

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ШВИДКОСТІ ВИВІЛЬНЕННЯ АНТИБІОТИКІВ З МІКРОВОЛОКНИСТОГО ПОЛІМЕРНОГО ТА КОЛАГЕНОВОГО МАТРИКСІВ З УРАХУВАННЯМ ЇХНІХ УМОВ ЗБЕРІГАННЯ

Івано-Франківський національний медичний університет (м. Івано-Франківськ)

zlatoslava2@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Комплексна оцінка та оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування стоматологічних захворювань у населення різних вікових груп», № державної реєстрації 0114U001788.

Вступ. Хірургічні стоматологічні втручання при різних захворюваннях таких як кисти щелеп, хронічні остеомієліти та парадонтити часто передбачають застосування для додаткової зовнішньої структурної підтримки для відновлення кісткової тканини. Її роль виконує гранульований каркас на основі трикальційфосфату та гідроксиапатиту, проте все ж залишається істотною проблемою неможливість відновлення повноцінної по структурі кістки. Крім того, при відновленні кісткових парадонтальних кишень гранули остеопластичного матеріалу є деколи неспіврозмірними із розмірами дрібних кишень і нестабільними в рані. МікрОВОЛОКНИСТІ імплантати з інертних матеріалів можуть усунути ці фізичні і механічні недоліки гранульованого матеріалу. На сьогоднішній час, у медицині прослідковується новий напрямок, який включає поєднання волокнистих матеріалів з лікувальними засобами, як система доставки ліків та живими клітинами. В зв'язку з цим, у реконструктивній хірургії сформувався новий напрямок – тканинна інженерія, метою якої є відновлення біологічних функцій, тобто регенерація тканини, а не тільки заміщення її синтетичним матеріалом. Такий підхід дозволяє цілеспрямовано управляти структурно-функціональним станом клітин, які беруть участь у регенеративних процесах [1].

Одним із принципів створення тканинноінженерного імплантату є розробка функціонального носія для клітин (матриці) на основі біосумісних біодеградуємих матеріалів. Матриксний матеріал виконує складну формоутворюючу, замісну, трофічну, а також індукторну роль у реалізації репаративних процесів. Імплантати з біодеградуємих матеріалів заповнюють дефект органу або пошкодженої тканини в живому організмі та надають при цьому лікувальний ефект. Але в визначені терміни вони повинні зазнати біодеградації з одночасною заміною новими тканинними структурами. В якості перспективних інструментів керованої реконструктивної репарації тканин розглядаються природні полімери (гіалуронова кислота, колаген, желатин, фібриноген, хітозан, пектини, агароза, альгірати, целюлоза, крохмаль, декстран, матригель) та синтетичні матеріали (полікапролактон, полілактид) [2].

При створенні тканинноінженерного імпланту важливе значення має надання матриксному матеріалу складної тривимірної волокнистої каркасної структури (нетканний скаффолд) із високим відношення площі поверхні до загального об'єму, яка імітує

міжклітинний тканинний матрикс. Унікальним методом формування пор нетканого матриксу є електроспінінг. Завдяки використанню електростатичних сил він дозволяє отримувати з полімерних розчинів або розплавів тонкі волокна діаметром від нано- до мікрметрів як з хаотичним, так і з орієнтованим розташуванням волокон. Тривимірний каркас імпланту за рахунок своєї архітектоники та присутності активних функціональних груп (що визначається видом полімерного матеріалу) сприяє адгезії і міграції клітин у ділянку тканинного дефекту, забезпечує складні каскади міжклітинних сигнальних взаємодій, які лежать у основі ангиогенезу, трофіки і репарації [3].

У реконструктивній хірургії некротизуючих інфекційних процесів м'яких тканин тканинні імплантати використовуються одночасно в якості локальних систем доставки протимікробних препаратів (антибіотиків, сульфадіазину срібла, наноксидів металів) у зону пошкодження [4-6]. У практиці хірургічної стоматології подібні мікрОВОЛОКНИСТІ матеріали виготовлені методом електроспінінгу ще не знайшли широкого застосування. Сам електроспінінг як метод є дороговартісним та енергоємним. Крім того, в процесі синтезу мікро та нанОВОЛОКОН таким методом використовуються токсичні для живих клітин розчинники для полімерів. На даний час залишається актуальним більш дешевий та безпечний метод синтезу волокнистих матриксів та застосування імпрегнованих антибіотиками таких матриксних імплантів у хірургічній стоматології.

Тому **метою дослідження** стало вивчити антибіотик-сорбуючу здатність створених нами тривимірних нетканних матриксів для реконструкції дефектів кісткової тканини, виготовлених з полікапролактону; можливість вивільнення імпрегнованого антибіотика з матриксного матеріалу.

Об'єкт і методи дослідження. В роботі використано зразки тривимірних мікрОВОЛОКНИСТИХ нетканних матриксів для реконструкції дефектів кісткової тканини, виготовлених за розробленою нами методикою із полікапролактону. При цьому діаметр мікрОВОЛОКОН у розробленому нами волокнистому скаффолді сягав від 1 до 10 мкм. В якості контролю використовували фрагменти колагену. Виготовлений нами мікрОВОЛОКНИСТИЙ каркас та колагенові подушечки розділяли на фрагменти і стерилізували у-випромінюванням. Імпрегнацію зразків матриксів здійснювали в асептичних умовах шляхом нанесення на них мікропіпеткою розчинів антибіотиків (цефазоліну в кінцевій дозі 30 мкг і лінкоміцину – 10 мкг) із наступним висушуванням у сухожировій шафі при температурі не більше 300С. Дозу антибіотиків для імпрегнації у зразки матриксних матеріалів встановлювали із врахуванням чутливості до даних препаратів сенсорної мікробної культури. В дослідженні ви-

користано Цефазолін (Борщагівський ХФЗ, Україна) і Лінкоміцину гідрохлорид (Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна).

Усі зразки були розділені на 3 серії, які зберігали впродовж 3 тижнів у різних умовах: при кімнатній температурі, при кімнатній температурі в темноті та в темноті у холодильнику при температурі +4°C. Додаткову серію зразків із внесеними в них антибіотиками висушуванню не піддавали і досліджували в 1-й день у вологому вигляді. На 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 14-й, 18-й і 21-й день експерименту із кожної серії відбирали зразки для мікробіологічних досліджень.

Вміст антибіотиків у зразках матриксних матеріалів та їх вивільнення в оточуюче середовище за допомогою біологічного тесту [7]. В якості біосенсора використано культуру чутливого до вказаних антибіотиків клінічного штаму *S. aureus*, ідентифікованого на основі морфологічних та комплексу морфологічних і культуральних властивостей згідно з рекомендаціями 9-го видання «Визначника бактерій Берджі» [8] та біохімічних мікротестів «STAPHY test 16» (Lachema, Чехія).

Відібрані в відповідні терміни зразки поміщали на поверхню поживного агару, попередньо засіяно тест-культурою *S. aureus* (стандартизованою за оптичним стандартом мутності 5×10^5 КУО/мл). Після культивування в термостаті при температурі 37°C впродовж 18 год, визначали діаметри зон затримки росту тест-культур. Одержували цифрові зображення посівів на чашках, обробку яких здійснювали за допомогою комп'ютерної програми UTHSCSA ImageTool 2.0 (The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996).

З метою кількісної оцінки вивільнення антибіотика, імпрегнованого в матриксний матеріал, використано метод серійних розведень в бульйоні. Дослідження виконували при наступних термінах зберігання зразків – 1, 5, 7, 14 і 21 день. Зразок матриксу з імпрегнованим антибіотиком поміщали у пробірку з 2,0 мл поживного бульйону. Елюцію антибіотика здійснювали на шейкері MR-1 (SIA BIOSAN, Латвія) при частоті перемішування 20 р/хв впродовж 10 хв при кімнатній температурі. Далі готували двократні серійні розведення елюенту у стерильному поживному бульйоні. В усі пробірки вносили по 10 мкл тест-культури *S. aureus*, стандартизовані за оптичним стандартом мутності 5×10^7 КУО/мл. Після інкубації в термостаті при температурі 37°C впродовж 18 год візуально оцінювали появу ознак росту мікроорганізмів і визначали експериментальне значення МПК. За відношенням експериментального МПК до реального МПК для тест-культури вираховували кратність зниження дози антибіотика, вивільненої із зразка матриксу при різних термінах його зберігання.

Результати експериментів обробляли методами варіаційної статистики і одно- і двофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA).

Результати дослідження та їх обговорення. Для оцінки збереження антибіотиків у зразках матриксних матеріалів та можливості їх вивільнення в активному стані у оточуюче середовище використано найбільш доступний і достатньо чутливий біологічний тест [7]. В якості біосенсора використано культуру чутливого до вказаних антибіотиків клінічного штаму *S. aureus*. Використаний у дослідженні тест-штам пе-

ревірено на чутливість до цефазоліну і лінкоміцину дискодифузійним методом (диски HiMedia, Індія) і методом серійних розведень в бульйоні відповідно до рекомендацій EUCAST 2019 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [9]. Значення діаметрів зон пригнічення росту тест культури становили для цефазоліну (CZ 30 мкг) $29,96 \pm 0,14$ мм, лінкоміцину (L 10 мкг) – $29,60 \pm 0,17$ мм (рис. 1).

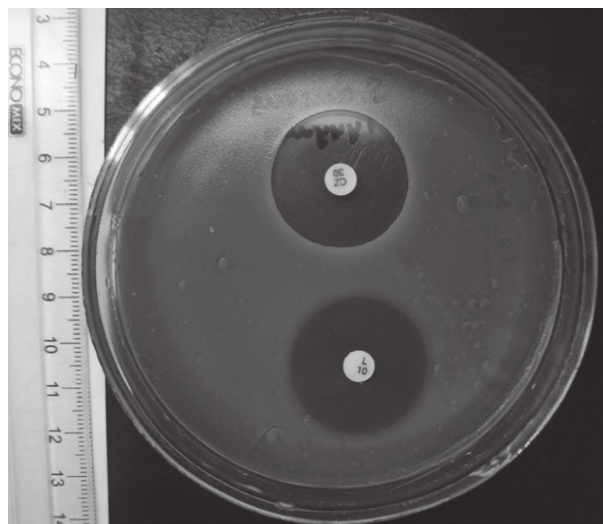


Рисунок 1 – Чутливість тест-культури *S. aureus* до стандартних дисків з цефазоліном (CZ 30 мкг) і лінкоміцином (L 10 мкг).

Методом двократних серійних розведень в бульйоні встановлено значення мінімальних пригнічуючих концентрацій (МПК) цефазоліну – 0,234 мкг/мл, лінкоміцину – 0,039 мкг/мл. Вказаний штам *S. aureus* відповідно до критеріїв EUCAST 2019 [9] є високочутливим до обох протимікробних препаратів.

Із врахуванням одержаних результатів чутливості тест-штаму *S. aureus* було визначено кінцеві дози антибіотиків для імпрегнації в зразки матеріалів. Експериментальним способом встановлено, що сорбційні властивості матриксних матеріалів здатні утримувати без втрат об'єм води, який відповідає їх масі (1:1, m/v). Зразки матриксних матеріалів було розділено на фрагменти масою 15,0 мг, які за площею поверхні відповідали стандартним паперовим дискам для тестування антибіотикочутливості. Антибіотики (цефазолін і лінкоміцин) попередньо розводили стерильним ізотонічним розчином до необхідних робочих концентрацій. Цефазолін вносили в кінцевій дозі 30 мкг на зразок у вигляді розчину об'ємом 6 мкл. Лінкоміцин вносили в кінцевій дозі 10 мкг на зразок у вигляді розчину об'ємом мкл.

На 1-й день експерименту досліджували вміст антибіотиків у зразках матриксних матеріалів негайно після нанесення на них розчинів та після висушування зразків впродовж 60 хв. На активність цефазоліну процедура висушування зразків (як колагенових, так і полікапронових) абсолютно не впливала (табл. 1).

Активність лінкоміцину в процесі висушування не змінилася лише у випадку імпрегнації антибіотика в колагеновий матрикс. На полікапролактоновому матриксі після висушування спостерігалось незначне зниження активності лінкоміцину.

Таблиця 1 – Вміст антибіотиків у зразках матриксних матеріалів до і після процедури висушування (діаметри зон затримки росту тест-культури *S. aureus*, мм)

Антибіотики	Колаген		Полікапрон	
	До висушування	Після висушування	До висушування	Після висушування
Цефазолін 30 мкг	28,91±0,25	29,02±0,44	27,23±0,41	27,78±0,46
Лінкоміцин 10 мкг	29,64±0,43	29,29±0,47	30,11±0,54	27,31±0,75*

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні зразків до і після висушування.

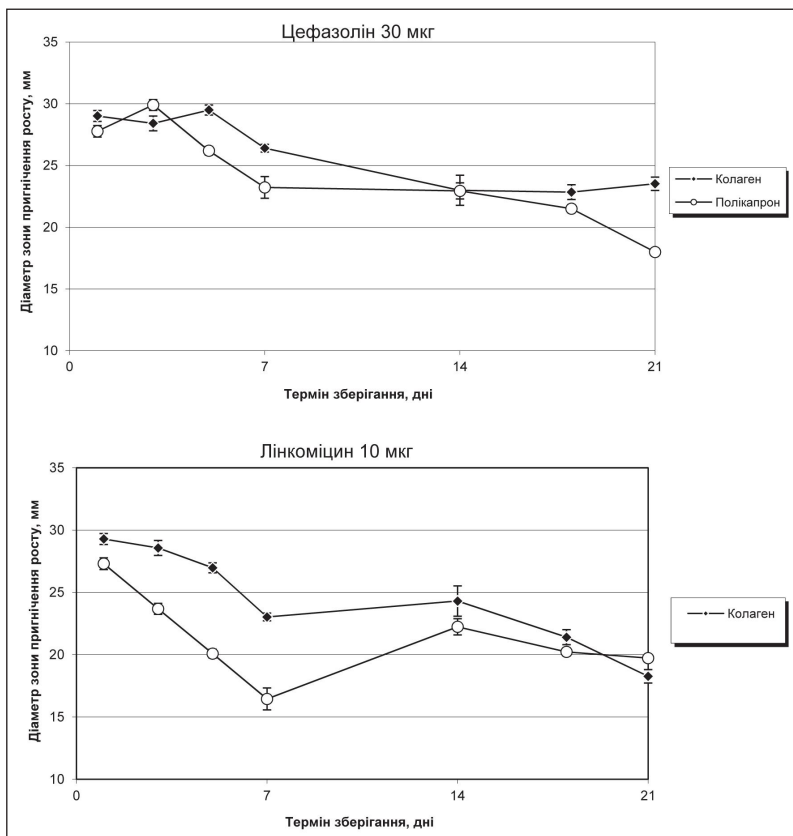


Рисунок 2 – Аналіз впливу терміну зберігання зразків матриксних матеріалів з імпрегнованими антибіотиками на їх протимікробну активність.

Таблиця 2 – Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) впливу термінів зберігання зразків матриксних матеріалів на протимікробну активність імпрегнованих в них антибіотиків

Досліджувані зразки	Критерій Фішера F	Значення P	F критичне
Колаген + Цефазолін	26,57417	0,000239	4,747225
Полікапрон + Цефазолін	18,75035	0,000978	4,747225
Колаген + Лінкоміцин	19,66946	0,000814	4,747225
Полікапрон + Лінкоміцин	12,81067	0,003788	4,747225

Оцінку збереження антибіотиків у зразках матриксних матеріалів виконували на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 14-й, 18-й і 21-й день експерименту. Одержані експериментальні дані свідчать, що обидва використані препарати (і цефазолін, і лінкоміцин) в істотних кількостях зберігалися як в колагеновому, так і в полікапролактоновому матриксах впродовж усього терміну спостереження. Про це свідчить формування виразних, співставимих за розмірами зон пригнічення росту тест-культури золотистого стафілокока.

Аналіз динаміки змін діаметрів зон пригнічення росту мікробної культури в процесі визначеного терміну спостереження представлено на **рис. 2**. Протимікробна активність імпрегнованих цефазоліном зразків полікапролактонового матриксу утримувалася на початковому рівні впродовж 3 днів, колагенового матриксу – впродовж 5 днів. Після 7 днів зберігання при кімнатній температурі на колагеновому матриксі активність імпрегнованого цефазоліну знизилася на 9,0% ($p < 0,05$), на полікапролактоновому – на 16,4% ($p < 0,05$). Зниження активності цефазоліну, імпрегнованого в колагеновий матрикс, продовжувалося до 14-го дня спостереження (воно сягнуло 20,7%, $p < 0,01$), але у більш віддалені терміни зберігання зразків (на 18-й – 21-й дні) вже припинилося. В ці ж терміни спостерігали прогресуюче зниження активності цефазоліну, імпрегнованого в полікапролактоновий матрикс. На кінець періоду спостереження (після 21-го дня зберігання) діаметр зони затримки росту тест-культури зменшився на 35,2% ($p < 0,01$).

Протимікробна активність зразків матриксів, імпрегнованих лінкоміцином, знизувалася в процесі їх зберігання у більш стрімкому темпі. На 7-й день спостереження діаметри зон пригнічення росту тест-культури *S. aureus* навколо зразків колагенового матриксу зменшилася на 21,4%, полікапролактонового – на 39,8% ($p < 0,01$). Прогресуюче зниження активності лінкоміцину, імпрегнованого в колагеновий матрикс, продовжувалося до кінця терміну спостереження (21 день) і досягнуло 37,6% ($p < 0,01$).

Вплив часу зберігання зразків матриксних матеріалів на протимікробну активність імпрегнованих в них антибіотиків підтвердився в ході статистичної обробки одержаних експериментальних даних методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) (**табл. 2**). Для усіх досліджених зразків матриксних матеріалів зниження активності імпрегнованих антибіотиків в процесі зберігання впродовж 3 тижнів було статистично достовірним.

Більш точним методом, який дозволяє встановити концентрацію антибіотика в досліджуваному зразку, є метод серійних розведень в бульйоні. Цей метод також дозволяє оцінити вивільнення антибіотика, імпрегнованого в матриксний матеріал, у оточуюче імплант рідке середовище. В ході проведеного дослідження оцінювали кратність зниження дози антибіотика, вивільненої із зразка матриксу при різних термінах його зберігання (**рис. 3**).

Найбільш вираженим в процесі зберігання було зниження концентрації лінкоміцину, імпрегнованого в полікапролактоновий матрикс. У елюенті відповідних зразків уже після 1-5 діб зберігання вона знизилася

лася у 8 разів, а після 7-14 днів – у 16 разів відносно початкового рівня ($F=27,0938$; $F>F_{\text{крит.}}=5,3177$; $p=0,0008$). Концентрація цефазоліну, імпрегнованого в полікапролактоновий матрикс, також достовірно знижувалася ($F=7,5000$; $F>F_{\text{крит.}}=5,3177$; $p=0,0255$), але в менш стрімкому темпі: впродовж 14 днів зберігання не більше, ніж в 4 рази, через 21 день – у 8 разів. Колагеновий матрикс проявив здатність утримувати імпрегновані антибіотики більш ефективно, ніж полікапролактоновий. Проте активність лінкоміцину, імпрегнованого в колаген, з часом також достовірно знижувалася ($F=8,8889$; $F>F_{\text{крит.}}=5,3177$; $p=0,0176$), особливо після зберігання зразків впродовж 7-14 днів – у 8 разів. Найбільшу стабільність в процесі зберігання виявили зразки колагенового матриксу з імпрегнованим цефазоліном, що цілком узгоджується з результатами, отриманими при дослідженні методом дифузії в агар. Впродовж усього періоду спостереження концентрація цефазоліну в елюенті зразків колагенового матриксу зберігалася на незмінному початковому рівні. В даному достовірного впливу часу зберігання на активність антибіотика не встановлено ($F=1,0000$; $F<F_{\text{крит.}}=5,3177$; $p=0,3466$).

Таким чином можна зробити висновок, що імпрегнований у полімерні матрикси лінкоміцин характеризується меншою стабільністю в процесі зберігання, ніж цефазолін. Антибіотики, імпрегновані у колагеновий матрикс зберігаються дещо краще, ніж при імпрегнації у полікапролактон, що пов'язано із меншим діаметром пор у колагені і відповідно краще вираженим капілярним ефектом. Проте тієї концентрації антибіотика яка утримувалася на полікапролактоновому матриксу цілком достатньо для вираженого протимікробного ефекту на початкових термінах регенерації тканин. Концентрації антибіотиків в елюенті досліджуваних зразків максимально наближались до контрольних значень при зберіганні імпрегнованих матриксних матеріалів впродовж терміну не більше 5 днів.

В ході додаткової серії експериментів нами досліджено вплив умов зберігання зразків матриксних матеріалів на біологічну активність імпрегнованих в них антибіотиків. Порівнювали активність антибіотиків у зразках матеріалів, які зберігалися при кімнатній температурі, при кімнатній температурі в темноті та у в темноті в холодильнику при температурі $+4^{\circ}\text{C}$.

Отримані результати свідчать, що у випробуваних параметрах рівень освітлення та температури істотно не впливають ($F<F_{\text{крит.}}$; $p>>0,05$) на динаміку активності обох антибіотиків, імпрегна-

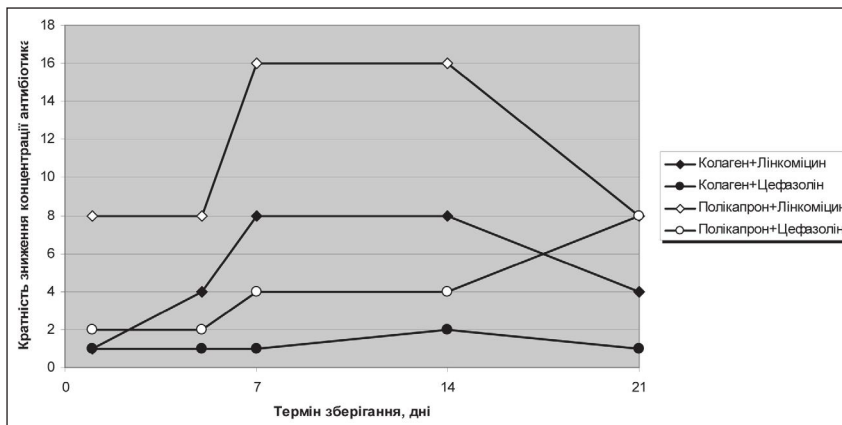


Рисунок 3 – Кратність зниження концентрації антибіотика в елюенті досліджуваних матриксів після різних термінів їх зберігання при кімнатній температурі.

них як у полікапронові, так і колагенові матриці (рис. 4). При аналізі впливу температури та освітлення та часу зберігання зразків методом двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) достовірні залежності активності антибіотиків встановлено лише від часу їх зберігання.

Описаний нами метод дозволив оцінити вивільнення антибіотика, імпрегнованого у зразок в гелеве середовище. Воно відбувається за рахунок переходу антибіотика у розчинну фазу за умов достатньої вологості і подальшої дифузії в агарозний гель. Цей процес імітує події, які відбуваються після імплантації матриксу в тканини і насичення його тканинною рідиною. За законами дифузії імпрегнований препарат поступає в оточуючі тканини. Але елюція антибіотика доволі швидко припиняється у зв'язку із швидким зниженням градієнта концентрації. Її тривалість залежить від дози антибіотика, імпрегнованого у матриксний матеріал. Уточнення цього питання може бути предметом додаткового експериментального дослідження.

Отже, розроблені нами матриксні матеріали є засобом одноразової локальної доставки препарату в тканини у зоні пошкодження. Враховуючи викладені міркування, можна прогнозувати їх найбільшу ефективність в плані профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень. Це особливо актуально у

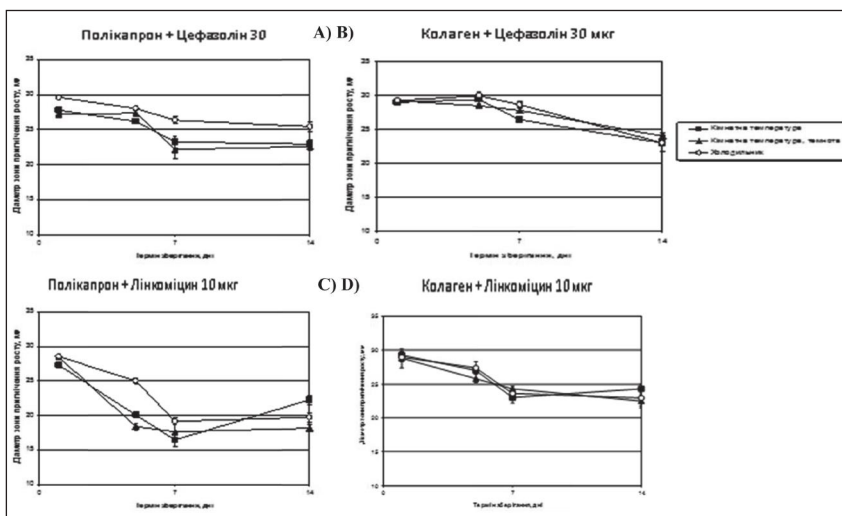


Рисунок 4 – Вплив умов зберігання на активність антибіотиків у зразках досліджуваних матриксів.

хірургічній стоматології, оскільки навіть строге дотримання правил асептики не може забезпечити потрапляння поодиноких мікробних клітин з поверхні слизової оболонки ротової порожнини та із слини в зону хірургічного втручання. Негайний контакт мікробних клітин із елююванним з імплантованого матриксу антибіотиком зумовлює їх швидку загибель і унеможливає реалізацію їх інвазивного потенціалу. Патогенна і умовно-патогенна оральна мікрофлора представлена в основному стрептококами, стафілококами та актиноміцетами, які здебільшого характеризуються високою чутливістю до цефалоспоринів в лінкозамідів (що й зумовило вибір протимікробних препаратів для даної розробки).

Висновки

1. Імпрегнований у полімерні матрикси лінкоміцин характеризується меншою стабільністю в процесі зберігання, ніж цефазолін.

2. Антибіотики, імпрегновані у колагеновий матрикс, зберігаються дещо краще, ніж при імпрегнації у полікапролактон.

3. Концентрації антибіотиків в елюенті досліджуваних зразків матриксних матеріалів на рівні контрольних значень зберігаються впродовж терміну не більше 5 днів.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження можуть бути спрямовані на вивчення клінічної ефективності імплантів з розроблених матриксних матеріалів, імпрегнованих антибіотиками. Потребує уточнення тривалість елюції імпрегнованих антибіотиків з різних матриксних матеріалів. Питанням далекої перспективи може бути розробка і вивчення нових матриксних матеріалів, здатних забезпечувати пролонговане вивільнення антибіотиків в тканини у ділянці їх інфекційного ураження.

Література

1. Sharma A, Faubion WA, Dietz AB. Regenerative Materials for Surgical Reconstruction: Current Spectrum of Materials and a Proposed Method for Classification. *Mayo Clin. Proc.* 2019;10(94):2099-116.
2. Markakis K, Faris AR, Sharaf H, Barzo F, Rees S, Bowling FL. Local Antibiotic Delivery Systems: Current and Future Applications for Diabetic Foot Infections. *Int. J. Lower Extremity Wounds.* 2018;1(17):14-21.
3. Conway J, Jacquemet G. Cell matrix adhesion in cell migration. *Essays in Biochemistry.* 2019;5(63):2012-9.
4. Marson BA, Deshmukh SR, Grindlay DC, Ollivere BJ, Scammell BE. A systematic review of local antibiotic devices used to improve wound healing following the surgical management of foot infections in diabetics. *Bone Joint J.* 2008;11(100):1409-15.
5. Teupe C, Meffert R, Winckler S, Ritzerfeld W, Törmälä P, Brug E. Ciprofloxacin-impregnated poly-L-lactic acid drug carrier. New aspects of a resorbable drug delivery system in local antimicrobial treatment of bone infections. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 1992;1(112):33-5.
6. Nishimura J, Nakajima K, Souma Y. The possibility of using fibrin-based collagen as an antibiotic delivery system. *Surg. Today.* 2013;2(43):185-90.
7. Mader JT, Calhoun J, Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;2(41):415-8.
8. Costa Almeida CE, Reis L, Carvalho L, Costa Almeida CM. Collagen implant with gentamicin sulphate reduces surgical site infection in vascular surgery: A prospective cohort study. *Int. J. Surg.* 2014;10(12):1100-4.
9. Garvin K, Feschuk C. Polylactide-polyglycolide antibiotic implants. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005;435:105-10.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ШВИДКОСТІ ВИВІЛЬНЕННЯ АНТИБІОТИКІВ З МІКРОВОЛОКНИСТОГО ПОЛІМЕРНОГО ТА КОЛАГЕНОВОГО МАТРИКСІВ З УРАХУВАННЯМ ЇХНІХ УМОВ ЗБЕРІГАННЯ

Пантус А. В.

Резюме. На сьогоднішній час, у медицині прослідковується новий напрямок, який включає поєднання волокнистих матеріалів з лікувальними засобами, як система доставки ліків, та живими клітинами. Такий підхід дозволяє цілеспрямовано управляти структурно-функціональним станом клітин, які беруть участь у регенеративних процесах. Мета дослідження – вивчити антибіотик-сорбуючу здатність створених нами тривимірних нетканних матриксів для реконструкції дефектів кісткової тканини, виготовлених з полікапролактону; можливість вивільнення імпрегнованого антибіотика з матриксного матеріалу. В роботі використано зразки тривимірних мікрОВОлокнистих нетканних матриксів для реконструкції дефектів кісткової тканини, виготовлених за розробленою нами методикою із полікапролактону. Отримані результати свідчать, що в випробуваних параметрах рівень освітлення та температури істотно не впливають на динаміку активності обох антибіотиків, імпрегнованих як у полікапронові, так і колагенові матриці. При аналізі впливу температури та освітлення та часу зберігання зразків методом двофакторного дисперсійного аналізу достовірні залежності активності антибіотиків встановлено лише від часу їх зберігання.

Ключові слова: матриксні матеріали, колаген, полікапролактон, імпрегнація антибіотиками, цефазолін, лінкоміцин.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ С МИКРОВОЛОКНИСТОГО ПОЛИМЕРНОГО И КОЛАГЕНОВОГО МАТРИКСОВ С УЧЕТОМ ИХ УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ

Пантус А. В.

Резюме. На сегодняшнее время в медицине прослеживается новое направление, которое включает сочетание волокнистых материалов с лечебными средствами, как система доставки лекарств и живыми клетками. Такой подход позволяет целенаправленно управлять структурно-функциональным состоянием клеток, участвующих в регенеративных процессах. Цель исследования – изучить антибиотик-сорбирующую способность созданных нами трехмерных нетканых матрикс для реконструкции дефектов костной ткани, изготовленных из поликапролактона; возможность высвобождения импрегнированного антибиотика с матриксного материала. В работе использованы образцы трехмерных микрОВОлокнистых нетканых матрикс для реконструкции дефектов костной ткани, изготовленных по разработанной нами методике с поликапролактона. Полученные результаты свидетельствуют, что в испытанных параметрах уровень освещения и температуры

существенно не влияют на динамику активности обоих антибиотиков, импрегнированных как в поликапроновые, так и коллагеновые матрицы. При анализе влияния температуры и освещения и времени хранения образцов методом двухфакторного дисперсионного анализа достоверные зависимости активности антибиотиков установлено только от времени их хранения.

Ключевые слова: матриксные материалы, коллаген, поликапролактон, импрегнация антибиотиками, цефазолин, линкомицин.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE RATE OF RELEASE OF ANTIBIOTICS FROM MICROFIBER POLYMER AND COLLAGEN MATRICES, TAKING INTO ACCOUNT THEIR STORAGE CONDITIONS

Pantus A. V.

Abstract. To date, a new trend is being pursued in medicine, which involves the combination of fibrous materials with therapeutic agents such as drug delivery systems and living cells. In this regard, reconstructive surgery has formed a new direction – tissue engineering, which aims at restoring biological functions, that is, regenerating tissue, not just replacing it with synthetic material. This approach allows purposeful management of the structural and functional state of cells involved in regenerative processes. In addition, toxic solvents for polymers are used in the synthesis of micro and nanofibers in this way. At present, a cheaper and safer method for the synthesis of fibrous matrices and the use of antibiotic-impregnated such matrix implants in surgical dentistry remains relevant.

The purpose of the study is to study the antibiotic-sorption capacity of the three-dimensional non-woven matrices we have created for the reconstruction of bone tissue defects made from polycaprolactone; the possibility of releasing an impregnated antibiotic from the matrix material. Samples of three-dimensional microfibrillar non-woven matrices for reconstruction of bone defects made according to our polycaprolactone technique were used. The microfibrillar frame we manufactured and the collagen pads were separated into fragments and sterilized by γ radiation. The impregnation of matrix samples was carried out under aseptic conditions by applying micropipette solutions of antibiotics (cefazolin at a final dose of 30 μg and lincomycin – 10 μg), followed by drying in a fat-free cabinet at a temperature of not more than 300C. To evaluate the preservation of antibiotics in samples of matrix materials and the possibility of their release in the active state in the environment used the most accessible and sufficiently sensitive biological test.

The results obtained indicate that in the tested parameters the level of light and temperature did not significantly affect the activity dynamics of both antibiotics impregnated in both polycaprone and collagen matrices. In the analysis of the effect of temperature and light and time of storage of the samples by the method of two-factor analysis of variance reliable dependence of the activity of antibiotics is established only on the time of their storage. Pathogenic and conditionally pathogenic oral microflora are mainly streptococci, staphylococci and actinomycetes, which are mainly characterized by high sensitivity to cephalosporins in lincosamides (which led to the choice of antimicrobials for this development).

Key words: matrix materials, collagen, polycaprolactone, antibiotic impregnation, cefazolin, lincomycin.

Рецензент – доц. Луценко Р. В.

Стаття надійшла 09.12.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-177-181

УДК 617.735-002-02:616.633.66+616.155.2]-076.5

^{1,2}Панченко Ю. О.

РАННІ СТІЙКІ РЕЦИДИВИ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКУЛОПАТІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ І ВМІСТ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

¹Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока» (м. Київ)

²Медичний центр «ЛАЗЕР Плюс» (м. Львів)

panchenko@laserplus.com.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органу зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.).

Вступ. Ендотелій – це біологічно активний моноклітинний шар на внутрішній поверхні судинної стінки, який регулює тонус судин, їх проникність, реологічні властивості крові, клітинну адгезію, проліферацію клітин підендотеліального шару, активацію запальних реакцій [1,2,3]. Ці функції ендотелію виконують завдяки продукції регуляторних чинників, серед яких

найголовнішим є специфічний гормон – ендотелін-1 (ЕТ1) [2,4].

ЕТ1 є поліпептидом з 21 амінокислотного залишку, молекулярної масою 2492 Д. До факторів, які експресують його утворення відносяться гіпоксія, ішемія, стрес [5,6]. Свою дію ЕТ1 реалізує через два типи рецепторів – Ета і Етб. Невисока концентрація ЕТ1 викликає дилатацію судин через ЕТб, тоді як висока концентрація активує ще й рецептори типу ЕТа на клітинах гладеньких м'язів, і, як результат, призводить до вираженої вазоконстрикції [7].

Патологічні стани, у тому числі гіперглікемія, супроводжуються активацією синтезу ЕТ1 з переважанням реакцій вазоконстрикції і порушенням мікроциркуляції [8]. Збільшення внутрішньоклітинної концентрації глюкози призводить до пошкодження ендотелію (механізми глюкозотоксичності) такими