оптичної густини досліджуваних розчинів, вміст фероцену у зразках після інкубації та кількість вивільненого фероцену представлені у таблиці 2. Кількість фероцену, який вивільнився у модельне середовище (рис. 6), розраховували за різницею між відомою кількістю фероцену, введеною в полімер до інкубації, та його кількістю після інкубації, знайденою за калібрувальним графіком.

Отримані результати свідчать про те, що за 10 діб інкубації зразків у модельному середовищі фероцен вивільняється з полімерної матриці в кількості 45% від введеної кількості. На 30 добу кількість фероцену, що вивільнився, становить 53%.

Згідно з раніше проведеними гістологічними дослідженнями [16] біологічно активна дія пролонгованої форми фероцену у складі полімерного імплан-

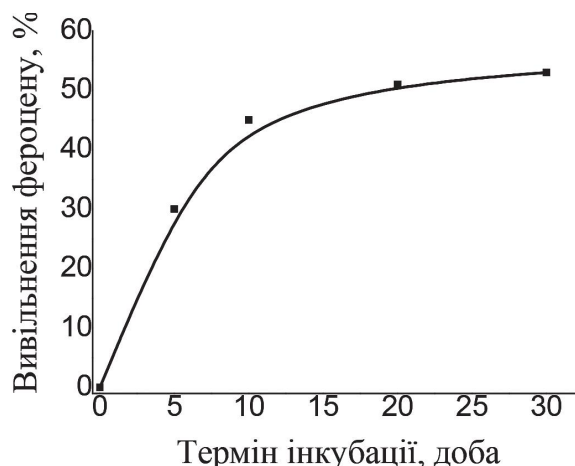


Рисунок 6 – Динаміка вивільнення фероцену з ЕПУ композиційного матеріалу.

тату полягала в активації клітинного імунітету щодо пошкоджених тканинних і клітинних структур, що в свою чергу призводило до прискорення процесів регенерації та формування навколо імплантату більш зрілої сполучнотканинної капсули.

#### Висновки.

Таким чином, комплексні дослідження полімерних матеріалів дали можливість отримати такий матеріал медичного призначення, який повною мірою відповідає поставленій задачі. Метод культури тканин дозволив визначити концентрацію біологічно активної речовини, яка в складі полімерного носія не приводить до токсичного впливу. Фізико-механічні дозволили встановити залежність міцностних характеристик від проценту вмісту наповнювача в композитах, що дає можливість створення полімерних імплантатів із заданими властивостями. Динаміка вивільнення підтверджує факт надходження фероцену в оточуючі тканини.

#### Перспективи подальших досліджень.

Оскільки за результатами доклінічних досліджень епоксиполіуретанові композиційні матеріали наповнені фероценом є біологічно активними та безпечними, в подальшому планується проведення клінічних випробувань.

## References / Література

- Gorbunova NO, Nechaeva LYu, Kulesh DV, Roznova RA, Galatenko NA. Biosumisllyniy polimerniy kompozitsiyniy material dlia osteosintezu z prolonoivaniyu dieliu protytuberkuloznogo preparatu. Polymer Journal. 2011;33(2):181-185. [in Ukrainian].
- Galatenko NA, Gorbunova NO, Astapenko OS, Rozhnov AS. Perspektyvy vykorystannia epoksyipoliuretanovykh kompozitsiynykh materialiv u stomatolohii. Polymer Journal. 2015;37(1):3-10. [in Ukrainian].
- Svoderskiy VP, Konstantinova TE, Glazunova VA, Kirichenko LM, Vodjanyi VI, Zaharchuk JO. Doslidzhennia mekhanichnykh i antyfraktsiynykh vlastyvostei fluoroplastovykh karboplastykyv, modyfikovanykh nanoporoshkami dioksydu tsyrkoniiu. Problems of Tribology. 2014;2:103-110. [in Ukrainian].
- Buketov AV, Brailo MV. Influence of fine mineral additives on the properties of polymer composites. Issues of Chemistry and Chemical Technology. 2014;1:39-43.
- Sharma B, Kumar V. Has Ferrocene Really Delivered Its Role in Accentuating the Bioactivity of Organic Scaffolds? Journal of Medicinal Chemistry. 2021;64(23):16865-16921. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.1c00390](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00390).
- Peter S, Aderibigbe BA. Ferrocene-Based Compounds with Antimalarial/Anticancer Activity. Molecules. 2019;24(19):3604. DOI: [10.3390/molecules24193604](https://doi.org/10.3390/molecules24193604).
- Patra M, Gasser G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. Nature Reviews Chemistry. 2017;1(9):0066. DOI: [10.1038/s41570-017-0066](https://doi.org/10.1038/s41570-017-0066).
- Larik FA, Saeed A, Fattah TA, Muqadar U, Channar PA. Recent advances in the synthesis, biological activities and various applications of ferrocene derivatives. Applied Organometallic Chemistry. 2016;31(8):e3664. DOI: [10.1002/aoc.3664](https://doi.org/10.1002/aoc.3664).
- Sharma S. A Short Review of Past, Present, and Future of Metallocene and Its Derivatives as an Effective Therapeutic Agent. Journal of Applied Organometallic Chemistry. 2023;3(2):142-155. DOI: [10.22034/jaoc.2023.398871.1083](https://doi.org/10.22034/jaoc.2023.398871.1083).
- Ornelas C, Astruc D. Ferrocene-Based Drugs, Delivery Nanomaterials, and Fenton Mechanism: State of the Art, Recent Developments, and Prospects. Pharmaceuticals. 2023;15(8):2044. DOI: [10.3390/pharmaceutics15082044](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082044).
- Makeieva LV, Gladyr II, Roznova RA, Kulyesh DV, Zakashun TU, Gryzenko VP. Vychennia biolohichnoi aktyvnosti ta biosumisllynosti poliuretansechovyn z fizychno immobilizovanykh folat-koniuhovanykh ferotsenom. Polymer Journal. 2014;36(4):434-439. [in Ukrainian].

12. Rudenchuk TV, Roznova RA, Bondarenko PO, Demchenko IB, Kiselova TO. The Synthesis and study of new fumarate-containing polyurethanes. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2012;5:146-151.
13. ASTM International. ASTM D897-08(2016) Standard Test Method for Tensile Properties of Adhesive Bonds. West Conshohocken: ASTM International; 2016. 3 p.
14. Lebediev YeV, Konstantinov YuB, Galatenko NA, Yatsenko VP, Rozhnova RA, Maksymenko VB. Toksykolohe-hihienichni ta Doklinichni Doslidzhennia Polimernykh Materialiv i Vyrobiv na yikh Osnovi Medychnoho Pryznachennia. Kyiv: Naukova dumka; 2009. 98 s. [in Ukrainian].
15. Rozhnova RA, Galatenko NA, Lukashevich SA, Shyrokov OD, Levenets YeG. Nanokompozytsiini epoksyypoliuretanovi materialy, shcho napovneni fulerytom. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2015;11:91-97. [in Ukrainian].
16. Rudenchuk TV, Roznova RA, Kulesh DV, Demchenko IB, Galatenko NA, Kebuladze IM. Research of biocompatibility of new epoxy-polyurethane compositions of medical use. Plastic and reconstructive surgery. 2012;19(2):53-59.

## ПЕРСПЕКТИВНИЙ КОМПОЗИЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ НА ОСНОВІ ЕПОКСИПОЛІУРЕТАНУ З ПРОЛОНГОВАНОЮ ДІЄЮ ФЕРОЦЕНУ ДЛЯ МЕДИЦИНИ

Галатенко Н. А., Віслогузова Т. В., Рожнова Р. А., Наражайко Л. Ф.

**Резюме.** Розробка імплантатних матеріалів для кісткової тканини з покращеними фізико-механічними та біологічними характеристиками залишається актуальним завданням в області створення полімерних матеріалів медичного призначення. Перспективними медичними полімерами є наповнені фероценом епоксиполіуретанові композиційні матеріали (ЕПУ). Адже епоксидна складова зумовлює високі фізико-механічні показники, поліуретан сприяє підвищеній біосумісності, а наявність фероцену надає біологічній активності матеріалу. Тому, метою нашої роботи було створення полімерних композитів на основі ЕПУ з фероценом як наповнювачем для отримання матеріалу з покращеними фізико-механічними та біологічними характеристиками для медичного застосування. Об'єктами дослідження були фероценвмісні ЕПУ композиційні матеріали синтезовані за різного мольного співвідношення естерної до ізоціанатної складової. Вміст фероцену складав від 0,1 до 10,0 мас. %. Методом культури тканин і фібробластів визначено концентрацію біологічно активної речовини, яка в складі полімерного носія не приводить до токсичного впливу. Встановлено, що 0,001% розчин фероцену мав стимулюючу дію на ранніх стадіях культивування, порівняно з контролем, а також сповільнював процес дегенерації клітин на 10 добу дослідження. Фізико-механічні властивості фумаратвмісних ЕПУ залежать не тільки від наявності у їхньому складі фероцену, а й від його концентрації, що дає змогу створювати полімерні матеріали із заданими характеристиками. Згідно результатів спектрофотометричних досліджень встановлено, що досліджувані композити здатні до пролонгованого вивільнення фероцену з полімерної матриці досліджуваних композитів. Кількість вивільненого фероцену протягом 30 діб становить 53% від загальної введеної кількості наповнювача. Таким чином, введення фероцену до складу епоксиполіуретанової полімерної матриці дає можливість створювати на їх основі біологічно активні імплантати, які можна використовувати не тільки для фіксації кісток, але й з лікувальною метою.

**Ключові слова:** епоксиполіуретан, фероцен, біологічне середовище 199, імплантат.

## PERSPECTIVE COMPOSITE MATERIAL BASED ON EPOXYPOLYURETHANE WITH A PROLONGED ACTION OF FERROCENE FOR MEDICINE

Galatenko N. A., Vislohuza T. V., Rozhnova R. A., Narazhayko L. F.

**Abstract.** The development of implant materials for bone tissue with improved physical-mechanical, and biological characteristics remain a relevant task in the field of creating polymeric materials for medical use. Promising medical polymers are ferrocene-filled epoxypolyurethane composite materials (EPU). After all, the epoxy component ensures high physical-mechanical properties, polyurethane contributes to increased biocompatibility, and ferrocene provides biological activity. Therefore, the goal of our work was to create a polymer composites based on EPU with ferrocene as a filler to obtain a material with improved physical-mechanical, and biological characteristics for medical use. The objects of the study were ferrocene-containing EPU composite materials synthesized with different molar ratio of ester to isocyanate component. The ferrocene content ranged from 0.1 to 10.0 wt. %. Using tissue culture and fibroblasts, the concentration of the biologically active substance was determined, which, as part of the polymer carrier, does not lead to toxic effects. It was found that a 0.001% ferrocene solution had a stimulating effect in the early stages of cultivation, compared to the control, and also slowed down the cell degeneration process on the 10th day of the study. The physical-mechanical properties of fumarate-containing epoxy-polyurethanes depend not only on the presence of ferrocene in their composition but also on its concentration, allowing the creation of polymer materials with specified characteristics. According to the results of spectrophotometric studies, it was established that the studied composites are capable of prolonged release of ferrocene from the polymer matrix of the tested composites. The amount of ferrocene released over 30 days constitutes 53% of the total introduced filler amount. Thus, the introduction of ferrocene into the epoxy-polyurethane polymer matrix enables the creation of biologically active implants based on them, which can be used not only for bone fixation but also for therapeutic purposes.

**Key words:** epoxy-polyurethane, ferrocene, Biological medium 199, implant.

## ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Galatenko N. A.: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5750><sup>AF</sup>  
 Vislohuza T. V.: <https://orcid.org/0000-0002-4071-4329><sup>BD</sup>  
 Rozhnova R. A.: <https://orcid.org/0000-0003-3284-3435><sup>AE</sup>  
 Narazhayko L. F.: <https://orcid.org/0000-0001-7031-9998><sup>B</sup>



**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**

The authors declare no conflict of interest. / Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Corresponding author / Адреса для кореспонденції**

Vislohuza Tetiana Volodymyrivna / Віслогузова Тетяна Володимирівна  
Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine / Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України  
Ukraine, 02160, Kyiv, 48 Kharkivske shose / Адреса: Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе 48  
Tel.: +380961683675 / Тел.: +380961683675  
E-mail: [rudenchyk@gmail.com](mailto:rudenchyk@gmail.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 06.07.2024 / Стаття надійшла 06.07.2024 року  
Accepted 15.11.2024 / Стаття прийнята до друку 15.11.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-298-315

UDC 678.664, 57.084.1, 57.085.1

Galatenko N. A., Kuliesh D. V., Prymushko S. O., Nechaeva L. Yu., Hrytsenko V. P.

**STUDY OF POLYMER MATERIALS WITH DACARBAZINE BASED ON MULTIBLOCK POLYURETHANEUREAS**

Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

[d\\_kuliesh@ukr.net](mailto:d_kuliesh@ukr.net)

*Polyurethanes are one of the most sought-after materials in the medical field due to their biocompatibility and the ability to create various structures with specific properties. The aim of the work was to study the dynamics of the release of dacarbazine from multiblock polyurethaneureas into the model environment, as well as to study the effect of the prolonged form of immobilized dacarbazine depending on the composition of the polymer on the surrounding tissues of experimental animals during their implantation. According to the obtained results, the polymer containing 3,6-dioxooctane-1,8-diamine (DA2) was characterized by the most complete release of dacarbazine (70.09% of the total amount of the immobilized medicinal substance). During the implantation of composite materials based on multiblock polyurethaneureas with dacarbazine of different composition in the body of experimental animals, the development of cellular reactions typical for aseptic inflammation, without signs of acute inflammatory and other reactive processes, was observed. According to the conducted histological studies, it was shown that the test samples are biocompatible with the tissues of experimental animals, and the polyurethaneureas, which contained the diamine with the shortest chain length of 2-(2-aminoethoxy)ethan-1-amine (DA1) in the structure, had a higher degree of biocompatibility and can be recommended for further research.*

**Key words:** polyurethaneureas, dacarbazine, release dynamics, implantation, biocompatibility.

**Connection of the publication with planned research works.**

This study was conducted as part of the research project No. 2.1.1.2-1 "Development of theoretical and experimental foundations for creating new biologically active macromolecular systems with potential biological activity based on urethane urea polymer carriers for medical applications", state registration number 0122U000435.

**Introduction.**

Polyurethanes are among the most demanded materials in the medical field due to their biocompatibility and the ability to create a variety of structures with specific properties. This versatility makes polyurethanes highly promising in areas such as controlled drug release and the development of biodegradable matrices. Polyurethanes are widely used as biodegradable drug carriers, ensuring gradual and prolonged release of active substances [1, 2]. They are also applied as drug delivery systems in medical adhesives and as implants for reconstructing defects in maxillofacial surgery, effectively restoring bone defects [3].

Current scientific research increasingly focuses on the development of polymer systems with prolonged anticancer drug action, which is crucial in oncology [4, 5]. Researchers pay significant attention to methods of drug immobilization on polymer matrices, studying their biological activity, prolonged release capability, and effects on the structural and physicochemical characteristics of the matrices. This enables the creation of systems that ensure gradual and targeted drug delivery to affected tissues, minimizing adverse side effects.

Studies on the release dynamics of covalently bound anticancer agents, such as doxorubicin and DB-67 (7-tert-butyldimethylsilyl-10-hydroxycamptothecin), from lysine- and glycerol-based polyurethane foams, have shown that release rate depends on temperature and the chemical nature of the immobilized drugs. The potential for differential release of drugs from biodegradable single-phase polyurethane foams offers prospects for personalized treatment [6].

In the work [7], the ability to rapidly and prolongedly release doxorubicin from biocompatible polyurethanes based on hexamethylene diisocyanate and 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (DPMDI) was demonstrated.