

МЕТОДИКИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-17

УДК: 541(183.12+64):615.281.9

АНТИМІКРОБНІ ПОЛІМЕРИ З ІММОБІЛІЗОВАНИМИ АКТИВНИМИ ГРУПАМИ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ

Торопін В.М.¹, Мурашев Б.В.², Кременчуцький Г.М.², Степанський Д.О.², Маслак Г.С.², Бурмістров К.С.¹

¹ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" (просп. Гагаріна, 8, м. Дніпро, Україна, 49005),

²ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044)

Відповідальний за листування:
e-mail: toropin.nv@gmail.com

Статтю отримано 01 жовтня 2020 р.; прийнято до друку 01 листопада 2020 р.

Анотація. Полімерні матеріали з іммобілізованими активними групами широко використовуються в медицині. Деякі з них мають яскраво виражені антимікробні властивості та певною мірою є альтернативою антибіотикам. Метою даної роботи є дослідження властивостей нових полімерних матеріалів з іммобілізованими групами-донорами активного хлору та активного кисню. В якості носія вперше використані полімери марки ФІБАН у формі штапельного волокна та нетканого полотна, зручні зокрема для виробництва перев'язувальних матеріалів. Розроблена спеціальна технологія хімічного прищеплення на них N-хлорсульфонамідних та перкислотних функціональних груп. Синтезовані матеріали зберігають відповідні фізико-механічні властивості і є достатньо стабільними. Доведено, що при контакті з середовищем, що містить домішки біологічного походження, відбувається емісія активного агенту з полімеру. Модифікованим методом "агарових пластин" було досліджено антимікробну активність таких матеріалів *in vitro*. Доведено, що всі вони виявляють потужні мікробіцидні властивості, особливо щодо *S. aureus*, що є надзвичайно важливим, оскільки ці мікроорганізми є одними з найбільш розповсюджених мультирезистентних збудників захворювань. Було досліджено антимікробну і ранозагоювальну активність N-хлорсульфонамідного матеріалу *in vivo* на штучно інфікованих ранах лабораторних щурів. Полімер застосовувався аплікаційно в якості ранової пов'язки. Встановлено, що застосування таких пов'язок в 4-10 разів зменшує кількість патогенних стафілококів та прискорює репаративні процеси. Таким чином, синтезовані нами полімери з іммобілізованими активними групами є ефективними антимікробними засобами місцевої дії та можуть бути рекомендовані для використання в якості компонентів перев'язувальних матеріалів. Доцільне подальше вивчення їх гемостатичних властивостей, субхронічної та хронічної токсичності, впливу на основні біохімічні показники, а також дослідження хімічного складу різних середовищ, що ними обробляються.

Ключові слова: іммобілізація, полімери, активний хлор, активний кисень, перев'язувальні матеріали, антимікробна активність.

Вступ

Полімерні матеріали, різні за хімічною природою та функціональними властивостями, широко використовуються в багатьох галузях медицини. Їх застосовують для виготовлення медичного обладнання, інструментів, імплантів, перев'язочних матеріалів, тари для лікарських препаратів, спеціального одягу та багатьох інших засобів медичного призначення [13, 14, 16, 17]. При цьому завдяки інтенсивному розвитку індустрії високомолекулярних сполук використання полімерів у медицині в останні роки невпинно зростає. Це зумовлено цілим рядом переваг полімерних матеріалів перед іншими: широкий діапазон фізико-механічних характеристик, різноманіття випускних форм, можливість регулювання хімічних властивостей, стабільність, доступність, у деяких випадках - можливість біодеградації або легкої регенерації [15, 22].

Глобальним трендом сучасної медичної науки є пошук нових ефективних засобів боротьби з патогенними мікроорганізмами, що продиктовано стрімким розповсюдженням так званих "супербактерій", резистентних до традиційних антисептичних та антибіотичних препаратів [8, 9, 18, 20]. Одними з таких засобів можуть стати полімерні матеріали з антимікробною активністю, синтезу та дослідженню властивостей яких останнім часом

приділяється багато уваги [11, 12]. Існує два основних шляхи надання полімерним носіям антисептичних властивостей [19]. Перший полягає у імпрегнації (просоченні) відповідного полімеру розчином хімічного антисептика або адсорбції антисептика на його поверхні. Прикладом активованих таким чином полімерів є розповсюджені антибактеріальні серветки, які являють собою целюлозну або поліефірну основу, виготовлену за технологією "спанлейс" або "спанбонд" та просочену розчином спиртів, похідних гуанідину, четвертинних амонієвих солей тощо. Беззаперечною перевагою цієї технології є її простота. Але виготовлені за нею вироби потребують спеціальних умов зберігання, не є стабільними, можливе випаровування або змивання антисептичного агента з носія, тому застосування таких матеріалів досить обмежене. Другий підхід передбачає хімічну іммобілізацію функціональних груп з антимікробною активністю на полімерному носії. Прищеплені в такий спосіб групи зв'язані з носієм набагато міцніше. Подібні матеріали можна умовно поділити на дві групи за механізмом функціонування: перша група являє собою матеріали, які утримують та нейтралізують мікроорганізми безпосередньо на своїй поверхні; матеріали другої групи за певних умов здатні виділяти антимікробний

агент у об'єм середовища, з яким вони контактують. Не дивлячись на технологічну складність та певну обмеженість полімерів, які можуть застосовуватися у цій технології, вона має низку суттєвих переваг: синтезовані матеріали значно стабільніші, вміст активних груп може регулюватися в широких межах, виробам можна надати фактично будь-яку форму (нитки, тканинні та волокнисті матеріали тощо), забезпечується можливість багаторазової регенерації, а в деяких випадках при іммобілізації активність антисептиків зростає. Тому саме полімери з іммобілізованими активними групами є об'єктами багатьох останніх досліджень [10].

В якості функціональних груп з антимікробною активністю для іммобілізації на полімерних носіях найчастіше застосовуються групи-донори активного хлору, пероксидні групи, четвертинні амонієві сполуки, а також деякі ферменти і антибіотики [11]. З огляду на широкий спектр біоцидної дії, обумовлений їхніми високими окисними властивостями, та ендогенну природу, що забезпечує відсутність алергічних реакцій та звикання, похідні активного хлору та активного кисню є найбільш привабливими для медичного використання. Але, не дивлячись на цілу низку відомих полімерів, що містять такі групи, їх медичні перспективи досліджені недостатньо.

Метою даної роботи є іммобілізація груп-донорів активного хлору та активного кисню на нових типах полімерних носіїв та визначення антимікробної активності синтезованих матеріалів *in vitro* та *in vivo*.

Матеріали та методи

Для хімічної іммобілізації груп-донорів активного хлору в якості полімерних носіїв нами були обрані кополімери стиролу з дивінілбензолом, прищеплені на поліпропіленову нитку, які виробляються Інститутом фізико-органічної хімії НАН Білорусі (ІФОХ НАН РБ) [21]. Ці матеріали не містять низькомолекулярних домішок вихідних речовин та ініціаторів полімеризації, мають відповідні фізико-механічні властивості, виробляються у формі штапельного волокна та нетканого полотна (що зручно для використання зокрема в якості перев'язувальних матеріалів) та є стійкими навіть у жорстких умовах. Іммобілізація активних груп здійснювалась за спеціально розробленою нами технологією [1], яка включає послідовні стадії сульфування, амідування та хлорування полімерів, в результаті чого були отримані хлорактивні матеріали з іммобілізованими N-хлорсульфонамідними (I) та N,N-дихлорсульфонамідними (II) групами (рис. 1). Вміст активного хлору регулюється в широких межах та може складати 5-16%. Отримані матеріали зберігають відповідні фізико-хімічні властивості та є достатньо стабільними при зберіганні.

Для отримання полімерів з іmmo-

білізованими пероксидними групами нами в якості носія були обрані волокнисті іоніти з активними карбоксильними групами ФИБАН К-4, ФИБАН АК-22 та ФИБАН АК-22В, які також випускаються у формі штапельного волокна та нетканого полотна на дослідно-промисловій ділянці ІФОХ НАН РБ [7]. Відомо, що карбоксилатні целюлозні матеріали широко застосовуються у медицині як кровоспинні засоби у вигляді серветок, пов'язок тощо. Активація матеріалів була здійснена нами обробкою їх гідроген пероксидом в присутності фосфатної кислоти. В результаті були отримані матеріали з іммобілізованими пероксидними групами (III) у кількості 3-5% за масою (рис. 1).

Встановлено, що ці матеріали в процесі синтезу також не піддаються окисній деструкції та зберігають свої деформаційно-міцнісні характеристики.

Антимікробна активність *in vitro* всіх синтезованих матеріалів була досліджена нами модифікованим методом "агарових пластин", що описаний нами в [4, 5].

Було досліджено антимікробну активність хлорактивного матеріалу (I) *in vivo*. Дослідження проводилися у відповідності до Європейської конвенції по захисту хребетних тварин. У доклінічних дослідженнях були задіяні нелінійні статевозрілі щури обох статей, отримані з віварію ДУ "ІФТ НАМН України". Щури утримувалися в стандартних клітках (пластмасовий ящик з оцинкованої сіткою) розмірами 500 x 320 x 160 мм. Догляд, утримання і годування тварин здійснювалися відповідно до вимог нормативних документів в стандартних умовах віварію ДУ "ДМА МОЗ України". Було вивчено дію матеріалу (I) на модельовані інфіковані рани за методикою, описаною в роботі [3]. Для досліджень 34 щурам (три експериментальних групи по 6 тварин, одна група порівняння з референс-препаратом - 0,06% розчин гіпохлориту натрію - з 6 тварин, одна контрольна група з 10 тварин) під шкіру вшивали шовний матеріал (шовкова нитка), просякнутий добовою культурою *S. aureus* ATCC 6538 (концентрація 10^9 КУО/мл). Спостерігали за часом прояву місцевих симптомів гнійно-запального процесу і інтенсивністю його розвитку. Через три доби після інфікування на рани тварин у досліджуваних групах накладали пов'язки з матеріалу (I) на термін 4-12 годин (1 група - 4 години, 2 група - 8 годин, 3 група - 12 годин, група порівняння - 8 годин). У контрольній групі лікування не проводилося. Час спостереження склав 3 тижні. Контрольними показниками були: кількість загиблих тварин, інтенсивність прояву місцевих клінічних симптомів за-

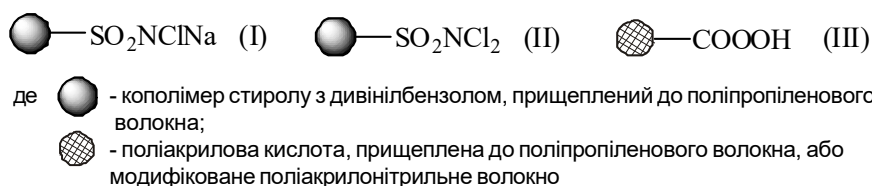


Рис. 1. Матеріали з іммобілізованими N-хлорсульфонамідними (I), N,N-дихлорсульфонамідними (II) та пероксидними (III) групами.

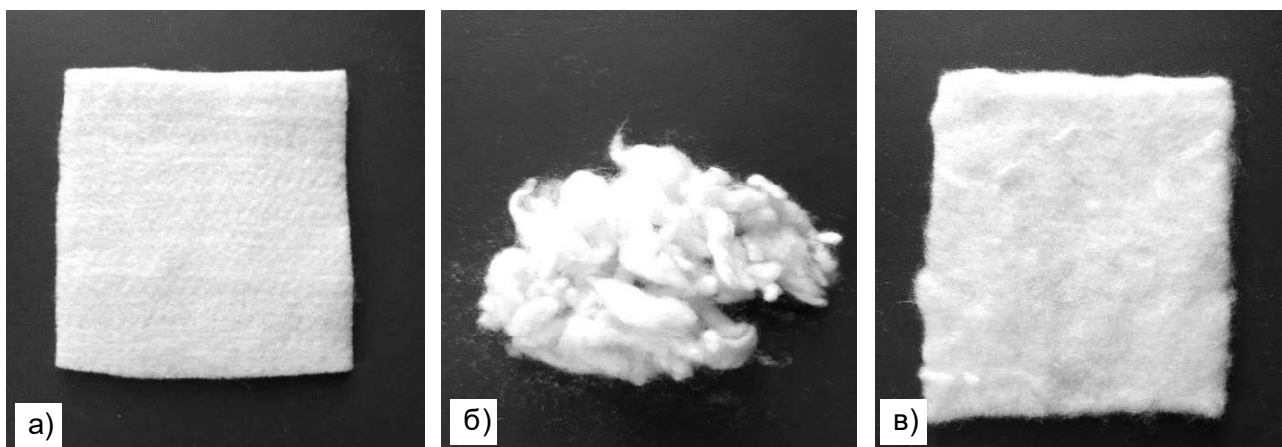


Рис. 2. Зовнішній вигляд матеріалів з іммобілізованими активними групами: а) N-хлорсульфонамід натрію (неткана форма); б) N-хлорсульфонамід натрію (штапельна форма); в) матеріал з пероксидними групами (неткана форма).

палення шляхом огляду ран і час їх загоєння. Бактеріологічний контроль запальних процесів здійснювали відповідно до методики [6] на вміст у рановому ексудаті стафілококів. Для виділення стафілококів використовувалася жовтково-сольовий агар (ЖСА або середовище Чистовича). Засіяні чашки з поживним середовищем інкубували 18-24 год. при 37°C. Ідентифікація культур проводилася згідно з чинними стандартними методиками. Кількість мікроорганізмів оцінювали в ІgKYO/тампон.

Для статистичного аналізу використовували програмний продукт STATISTICA v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). В умовах нормального закону розподілу показники представлені у вигляді середньої арифметичної (M), стандартної помилки середньої величини (m). Порівняння статистичних характеристик в різних групах і в динаміці спостереження проводилося з використанням параметричних і непараметричних критеріїв:

1) оцінка достовірності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок - за критеріями Ст'юдента (t) і Манна-Уїтні (U), для пов'язаних - за відповідним критерієм Ст'юдента (T);

2) множинне порівняння - по однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з парним порівнянням (Post-hoc) за критеріями Шеффе (Scheffetest) і Даннет (Dunnetttest);

3) достовірність відмінностей відносних величин - за двосторонніми точним критерієм Фішера (Fisher exact p, two-tailed).

Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

Результати. Обговорення

Продуктами синтезу стали полімерні матеріали у вигляді штапельного волокна та голкопробивного полотна з іммобілізованими функціональними групами з широким діапазоном вмісту. Такі форми є зручними для використання у медицині в якості тампонів, компонентів

захисних масок, перев'язувальних матеріалів тощо (рис. 2).

Основні фізико-механічні властивості синтезованих матеріалів наведені в таблиці 1.

Матеріали відрізняються достатньою стабільністю. Втрата активного хлору при зберіганні на відкритому повітрі складає до 1% на рік. Вміст пероксидних груп в тих же умовах зменшується швидше - приблизно 0,2% на місяць. Нами доведено, що витримування матеріалів зі зниженою кількістю активного агента у розчині гіпохлориту натрію або гідроген пероксиду відповідно дозволяє швидко відновити його вміст.

Дослідження антимікробної активності in vitro [6] показали, що всі синтезовані матеріали мають яскраво виражені мікробіцидні властивості, особливо по відношенню до *S. aureus* (рис. 3).

Узагальнені дані щодо антимікробної активності

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики нетканих волокнистих форм N-хлорсульфонаміду натрію та матеріалу з пероксидними групами.

Показник	Значення	
	N-хлорсульфонамід натрію	матеріал з пероксидними групами
Вміст "активного хлору"	6-11 %	-
Вміст "активного кисню"	-	3-5 %
Вологість повітряно-сухого продукту	4-8 %	0,5-2,0 %
Діаметр мононитки	40-50 мкм	20-30 мкм
Поверхнева щільність	250-350 г/м ²	200-400 г/м ²
Товщина полотна	2-3 мм	2-4 мм
Наявність вільних SO ₃ H- груп	0,5-0,7 мг-екв/г	-
Наявність вільних COOH-груп	-	0,5-1,0 мг-екв/г
Поглинання води	820 %	950 %
Абсорбційна здатність (вода)	115 %	240 %
Стійкість при нагріванні без розкладання	до 100 °C	до 60 °C

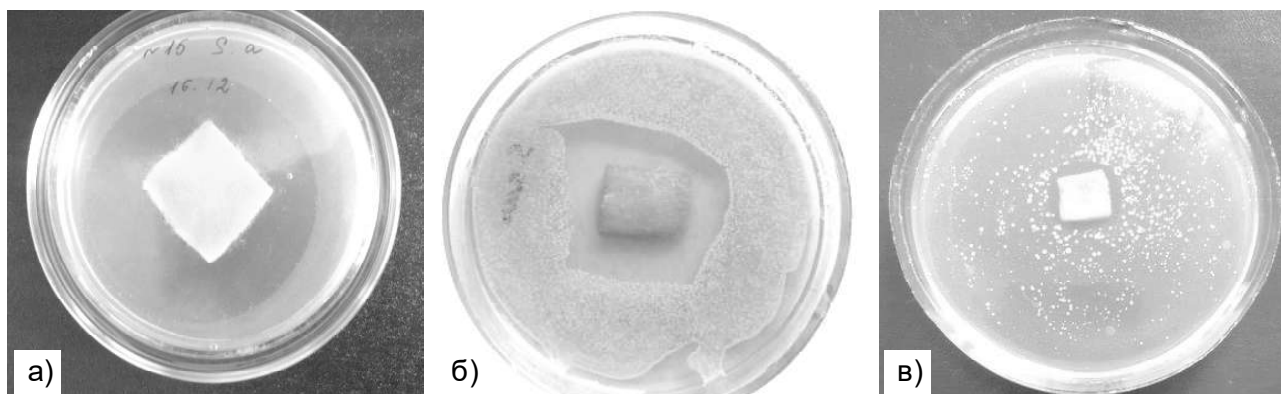


Рис. 3. Зони пригнічення стафілококів: а) *S. aureus* ATCC 6538 під дією N,N-дихлорсульфонаміду, б) *S. aureus* ATCC 6538 під дією N-хлорсульфонаміду натрію; в) *S. aureus* ATCC 209 під дією матеріалу з пероксидними групами (неткана форма).

Таблиця 2. Антимікробна активність матеріалів, визначена модифікованим методом "агарових пластин".

Тест-штамм	N,N-дихлор-сульфонамід	N-хлор-сульфонамід натрію	Матеріал з пероксидними групами
	Зони затримки росту, мм		
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	30,0	19,5-20,5	не досліджувався
<i>S. aureus</i> ATCC 209	не досліджувався	не досліджувався	2-4
<i>E. coli</i> ATCC 25922	12,0	6,5	2-3
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	40,0	5,0	не досліджувався

матеріалів наведені у таблиці 2.

Таким чином, показано, що іммобілізовані на полімерному носії групи-донори активного хлору та активного кисню зберігають свої антимікробні властивості. Слід особливо зазначити, що надзвичайно висока активність матеріалів до стафілококу є доказом перспективності їх застосування в медицині, адже саме ці мікроорганізми швидко набувають мультирезистентності і наразі є одними з найбільш небезпечних "госпітальних" інфекцій.

Наступним етапом стало дослідження антимікробної та ранозагоювальної активності матеріалів *in vivo* [2]. Враховуючи кращі результати попередніх досліджень *in vitro*, а також літературні дані про негативний вплив високих концентрацій активного хлору на здорові тканини, для тестування були обрані зразки N-хлорсульфонаміду натрію у формі нетканого голкопробивного полотна. Для запобігання потрапляння частинок матеріалу до рани дослідні зразки були поміщені в чохла з поліпропіленової сітки виготовлені за технологією "спанлейс". Аналіз ефективності антимікробної терапії в умовах модельованого гнійно-запального процесу з використанням тест-моделі стафілококової інфекції показав, що у дослідних щурів на 2-3 добу після інфікування розвивалися виражені симптоми запалення, які зберігалися протягом 10-13 днів. Стафілококи при підшкірному

введенні інтенсивно розмножувалися і сприяли наростанню місцевих проявів інфекції. У першій експериментальній групі тварин, яким на ранову поверхню накладали пов'язки з іммобілізованого N-хлорсульфонаміду натрію на 4 години на добу, тварини починали одужувати на 9 добу з моменту інфікування. Одужання тварин з другої групи (накладення пов'язок на 8 годин) починалося на 8 добу, а третьої групи (накладення пов'язок на 12 годин) - на 7 добу з моменту інфікування. Загибелі тварин в жодній з експериментальних груп не спостер-



Рис. 4. Інфекційно-запальний процес в контрольній групі під час розвитку стафілококового сепсису (14 доба).



Рис. 5. Поверхня рани в дослідній групі при аплікації полімерним N-хлорсульфонамідом натрію 12 годин на добу (7 доба).

Таблиця 3. Інтенсивність розвитку місцевих проявів запалення при стафілококовій інфекції тварин в експериментальних групах, групі порівняння і контрольній групі.

Групи тварин та час аплікації	Кількість тварин	Загинуло	Розвиток гнійно-некротичного процесу з наступним видужанням				Термін спостереження, доба / Кількість тварин зі строками загоєння ран на добу:										
			Усього	у тому числі з інтенсивністю				7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
				++++	+++	++	+										
1 гр. (4 год.)	6	0	6	2	2	1	1	0	0	2	1	0	1	2	0	0	0
2 гр. (8 год.)	6	0	6	3	1	0	2	0	1	2	0	2	1	0	0	0	0
0,06 % розчин гіпохлориту натрію (8 год)	6	0	6	3	1	1	1	0	1	2	1	1	0	0	1	0	0
3 гр. (12 год.)	6	0	6	1	3	1	1	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0
Контрольна	10	1	9	3	3	1	2	0	0	0	0	1	1	2	1	2	2

Примітки: інтенсивність місцевих клінічних симптомів:

++++ - гіперемія й набряк тканини, що оточує рану, різко виражені; рясне відокремлюване;

+++ - гіперемія й набряк, виражені помірно; менш рясне, серозне, геморагічне відокремлюване;

++ - гіперемія й набряк, виражені слабко; поверхня рани покрита струпом;

+ - незначна гіперемія навколо рани, покритої сухим струпом.

Таблиця 4. Логарифм середньої кількості стафілококів, виявлених у виділеннях з поверхні ран.

Умови дослідження, група тварин, час аплікації на добу	Кількість тварин	Терміни дослідження після нанесення препарату (доба):							
		1	2	3	4	5	6	7	8
		Lg середньої кількості стафілококів							
1 гр. - аплікація матеріалу 4 години	6	5,6	5,3	5,0	5,0	4,9	4,5	4,0	3,8
2 гр. - аплікація матеріалу 8 годин	6	5,5	5,2	5,0	4,5	4,0	3,9	3,7	3,2
0,06 % розчин гіпохлориту натрію - аплікація 8 годин	6	5,6	5,5	5,2	4,8	4,5	4,2	4,0	3,7
3 гр - аплікація матеріалу 12 годин	6	5,3	5,0	4,5	4,1	3,7	3,2	2,9	2,5
Контрольна група	10	6,6	6,9	6,5	6,1	6,1	5,9	5,3	4,8

ігалосся, тоді як у контрольній групі один щур загинув від розвитку стафілококового сепсису. На рисунках представлені фотографії тварин з контрольної (рис. 4) та третьої експериментальної (рис. 5) груп.

За нашими спостереженнями, полімерний N-хлорсульфонамід натрію (I) не викликав подразнюючої дії при його нанесенні на рани. Не були відмічені відмінності у поведінці дослідних тварин, споживанні ними води та корму. При знятті пов'язки не спостерігалось її прилипання до ранової поверхні. Терміни загоєння ран у групі порівняння з 0,06% розчину гіпохлориту натрію починалося на 8 добу, тобто в ті ж терміни, що і в другій експериментальній групі, але повне одужання наставало трохи пізніше (на 14 добу). У контрольній групі одужання тварин йшло набагато повільніше. Патоморфологічні дослідження показали відсутність деструктивних змін тканин після аплікації матеріалів.

Результати спостережень за одужанням тварин в експериментальних і контрольній групах та ступінь інтенсивності місцевих проявів запального процесу наведені в таблиці 3.

Паралельно з моніторингом запальних процесів здійснювали бактеріологічний контроль ранового ексудату на вміст стафілококів (табл. 4).

При порівнянні антимікробної ефективності дослід-

жуваного матеріалу і 0,06% розчину NaOCl виявилось, що вони діють приблизно однаково. Згідно з отриманими даними, кількість патогенних стафілококів як під пов'язками з полімерним N-хлорсульфонамідом натрію, так і з 0,06% розчином NaOCl на 8 добу спостережень було в 4-10 разів менше, ніж у контрольній групі.

Встановлено, що в пов'язках після аплікації на протязі 12 годин залишався іммобілізований активний хлор. Це свідчить про повільне вивільнення активного хлору з матеріалу, але його достатньо для суттєвого зменшення кількості стафілококів, що забезпечує пролонговану дію пов'язок.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Синтезовані полімерні матеріали з іммобілізованими функціональними групами-донорами активного хлору та активного кисню мають яскраво виражені антимікробні властивості. Вивчення хлорактивних матеріалів в якості компонентів антисептичних пов'язок на модельованих ранах лабораторних тварин показало, що вони мають високий профіль безпеки, пролонговану дію за рахунок поступового вивільнення активного агента та прискорюють процес загоєння. Тому застосування таких матеріалів у терапії відкритих ран, в тому

числі інфікованих, може знизити споживання антибіотичних препаратів, що відповідає сучасним глобальним трендам.

В подальшому буде досліджуватись можливість підвищення вмісту іммобілізованих активних груп та оптимізації процесу емісії активного агента, токсичність матеріалів, їх вплив на біохімічні показники організму, а також доцільність їх використання для виробництва інших виробів медичного призначення.

Список посилань

- Бурмістров, К. С., Мурашевич, Б. В., Торопін, В. М., & Торопін, М. В. (2016). Патент України на корисну модель 112187. Київ: Державне патентне відомство України.
- Дронов, С. Н., Мамчур, В. И., Кошева, И. П., Степанский, Д. А., Кременчуцкий, Г. Н., Торопин, В. Н., ... Бурмистров, К. С. (2019). Новые перевязочные материалы пролонгированного действия. *Запорожский медицинский журнал*, 21 (3), 365-372. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169189.
- Мазур, И. А., Мамчур, В.И., & Подплетная, Е. А. (2008). Патент РФ 2317818. Москва: Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.
- Торопін, В. Н., Бурмістров, К. С., & Сурмашева, Е. В. (2016). Изучение антимикробных свойств иммобилизованных волокнистых N,N-дихлорсульфонамидов. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (4), 48-52. DOI: 10.15587/2519-4852.2016.85905.
- Торопін, В. Н., Сурмашева, Е. В., Романенко, Л. И. (2016). Изучение антимикробных свойств иммобилизованных волокнистых N-хлорсульфонамидов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 3, 54-58. DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77993.
- Торопін, В. М., Степанський, Д. О., Кременчуцький, Г. М., Бурмістров, К. С., Мурашевич, Б. В., & Кошова, І. П. (2018). Мікробіологічні дослідження іммобілізованого N-хлорсульфонаміду на сополімері стиролу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(2), 289-292. DOI: 10.31393/ reports-vnmedical-2018-22(2)-11.
- Филиппович, С. Д., Акулич, З. И., Шункевич, А. А., & Грачек, В. И. (2014). Новые волокнистые аниониты на основе полиакрилонитрильных волокон ИФОХ НАН Беларуси. *Весті нацыянальнай акадэміі навук Беларусі*, 2, 81-85. Взято с <https://vestichem.belnauka.by/jour/article/view/35/0>.
- Adegoke, A. A., Faleye, A. C., Gulshan, S., & Stenstrup, T. A. (2016). Antibiotic Resistant Superbugs: Assessment of the Interrelationship of Occurrence in Clinical Settings and Environmental Niches. *Molecules*, 22(1), 29-46. DOI: 10.3390/molecules22010029.
- Aslam, B., Wang, W., Arshad, M.I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M.H. ... Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*, 11, 1645-1658. DOI: 10.2147/IDR.S173867.
- Green, J-B.D., Fulghum, T., & Nordhaus, M. A. (2011). A review of immobilized antimicrobial agents and methods for testing. *Biointerphases*, 6(4), MR13-MR28. DOI: 10.1116/1.3645195.
- Huang, K. S., Yang, C. H., Huang, S. L., Chen, C. Y., Lu, Y. Y., & Lin, Y. S. (2016). Recent Advances in Antimicrobial Polymers: A Mini-Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1578-1596. DOI: 10.3390/ijms17091578.
- Kamaruzzaman, N. F., Tan, L. P., Hamdan, R. H., Choong, S. S., Wong, W. K., Gibson, A. J., ... Pina, M. F. (2019). Antimicrobial Polymers: The Potential Replacement of Existing Antibiotics? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2747-2785. DOI: 10.3390/ijms20112747.
- Kundur, K. R., Basu, A., & Domb, A. (2016). *Biodegradable Polymers: Medical Applications*. In H. F. Mark (Ed.). *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* (4th edition). (p. 1-22). New Jersey: Wiley Blackwell. DOI: 10.1002/0471440264.pst027.pub2.
- Maitz, M. F. (2015). Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*, 1(3), 161-176. DOI: 10.1016/j.bsbt.2015.08.00.
- Modjarrad, K., & Ebnesajjad, S. (Eds.). (2013). *Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices* (1st edition). New York: William Andrew.
- Oledzka, E., Sobczak, M., & Kolodziejcki, W. L. (2007). Polymers in medicine - review of recent studies. *Polimery*, 11(12), 795-803. DOI: 10.14314/polimery.2007.795.
- Peterson, G. I., Dobrynin, A. V., & Becker, M. L. (2017). Biodegradable Shape Memory Polymers in Medicine. *Advanced Healthcare Materials*, 6(21), 1-16. DOI: 10.1002/adhm.201700694.
- Pidot, S. J., Gao, W., Buultjens, A. H., Monk, I. R., Guerillot, R., Carter, G. P. ... Stinear, T. P. (2018). Increasing tolerance of hospital Enterococcus faecium to handwash alcohols. *Science Translational Medicine*, 10(452), 1-10. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar6115.
- Piozzi, A., & Francolini, I. (2013). Editorial of the Special Issue Antimicrobial Polymers. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(9), 18002-18008. DOI: 10.3390/ijms140918002.
- Ragheb, M. N., Thomason, M. K., Hsu, C., Nugent, P., Gage, J., Samadpour, A. N. Merrick, H. (2019). Inhibiting the Evolution of Antibiotic Resistance. *Molecular Cell*, 73(1), 157-165. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.10.015.
- Soldatov, V., Pawlowski, L., Shunkevich, A., & Wasag, H. (2004). *New materials and technologies for environmental engineering: synthesis and structure of ion exchange fibers*. Lublin: LiberDuoColor.
- Young, M. (2003). The functionality and cost advantages of high-performance polymers. *Medical device technology*, 14(7), 12-15. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528807>.

References

- Burmistrov, K. S., Murashevych, B. V., Toropin, V. M., & Toropin, M. V. (2016). Патент України на корисну модель 112187 [Utility Model Patent 112187]. Kyiv: Derzhavne patentne vidomstvo Ukrainy.
- Dronov, S. N., Mamchur, V. I., Koshevaya, I. P., Stepaniskij, D. A., Kremenchuckij, G. N., Toropin, V. N., ... Burmistrov, K. S. (2019). Novye perev'yazochnye materialy prolongirovannogo dejstviya [New dressings of prolonged action]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal - Zaporizhzhya medical journal*, 21(3), 365-372. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169189.
- Mazur, I. A., Mamchur, V. I., & Podpletayaya, E. A. (2008). Патент РФ 2317818. Москва: Federal'naya sluzhba po intellektualnoj sobstvennosti, patentam i tovarnym znakam [RF patent 2317818. Moscow: Federal Service for Intellectual Property,

- Patents and Trademarks].
- Toropin, V. N., Burmistrov, K. S., & Surmasheva, E. V. (2016). Izuchenie antimikrobnih svojstv immobilizovannyh voloknistyh N,N-dihlorosulfonamidov [The study of the antimicrobial properties of immobilized fibrous N, N-dichlorosulfonamides]. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (4), 48-52. DOI: 10.15587/2519-4852.2016.85905.
 - Toropin, V. N., Surmasheva, E. V., Romanenko, L. I. (2016). Izuchenie antimikrobnih svojstv immobilizovannyh voloknistyh N-hlorosulfonamidov [The study of the antimicrobial properties of immobilized fibrous N-chlorosulfonamides]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky - Topical issues in pharmaceutical and medical science and practice*, 3, 54-58. DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77993.
 - Toropin, V. M., Stepanyuk, D. O., Kremenchutskiy, H. M., Burmistrov, K. S., Murashevych, B. V., & Koshova, I. P. (2018). Mikrobiolohichni doslidzhennia immobilizovanoho N-khlorosulfonamidu na sopolimeri styrolu [Microbiological studies of immobilized N-chlorosulfonamide on styrene copolymers]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu - Reports of the Vinnitsa National Medical University*, 22(2), 289-292. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-11.
 - Filippovich, S. D., Akulich, Z. I., Shunkevich, A. A., Grachek, V. I. (2014). Novye voloknistye anionity na osnove poliakrilonitrilnyh volokon IFOH NAN Belarusi [New fibrous anion exchangers based on polyacrylonitrile fibers IFOKh NAS of Belarus]. *Vesci nacyyanalnej akademii navuk Belarusi - News of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2, 81-85. Vzyato s <https://vestichem.belnauka.by/jour/article/view/35/0>.
 - Adegoke, A. A., Faleye, A. C., Gulshan, S., & Stenstrim, T. A. (2016). Antibiotic Resistant Superbugs: Assessment of the Interrelationship of Occurrence in Clinical Settings and Environmental Niches. *Molecules*, 22(1), 29-46. DOI: 10.3390/molecules22010029.
 - Aslam, B., Wang, W., Arshad, M.I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M.H. ... Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*, 11, 1645-1658. DOI: 10.2147/IDR.S173867.
 - Green, J-B.D., Fulghum, T., & Nordhaus, M. A. (2011). A review of immobilized antimicrobial agents and methods for testing. *Biointerphases*, 6(4), MR13-MR28. DOI: 10.1116/1.3645195.
 - Huang, K. S., Yang, C. H., Huang, S. L., Chen, C. Y., Lu, Y. Y., & Lin, Y. S. (2016). Recent Advances in Antimicrobial Polymers: A Mini-Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1578-1596. DOI: 10.3390/ijms17091578.
 - Kamaruzzaman, N. F., Tan, L. P., Hamdan, R. H., Choong, S. S., Wong, W. K., Gibson, A. J., ... Pina, M. F. (2019). Antimicrobial Polymers: The Potential Replacement of Existing Antibiotics? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2747-2785. DOI: 10.3390/ijms20112747.
 - Kunduru, K. R., Basu, A., & Domb, A. (2016). *Biodegradable Polymers: Medical Applications*. In H. F. Mark (Ed.). *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* (4th edition). (p. 1-22). New Jersey: Wiley Blackwell. DOI: 10.1002/0471440264.pst027.pub2.
 - Maitz, M. F. (2015). Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*, 1(3), 161-176. DOI: 10.1016/j.bsbt.2015.08.00.
 - Modjarrad, K., & Ebnesajjad, S. (Eds.). (2013). *Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices* (1st edition). New York: William Andrew.
 - Oledzka, E., Sobczak, M., & Kolodziejski, W. L. (2007). Polymers in medicine - review of recent studies. *Polimery*, 11(12), 795-803. DOI: 10.14314/polimery.2007.795.
 - Peterson, G. I., Dobrynin, A. V., & Becker, M. L. (2017). Biodegradable Shape Memory Polymers in Medicine. *Advanced Healthcare Materials*, 6(21), 1-16. DOI: 10.1002/adhm.201700694.
 - Pidot, S. J., Gao, W., Buultjens, A. H., Monk, I. R., Guerillot, R., Carter, G. P. ... Stinear, T. P. (2018). Increasing tolerance of hospital Enterococcus faecium to handwash alcohols. *Science Translational Medicine*, 10(452), 1-10. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar6115.
 - Piozzi, A., & Francolini, I. (2013). Editorial of the Special Issue Antimicrobial Polymers. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(9), 18002-18008. DOI: 10.3390/ijms140918002.
 - Ragheb, M. N., Thomason, M. K., Hsu, C., Nugent, P., Gage, J., Samadpour, A. N. Merrikh, H. (2019). Inhibiting the Evolution of Antibiotic Resistance. *Molecular Cell*, 73(1), 157-165. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.10.015.
 - Soldatov, V., Pawlowski, L., Shunkevich, A., & Wasag, H. (2004). *New materials and technologies for environmental engineering: synthesis and structure of ion exchange fibers*. Lublin: LiberDuoColor.
 - Young, M. (2003). The functionality and cost advantages of high-performance polymers. *Medical device technology*, 14(7), 12-15. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528807>.

АНТИМИКРОБНЫЕ ПОЛИМЕРЫ С ИММОБИЛИЗОВАННЫМИ АКТИВНЫМИ ГРУППАМИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Торопин В.М., Мурашев Б.В., Кременчуцкий Г.Н., Степанский Д.А., Маслак Г.С., Бурмистров К.С.

Аннотация. Полимерные материалы с иммобилизованными активными группами широко применяются в медицине. Некоторые из них обладают ярко выраженными антимикробными свойствами и в определенной степени являются альтернативной антибиотиком. Целью данной работы является исследование свойств новых полимерных материалов с иммобилизованными группами-донорами активного хлора и активного кислорода. В качестве носителя впервые использованы полимеры марки ФИБАН в форме штапельного волокна и нетканого полотна, которые удобны в том числе для производства перевязочных материалов. Разработана специальная технология химической прививки на них N-хлорсульфонамидных и перкислотных функциональных групп. Синтезированные материалы сохраняют подходящие физико-механические свойства и достаточно стабильны. Модифицированным методом "агаровых пластин" была исследована антимикробная активность данных материалов *in vitro*. Доказано, что все они обладают мощными микробицидными свойствами, особенно в отношении *S. aureus*, что чрезвычайно важно, учитывая, что эти микроорганизмы являются одними из наиболее распространенных мультирезистентных возбудителей заболеваний. Была исследована антимикробная и ранозаживляющая активность N-хлорсульфонамидного материала *in vivo* на искусственно инфицированных ранах лабораторных крыс. Полимер применялся аппликационно в качестве раневой повязки. Установлено, что применение таких повязок в 4-10 раз уменьшает количество патогенных стафилококков и ускоряет репаративные процессы. Таким образом, синтезированные нами полимеры с иммобилизованными активными группами являются эффективными антимикробными средствами местного действия и могут быть рекомендованы в качестве компонентов перевязочных материалов. Целесообразно дальнейшее изучение их гемостатических свойств, субхронической и хронической токсичности, влияния на основные биохимические показатели, а также исследование химического состава и рН сред, которые ими обрабатываются.

Ключевые слова: иммобилизация, полимеры, активный хлор, активный кислород, перевязочные материалы, антимикробная активность.

ANTIMICROBIAL POLYMERS WITH IMMOBILIZED ACTIVE GROUPS FOR USE IN MEDICINE

Toropin V.M., Murashevych B.V., Kremenchutskyi H.M., Stepanyi D.O., Maslak H.S., Burmistrov K.S.

Annotation. Polymeric materials with immobilized active groups are widely used in medicine. Some of them have pronounced antimicrobial properties and, to a certain extent, are alternatives to antibiotics. The aim of this research is to study the properties of new polymeric materials with immobilized groups-donors of active chlorine and active oxygen. Polymers of the FIBAN brand in the form of staple fiber and non-woven fabric, which are convenient for the manufacture of dressings, have been used as carriers. A special technology has been developed for the chemical grafting of N-chlorosulfonamide and peroxycarboxylic functional groups on them. The synthesized materials retain appropriate physical and mechanical properties and are stable enough. The antimicrobial activity of these materials has been studied in vitro with the modified method of "agar plates". It has been proven that all of them have powerful microbicidal properties, especially against *S. aureus*, which is extremely important, given that these microorganisms are one of the most common multi-resistant pathogens. The antimicrobial and wound healing activity of N-chlorosulfonamide material in vivo has been studied on artificially infected wounds of laboratory rats. The polymer has been used as a component of the sticky wound dressing. It has been found that the use of such dressings reduces the number of pathogenic staphylococci 4-10 times and accelerates reparative processes. Thus, the synthesized polymers with immobilized active groups are effective local antimicrobial agents and can be recommended as components of wound dressings. It is advisable to further study their hemostatic properties, subchronic and chronic toxicity, their effect on basic biochemical parameters, as well as the study of the chemical composition of the different environments that are processed with them.

Keywords: immobilization, polymers, active chlorine, active oxygen, wound dressings, antimicrobial activity.
