

НАНОВОЛОКНИСТЫЕ БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ КАРКАСЫ КАК ЭФФЕКТИВНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А. Кенжебаева^{1,2}, Б. Бакболат¹, Ф. Султанов^{1,3}, Ч. Даулбаев^{1,4*},
З. Мансуров^{1,3}, М. Алдашева⁵

¹Институт проблем горения, ул. Богенбай батыра, 172, Алматы, Казахстан

²Сатпаев университет, ул. Сатпаева, 22, Алматы, Казахстан

³Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, пр. Аль-Фараби, 71, Алматы, Казахстан

⁴Назарбаев Университет, просп. Кабанбай Батыра, 53, Нур-Султан, Казахстан

⁵КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, ул. Толе би, 94, Алматы, Казахстан

АННОТАЦИЯ

В этой статье рассматривается синтез биосовместимых волокнистых каркасов с противомикробными свойствами на основе поликапролактона/гидроксиапатита/амоксциллина, а также изучение морфологии поверхности, противомикробного действия и степени высвобождения лекарственных средств. Гидроксиапатит (1-2 мкм, 97%), синтезированный из биологически отходного материала (яичной скорлупы), добавлялся в композитные каркасы в качестве материала для замещения кости. Оценены противомикробные свойства каркасов против *S.aureus* и *E.faecalis*. Каркасы отличились устойчивым высвобождением лекарственного средства из каркасов, которое составляло около 94% от общего веса антибиотика в течение 4-недельного срока наблюдения. Метод диффузии в агар подтвердила противомикробные свойства каркасов против конкретных бактерий.

Ключевые слова: электроформование, гидроксиапатит, биологически растворимые каркасы, волокна, лекарственные препараты.

1. Введение

Присутствие различных микроорганизмов в полости рта может привести к развитию кариеса и других сопутствующих осложнений [1-3]. Без специального лечения кариес эмали поражает ткани зубов, приводя к инфицированию пульпы и ее гибели с последующим развитием апикального периодонтита [4].

Современные методы лечения апикального периодонтита, основанные на эндодонтической терапии корневой системы, помогают удалить пораженную пульпу и заполнить каналы синтетическими материалами для устранения инфекции и предотвращения последующей микробной инвазии [5-7]. Основным недостатком методов эндодонтической терапии является то, что они не способствуют полной дезинфекции корневых каналов из-за их анатомии [8]. Сложная анатомическая

структура систем корневых каналов препятствует полному контакту с химико-механическими препаратами и противомикробными средствами. В связи с этим использование биологически растворимых каркасов с оптимальным содержанием противомикробных реагентов и возможностью их пролонгированного высвобождения является одним из способов повышения эффективности лечения [9-14].

В свою очередь, использование биоразлагаемых полимерных каркасов с добавлением гидроксиапатита кальция (ГАП) является многообещающим и активно развивающимся направлением регенеративной эндодонтической терапии [15-18]. ГАП стимулирует образование твердой костной ткани, что чрезвычайно важно для эндодонтической терапии апикального периодонтита с прогрессирующей костной резорбцией вокруг корня зуба [19]. Поэтому это один из рекомендуемых ма-

териалов для лечения поврежденных зубных тканей [20-23]. В настоящее время использование ГАП в основном сосредоточено на изготовлении паст, порошков или гранул, что ограничивает его повсеместное применение [24].

Использование в эндодонтической терапии биологически растворимых каркасов с противомикробными агентами и ГАП, полученных путем электроформования, может повысить эффективность дезинфекции корневых систем и целенаправленной доставки активных веществ в локализованные очаги заражения. Преимущество этого метода заключается в создании базового субстрата для клеточной пролиферации с возможностью одновременного контроля диаметра формирующихся полимерных волокон и количества активных веществ в составе получаемого каркаса. Многочисленные исследования [25-29] подтверждают высокую эффективность биологических полимерных каркасов, полученных методом электроформования, в регенеративной эндодонтической терапии. Возможность использования различных биоматериалов, полимеров и лекарственных средств, как в виде порошков, так и в виде раствора, позволяет использовать этот метод для получения композитных структур в наномасштабе.

Принимая во внимание вышеизложенные факты, использование биологически растворимых каркасов, содержащих ГАП и противомикробные препараты, является одним из потенциальных способов повышения результативности эндодонтической терапии. Большое значение имеет возможность выбора эффективных при лечении апикального периодонтита антибиотиков. Следовательно, в качестве добавки к каркасам был выбран амоксициллин (АМС), антибиотик широкого спектра действия группы пенициллинов и наиболее действенный антибиотик для лечения апикального периодонтита. Более того, он относится к группе доступа в соответствии с классификацией антибиотиков *AWaRe* (ВОЗ, 2017) [30]. Данная группа состоит из антибиотиков с низким потенциалом резистентности и обширным диапазоном активности к часто встречающимся патогенам, включая ведущих представителей аэробной и анаэробной микрофлоры корневых каналов зубов.

В этом исследовании композитные биоразлагаемые полимерные каркасы с добавлением ГАП и антибиотика (АМС) были получены методом электроформования, который явля-

ется простым и эффективным способом получения композитных наноразмерных волокон, и была изучена кинетика местной доставки лекарственных средств. Для изучения морфологии поверхности и химического состава полученных каркасов использовали сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) и рентгеноструктурный анализ; кинетику высвобождения лекарственного средства проанализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Предполагается, что биологически растворимые каркасы с добавлением ГАП и АМС будут подавлять рост патогенных микроорганизмов и способствовать пролонгированному выделению антибиотика, в то время как присутствие ГАП будет способствовать образованию твердых костных тканей.

2. Материалы и методы

2.1. Синтез ГАП

Исходными материалами для получения кристаллического ГАП являются ортофосфорная кислота (H_3PO_4 , 85%, *Sigma Aldrich*) и яичная скорлупа, которая использовалась в качестве кальцийсодержащего компонента. Предварительно взвешенное количество яичной скорлупы (4 г) отжигали до температуры 950 °С 2 ч с выделением летучих соединений и образованием оксида кальция (CaO). Получившийся порошок CaO (2 г) смешивали с водным раствором фосфорной кислоты (6%, 40 мл) при постоянном перемешивании в течение 1 ч с последующей ультразвуковой обработкой в ледяной бане с частотой 32 кГц в течение 1 ч до полной гомогенизации. Наконец, смесь подвергали сушке в вакууме при температуре 110 °С в течение 24 ч.

2.2. Электроформование каркасов на основе ПКЛ/ГАП/АМС

Для получения полимерного раствора использовали поликапролактон (ПКЛ, ср. мол. масса 1,300,000, *Sigma Aldrich*) и диметилформамид (99,9%, *Sigma Aldrich*). Сначала ПКЛ (2 г) растворяли в диметилформамиде (10 мл) на магнитной мешалке в течение 20 мин (120 оборотов/мин) при 50 °С. Затем в полимерный раствор добавили порошок ГАП (0,5 г) и АМС (0,6 мл). Полимерную смесь с добавленными компонентами перемешивали до полной однородности, после чего заполнили ею

медицинский шприц объемом 10 мл. Процесс электроформования полимерных волокон осуществлялся при комнатной температуре, значение напряжения составляло 15 кВ, а скорость подачи материала-прекурсора – 0,5 мл/ч.

2.3. Оценка микробиологической эффективности каркасов на основе ПКЛ/ГАП/АМС

Противомикробные свойства биокаркасов на основе ПКЛ/ГАП/АМС были изучены на *S.aureus* и *E.faecalis*, которые являются представителями аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры корневых каналов [26-27]. Были приготовлены три типа биокаркасов с различным содержанием ПКЛ, ГАП и АМС (ПКЛ с 7 мас.% ГАП и 5 мас.% АМС; ПКЛ с 7 мас.% ГАП и чистый ПКЛ). Не содержащие антибиотиков образцы использовались в качестве отрицательного контроля. Полученные образцы (15×15 мм²) помещали в специальные пластины и дезинфицировали, добавляя 2 мл 70%-ного этанола с выдержкой 30 мин, затем их дважды промывали 2 мл 0,9%-ным изотоническим раствором. Бактериальную суспензию изучаемых микроорганизмов готовили из нескольких суточных колоний, выращенных на питательном агаре в соответствии со стандартом мутности 0,5 Макфарланда. Для инокуляции питательной среды стерильный ватный тампон погружали в суспензию с удалением излишков инокулята и сеяли на поверхность агара Мюллера-Хинтона точечными движениями, вращая чашку Петри. Далее для исследования использовали шесть чашек Петри: в первые три из них был введен эталонный штамм *S.aureus 209P*, а в оставшиеся три чашки – бактериальная культура *E.faecalis* (архивный штамм КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова). В течение 15 мин три образца (по одному от каждого типа биокаркасов) помещали на поверхности чашек, инокулированных *S.aureus 209P*, остальные три образца помещали в чашки, инокулированные *E.faecalis*, и инкубировали в термостате при 37 °С в течение 24 ч. Антибактериальные свойства регистрировали через 24 и 72 ч путем измерения зоны подавления роста бактерий вокруг образца каркаса.

2.4. Измерение высвобождения лекарственных средств из каркасов на основе ПКЛ/ГАП/АМС

Каркасы с добавлением ГАП и АМС загру-

жали в колбы с 10 мл фосфатного буферного раствора и помещали в горизонтальный инкубатор, который вращали со скоростью 40 оборотов в минуту при температуре 33 °С. Количество выделившегося препарата определяли с помощью спектрофотометра *Varian Cary 300* при ультрафиолетовом облучении с длиной волны 272 нм.

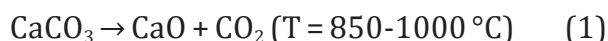
2.5. Характеристика полученных образцов

Морфологию биологически растворимых каркасов проанализировали с помощью сканирующего электронного микроскопа QUANTA 3D 200i при ускоряющем напряжении 15 кВ. Рентгеноструктурный анализ проводился на рентгеновском дифрактометре типа Дрон-4 с углами поворота в диапазоне от 100° до 168°. Минимальный шаг перемещения блока составляет 0,001. Допустимое отклонение блока детектирования от заданного угла поворота составляет ±0,015.

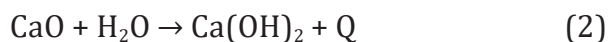
3. Результаты и обсуждение

3.1. Синтез и изучение ГАП

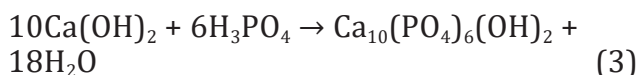
Кристаллический порошок ГАП был синтезирован химической реакцией CaO с H₃PO₄. Остатки яичной скорлупы в основном состоят из карбоната кальция (CaCO₃), который разлагается до CaO и CO₂ во время термической обработки при 850-1000 °С.



Во время термической обработки органические компоненты яичной скорлупы улетучиваются, и полученный остаток в основном содержит CaO с небольшим содержанием примесей (≤ 1%). После термической обработки образовавшийся CaO помещали в стеклянный стакан и смешивали с 6%-ным водным раствором H₃PO₄ при интенсивном перемешивании. В результате образуется гидроксид кальция (2).



На основании результатов эксперимента установлено, что для завершения реакции (3) необходимо перемешивание суспензии в течение одного часа после добавления кислоты. Количество кислоты, необходимое для завершения реакции для получения ГАП, было рассчитано в соответствии с (3).



Процесс синтеза ГАП регулировали путем поддержания pH смеси в диапазоне от 6 до 8 на протяжении всей реакции с целью получения ГАП с требуемым соотношением Ca/P, близким к 1,67, что соответствует образованию стехиометрического ГАП с хорошей степенью кристалличности и чистоты [31,32].

Кристаллическая структура полученного ГАП была исследована методом рентгенофазового анализа (рис. 1). Все дифракционные пики соответствуют гексагональной структуре синтезированного ГАП и согласуются с данными JCPDS (Объединенного комитета по стандартам порошковой дифракции) №96-900-2219. Согласно полученной рентгенограмме, чистота полученного порошка ГАП составляет более 97%, и характерных пиков примесей, таких как гидроксид кальция или фосфаты кальция, не обнаружено.

Синтезированный ГАП был дополнительно подвергнут посттермической обработке при температуре 1100 °С в воздушной среде в течение трех часов для повышения его кристалличности и улучшения механических свойств. Основные дифракционные пики, соответствующие ГАП, смещены в сторону меньших углов, а межплоскостное расстояние уменьшается, что указывает на высокую степень кристалличности ГАП после обработки. Одновременно широкие пики, наблюдаемые на рентгенограмме необработанного ГАП, указывают на неод-

нородность структуры и наличие дефектов. Полученные экспериментальные результаты показывают, что при повышении посттермической температуры до 1100 °С параметры кристаллической решетки ($a = 9,84218$, $b = 2a$, $c = 9,473$) синтезированного ГАП соответствуют параметрам биосовместимого ГАП, используемого в качестве биоматериала [32]. Эти результаты подтверждаются другими работами, в которых было установлено, что плотность, прочность на изгиб и твердость по Кнупу термически обработанного в воздушной среде в течение четырех часов ГАП увеличиваются с повышением температуры спекания, достигая максимума при 1150 °С.

СЭМ-изображения полученных образцов ГАП указывают на наличие кристаллов с субмикронными и наноразмерными включениями. Микроструктура образцов представлена в виде угловых и объемных кристаллов со средним размером 1-2 мкм, с шероховатой слоистой структурой и развитой морфологией поверхности (рис. 2).

3.2. Электроформование каркасов на основе ПКЛ/ГАП/АМС

ПКЛ был выбран в качестве полимера для получения биологически растворимых каркасов с ГАП и АМС методом электроформования, поскольку этот полимер является биоразлагаемым, неиммуногенным, неканцерогенным и нетоксичным, что позволяет получать композитные каркасы, которые будут широко использоваться в тканевой инженерии. Более

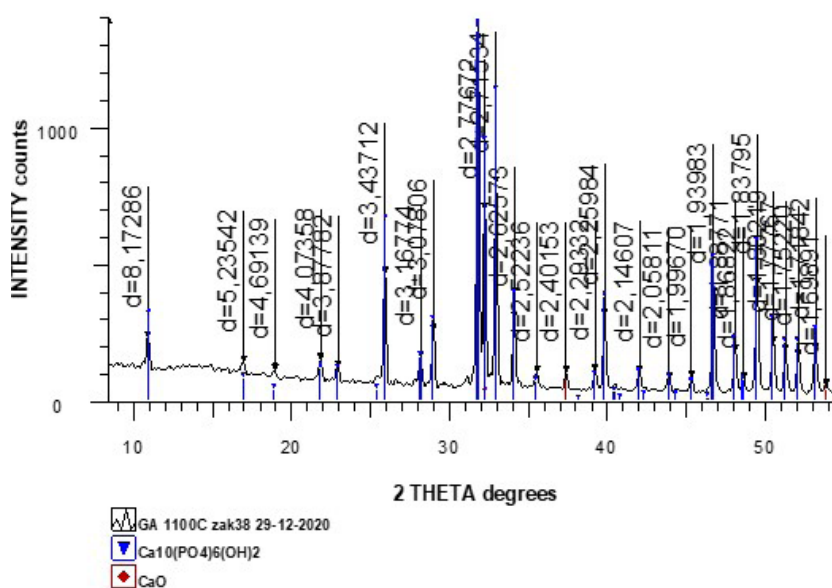


Рис. 1. Рентгенограмма синтезированного ГАП.

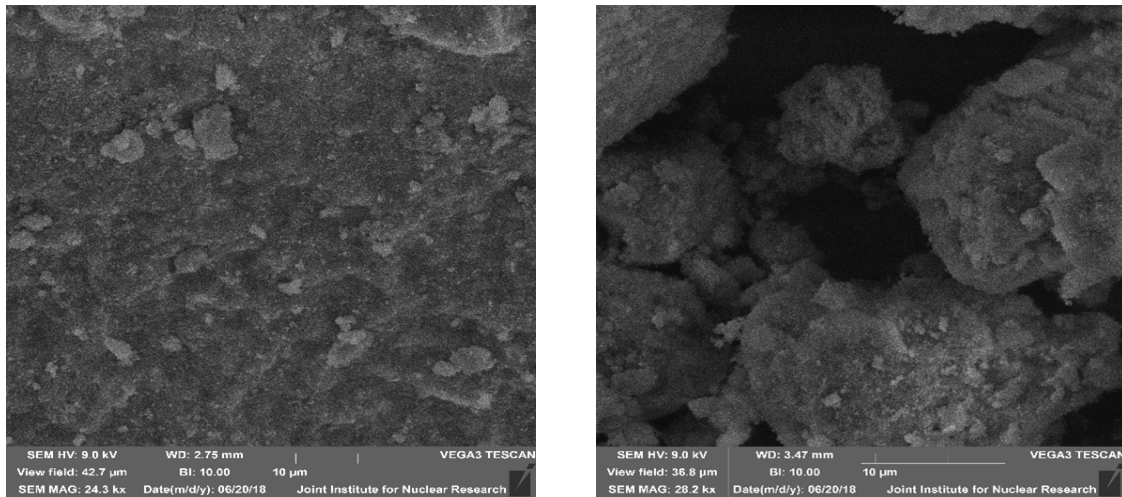


Рис. 2. СЭМ-изображения синтезированного ГАП.

того, химические и биологические свойства ПКЛ, такие как биологическая совместимость и механическая прочность, позволяют использовать его для замены твердых тканей в организме, восстановление которых также занимает длительное время. Растворы для электроформования готовились с различным соотношением компонентов для изучения влияния их концентрации на конечные свойства каркасов. Опыты показали, что увеличение концентрации полимера в растворе приводит к образованию волокон большого диаметра, что объясняется зависимостью диаметра формирующихся волокон от вязкости раствора для электроформования [26]. Формирование каркасов ПКЛ/ГАП/АМС проводилось с помощью вертикально расположенного шприцевого насоса. Следует отметить, что в горизонтальном положении шприцевого насоса под действием силы тяжести в шприце образуется осадок. В свою очередь, образование осадка снижает вязкость раствора на выходе из иглы, влияя на диаметр полимерного волокна. Влияние скорости подачи раствора, которая варьировалась от 1,5 до 3 мл/ч, на диаметр наноразмерных волокон обусловлено механизмами образования конуса Тейлора. При высоких скоростях подачи раствора конус Тейлора не успевает сформироваться, что приводит к образованию нестабильных нановолокон. На рис. 3 представлены СЭМ-изображения морфологии поверхности каркасов на основе волокон ПКЛ с добавками ГАП и АМС.

Как показано на рис. 3, в структуре композитных каркасов образуются нитевидные волокна из полимера с агломератами частиц ГАП со средним диаметром волокон от 100 нм до

200 нм. Несмотря на то, что в результате синтеза порошка ГАП частицы были получены со средним размером 1-2 мкм, размер добавленных частиц ГАП оказался намного меньше после электроформования. Это можно объяснить поведением частиц при удлинении полимерных волокон под высоким напряжением. Исследования показывают, что электрическое воздействие приводит к их разрушению. Предполагаемой причиной является действие электрического поля, которое сосредоточено внутри твердого диэлектрика, что приводит к уменьшению размера частиц. Это указывает на то, что высокое напряжение способствует стабильному образованию полимерных волокон, но вызывает разрушение частиц ГАП. На основании результатов анализа можно сделать вывод, что образец содержит четыре элемента: О (приблизительно 44,2 мас.%), Са (приблизительно 33,5 мас.%), Р (приблизительно 20,04 мас.%) и С (приблизительно 6,5 мас.%). Соотношение Са/Р в полученном композитном образце было определено как 1,67, в то время как значение этого параметра для синтетического и химически чистого ГАП колеблется от 0,5 до 2,0.

3.3. Оценка микробиологической эффективности и высвобождения лекарственных средств из каркасов на основе ПКЛ/ГАП/АМС

В результате стандартного теста диффузии в агар было выявлено значительное ингибирование роста исследуемых бактериальных штаммов вокруг синтезированного биокаркаса (ПКЛ + 7 мас. % ГАП + 5 мас. % АМС). В пластинах с бактериальной культурой *S.aureus*

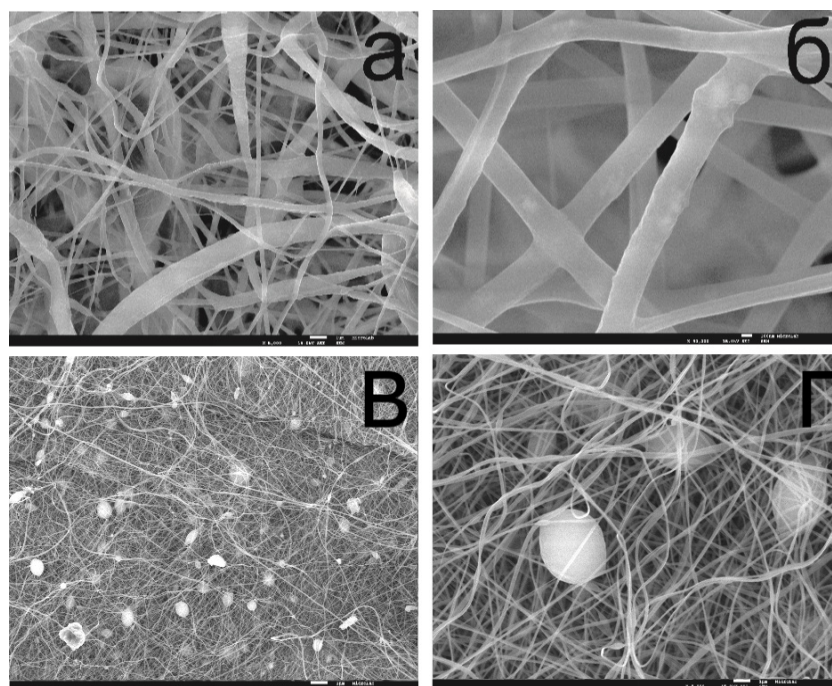


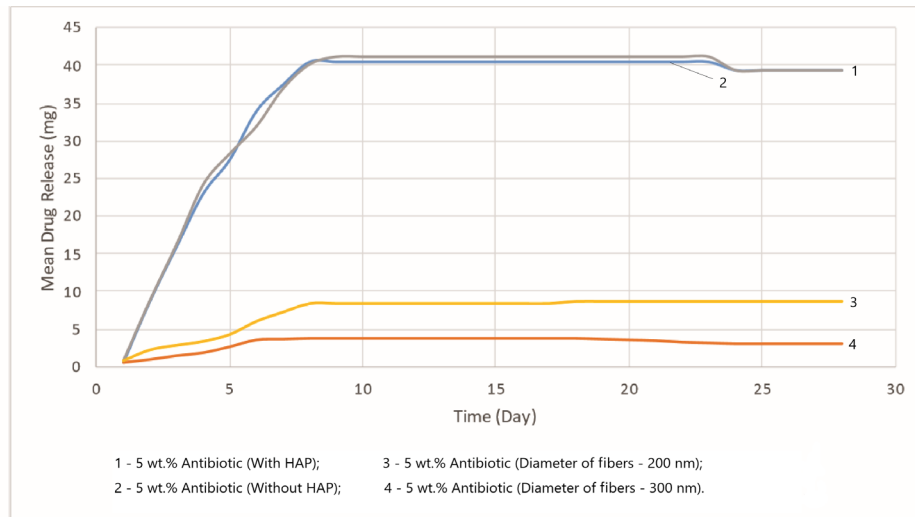
Рис. 3. СЭМ-изображения полученных биокаркасов: а – волокна на основе ПКЛ; б – волокна на основе ПКЛ с добавлением ГАП; в – волокна на основе ПКЛ с добавлением ГАП и 5 мас.% АМС; г – Волокна на основе ПСЛ с добавлением ГАП и 7 мас.% АМС.

размер зоны ингибирования через 24 ч составляла $3,8 \text{ мм} \pm 0,07$. Через 72 ч она не увеличилась в диаметре и по-прежнему составляла $3,8 \text{ мм} \pm 0,14$, без признаков вторичного заражения. Размер зоны ингибирования в пластинах с бактериальной культурой *E.faecalis* составил $4,5 \text{ мм} \pm 0,04$ и $5,3 \text{ мм} \pm 0,14$ через 24 и 72 ч, соответственно. Со временем увеличение размеров зоны указывало на продолжительное противомикробное действие синтезированного биокаркаса на патогены. Было установлено, что АМС, включенный в структуру биокаркаса, влияет на грамположительные кокки *S.aureus* и *E.faecalis*. Более того, в случае *E.faecalis* отмечается пролонгированный противомикробный эффект. Процесс электроформования при синтезе биокаркасов и наличие ГАП в его структуре не влияют на антимикробные свойства получаемого материала. Как и ожидалось, по истечении времени наблюдения в контрольных группах (чистый ПКЛ и ПКЛ + 7 мас.% ГАП) не наблюдалось увеличения зоны ингибирования относительно обоих изученных патогенов. Таким образом, мы обнаруживаем ингибирование роста на 3-й день *S.aureus* и *E.faecalis* с помощью содержащего антибиотика электроформованного каркаса (ПКЛ + 7 мас.% ГАП + 5 мас.% АМС). В качестве отрицательного контроля использовали два типа образцов (ПКЛ + 7 мас.% ГАП) и чистый ПКЛ. При

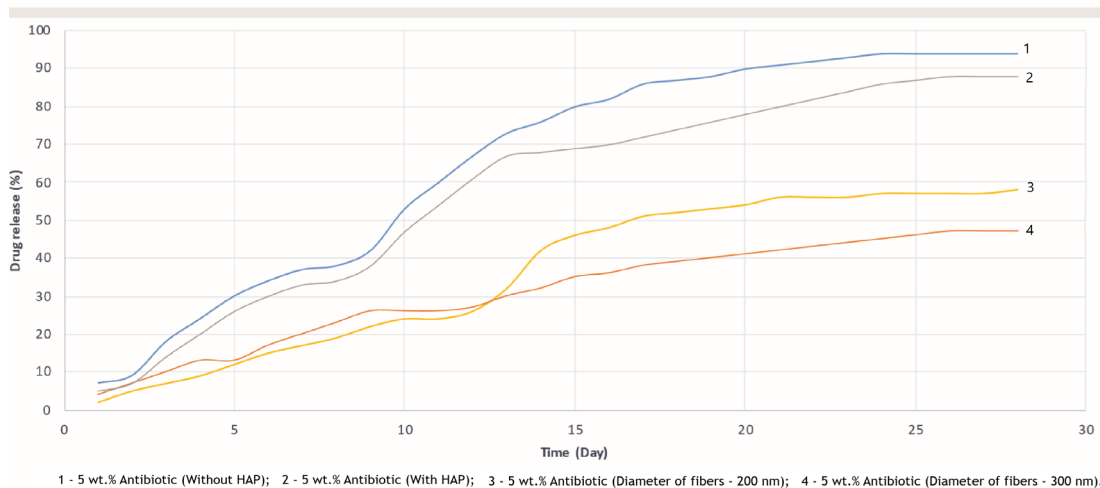
этом были выявлены существенные различия между показателями противомикробного воздействия указанных образцов.

Кинетика высвобождения АМС из полученных каркасов наблюдалась в течение четырех недель. Полученные кривые высвобождения препарата показаны на рис. 4.

Высвобождение антибиотика из каркасов без добавления ГАП (рис. 4) составило 25 мг и увеличилось до 42 мг в конце времени наблюдения. Совокупный процент высвобождения АМС составил около 94% от общего веса антибиотика. Эти наблюдения показали, что в случае каркасов толщиной 0,15 мм антибиотик преимущественно локализуется на поверхности полимерных волокон, обеспечивая его полное высвобождение. Установлено, что при увеличении диаметра волокон со 100 до 300 нм общее высвобождение антибиотика составило 75% за 4-недельный срок наблюдения (рис. 4б). Это связано с тем, что изменение диаметра волокон позволяет препарату внедряться вглубь каркаса. Присутствие ГАП в структуре каркаса практически не влияет на высвобождение антибиотика. Исследования выявили, что кинетика высвобождения лекарственного средства зависит от диаметра полимерных волокон, морфологии их поверхности и распределения лекарственного средства по всей структуре каркаса.



(a)



(б)

Рис. 4. Кинетика высвобождения АМС в (а) процентах и (б) количественных показателях из полученных каркасов на основе ПКЛ/ГАП/АМС: (1) ПКЛ/АМС (диаметр волокон 300 нм); (2) ПКЛ/ГАП/АМС (диаметр волокон 300 нм); (3) ПКЛ/АМС (диаметр волокон 100 нм); (4) ПКЛ/ГАП/АМС (диаметр волокон 100 нм).

4. Заключение

Изучение создания композитных биологически растворимых каркасов из синтезированного ГАП и антибиотика (АМС) показало перспективность их применения для местной доставки лекарственных средств при эндодонтической терапии. Было установлено, что порошок ГАП, полученный химическим осаждением из водного раствора ортофосфорной кислоты, имеет чистоту 97% и размер частиц до 2 мкм. Посттермическая обработка ГАП при температуре 1100 °С в воздушной среде в течение 2 ч позволяет получить ГАП с физико-химическими характеристиками, близкими к свойствам неорганического компонента человеческой кости с повышенной кристаллическостью. Совокупный процент высвобо-

ждения из композитных биоразлагаемых каркасов был определен как приблизительно 94% от общей массы антибиотика за 4 недели. Увеличение диаметра волокна от 100 нм до 300 нм приводит к снижению общего высвобождения антибиотика с 98% до 75% в течение 4-х недель. В результате стандартного диффузионного теста в агар было выявлено значительное ингибирование роста исследуемых штаммов бактерий при воздействии образца каркаса на основе полимерных волокон, содержащих АМС и ГАП. В пластинах с бактериальной культурой *S.aureus* размер зоны ингибирования через 18 ч достиг 3,8±0,07 мм, а через 72 ч – 3,8±0,14 мм. Размер зоны ингибирования в пластинах с бактериальной культурой *E.faecalis* составил 4,5±0,04 мм через 18 ч и 5,3±0,14 мм через 72 ч. Результаты подтвер-

ждают эффективность электроформования в получении биологически растворимых каркасов для эндодонтической терапии. Кроме того, изменение концентраций ГАП и лекарственного средства в полученных каркасах делает их многообещающими кандидатами для биологически деградируемых каркасов и в других областях, таких как доставка лекарств и заменяющие кости имплантаты.

Благодарность

Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (ИРН AP09561955).

Литература

- [1]. Michot B, Casey SM, Gibbs JL (2020) *Journal of Endodontics* 46:950–956. DOI:10.1016/j.joen.2020.03.010
- [2]. Mirsasaani SS, Hemati M, Dehkord ES, Yazdi GT, Poshtiri DA (2019) in: *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry* 19–37. DOI:10.1016/B978-0-12-815886-9.00002-4
- [3]. Navarro-Suarez S, Flores-Palma A, Flores-Ruiz R, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D (2018) in: *Nanobiomaterials* 297–318. DOI:10.1016/B978-0-08-100716-7.00011-8
- [4]. Chen Y, Li X, Wu J, Lu W, Xu W, Wu B (2021) *Journal of Dental Sciences* 16:318–326. DOI:10.1016/j.jds.2020.03.007
- [5]. Daghreya A, Aytac Z, Dubey N, Mei L, Schwendeman A, Bottino MC (2020) *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 191:111011. DOI:10.1016/j.colsurfb.2020.111011
- [6]. Vaseenon S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC (2020) *Archives of Oral Biology* 109:104574. DOI:10.1016/j.archoralbio.2019.104574
- [7]. Dzeletovic B, Aleksic N, Radak D, Stratimirovic D, Djukic L, Stojic D (2020) *Journal of Endodontics* 46:358–363. DOI:10.1016/j.joen.2019.12.008
- [8]. Cameron R, Claudia E, Ping W, Erin S, Ruparel NB (2019) *Journal of Endodontics* 45:1119–1125. DOI:10.1016/j.joen.2019.12.008
- [9]. Ruksakiet K, Hanák L, Farkas N, Hegyi P, Sadaeng W, Czumbel LM, Sangngoen T, Garami A, Mikó A, Varga G, Lohinai Z (2020) *Journal of Endodontics* 46:1032–1041. DOI:10.1016/j.joen.2020.05.002
- [10]. Ye W, Yeghiasarian L, Cutler CW, Bergeron BE, Sidow S, Xu HHK, Niu L, Ma J, Tay FR (2019) *Journal of Dentistry* 91:103231. DOI:10.1016/j.jdent.2019.103231
- [11]. Zeng C, Meghil MM, Miller M, Gou Y, Cutler CW, Bergeron BE, Niu L, Ma J, Tay FR (2018) *Journal of Dentistry* 72:71–75. DOI:10.1016/j.jdent.2018.03.008
- [12]. Bordea IR, Hanna R, Chiniforush N, Grădinaru E, Câmpian RS, Sîrbu A, Amaroli A, Benedicenti S (2020) *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 29:101611. DOI:10.1016/j.pdpdt.2019.101611
- [13]. AlShwaimi E, Bogari D, Ajaj R, Al-Shahrani S, Almas K, Majeed A (2016) *Journal of Endodontics* 42:1588–1597. DOI:10.1016/j.joen.2016.08.001
- [14]. Karczewski A, Feitosa SA, Hamer EI, Pankajakshan D, Gregory RL, Spolnik KJ, Bottino MC (2018) *Journal of Endodontics* 44:155–162. DOI:10.1016/j.joen.2017.08.024
- [15]. Urena-Saborio H, Rodríguez G, Madrigal-Carballo S, Gunasekaran S (2020) *Materialia* 11:100687. DOI:10.1016/j.mtla.2020.100687
- [16]. Yu X, Wang T, Yin W, Zhang Y (2019) *International Journal of Hydrogen Energy* 44:2704–2710. DOI:10.1016/j.ijhydene.2018.11.221
- [17]. Bottino MC, Pankajakshan D, Nör JE (2017) *Dental Clinics of North America* 61:689–711. DOI:10.1016/j.cden.2017.06.009
- [18]. Paula AB, Laranjo M, Marto CM, Paulo S, Abrantes AM, Casalta-Lopes J, Marques-Ferreira M, Botelho MF, Carrilho E (2018) *Journal of Evidence Based Dental Practice* 18:298–314. DOI:10.1016/j.jebdp.2018.02.002
- [19]. Zhang W, Zheng Y, Liu H, Zhu X, Gu Y, Lan Y, Tan J, Xu H, Guo R (2019) *Materials Science and Engineering: C* 103:109736. DOI:10.1016/j.msec.2019.05.021
- [20]. Chiang YC, Chang HH, Wong CC, Wang YP, Wang YL, Huang WH, Lin CP (2016) *Dental Materials* 32:1197–1208. DOI:10.1016/j.dental.2016.06.013
- [21]. Alliot-Licht B, Jean A, Gregoire M (1994) *Archives of Oral Biology* 39:481–489. DOI:10.1016/0003-9969(94)90144-9
- [22]. Daulbayev C, Mansurov Z, Mitchell G, Zakhidov A (2018) *Eurasian Chem. Tech. J.* 20:119–124. DOI:10.18321/ectj690
- [23]. Su'bay RK, Aşci S (1993) *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 76:485–492. DOI:10.1016/0030-4220(93)90018-Y
- [24]. Sultanov F, Daulbayev C, Bakbolat B, Daulbayev O, Bigaj M, Mansurov Z, Kuterbekov K, Bekmyrza K (2019) *Chemical Physics Letters* 737:136821. DOI:10.1016/j.cplett.2019.136821
- [25]. Daulbaev CB, Dmitriev TP, Sultanov FR, Mansurov ZA, Aliev ET (2017) *J Eng Phys Thermophy.* 90:1115–1118. DOI:10.1007/s10891-017-1665-z
- [26]. Rodríguez-Tobías H, Morales G, Grande D (2019) *Materials Science and Engineering: C* 101:306–322. DOI:10.1016/j.msec.2019.03.099
- [27]. Mohandesnezhad S, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Alizadeh E, Goodarzi A, Davaran S, Khatamian M, Zarghami N, Samiei M, Aghazadeh M, Akbarzadeh A (2020) *Materials Chemistry*

- and Physics 252:123152. DOI:10.1016/j.matchemphys.2020.123152
- [28]. Ma Y, Wang A, Li J, li Q, Han Q, Chen Y, Wang S, Zheng X, Cao H, Bai S (2020) Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 596:124740. DOI:10.1016/j.colsurfa.2020.124740
- [29]. Safronova TV, Selezneva II, Tikhonova SA, Kiselev AS, Davydova GA, Shatalova TB, Larionov DS, Rau JV (2020) Bioactive Materials 5:423–427. DOI:10.1016/j.bioactmat.2020.03.007
- [30]. Vahdat A, Ghasemi B, Yousefpoor M (2020) South African Journal of Chemical Engineering 33:90–94. DOI:10.1016/j.sajce.2020.05.007
- [31]. Kakiage M, Oda S (2019) Materials Letters 248:114–118. DOI:10.1016/j.matlet.2019.03.138
- [32]. Abdal-hay A, Abbasi N, Gwiazda M, Hamlet S, Ivanovski S (2018) European Polymer Journal 105:257–264. DOI:10.1016/j.eurpolymj.2018.05.034

Nanofibrous biologically soluble scaffolds as an effective drug delivery system

A. Kenzhebayeva^{1,2}, B. Bakbolat¹, F. Sultanov^{1,3}, Ch. Daulbaev^{1,4}, Z. Mansurov^{1,3}, M. Aldasheva⁵

¹Institute of combustion problems, Bogenbai Batyr Street, 172, Almaty, Kazakhstan

²Satpayev University, Satpayev Street, 22, Almaty, Kazakhstan

³Al-Farabi Kazakh National University, 71 Al-Farabi ave., Almaty, Kazakhstan

⁴Nazarbayev University, 53, Kabanbay Batyr ave., Nur-Sultan, Kazakhstan

⁵S.D. Asfendiyarov, Kazakh National Medical University, Tole bi Street, 94, Almaty, Kazakhstan

Abstract

In this article, the synthesis of biocompatible fibrous scaffolds with antimicrobial properties based on polycaprolactone/hydroxyapatite/amoxicillin and study of their surface morphology, antimicrobial effect, and drug release are discussed. Hydroxyapatite (1–2 μm , 97%) synthesized from biologically waste material (eggshell) was added to the composite scaffolds as a bone-replacement material. The scaffolds' antimicrobial properties were evaluated against *S.aureus* and *E.faecalis*. The scaffolds possessed a sustained drug release from the scaffolds amounted to about 94% of the antibiotic's total weight over a 4-week observation period. Agar

diffusion confirmed the antimicrobial properties of the scaffolds against specific bacteria.

Keywords: electrospinning, hydroxyapatite, biologically soluble scaffolds, fibers, drugs.

Дәрілік заттарды жеткізудің тиімді жүйесі ретінде биологиялық еритін наноталшықты тіректер

A. Кенжебаева^{1,2}, Б. Бакболат¹, Ф. Султанов^{1,3}, Ч. Даулбаев^{1,4}, З. Мансуров^{1,3}, М. Алдашева⁵

¹Жану проблемалары институты, Бөгенбай батыр көшесі, 172, Алматы, Қазақстан

²Сәтпаев Университеті, Сәтпаев көшесі, 22, Алматы, Қазақстан

³әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Әль-Фараби даңғылы, 71, Алматы, Қазақстан

⁴Назарбаев Университеті, Кabanбай Батыра, 53, Нур-Султан, Қазақстан

⁵С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Толе би көшесі, 94, Алматы, Қазақстан

Аннотация

Бұл мақалада поликапролактон/гидроксипатит/амоксициллин негізінде микробқа қарсы қасиеттері бар биоүйлесімді талшықты тіректердің синтезі, сонымен қатар беттік морфологиясы, микробқа қарсы әсері және дәрілік заттардың бөліну жылдамдығы зерттеу қарастырылады. Биологиялық қалдық материалдан (жұмыртқа қабығынан) синтезделген гидроксипатит (1–2 мкм, 97%) сүйекті алмастыратын материал ретінде композиттік қаңқаларға қосылды. *S.aureus* пен *E.faecalis*-ке қарсы тіректердің микробқа қарсы қасиеттері бағаланды. Тіректер 4 апталық бақылау кезеңінде антибиотиктің жалпы салмағының 94%-на жуығын құрайтын тіректерден препараттардың тұрақты бөлінуімен ерекшеленді. Агар диффузиясы тіректердің белгілі бір бактерияларға қарсы антимикробтық қасиеттерінің барын растады.

Түйінді сөздер: электрокальптастыру, гидроксипатит, биологиялық еритін тіректер, талшықтар, дәрілік препараттар.