

АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ БІОАКТИВНОГО КЕРАМІЧНОГО КОМПОЗИТУ «СИНТЕКІСТЬ», ЗБАГАЧЕНОГО ІОНАМИ СРІБЛА ТА МІДІ

А.В. Борисенко, О.С. Лисенко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Мета: визначити антимікробні властивості остеопластичного біоактивного керамічного композиту «Синтекість», легованого іонами срібла та міді, залежно від концентрації іонів та розміру гранул матеріалу.

Методи. Для визначення чутливості мікроорганізмів до матеріалу застосована модифікація дисково-дифузійного методу. У якості тест-мікроорганізмів були використані референтні штами *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* та *Candida albicans*.

Результати. На підставі вивчення шести зразків біоактивного керамічного композиту «Синтекість» встановлено антибактеріальну та фунгіцидну дію досліджуваного матеріалу, яка залежить від виду мікроорганізму, концентрації іонів металів та структури матеріалу.

Висновки. Отримані результати дозволяють рекомендувати використання композиту «Синтекість» у різних клінічних ситуаціях як остеотропного матеріалу з наданою функцією з контролю інфекції при кістковій пластиці.

Ключові слова: синтетичний остеопластичний матеріал, антимікробна дія, резистентність мікроорганізмів до срібла, катіонне заміщення в гідроксиапатиті, легування іонами срібла та міді.

ВСТУП

Ключовим питанням сучасної медицини, зокрема відновно-реконструктивної хірургії, є вирішення питання заміщення дефектів кісткової тканини травматичного, інфекційного походження та таких, що виникли у разі ураження пухлинними процесами. Однак у медичній практиці до цього часу залишається проблема вибору того чи іншого матеріалу для кісткової пластики.

Остеопластичні матеріали поділяють залежно від їх походження, впливу на механізми регенерації кісткової тканини, виразності індуктивного потенціалу, принципів біосумісності та резорбції. На сьогодні в хірургічній практиці широко використовують як матеріали природного походження – аутотрансплантати, аллотрансплантати, ксенотрансплантати та їх комбінації, так і синтетичні матеріали. Останні класифікують залежно від їх хімічного складу (кальцій-фосфатні, кальцій-сульфатні кераміки, ситали та біоактивне скло).

Останніми роками у медичній та стоматологічній практиках надають перевагу саме синтетичним матеріалам (аллопластичним імплантатам), що знайшли широке використання у хірургічній та терапевтичній стоматології, пародонтології, імплантології, щелепно-лицевій хірургії, травматології та ортопедії, онкохірургії [1, 2, 5, 7–9, 12].

Саме синтетичні остеопластичні матеріали можуть бути матеріалом вибору при лікуванні пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, імунокомпрометованими станами, онкологічними захворюваннями, коли використання матеріалів біологічного походження небажане. Крім того, синтетичні імплантаційні матеріали доступні у значній кількості, у використанні не потребують

додаткових медичних та організаційних заходів, можуть бути стерилізовані повторно без порушення їх структури та функції, можуть виступати в якості носія медикаментозних препаратів.

Інноваційний розвиток матеріалознавства біоактивних, спеціально спроектованих керамічних матеріалів спрямований на створення остеотропних імплантатів з різним співвідношенням остеоіндуктивних та остеоіндуктивних властивостей, що визначає задані його фізико-хімічні властивості. Сьогодні такі композиційні матеріали становлять значну частину сучасних наукомістких технологій і оцінюються в 2,3 млрд доларів США, а прогнозований річний прибуток складає 7–12 %. При цьому обсяг необхідних матеріалів визначається десятками тонн. Вважається, що інноваційність технологій в матеріалознавстві остеопластичних біоматеріалів означає: отримання матеріалів з регульованими властивостями; отримання матеріалів, що посилюють їх біоактивні властивості; отримання матеріалів, що є синтетичними керамічними системами доставки – Ceramic Delivery Systems (CDS), чи керамічними системами доставки лікарських засобів – Ceramic Drug Delivery Systems (CDDS); отримання матеріалів – аналогів власної кістки, подібних за хімічним складом та архітектонікою, отримання біомембран з новими властивостями [21, 23].

Стандартом аллопластичних матеріалів у всьому світі визнаний пористий гідроксиапатит (ГАП) як найбільш біоактивний та біосумісний. Проте період біодеградації цього матеріалу в разі імплантації у кісткову тканину може тривати досить довго – до 2 років. Тому пошук альтернативних матеріалів триває.

Зокрема цікавою є можливість введення певних речовин у склад імплантацийних матеріалів, що покращать їхні фізичні та біологічні властивості. До складу таких речовин можуть бути віднесені як сполуки органічного походження – полімери (хітозан, колаген, кополімери полігліколіду та полілактиду тощо), так і неорганічного походження. Повідомляється, що катіонне (витіснення іонів кальцію) та аніонне (витіснення гідроксильних та фосфатних груп) заміщення на позитивно та негативно заряджені іони Zn^{2+} , Ag^{+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} та F^{-} , CO_3^{2-} , SiO_4^{4-} у структурі того ж ГАПу значно розширюють його біотрансформаційні та біоактивні властивості [16, 19]. Відповідно відносно просто провести насичення й інших видів аллопластичних матеріалів біоактивними іонами, використовуючи подібний механізм. Зокрема навіть незначне введення таких іонів до складу матеріалів, демонструє суттєвий ефект на його термічну стабільність і розчинність, остеокластичну та остеобластичну активність *in vitro* та кісткову регенерацію *in vivo* [19]. Серед таких наданих властивостей виділяють: остеоіндуктивні, імунокоригуючі, мембраностабілізуючі та бактеріцидні. Причому є дані, що протизапальна активність та місцеве пригнічення росту мікроорганізмів стимулює регенераторні властивості тканин та, зокрема, кісткової тканини. Так, застосування імплантацийного матеріалу з антибактеріальними властивостями (легованого іонами срібла), за умов інфікування дефекту кісткової тканини, значно стимулювало репарацію кістки порівняно з таким же матеріалом без відповідних властивостей [6, 13].

На даний момент найбільш перспективним серед механізмів надання антибактеріальних властивостей синтетичним матеріалам є насичення їх іонами срібла та міді, у тому числі у вигляді нанорозмірних фракцій [14, 17].

Відомо, що дуже малі концентрації позитивно заряджених іонів есенційних металів срібла та міді пригнічують патогенні мікроорганізми. Це явище має назву олігодинамічного ефекту (грец. *oligos* – незначний та *namis* – сила).

Пригнічуючий механізм дії катіонів срібла та міді на клітини прокариотів пояснюється тим, що вони, зв'язуючись з негативно зарядженими активними центрами на поверхні клітини мікроорганізмів, блокують електронний обмін та обмін речовин, що призводить до дихальних порушень та загибелі мікроорганізмів [14, 18]. Іони металів мають неоднакові олігодинамічні властивості. Найбільш активні в цьому відношенні іони міді, галію та кадмію, за ними слідує іони срібла, ртуті, золота, алюмінію та цинку. Ступінь активності цих металів залежить не тільки від нормального потенціалу та пружності розчину їхніх іонів, але й від їх чистоти, відсутності сполук, що зв'язують вільні іони (таких як окиси, карбонати, тощо). У хімічно чистому вигляді метали зовсім неактивні. Отже, неодмінною умовою для олігодинамічної дії металів є їх властивість переходити в іонізований стан.

Але грамнегативні та грампозитивні мікроорганізми мають певні геннодетерміновані механізми резистентності, навіть до іонів срібла, міді, кобальту, кадмію, ртуті [20]. Тому комбінація іонів надає переваги синергічної антибактеріальної дії. Так, зокрема, комбінація іонів цинку та срібла в складі ГАПу дозволяє зменшити кількість катіонів срібла без зниження бактеріцидних властивостей матеріалу [18].

Важливим є той факт, що ці іони не чинять негативного впливу на клітини вищих організмів, тобто мають мембраноспецифічну дію. У незначних концентраціях іони міді та срібла не мають цитотоксичної дії на клітини людського організму та зовсім не перешкоджають

агрегації остеобластів на частинках остеопластичних матеріалів [14, 17]. Оцінка літературних даних дає змогу говорити, що, окрім антибактеріальних властивостей, Ag^{+} та Cu_2^{+} мають й інші біологічні властивості. Зокрема іони срібла у невеликій кількості розглядають як потужний імуномодулятор – вони підвищують кількість імуноглобулінів класів А, М, G, стимулюють фагоцитарну активність нейтрофілів [14]. Уведення іонів міді до складу пористого біоактивного скла у концентраціях 1–5 ат.% достовірно підвищувало гіпоксичноподібну тканинну реакцію, що призводило до активації ангиогенезу та пов'язаного з цим остеогенезу [15].

Отже, спрямована модифікація синтетичних остеопластичних матеріалів, зокрема вітчизняного біоактивного керамічного композиту «Синтекість» (ТОВ «Промтехрезерв», Україна), групи біоактивних керамічних матеріалів – фосфатів кальцію, біоактивного скла, ситалів та їх композитів, розроблених в Інституті проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України під керівництвом проф. В.А. Дубка, дозволяє ставити і вирішувати досить складні завдання з відновлення кісткової тканини [1,2]. Наприклад, при лікуванні травматичних, запальних та післяопераційних дефектів кісткової тканини важливою є не тільки задача з ліквідації деструкції кістки, але й сприяння оптимізації репарації та ефективний контроль ранової інфекції з пригніченням запальних процесів.

Мета дослідження: визначення *in vitro* антимікробних властивостей остеопластичного біоактивного керамічного композиту «Синтекість», легovanого іонами срібла і міді, та встановлення залежності антимікробної дії від концентрації цих іонів і розміру гранул матеріалу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для даного дослідження був обраний варіант модифікованого біокомпозиту «Синтекість» (БКС), що являє собою мікропористі гранули розміром від 0,1 до 2 мм, які складаються з рівномірно розподілених наночасточок ГАПу і -трикальційфосфату. Розмір часточок становить 30–50 нм, які отримані шляхом фазового перетворення спочатку синтезованого нестехіометричного ГАПу та біоактивного ситалу, легovanого іонами срібла і міді у атомному відношенні 2:1 в кількості від 0,1 до 10 ат.%. З метою легування сріблом та міддю синтезовані гранули БКС обробляли при кип'ятінні відповідною кількістю 0,1–10 % розчину $AgNO_3$ та 0,05–5 % розчину $Cu(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ з наступним висушуванням при температурі 120°C та термічною обробкою при температурі 600–700°C. Останнє призводить до повного розкладання нітратів срібла та міді, видалення оксидів азоту, а також твердофазної дифузії. Внаслідок чого атоми срібла і міді вбудовуються в кристалічну структуру гідроксиапатиту та біоситалу, займаючи місця іонів Ca^{2+} . Також вони частково залишаються на поверхні матеріалу або його пор у вигляді кластерів, що складаються з атомів срібла та міді.

Всього було отримано п'ять зразків БКС вибраного складу з наступною комбінацією легуючих елементів:

- 0,1 ат.% Ag та 0,05 ат.% Cu;
- 0,5 ат.% Ag та 0,25 ат.% Cu;
- 1 ат.% Ag та 0,5 ат.% Cu;
- 2 ат.% Ag та 1 ат.% Cu;
- 10 ат.% Ag та 5 ат.% Cu.

Антимікробну дію легovanого іонами срібла та міді БКС, залежно від концентрації, визначали до мікроорганізмів, різних за таксономічним положенням (грампозитивних та грамнегативних бактерій), а також до дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Це референтні тест-штами мікроорганізмів, отримані із музею живих культур лабораторії загальної мікробіології інституту Київського НДІ

епідеміології та інфекційних хвороб НАМН України (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 885-653).

Одночасно визначали і залежність антибактеріальної дії модифікованого БКС на прикладі тест-штаму культури *S. aureus* ATCC 25923, залежно від розміру гранул різних фракцій матеріалу (100–300 мкм та 1–2 мм відповідно), при однаковій атомній концентрації іонів. За основу був взятий зразок БКС, насичений 1 ат.% Ag та 0,5 ат.% Cu.

Для визначення протимікробної дії досліджуваних зразків БКС застосували методику «колодязів», або методику «лунок» [3,4,11], що є різновидом дисководифузійного методу визначення чутливості мікроорганізмів [10].

У чашки Петрі, встановлені на суворо горизонтальну поверхню, заливали два шари твердого поживного середовища. На нижній шар – 10 мл розтопленого «голодного» агару АГВ, а на верхній шар – поживне середовище для відповідної добової культури тест-штаму мікроорганізму: для *E.coli* та *Ps.aeruginosa* – м'ясопептонний агар (МПА), для *S.aureus* – МПА з додаванням 1 % глюкози (глюкозний МПА), для *C.albicans* – середовище Сабуро. Після охолодження нижнього шару агару на ньому встановлювали на рівній відстані один від одного та від краю чашки тонкостінні порожнисті циліндри (внутрішній діаметр – 6 мм, висота – 10 мм).

Навколо циліндра заливали верхній шар – 13,5 мл розтопленого та охолодженого до 45–48°C відповідного поживного середовища, змішаного з посівною дозою тест-мікроорганізму (1,5 мл мікробної зависі відповідної концентрації) [3, 4, 11]. Після охолодження верхнього шару агару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вносили однакову кількість (55 мг) досліджуваного зразка БКС. На кожну чашку Петрі розміщували п'ять зразків легованого БКС з різною концентрацією іонів та один зразок нелегований, вільний від іонів срібла та міді, в якості контролю. Облік результатів проводили після 24-годинної витримки в термостаті при температурі 37°C. Оцінку антимікробної активності зразків БКС визначали за діаметром зон затримки росту мікроорганізмів навколо кожного зразка (у мм), включаючи діаметр лунок. Одночасно проводили контроль середовищ на стерильність та контроль росту культур мікроорганізмів у середовищах без матеріалу. Отримані результати оцінювали за наступними критеріями:

- діаметр зони 6 мм оцінювали як відсутність антимікробного ефекту;
- діаметр зони 7–14 мм – як незначний антимікробний ефект;
- діаметр зони 15–19 мм – як помірно виражений антимікробний ефект;
- діаметр зони у 20 та більше – як високий антимікробний ефект.

Таблиця 1

Антимікробна активність зразків біокомпозиту «Синтекість» з різною концентрацією іонів (M±m)

Концентрація іонів срібла та міді у зразках БКС	Зона затримки росту тест-штаму мікроорганізмів, мм			
	<i>Pseudomonasaeruginosa</i>	<i>Escherichiacoli</i>	<i>Staphylococcusaureus</i>	<i>Candidaalbicans</i>
0,1 ат.% срібла 0,05 ат.% міді	6,0	10,2±0,32	6,0	6,0
0,5 ат.% срібла 0,25 ат.% міді	14,15±0,34	16,7±0,26	13,3±0,46	16,4±0,35
1 ат.% срібла 0,5 ат.% міді	17,6±0,16	17,9±0,18	15,15±0,27	18,1±0,72
2 ат.% срібла 1 ат.% міді	19,8±0,26	18,9±0,82	17,2±0,64	18,4±0,6
10 ат.% срібла 5 ат.% міді	22,6±0,4	19,2±0,72	17,6±0,95	23,75±0,28
P ₁₋₂	–	P < 0,01	–	–
P ₂₋₃	P ≤ 0,01	P < 0,05	P < 0,01	P ≤ 0,05
P ₃₋₄	P < 0,01	P > 0,05	P ≤ 0,05	P > 0,05
P ₄₋₅	P < 0,01	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,01

Примітка: P₁₋₂ – вірогідність відмінностей між 1 та 2 зразком БКС;
P₂₋₃ – вірогідність відмінностей між 2 та 3 зразком БКС;
P₃₋₄ – вірогідність відмінностей між 3 та 4 зразком БКС;
P₄₋₅ – вірогідність відмінностей між 4 та 5 зразком БКС.

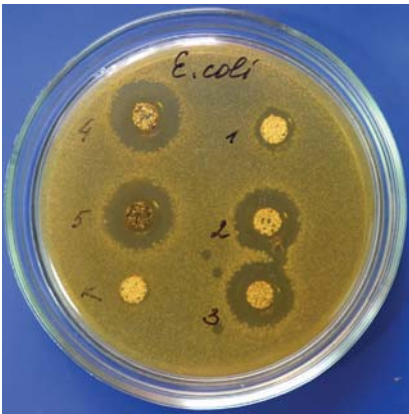


Рис. 1. Метод лунок.
Чутливість *E.coli*
до зразків БКС. 1, 2, 3, 4, 5 – зразки
різних ат.% Ag та Cu, К – контроль.

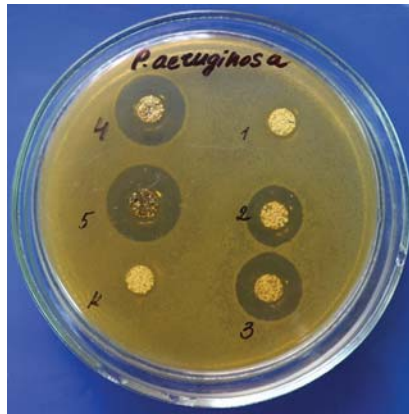


Рис. 2. Метод лунок.
Чутливість *Ps.aeruginosa*
до зразків БКС. 1, 2, 3, 4, 5 – зразки
різних ат.% Ag та Cu, К – контроль.



Рис. 3. Метод лунок.
Чутливість *C.albicans*
до зразків БКС. 1,2,3,4,5 – зразки
різних ат.% Ag та Cu, К – контроль.

Статистичний аналіз даних проводили у прикладних комп'ютерних програмах Stat Soft Statistica 10 та Microsoft Office Excel 2010 за допомогою варіаційного та однофакторного дисперсного аналізів. Оцінювали середнє значення (М), його похибку (m), середньоквадратичне відхилення (δ), при порівнянні вибірок визначали критерій Стюдента (t) та достовірність статистичних показників (p). Значення $p < 0,05$ вважали статистично достовірним.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження встановлено, що зразки БКС мали різні антимікробні властивості залежно від виду тест-штаму мікроорганізмів (табл.1).

Так, найбільш чутливим мікроорганізмом виявився тест-штам *E.coli*, зона затримки росту якого виявлялась вже у найменшій атомній концентрації срібла та міді (рис. 1) і становила $10,2 \pm 0,32$ мм (табл. 1). Причому достовірних статистичних відмінностей у затримці росту *E.coli* зразків БКС: 3, 4, 5 не виявлено ($p > 0,05$).

Натомість тест-штам синьогнійної палички (*Ps. aeruginosa*) при мінімальній концентрації був нечутливий до матеріалу. Він показав пряму залежність затримки росту від збільшення атомної концентрації іонів срібла та міді у зразках БКС (рис. 2), з високою статистичною вірогідністю ($p < 0,01$).

Дріжджоподібні гриби роду *Candida*, тест-штам *Candida albicans*, були чутливі до БКС, починаючи з 0,5 ат.% Ag та 0,25 ат.% Cu, демонструючи помірно виражений фунгіцидний ефект (рис. 3). У найбільшій концентрації затримка росту була максимална порівняно з іншими

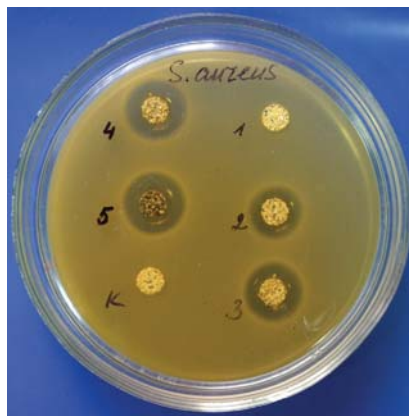


Рис. 4. Метод лунок.
Чутливість *S.aureus*
до зразків БКС. 1, 2, 3, 4, 5 – зразки
різних ат.% Ag та Cu, К – контроль.

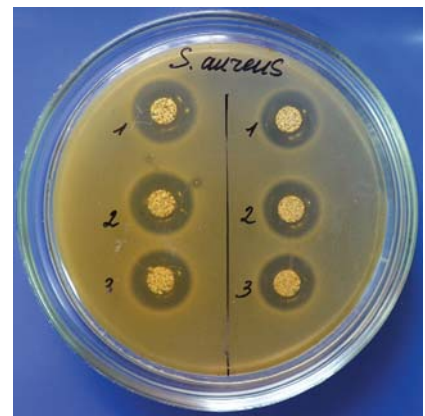


Рис. 5. Чутливість *S.aureus*
до зразка БКС. Правий стовпчик
відображає розмір гранул 100–300 мкм,
а лівий – 1000-2000 мкм.
Цифри 1, 2, 3 вказують
на повтори дослідження.

Залежність чутливості тестових штамів мікроорганізмів від зразка БКС легованого:

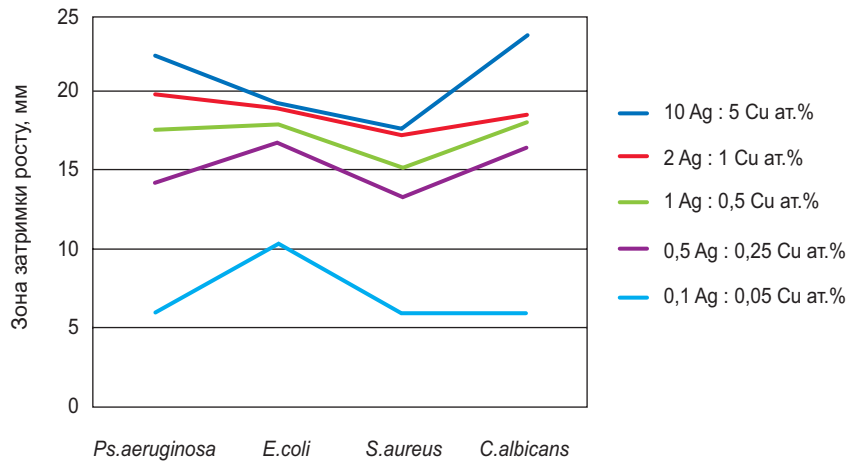


Рис. 6. Залежність чутливості тест-штамів мікроорганізмів від зразків БКС.

Антимікробна активність зразків біокомпозиту «Синтекість» з однаковою концентрацією іонів та різною величиною гранул ($M \pm m$)

Тест-штам мікроорганізму	Зона затримки росту до БКС з концентрацією 1 ат.% Ag та 0,5 ат.% Cu, мм	
	Дрібна фракція гранул	Велика фракція гранул
<i>S.aureus</i>	17,22±0,32	15,38±0,2
	p < 0,01	

тест-штамами мікроорганізмів і складала 23,75±0,28 мм. Пригнічення росту *C. albicans* достовірно не відрізнялось ($p > 0,05$) у зразках БКС: 3,4 (табл. 1).

Найменш чутливим тестовим мікроорганізмом виявився референтний штам *S. aureus* (рис. 4). Затримка росту цього мікроорганізму була найменшою порівняно з іншими тестовими штамами (табл. 1). При максимальній концентрації 10 ат.% Ag та 5 ат.% Cu, біокомпозит «Синтекість» демонстрував лише помірно виражений антибактеріальний ефект, який достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) від подібного при меншій концентрації 2 ат.% Ag та 1 ат.% Cu (зразок БКС: 4).

В усіх випадках не було помічено жодної зони затримки росту тестових штамів мікроорганізмів у контрольному зразку БКС, яка відповідала діаметру лунки 6 мм (рис. 1–4).

Також у ході дослідження встановлено, що зі зменшенням величини гранул остеопластичного матеріалу збільшується його антибактеріальна дія (табл. 2). Так, зразок БКС з однаковою концентрацією іонів срібла та міді дрібної фракції (при величині гранул у 300 мкм) був ефективнішим за зразок з великою фракцією (величина гранул 1–2 мм) (рис. 5).

Затримка росту тест-штаму *S. aureus* при дрібних гранулах достовірно відрізнялась ($p < 0,01$) порівняно з крупними, приблизно у 1,2 разу (табл. 2), становила відповідно 17,22±0,32 мм та 15,38±0,2 мм і відповідала такій з більшою концентрацією – 2 ат.% Ag та 1 ат.% Cu та величиною гранул 1–2 мм (табл. 1). Це явище можна пояснити збільшенням поверхневої площі матеріалу, що контактує з оточуючим середовищем.

Отже, модифікація біоактивного керамічного композиту «Синтекість» шляхом легування іонами срібла та міді надає йому антибактеріальних та фунгіцидних властивостей для всіх тестових мікроорганізмів, починаючи з мінімальної атомної концентрації у 0,5 ат.% Ag та 0,25 ат.% Cu.

Отримані нами результати підтверджують висновки подібних вітчизняних та закордонних досліджень [1, 5, 7, 13, 15, 17, 22], що до іонів срібла в комбінації з міддю

більш чутливі грамнегативні бактерії та дріжджоподібні гриби роду *Candida* порівняно з грампозитивними бактеріями. Хоча у представленому дослідженні дана комбінація виявляла помірно виражений антибактеріальний ефект по відношенню навіть до референтного штаму золотистого стафілокока. Одночасно з цим відмічався і певний синергізм у антимікробній активності іонів срібла та міді.

Також встановлено, що найбільша концентрація іонів срібла та міді (10:5 ат.%) у зразках БКС не демонструє порівняно більшого пригнічення росту мікроорганізмів, навіть з удесятеро меншою концентрацією (рис. 6). Зокрема у середніх значеннях зона затримки росту досліджуваних тестових штамів мікроорганізмів була більше на 27% при максимальному насиченні іонами БКС порівняно з концентрацією 0,5 ат.% Ag та 0,25 ат.% Cu. При порівнянні з вищими концентраціями 1 ат.% Ag та 0,5 ат.% Cu та 2 ат.% Ag і 1 ат.% Cu затримка росту була лише на 17% та 9% більшою відповідно. Це доводить недоцільність його подальшого клінічного використання і, не в останню чергу, через можливий гальмівний ефект на регенерацію клітин кісткової тканини [6,13].

Можна припустити, що в оточуючому середовищі (у нашому випадку поживному середовищі) створюється відмінна концентрація іонів срібла та міді, ніж в зразках біокомпозиту. Причому ця концентрація збільшується при більшому іонному насиченні остеопластичного матеріалу.

ВИСНОВКИ

Отримані дані показали, що вітчизняний синтетичний остеопластичний матеріал «Синтекість», легований іонами срібла і міді з різною концентрацією, має антибактеріальні та фунгіцидні властивості. Антимікробна дія залежить від концентрації цих іонів, виду мікроорганізму та структури матеріалу. Отримані результати дають змогу рекомендувати використовувати даний матеріал в різних клінічних ситуаціях як остеотропний матеріал з наданою функцією з контролю інфекції при кістковій пластиці.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко А.В. Антибактеріальні властивості пломбувального матеріалу на основі біоактивної кераміки «Синтекість» / А.В. Борисенко, О.П. Дудік // Совр. стоматол. – 2008. – № 1. – С. 7–10.
 2. Борисенко А.В. Матеріал для пломбування корневих каналів зубів / А.В. Борисенко, Д.Н. Полозок, В.А. Дубок // Совр. стоматол. – 2003. – № 4. – С. 15–16.
 3. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. реком ДФЦ МОЗ України, протокол № 9 від 30.10.2003 року.
 4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. – К., 2001. –

С. 371–396.
 5. Казімірко Н.К. Ефективність етапного методу лікування зубів з періапикальною деструкцією / Н.К. Казімірко, Т.А. Чала // Світ медицини та біології. – 2008. – № 3. – С. 29–31.
 6. Применение имплантационных материалов в качестве носителей антибактериальных препаратов / Корж Н.А., Радченко В.А., Филиппенко В.А. [и др.] // Вісн. ортопедії, травматол. та протезування. – 2000. – № 1. – С. 93–99.
 7. Полозок Д.Н. Сравнительная характеристика противомикробной активности разных групп силеров / Д.Н. Полозок // Совр. стоматол. – 2005. – № 4. – С. 18–20.

8. Проценко В.В. Новый пластичный материал для заполнения кисточных дефектов / В.В. Проценко // Вісн. Укр. стоматол. акад. – 2007. – Т. 7, Вип. 1–2. – С. 280–283.
9. Проценко В.В. Використання біокомпозитного матеріалу при кістково-пластичних операціях після видалення гігантоклітинної пухлини кістки / В.В. Проценко // Вісн. ортопедії, травматол. та протезування. – 2009. – № 4 (63). – С. 65–67.
10. Решедько Г.К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / Г.К. Решедько, О.У. Стецюк // Клин. и антимикробная химиотерапия. – 2001. – № 4 (3). – С. 348–354.
11. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств / под ред. А.В. Стефанова, В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой. – К. : ИД «Авиценна», 2001. – 425 с.
12. Тимофеев А.А. Заполнение посттравматических дефектов остеотропной биокерамикой у больных с переломами нижней челюсти / А.А. Тимофеев, В.В. Каминский // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии : матер. республ. науч.-практ. конф. – Х., 2001. – С. 194–196.
13. Структурные характеристики и бактерицидные свойства гидроксилатапата, обогащенного серебром / Филиппенко В.А., Малишкіна С.В., Фархан М.М. [и др.] // Ортопедия, травматол. и протезирование. – 2000. – № 4. – С. 50–54.
14. Наносеребро: технологии получения, фармакологические свойства, показание к применению / Чекман И.С., Мовчан Б.А., Загородный М.И. [и др.] // Препараты і технології. – 2008. – № 5 (51). – С. 32–34.
15. Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity / Chengtie W., Yinghong Z., Mengchi X. [et al.] // Biomaterials. – 2013. – Vol. 34 (2). – P. 422–433.
16. Sol-gel-derived bioactive glass containing $\text{SiO}_2\text{-MgO-CaO-P}_2\text{O}_5$ as an antibacterial scaffold / ImaniFooladi A. A., Hosseini H. M., Hafezi F. [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2013. – Part A: 101 A. – P. 1582–87.
17. Antibacterial nanosized silver substituted hydroxyapatite: Synthesis and characterization / Rameshbabu N., Sampath Kumar T.S., Prabhakar T.G. [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2007. – 80 A. – P. 581–591.
18. In vitro antibacterial evaluation of sol-gel-derived Zn-, Ag-, and (Zn + Ag)-doped hydroxyapatite coatings against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / Samani S., Hossainipour S.M., Tamizifar M., Rezaie H.R. // J. Biomed. Mater. Res. – 2013. – Part A: 101 A. – P. 222–230.
19. Shepherd J.H. Substituted hydroxyapatites for bone repair / J.H. Shepherd, D.V. Shepherd, S.M. Best // J. Mater. Sci.: Mater. Med. – 2012. – Vol. 23 (10). – P. 2335–47.
20. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds / S. Silver // FEMS Microbiology Reviews, 27, Elsevier pub. – 2003. – P. 341–353.
21. Song J. A chemical and engineering approach towards “smart” synthetic bone grafts / J. Song // J. Musculoskelet Neuronal Interact. – 2007. – Vol. 7 (4). – P. 325.
22. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / Woo K.J., Hye C.K., Ki W.K. [et al.] // Applied & Environmental Microbiology. – 2008. – Vol. 74 (7). – P. 2171–78.
23. Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting / Yuan H., Fernandes H., Habibovic P. [et al.] // PNAS. – 2010. – Vol. 107 (31). – P. 13614–19.

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА БИОАКТИВНОГО КЕРАМИЧЕСКОГО КОМПОЗИТА «СИНТЕКОСТЬ», ОБОГАЩЕННОГО ИОНАМИ СЕРЕБРА И МЕДИ

А.В. Борисенко, А.С. Лысенко

Цель: определить антимикробные свойства остеопластического биоактивного керамического композита «Синтекисть», легированного ионами серебра и меди, в зависимости от концентрации ионов и размеру гранул материала.

Методы. Для определения чувствительности микроорганизмов к материалу применялась модификация диско-диффузионного метода. В качестве тест-микроорганизмов использовались референтные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*.

Результаты. На основании изучения шести образцов биоактивного керамического композита «Синтекисть» установлено антибактериальное и фунгицидное действие исследованного материала, которое зависит от вида микроорганизма, концентрации ионов металлов и структуры материала.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование композита «Синтекисть» в разных клинических ситуациях как остеотропного материала с заданной функцией по контролю инфекции при костной пластике.

Ключевые слова: синтетический остеопластический материал, антимикробное действие, резистентность микроорганизмов к серебру, катионное замещение в гидроксилатапате, легирование ионами серебра и меди.

THE ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF THE MODIFIED SYNTHETIC BONE GRAFT MATERIAL SYNTEBONE BY SILVER AND COPPER IONS INCORPORATION

A. Borysenko, O. Lysenko

Aim: to explore the antimicrobial properties of the modified synthetic osteoplastic material Synthebone with silver and copper ions enrichment.

Methods. The antimicrobial properties of the modified synthetic osteoplastic material have been studied in vitro. As a test-microorganism it was used the strains of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Candida albicans*.

Results and Conclusions. It was represented studying results of six bioactive ceramic composite specimens. It was established that the implant material enriched with silver and copper ions revealed antibacterial and fungicidal effects, which depends on characteristics of the same material.

Key words: synthetic bone graft material, antibacterial properties, bacterial silver resistance, hydroxyapatite cation substitution, silver and copper ions enrichment.

Анатолій Васильович Борисенко – д.м.н., проф.;
завідувач кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 1. Стоматологічний медичний центр.

Олександр Сергійович Лисенко – аспірант кафедри терапевтичної стоматології
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Адреса: 03065 Київ, Метробудівська 13/10, 14.

Тел.: (044)455-23-41, (066)166-18-27.

E-mail: dr.alex.lysenko@gmail.com