

Марія КУМЕДА, аспірант

Олександр ШЕВЕЛЬ, студент

Людмила СУХОДУБ, канд. хім. наук, ст. наук.спіроб.,

Леонід СУХОДУБ, д-р фіз.-мат. наук, проф.

Сумський державний університет, м. Суми, Україна, e-mail: mariyakumeda@gmail.com, l.sukhodub@gmail.com, l_sukhodub@yahoo.com

ВПЛИВ ОКСИДУ ЦИНКУ ТА ОКСИДУ КРЕМНІЮ НА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АПАТИТ-ПОЛІМЕРНИХ РАНОВИХ ПОВ'ЯЗОК

Анотація. Досліджено вплив компонентного складу на фізико-хімічні властивості ранових пов'язок на основі гідроксиапатиту та альгінату натрію. Розроблений матеріал відноситься до засобів, які використовуються в хірургії, і може бути використаний для лікування хворих, що страждають на гнійні рани та інфіковані виразки нижніх кінцівок венозного чи артеріального генезу. Визначено, що тип зшиваючого агента (іони Ca, Zn, та Cu) відіграє надзвичайну роль, впливаючи на рухливість і гнучкість полімерних ланцюгів і як наслідок, на ступінь адсорбції ексудату, пропускання пари та дегідратацію. Використання оксиду цинку суттєво збільшує ступінь пропускання вологи, маючи досить не високий рівень набрякання, у той час як зразки з вмістом оксиду кремнію демонструють високий рівень утримування вологи, високий рівень набрякання та пористість, що потенційно дозволить адсорбувати більшу кількість ексудату. Доведено, що синтезовані композитні матеріали з одночасним вмістом оксиду цинку та кремнію є здатними до пропускання водяної пари, в той же час до підтримання вологості рани на оптимальному рівні.

Ключові слова: Цинк оксид (ZnO), діоксид кремнію (SiO₂), йони металів (Ca²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺) альгінат, хітозан, ранові накладки.

Актуальність дослідження. Пошкодження шкіряного покриву у зв'язку з отриманням ран різного генезу є широко розповсюдженою проблемою і потребує ефективних методів відновлення зовнішніх м'яких тканин людини. Одним з найбільш небезпечних сценаріїв розвитку рани є гнійне запалення, що потребує специфічних умов для швидкого загоєння. Необхідно підтримувати значення рН в зоні запалення, підтримувати оптимальну вологість, а також забезпечувати пропускання повітря, адсорбцію гнійних рідин та антисептичну дію для попередження росту мікроорганізмів. Тому, розробка сучасних апатит-біополімерних мембран з вмістом мікрочастинок неорганічного походження, йонів металів та лікарських засобів може вирішити проблеми, що виникають при загоєнні ран.

Мета дослідження. Дослідити вплив неорганічної компоненти біополімерних мембран на властивості щодо пористості, набрякання, здатності до пропускання пари та утримуванню вологи, деградації та впливу на рН фізіологічних рідин в умовах *in vitro*.

Основні матеріали досліджень. Синтез полімерних мембран. Гідрогелі ГА-Альгінат+ZnO [1], ГА-Альгінат+SiO₂ та ГА-Альгінат+ZnO+SiO₂, як основу експериментальної ранової пов'язки, отримували у дві стадії. Спочатку готували 2 % мас./об. розчину альгінату та додавали сухі компоненти. У якості сухих компонент виступали суміш ГА та ZnO (вміст ZnO становить 20 мас. % від ГА), суміш ГА та SiO₂ (вміст SiO₂ становить 20 мас. % від ГА) та суміш ГА, SiO₂ та ZnO (вміст SiO₂ та ZnO становить 20 мас. % від ГА, співвідношення 1:1). Для підвищення стабільності дисперсної системи в якості стабілізатора додано Tween80. Отриману суміш витримували протягом 24 годин для кращого розподілення мікрочастинок та диспергували під ультразвуком протягом 20 хв. В якості пластифікатора до суміші додали полі етиленгліколь та гліцерин. Отриману суспензію виливали в пластикову форму діаметром 20 см, заморожували і ліофілізували при -53 °C протягом 24 годин.

На другій стадії, після ліофілізації утворювався поліелектролітний комплекс шляхом зшивання макромолекул альгінату в 1,5% розчині хітозану в 1% оцтовій кислоті (рН близько 3), та після цього мембрани окремо завантажували іонами металів Ca²⁺, Zn²⁺, і Cu²⁺ в 0,25M

розчинах їх сульфатів. Me^{2+} виконував як функцію додаткового зшивання полімерних молекул, так і антимікробну активність. Після промивання зразки висушували під пресом.

Методи досліджень. Усі дослідження проводилися на базі лабораторії «Біонанокомпозит», яка є структурним підрозділом кафедри біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної інженерії Сумського державного університету.

Ступінь набрякання визначали кількісно вимірюючи зміну маси зразка, як функцію часу занурення зразка у буферний розчин (SBF, pH=7,5), що відповідає фізіологічному розчину людини. Зразки занурювали в розчини та витримували протягом 24 годин, зважуючи після видалення поверхневої рідини на фільтрувальному папері. Ступінь набрякання розраховували за рівнянням [2].

Здатність зразків до поглинання рідини (ПР) визначали згідно прийнятого стандарту BS EN 13726-1:2002.26. Зразок площею 4×4 см, зважували та поміщали в хімічний стакан з сольовим розчином [1]. Стакани зі зразками поміщали в інкубатор при 37°C . Через 30 хвилин зразки виймали з розчину та підвішували за один кут за допомогою пінцета, щоб надлишок розчину стікав протягом 30 с. Гідрогель повторно зважували для обчислення маси розчину, поглиненого гідрогелем. Деталі експерименту наведені в роботі [1].

Для визначення швидкості дегідратації (зневоднення) *in vitro* сухий зразок (4×4 см) занурювали в деіонізовану воду на 30 хв при 37°C , а потім виймали з рідини, видаляли надлишок води і зважували. Зразок потім висушували протягом 24 год при 37°C і повторно зважували. Швидкість дегідратації розраховували за формулою [1].

Швидкість пропускання водяної пари (ПВП) була перевірена відповідно до стандарту ASTM E96 за методикою [3]. Кожну мембрану вирізали у формі круга, встановлювали на горловину скляної пляшки з внутрішнім діаметром 15 мм і заповнювали 10 мл деіонізованої води, а потім зважували в кімнатних умовах. Щоб запобігти будь-якому випаровуванню води через межі, периферійну область зразка герметизували за допомогою нанесення клею по краях. Після цього скляні пляшки ставили в ємність з діоксидом кремнію при відносно низькій вологості та поміщали в шафу з температурою 37°C . Через 24 години знову вимірювали масу скляних пляшок. ПВП було розраховано як втрату ваги за один день (г/день) з одиниці площі мембрани (загальна площа мембрани становила 5 cm^2), що забезпечує транспортування вологи (m^2) [1].

Всі досліди проводилися тричі, відхилення результатів становило $<5\%$.

Результати та обговорення. Поведінка гідрогелевої плівки в рідині супроводжується її набряканням, яке спричинене заповненням рідиною пор полімерної матриці. Дослідження компонентного складу синтезованих зразків показали, що суттєвого впливу зміна неорганічної компоненти на ступінь набрякання зразків не має, тому можемо зробити висновок, що у більшій мірі він залежить від основного компоненту – біополімеру альгінату натрію. При високих рН середовища карбоксильні групи альгінату іонізуються до COO^- з вивільненням іонів водню і це призводить до збільшення ступеню набрякання та деградації композиту.

При цьому провели дослідження впливу в кожній групі зшиваючих агентів – іонів металів та довели, що тип зшиваючого агента відіграє надзвичайну роль, впливаючи на рухливість і гнучкість полімерних ланцюгів і таким чином, на ступінь набряку. За результатами дослідження, підвищення зшиваючого ефекту і, як наслідок зменшення ступеню набрякання, демонструють іони $\text{Ca} < \text{Cu} < \text{Zn}$ (рис. 1).

На рисунку 1 видно, що контрольний зразок має значно менший рівень набрякання порівняно з модифікованими зразками. Це пов'язано з тим, що не зшита іонами металів полімерна матриця не має стійкості і майже одразу починає розчинятися у середовищах, близьких до фізіологічних.

Дослідження пористості синтезованих зразків (рис. 2) показали, що додавання до складу неорганічних речовин, а також зшивання іонами металів призводить до зменшення ступеню пористості матеріалу за рахунок утворення більш щільної структури результуючих

композитів. При цьому, найменшим ступенем пористості володіють композити з вмістом оксиду цинку.

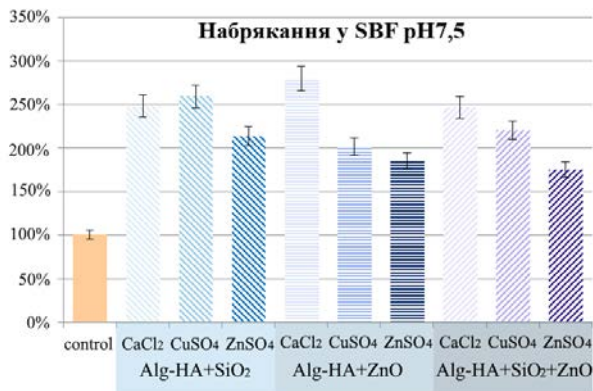


Рис. 1. Ступінь набрякання зразків у буферному розчині в залежності від їх складу та зшивача

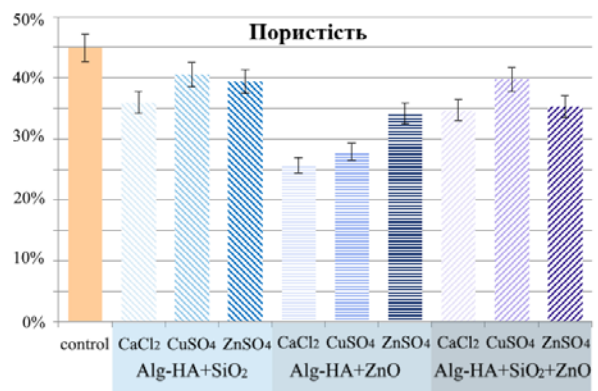


Рис. 2. Залежність пористості зразків від їх складу та зшивача

Дослідження поглинаючої здатності (рис. 3) показали, що вона суттєво залежить від композитного складу. Так зразки з вмістом лише цинк оксиду демонструють зменшення поглинаючої здатності в порівнянні з контрольним зразком, у той час як зразки з вмістом оксиду кремнію та його суміші з оксидом цинку в середньому демонструють збільшення поглинаючої здатності, це відбувається за рахунок високої дисперсності даної сполуки. Застосування зшивача у вигляді іонів Zn та Cu зменшують ступінь поглинання зразків за рахунок зменшення їх пористості.

Швидкість дегідратації (або зневоднення) разом зі здатністю до поглинання рідини є показником збереження вологості ранового середовища, що є необхідною умовою для загоєння ран (рис. 4). Відповідно до літературних даних [4], ранові накладки в середньому мають швидкість дегідратації на рівні 0,007 г/хв. Матеріали, описані в даній роботі, володіють меншими ступенями дегідратації, що забезпечує більш тривале вологе середовище, що не допускає пересихання ран. При цьому, зразки з оксидом цинку мають суттєво нижчий ступінь дегідратації, що корелює з даними поглинаючої здатності. Оксид кремнію швидше поглинає та, відповідно, швидше вивільняє поглинуту вологу.

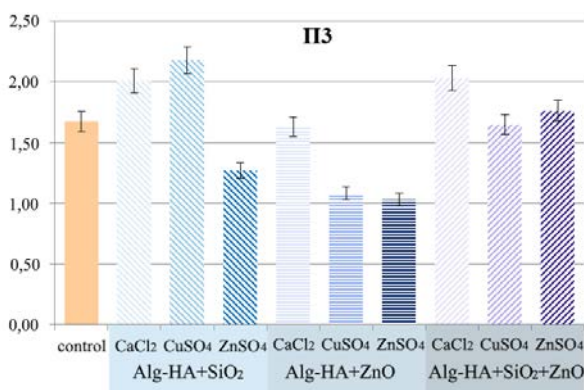


Рис. 3. Поглинаюча здатність синтезованих зразків в залежності від їх складу та зшивача

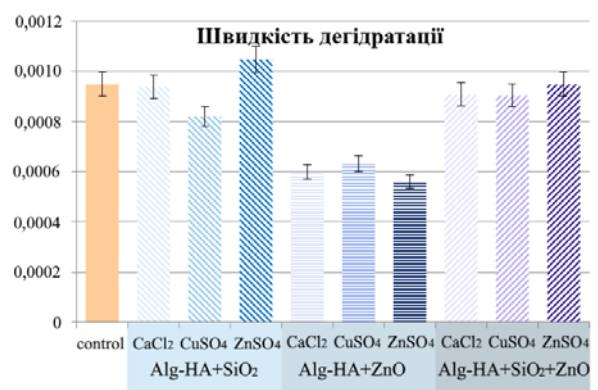


Рис. 4. Швидкість дегідратації синтезованих зразків

Вважається, що ідеальна пов'язка для ран повинна підтримувати вологість рани на оптимальному рівні запобігаючи надмірному видаленню водяної пари від ексудату. З цієї причини пропонується, що ранові пов'язки мають пропускати вологу в діапазоні

2000...2500 г/м² за добу [5]. На рис. 5 наведено дані щодо пропускаючої здатності синтезованих композитних матеріалів. Можемо спостерігати, що всі зразки демонструють ідентичний результат, близький до ідеального.

Висновок

Біокompозитні матеріали на основі альгінатної матриці з додаванням неорганічних компонент (ГА, ZnO, SiO₂), зшиті йонами металів (Ca, Cu та Zn) були синтезовані для потенційного використання у якості ранових накладок. Було доведено, що фізико-хімічні властивості залежать як від пористої матриці, представленої у вигляді альгінату натрію, так і від кількості та виду неорганічних компонент, що входять до складу матеріалу. Так, ZnO демонструє меншу пористість, та, відповідно, меншу поглинаючу здатність та дегідратацію. Наявність у складі SiO₂ суттєво підвищує рівень пористості матеріалу за рахунок своєї високої дисперсності і активної поверхні, що дозволяє йому поглинати більшу кількість ексудату з поверхні ран. Отримані значення ПВП (1800 до 2000 г/м² за добу) доводять, що всі синтезовані гідрогелеві пов'язки здатні підтримувати оптимальний рівень вологості ранових поверхонь.

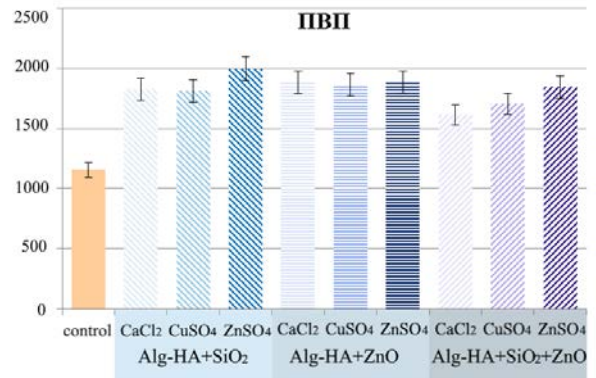


Рис. 5. Значення рівня пропускання водяної пари синтезованих зразків

Література

1. Sukhodub L., Kumeda M., Sukhodub L., Bielai V., Lyndin M. Metal ions doping effect on the physicochemical, antimicrobial, and wound healing profiles of alginate-based composite// Carbohydrate Polymers. 2023. Vol. 304. 120486.
2. Sukhodub L.B., Sukhodub L.F., Prylutsky Yu.I., et al. Composite material based on hydroxyapatite and multi-walled carbon nanotubes filled by iron: Preparation, properties and drug release ability// Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2018. Vol. 93. P. 606-614.
3. Mustapha R., Zoughaib A., Ghaddar N., Ghali K. Modified upright cup method for testing water vapor permeability in porous membranes// Energy. Vol. 195. 117057.
4. Güner O.Z., Cam C., Arabacioglu-Kocaaga B., Batirel S., Seniha Güner F. Theophylline-loaded pectin-based hydrogels. I. Effect of medium pH and preparation conditions on drug release profile// Journal of Applied Polymer Science. Vol. 135(38). 46731.
5. Balakrishnan B., Mohanty M., Umashankar P.R., Jayakrishnan A. Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin// Biomaterials. Vol. 26(32). P. 6335-6342.