

УДК 615.468.21

**КОМПОЗИТНЫЕ СЕГНЕТОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ АГЕНТ, ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК  
РОТОВОЙ ПОЛОСТИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Т.С. Твердохлебова<sup>1</sup>, А.Д. Коняева<sup>2</sup>, А.Р. Коврижина<sup>1</sup>

Научный руководитель: н.с., к.т.н. Е.Н. Больбасов

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, проспект Ленина, 30, 634050

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет,

Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, 634050

E-mail: [aramat\\_tts@mail.ru](mailto:aramat_tts@mail.ru)

**COMPOSITE FERROELECTRIC MEMBRANES CONTAINING AN ANTI-INFLAMMATORY  
AGENT FOR REGENERATION OF ORAL MUCOSA: A PILOT STUDY**

T.S. Tverdokhlebova<sup>1</sup>, A.D. Konyaeva<sup>2</sup>, A.R. Kovrizhina<sup>1</sup>

Scientific Supervisor: researcher, Ph.D., E.N. Bolbasov

<sup>1</sup>Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Russia, Tomsk, Moscovsky trakt, 2, 634050

E-mail: [aramat\\_tts@mail.ru](mailto:aramat_tts@mail.ru)

***Abstract.** In the present study, we performed the pilot results of studies on the formation of composite fluoropolymer piezoelectric membranes based on a copolymer of Vinylidene fluoride with tetrafluoroethylene (VDF-TeFE) and Polyvinylpyrrolidone (PVP) by the electrospinning method with addition of anti-inflammatory agent tryptanthrin-6-oxime (Trp-Ox). Using scanning electron microscopy, the effect of the PVP content on the structure of the formed membranes was studied. Histological studies were performed on laboratory animals.*

**Введение.** Сегнетоэлектрические свойства фторполимерных мембран (ФПМ), а именно способность индуцировать электрический заряд под воздействием внешних механических напряжений, позволяют осуществлять электростимуляцию регенерации тканей и кожных покровов за счет воздействия окружающих тканей без внешнего источника электрической энергии, что исключает накопление в тканях продуктов электролиза. Благодаря этим свойствам ФПМ в настоящее время активно исследуются возможности их применения для регенерации различных тканей, в частности слизистых оболочек ротовой полости. Включение противовоспалительных агентов в объем таких ФПМ позволит создавать мембраны, стимулирующие регенерацию поврежденных тканей посредством электрофизических и химических (фармакологических) свойств.

**Экспериментальная часть.** Для изготовления ФПМ использовали сополимер винилиденфторида с тетрафторэтиленом (VDF-TFE), обладающий сегнетоэлектрическими свойствами, поливинилпирролидон (PVP), обеспечивающий транспорт противовоспалительного агента в зону регенерации. Триптантрин-6-оксим (Trp-Ox)– аналог природного алкалоида триптантрина – был синтезирован по методике, описанной в статье [1], и использован в качестве противовоспалительного

агента, поскольку он является специфическим ингибитором с-Jun N-терминальной киназы (JNK). Смесь ацетона ( $C_3H_6O$ ) и диметилсульфоксида ( $C_2H_6OS$ ), взятых в соотношении 90/10 масс %, использовали в качестве смесового растворителя полимеров для приготовления прядильных растворов. Для проведения исследований были изготовлены два типа мембран. В качестве контрольной были сформированы мембраны из сополимера VDF-TFE без каких-либо добавок. Мембраны сравнения (PVP/Trp-Ox) были сформированы из прядильного раствора, содержащего полимеры и противовоспалительный агент в следующем соотношении: 90 масс % VDF-TFE, 10 масс % PVP, при этом содержание Trp-Ox в растворе составляло 187 мг. Исследование структуры сформированных мембран проводили методом сканирующей электронной микроскопии (JEOL JCM-6000, Япония). Диаметр волокон определяли по SEM-изображениям в пяти различных полях зрения с использованием программного обеспечения Image J 1.38 (National Institutes of Health, США). Изучение химического состава мембран было проведено методом EDS (JEOL JED 2300, Япония). Гистологические исследования влияния Trp-Ox на скорость регенерации дефекта слизистой оболочки ротовой полости (размером 7x4 мм) были проведены на 10-ти белых самцах крыс линии *Wistar* массой 220-280 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Оперативное вмешательство проводилось под внутримышечным наркозом препаратом "Золетил". Эксперимент над животными проводился согласно "Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных".

**Результаты.** Установлено, что все полученные мембраны сформированы переплетающимися между собой волокнами с нормальным распределением размеров по диаметру, имеют хорошо развитую взаимосвязанную пористость (Рисунок 1). Добавление PVP и Trp-Ox приводит к уменьшению среднего диаметра волокон (Таблица 1).

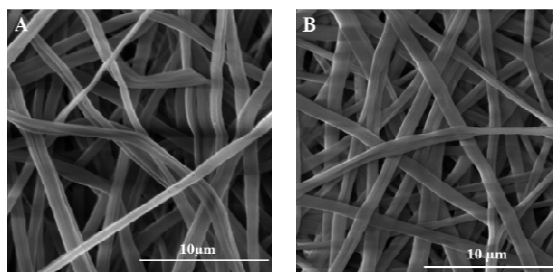


Рис. 1. Структура сформированных мембран А) контроль; В) PVP/Trp-Ox

Таблица 1

Свойства исследуемых образцов

Тип мембраны	$d_{\text{ср}}$ , $\mu\text{м}$	Химический состав				
		C	N	O	F	C/F
Контроль	$0,74 \pm 0,23$	$37,34 \pm 1,40$	$9,57 \pm 0,60$	$2,93 \pm 1,21$	$50,16 \pm 2,57$	$0,74 \pm 0,05$
PVP/Trp-Ox	$0,67 \pm 0,27$	$40,01 \pm 1,08$	$12,23 \pm 0,24$	$4,14 \pm 0,13$	$43,63 \pm 1,44$	$0,92 \pm 0,04$

Состав контрольных мембран представлен углеродом, азотом, кислородом, фтором, отношение C/F в мембране составило  $0,74 \pm 0,05$  (Таблица 1). В PVP/Trp-Ox мембранах увеличивается массовое содержание углерода на  $\sim 7\%$ , массовое содержание азота на  $\sim 28\%$ , и кислорода на  $\sim 41\%$ . При этом содержание фтора уменьшилось на  $\sim 15\%$ . Отношение C/F составило  $0,92 \pm 0,04$ , что свидетельствует о формировании композитных волокон.

Наблюдения над лабораторными животными показывают, что на 12-е сутки исследования после снятия ФПМ с раневой поверхности у крыс обеих групп наблюдалась восстановленная слизистая оболочка с небольшим рубцом. Размер рубца в контрольной группе ~ 2,3 мм, в группе PVP/Trp-Ox ~ 0,3 мм. При этом в последней мягкие ткани восстановились практически в полном объеме.

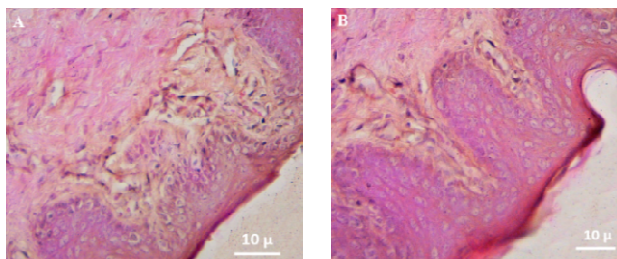


Рис. 2 Гистологические срезы тканей А) контроль; В) PVP/Trp-Ox  
(Окраска: гематоксилин, эозин; Увеличение: 400)

Гистологически во всех группах (Рисунок 2) отмечалось уменьшение количества кровеносных сосудов и клеточных элементов в грануляционной ткани, что является проявлением феномена дегидратации. Вместо грануляционной ткани можно было наблюдать сформированную молодую рыхлую волокнистую соединительную ткань и плотную волокнистую соединительную ткань. При использовании контрольной мембраны наблюдалось уменьшение воспалительного инфильтрата и быстрое созревание рыхлой волокнистой соединительной ткани. Так как на всех этапах регенерации раневого дефекта использовалась ФПМ, защищающая раневой дефект от микробной контаминации и агрессивного воздействия химических, физических и механических раздражителей, восстановление мягких тканей происходило в достаточном объеме, это особенно ярко выражено в группе PVP/Trp-Ox, где использовалась ФПМ, модифицированная противовоспалительным агентом. Из чего можно было сделать вывод, что использование ФПМ с сегнетоэлектрическими свойствами и модифицированными препаратом Trp-Ox при лечении раневых дефектов способствовало более физиологичному восстановлению тканей. Таким образом, можно судить об эффективности использования полимерной сегнетоэлектрической ФПМ в челюстно-лицевой хирургии при ведении раневых дефектов слизистой оболочки полости рта.

**Заключение.** Сформированы композиционные сегнетоэлектрические мембраны на основе сополимера VDF-TFE, PVP и добавкой противовоспалительного агента Trp-Ox. Установлено, что добавка PVP и Trp-Ox уменьшает средний диаметр волокон, формирующих мембрану. Добавка PVP и Trp-Ox изменяет химический состав мембран, увеличивая C/F на 24 %. Исследования способности регенерировать слизистую оболочку ротовой полости показывают, что ФПМ на основе PVP и Trp-Ox способствуют более эффективному процессу регенерации.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 20-33-90159

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schepetkin, I.A.; Khlebnikov, A.I.; Potapov, A.S.; Kovrizhina etc. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one derivatives and tryptanthrin-6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors // Eur. J. Med. Chem. – 2019. – V. 161. – P. 179-191.