

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Факультет
физико-математических
и естественных наук

Кафедра
«Общая биология и биохимия»

Направление подготовки 06.03.01 Биология
Профиль подготовки Биохимия
Форма обучения очная

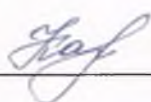
ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
на тему:
**«ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОКРЫТИЯ
СТЕНТ-ГРАФТА В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*»**

Студент  Никонорова Людмила Михайловна

Руководитель  Кручинина А.Д.

Нормоконтролер  Клыченков С. В.

Работа допущена к защите (протокол заседания кафедры от 18.06.24 № 14)

Заведующий кафедрой  Карпова Г. А.

Работа защищена с отметкой отлично
(протокол заседания ГЭК от 26.06.24 № 5)

Секретарь ГЭК  Клыченков С. В.

Пенза, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	5
1.1. Эндоваскулярная хирургия. Стент-графты.....	5
1.2. Материалы для изготовления стент-графтов.....	8
1.3. Антипролиферативные препараты.....	11
1.5. Антибактериальные препараты.....	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	15
2.1. Подготовка экспериментальных образцов.....	15
2.2. Спектрофотометрический метод определения количественного содержания антибиотика.....	17
2.3. Моделирование гидролитической деградации лекарственного покрытия в условиях <i>in vitro</i>	20
2.4. Методы статистической обработки результатов.....	21
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	22
3.1. Результаты количественного анализа антибактериальных веществ.....	22
3.2. Результаты моделирования деградации лекарственного покрытия <i>in vitro</i>	24
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	39
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	40

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Во второй половине XX века заболевания, связанные с сердечно-сосудистой системой, получили широкое распространение по всему миру, что можно оценивать как своего рода «эпидемию». Ведутся научные исследования для решения данной проблемы. К сожалению, сердечно-сосудистые заболевания остаются лидирующей причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности людей и в первой половине XXI века. В результате анализа структуры заболеваемости среди взрослого населения Российской Федерации было выяснено, что болезни системы кровообращения занимают первое место (19,1%). На втором месте — болезни органов дыхания (14,2%), на третьем — костно-мышечной системы и соединительной ткани (9,8%). Увеличение числа заболеваний сердечно-сосудистой системы создает серьезную медико-социальную проблему, требующую срочного решения [3, 20].

Появление стент-графтов с полимерным покрытием, на которое нанесены лекарственные препараты, предоставило возможность решать задачи и проблемы эндоваскулярного лечения сердечно-сосудистых заболеваний путем локальной доставки лекарственного средства в место поврежденного сосуда [46]. Стент-графты, выделяющие лекарства, позволяют получить точечный, дозированный выход лекарственного препарата в зоне стентированного кровеносного сосуда, тем самым обеспечивая антибактериальный эффект [47], что снижает необходимость дополнительного медицинского вмешательства. Операция по стентированию проводится в короткие сроки, является малоинвазивной, дает нужный положительный эффект. Отдаленные результаты операции зависят от качества выполненной процедуры, типа стента и последующего лечения больного [8].

Несмотря на то, что эндоваскулярные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний применяются с 70-х годов XX века, сохраняется повышенная заинтересованность в разработке новых покрытий

стент-графтов, поскольку внедрение в практику стентирования находит все большее применение, но при этом остается проблема возникновения инфицирования сосудов [22]. Применение новых лекарственных покрытий на основе антибиотиков позволит решить эту проблему. Для достижения необходимого результата нужно проводить доклинические исследования с целью оценки биологического действия изделия [10, 37].

Для проведения удачной процедуры стентирования стент-графт должен обладать следующими свойствами:

1. Стент-графт должен иметь свойство низкой водопроницаемости.
2. Эндопротез не должен оказывать цитотоксического влияния на прилегающие ткани и общего токсического действия.
3. Стент-графт должен предотвращать образование биопленок на поверхности за счет оказания антибактериального эффекта.

Целью работы является исследование свойств лекарственного покрытия стент-графта в условиях *in vitro*.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Провести анализ литературы по теме исследования.
2. Подготовить экспериментальные образцы для выполнения исследовательской работы.
3. Провести анализ УФ-спектров и построить калибровочные графики для количественной оценки антибактериальных препаратов.
4. Оценить время гидролитической деградации покрытий и высвобождения лекарственных веществ.

Бакалаврская работа написана на 44 листах, содержит 12 таблиц, 8 рисунков и список литературы на русском и английском языках из 48 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эндоваскулярная хирургия. Стент-графты

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности людей во всем мире. Самыми распространенными заболеваниями, связанными с сердечно-сосудистой системой, являются сосудистые поражения головного мозга, ишемическая болезнь сердца, гипертония. В среднем 230-250 на 1000 человек страдает сердечно-сосудистыми патологиями [48]. Существует множество методов для лечения сердечно-сосудистых патологий, одним из них является метод внутрисосудистых операций.

Эндоваскулярная хирургия – это раздел хирургии, занимающийся исследованием и лечением заболеваний сердечно-сосудистой системы путем малоинвазивного вмешательства за счет использования методов введения инструментов в кровеносные сосуды. Операции проводятся с использованием местной анестезии, под ангиографическим наблюдением. В кровеносную систему вводится рентгеноконтрастное вещество, которое обеспечивает четкое изображение внутренних процессов [30].

Долгое время проблемы заболеваний сердечно-сосудистой системы решались только хирургическими методами. Эндоваскулярным методам отводилась второстепенная роль, и они использовались в основном для диагностики заболеваний, так как не оказывали никакого терапевтического воздействия. Развитию эндоваскулярной хирургии предшествовал этап от изобретения стент-графта до первого его применения в клинической практике в 1986 году. И со временем эндоваскулярная медицина достигла высокого уровня развития. Это позволило ей стать передовым разделом хирургии и помогать в лечении различных сердечно-сосудистых патологий [33, 45].

Достоинства эндоваскулярных методов лечения заключаются в сниженном операционном риске и времени послеоперационного восстановления пациента, отсутствии необходимости применения наркоза

для проведения операции, что позволяет проводить ее больным с сопутствующими заболеваниями, пожилым людям [1].

В 1974 году Грюнтцигом и Хопффом был изобретен баллонный катетер, который в усовершенствованном виде до сих пор используется для восстановления просвета внутри сосуда [5]. Баллонный катетер представляет собой устройство быстрой смены для чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики. При подаче давления баллон, расположенный на дистальном конце катетера, можно раздуть до определенного диаметра. Проксимальный конец катетера имеет охватывающий специальный наконечник для подсоединения к устройству для раздувания. Катетер содержит полость, которая позволяет использовать проводник для позиционирования катетера. Рентгеноконтрастные маркеры обеспечивают точное позиционирование. На стержне имеются маркеры для методов плечевого и бедренного доступа.

Последовательность действий при проведении операции с баллонным катетером довольно проста. После местного анестезирования участка тела, где будет проходить инвазия, иглой пунктируют кровеносный сосуд. Через иглу за зону стеноза вводят специальную трубку — интродьюсер, саму иглу удаляют, и через него вводят в сосуд баллонный катетер, совершают серию баллонных вазодилатаций и перемещение под рентгеновским контролем [18, 39].

Стоит отметить, что метод транслюминальной баллонной ангиопластики более эффективен при лечении патологий в легочных сосудах, чем в коронарных, что исключает необходимость дополнительного вмешательства и использования легочных стентов [40].

К методам эндоваскулярной хирургии также относят и лазерную реканализацию. Данный способ лечения заключается в проведении курса внутрисосудистого лазерного облучения крови пациента при сочетании с медикаментозной терапией, включающей прием сосудорасширяющих и антикоагулирующих лекарственных средств. Лазерную реканализацию

применяют для лечения атеросклеротических окклюзий у людей, имеющих различные сопутствующие заболевания и низкие резервы организма, прежде всего у людей преклонного возраста [7].

Одним из методов эндоваскулярного вмешательства является роторная реканализация. Такой способ лечения заключается в использовании гибкого катетера, на конце которого имеется вращающаяся с высокой скоростью головка, которая разрушает атеросклеротические окклюзии до мельчайших частиц. Одновременно с этим из области бура пульверизируется контрастная жидкость и антикоагулянт. Данный метод терапии назначается при выраженной протяженности атеросклеротической окклюзии и ее высокой плотности [44].

Также к методам эндоваскулярной хирургии относится метод стентирования. Стент-графт — это трубчатое устройство внутрисосудистого эндопротеза, состоящее из комбинации каркаса (стент) и протеза сосуда (графт) [27]. Каркас эндопротеза выполнен из нитинола или нержавеющей стали, на которое нанесен специальный синтетический материал, например, полиэфир. Разные модели по-разному закрепляются внутри сосуда, например, зубцами или спиралью [41].

Стент-графт — представляет собой систему, располагающуюся в просвете кровеносного сосуда, имитирующую его стенку для сохранения необходимого уровня дилатации. Стент-графт, закрепленный на средстве доставки, вводится к месту поражения сосуда в нераскрытой форме, фиксируется, раскрывается. Система доставки выводится из сосуда [35].

Процесс операции стентирования состоит из нескольких этапов. В начале осуществляется прокол крупного кровеносного сосуда и проведение через этот прокол интродьюсера. Затем через него в сосуд вводится катетер, представляющий собой длинную трубку, с помощью которого к поврежденному месту в сосуда подводится стент-графт. Манипуляции проводятся под рентгенологическим наблюдением [31].

В зависимости от способа раскрытия стент-графты бывают двух видов: самораскрывающиеся и раскрываемые баллоном. К первой группе относятся стенты, которые не требуют никаких приспособлений для своего раскрытия. Такие стент-графты имеют упругую и жесткую поверхность. При использовании второй группы стент-графтов для их раскрытия необходим баллонный катетер. Эндопротез фиксируется на нем, при нахождении в месте патологии сосуда баллон раскрывается, и стент раскрывается. Затем баллон удаляется [24].

Стентирование кровеносных сосудов с каждым годом становится все более применяемым методом. Расширяется список показаний к данному виду эндоваскулярной хирургии, потому что он применим при большинстве патологий сердечных сосудов. Преимуществом данного метода вмешательства является снижение риска возникновения рестеноза, тромбоза, постоянная оптимальная дилатация сосуда, увеличение времени проходимости артерии, ликвидация диссекции интимы [23].

Несмотря на положительные результаты проведения операций стентирования, частота возникающих осложнений остается высока. Необходимо и дальше совершенствовать устройства стент-графтов для достижения наиболее успешного результата [16, 26, 43].

1.2. Материалы для изготовления стент-графтов

Полимеры широко применяются в стентировании для обеспечения доставки лекарственного средства. Покрытие стент-графта должно соответствовать определенным требованиям для того, чтобы качественно и без последствий для организма выполнить свои функции:

1. Материал должен сохранять свою целостность с течением времени, не должны обнаруживаться расслоения, оголенные участки.
2. Материал должен обеспечить контакт материала стент-графта и самого покрытия.

3. Материал должен обеспечивать сопротивление к непредвиденному выделению частиц материала стент-графта.
4. Материал должен соответствовать определенным требованиям пористости, плотности, толщине и т. д.
5. На состояние материала не должны влиять воздействия различных диагностических приборов, например, МРТ [11].

В настоящее время используется множество вариантов полимерных материалов. Основным из них является расширенный политетрафторэтилен (ePTFE). Стент-графты, имеющие данное полимерное покрытие, показывают высокую ангиографическую и клиническую эффективность, а также являются безопасными для организма пациента. При этом имеется и негативный эффект в лице возникновения отсроченного тромботического осложнения. Для снижения риска его возникновения необходимо проводить медикаментозную терапию антикоагулянтами.

Другим материалом для изготовления стент-графта является мембрана из биологического материала. Использование таких эндопротезов не несет риска возникновения тромбозов. Основой для биологической мембраны может выступать, например, перикард лошади. Преимуществом использования таких стент-графтов является гибкость конструкции, доступность материала и биосовместимость. При этом имеются сведения о возникновении рестенозов при использовании таких эндопротезов.

Одним из вариантов материала стент-графтов является полиуретановое покрытие (PU). Такой материал наносится на стент-графт аблюминально, и имеет небольшую толщину, что дает ему преимущество перед другими стент-графтами как гибкого и миниатюрного устройства. Химическая структура полиуретана, включающая замещенные и незамещенные уретановые группы, которые и придают молекуле одновременно и мягкость, и жесткость, обеспечивают полезные свойства такого материала, как эластичность и жесткость мембраны, биосовместимость с кровью.

Также гидрогели на основе поливинилового спирта (PVA) выступают в качестве материала покрытия стентов. Они обладают свойством гидрофильности за счет присутствия в молекуле большого количества гидроксильных групп. Обладают гемосовместимостью, эластичностью, прочностью. Создаются различные комбинированные материалы на основе поливинилового спирта путем добавления целлюлозы, желатина, наночастиц, чтобы повлиять на свойства материала в необходимую сторону.

Также были разработаны новые полимерные материалы на основе полимолочной кислоты с добавлением соединений магния. Они являются частью так называемых скаффолдов — биоабсорбируемых стент-графтов. После того, как просвет сосуда восстанавливает свои нормальные размеры, и необходимость в поддержке исчезает, стент-графт подвергается резорбции. Такие эндопротезы плотно прилегают к сосуду, сохраняя его естественные изгибы, не вызывают негативные биологические реакции организма. Такие эндопротезы не лишены ряда недостатков: имеют крупные страты, следствием чего является проблематичность доставки такого стент-графта к месту повреждения, что усугубляется хрупкостью и дороговизной системы. Тем не менее, их эффективность высока, и они находят все большее применение в эндоваскулярной хирургии.

Стоит отметить, что ведутся разработки Smart-стентов, которые будут представлять собой имплантируемые микрочипы, которые дадут возможность дистанционно считывать биологические показатели в организме. Кроме того, они будут обладать лучшей рентгеноконтрастностью по сравнению с другими стент-графтами [2, 12, 29].

Таким образом, ведутся исследования по усовершенствованию полимерного материала для изготовления стент-графтов для улучшения качества операций и качества жизни пациента.

1.3. Антипролиферативные препараты

В настоящее время возможно использование множества вариантов антипролиферативных препаратов для изготовления стент-графтов. Одними из таких являются вещества группы «лимусов»: сиролимус (рапамицин), эверолимус, зотаролимус, биолимус, такролимус. Данная группа препаратов обладает выраженным действием иммунодепрессанта, останавливающего клеточный цикл в фазе G-1 за счет связывания с рецепторами процесса пролиферации, что препятствует рестенозу.

Другим используемым веществом в качестве лекарственного покрытия является паклитаксель. Данное вещество оказывает дозозависимое ингибирующее воздействие на митотическое деление клеток, оказывая воздействие на веретено деления и препятствуя переходу клетки в анафазу. Это также предотвращает возникновение рестеноза.

Несмотря на положительный эффект от применения представленных выше лекарственных покрытий, имеется и негативное последствие, заключающееся в возникновении острого тромбоза у пациента в отдаленном времени. Это связано с тем, что цитостатическое вещество покрытия опосредованно является фактором развития воспаления, что приводит к тромбозу [25].

Следующим этапом в развитии стентирования стала разработка биodeградируемых стент-графтов с комбинированным покрытием. Стент-графт с покрытием из полимолочной кислоты, на которую нанесен препарат биолимус А9, стал первым из подобных эндопротезов. Препарат наносится на внешнюю сторону стент-графта, что обеспечивает своевременную эндотелизацию стенки сосуда [17].

1.5. Антибактериальные препараты

Антибиотики — химические вещества биологического происхождения, обладающие терапевтическим эффектом избирательного уничтожения микроорганизмов.

Существуют различные классификации антибиотиков, одной из которых является разделение на группы по химической структуре (бактерицидный или бактериостатический) [15]:

1. β -лактамы. К ним относят цефалоспорины и пенициллины. Обладают широким спектром действия, за счет чего нашли широкое применение в клинической практике. Обладают низкой токсичностью и высокой эффективностью, вызывают аллергию у некоторых людей.
2. Макролиды. Примером служат эритромицин, олеандомицин. Малоотоксичны, не вызывают аллергии, хорошо принимаются организмом пациента. Применяются для лечения ЛОР-заболеваний, заболеваний органов малого таза, легких и бронхов.
3. Тетрациклины. К ним относят тетрациклин, метациклин, доксициклин. Характерны широкий спектр действия, токсичность. Бактерии вырабатывают резистентность к этому препарату. Наиболее часто применяется в виде мазей. Используется против тяжелых заболеваний, например, сибирской язвы, туляремии, болезней дыхательной и мочевыделительной системы.
4. Аминогликозиды. Существует несколько поколений данных антибиотиков: первое поколение-стрептомицин, канамицин; второе поколение-гентамицин; третье поколение-тобрамицин, амикацин. Эффект этих антибиотиков заключается в воздействии на аэробных грамотрицательных бактерий. Для работы антибиотиков необходимы аэробные условия. Применяются для лечения сепсиса, перитонита, фурункулеза, инфекциях мочевыделительной системы.
5. Левомецетины. Обладают широким спектром действия. Используются для лечения опасных инфекций. Токсичен для костного мозга, так как нарушает пролиферацию кровяных клеток.
6. Фторхинолоны. Обладают широким спектром действия. Хорошо переносятся пациентами. Не имеют природного аналога. Применяются против синегнойной палочки, сальмонеллы, менингококка, хламидии. К фторхинолонам относятся ципрофлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин.

Ципрофлоксацин является самым известным представителем фторхинолонов. Эффективен против грамотрицательных бактерий, в целом обладает широким спектром действия. Используется при инфекциях малого таза, пищеварительной, мочевыделительной системы, при интраабдоминальных инфекциях. Для этого антибиотика характерны биодоступность, благоприятная фармакокинетика, низкая чувствительность к механизмам устойчивости микроорганизмов [19].

7. Гликопептиды. К данной группе относятся ванкомицин, даптомицин, тейкопланин, для которых характерен смешанный тип действия. По отношению большинства видов микроорганизмов оказывают бактерицидный эффект, против стрептококков, энтерококков, стафилококков — бактериостатический эффект.

Ванкомицин — это гликопептид, останавливающий регенерацию стенки микроорганизма. Выводится из организма почками в неизменном виде. При системном использовании наблюдается разница между концентрацией антибиотика в плазме крови, где она выше, и тканями и биологическими жидкостями [6]. Необходимо подбирать дозировку ванкомицина индивидуально, так как при изменении функции почек ванкомицин накапливается в организме [21].

8. Линкозамины. В эту группу антибиотиков входят линкомицин и клиндамицин. По своим терапевтическим свойствам близки к макролидам, хотя и имеют другую химическую структуру. Обладают и бактерицидными, и бактериостатическими свойствами в зависимости от концентрации в организме.

Линкомицин — антибиотик, проявляющий наибольшую эффективность против грамположительных микроорганизмов, таких как стафилококки, стрептококки, пневмококки, клостридии, коринебактерии, а также микоплазмы. Оказывает бактериостатическое действие, останавливая образование полисом, что блокирует выработку белка патогенами [14].

9. Сульфаниламиды. В данную группу относят сульфаниламид прontosил, стрептоцид, этазол, сульфазил. Получили широкое применение в медицине.
10. Полимиксины. Обладают широким спектром действия против грамотрицательных микроорганизмов. Разрушает цитоплазматическую мембрану патогенов. Обладают нейро- и нефротоксичностью. Наиболее часто в практике применяют полимиксин В и полимиксин М.
11. Нитрофураны. Имеют широкий спектр действия. Представителями данной группы являются фурацилин, фуразолин, фурадонин.
12. Другие группы антибиотиков. Сюда относят различные противогрибковые и антибактериальные лекарственные средства, например, рифампицин, амфотерицин, фосфомицин [4].

Рифампицин — антибиотик, оказывающий противомикробное действие против как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Часто применяется при туберкулезе, а также некоторых других нетуберкулезных заболеваниях, например, при инфекционном эндокардите. Подавляет транскрипцию белка, связываясь с РНК-полимеразой [32]. Может оказывать гипотензивный эффект, поэтому применяется с осторожностью [28].

Таким образом, существует множество антибактериальных препаратов, которые широко используются в медицине.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Подготовка экспериментальных образцов

Изучение свойств лекарственного покрытия стент-графта в условиях *in vitro* проводили на базе лабораторий кафедры «Общая биология и биохимия» Пензенского государственного университета.

Объектом исследования являлись фрагменты стент-графтов размером 10x10 мм с различными лекарственными покрытиями, нарезку проводили прямыми хирургическими ножницами. Наличие покрытия обеспечивает низкую водопроницаемость и адресную доставку лекарственных веществ с антибактериальной активностью.

Этапы нанесения лекарственного покрытия:

1. Погружение в смесь желатина: глутаровый альдегид для герметизации пор материала.
2. Фиксация глутаровым альдегидом для образования дополнительных сшивок молекул желатина между собой.
3. Сушка при комнатной температуре.
4. Отмывка в растворе 0,9 % хлорида натрия для удаления излишков глутарового альдегида.
5. Нанесение на поверхность лекарственных веществ с последующей сушкой.

В работе использовали четыре варианта лекарственных средств, относящихся к разным группам антибиотиков:

1. Ванкомицин, относящийся к группе гликопептидов. Применяется с 1950-х годов, остается эффективным средством против грамположительных бактерий. При использовании необходим терапевтический лекарственный мониторинг с целью оценки влияния антибиотика на почки [38].
2. Ципрофлоксацин, относящийся к группе фторхинолонов. Для этого лекарственного средства характерны широкий спектр действия, высокая сывороточная концентрация, эффективное проникновение в ткани и органы, низкая резистентность бактерий по отношению к данному антибиотику [36].

3. Линкомицин, относящийся к группе линкозамин. Линкомицин оказывает эффективное антибактериальное воздействие, имеет короткий период полувыведения и распада в организме [42].
4. Рифампицин, выделенный в отдельную группу препаратов. Является высокоэффективным препаратом, но при этом оказывает нефротоксическое и гипотензивное действие [9].

Таким образом, были получены следующие группы образцов:

- 1 группа — содержание ванкомицина 9,5-10,5 мкг/мм².
- 2 группа — содержание ванкомицина 9,5-10,5 мкг/мм², 2 % желатин в качестве матрицы для антимикробного агента.
- 3 группа — содержание ванкомицина 9,5-10,5 мкг/мм², 4 % желатин в качестве матрицы для антимикробного агента.
- 4 группа — содержание рифампицина 11,4-12,6 мкг/мм².
- 5 группа — содержание рифампицина 11,4-12,6 мкг/мм², 2 % желатин в качестве матрицы для антимикробного агента.
- 6 группа — содержание рифампицина 11,4-12,6 мкг/мм², 4 % желатин в качестве матрицы для антимикробного агента.
- 7 группа — содержание ципрофлоксацина 0,38-0,42 мкг/мм².
- 8 группа — содержание ципрофлоксацина 0,38-0,42 мкг/мм², 2 % желатин в качестве матрицы для антимикробного агента.
- 9 группа — содержание ципрофлоксацина 0,38-0,42 мкг/мм², 4 % желатин в качестве матрицы для антимикробного агента.
- 10 группа — содержание линкомицина 57-63 мкг/мм².
- 11 группа — содержание линкомицина 57-63 мкг/мм², 2 % желатин в качестве матрицы для антимикробного агента.
- 12 группа — содержание линкомицина 57-63 мкг/мм², 4 % желатин в качестве матрицы для антимикробного агента.

2.2. Спектрофотометрический метод определения количественного содержания антибиотика

Количественное определение антибиотиков проводили с помощью спектрофотометрического метода, который основан на поглощении молекулами искомого вещества монохроматического излучения в ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной областях спектра [13].

Для построения калибровочной прямой по ванкомицину была приготовлена серия стандартных растворов ванкомицина в воде: 10 мкг/мл, 20 мкг/мл, 30 мкг/мл, 40 мкг/мл, 50 мкг/мл, 60 мкг/мл, 70 мкг/мл, 80 мкг/мл, 90 мкг/мл, 100 мкг/мл (табл. 1). Измеряли оптическую плотность растворов на спектрофотометре Verian Cary 50 на длине волны 280 нм в кювете с длиной оптического пути 1 см.

Таблица 1– Оптическая плотность стандартных растворов ванкомицина (n=3)

Стандартный раствор, мкг/мл	Объем антибиотика, мл	Объем воды, мл	Оптическая плотность ($M \pm m$)
10	0,2	1,8	$0,05 \pm 0,001$
20	0,4	1,6	$0,10 \pm 0,001$
30	0,6	1,4	$0,15 \pm 0,001$
40	0,8	1,2	$0,22 \pm 0,01$
50	1	1	$0,28 \pm 0,01$
60	1,2	0,8	$0,33 \pm 0,01$
70	1,4	0,6	$0,40 \pm 0,02$
80	1,6	0,4	$0,46 \pm 0,02$
90	1,8	0,2	$0,51 \pm 0,02$
100	2	0	$0,57 \pm 0,03$

Для построения калибровочного графика по рифампицину приготовили серию стандартных растворов рифампицина в воде: 5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 15 мкг/мл, 20 мкг/мл, 25 мкг/мл, 30 мкг/мл, 35 мкг/мл, 40 мкг/мл, 45 мкг/мл, 50 мкг/мл (табл. 2). Была измерена оптическая плотность растворов с помощью спектрофотометра Verian Cary 50 на длине волны 470 нм в кювете с длиной оптического пути 1 см.

Таблица 2– Оптическая плотность стандартных растворов рифампицина (n=3)

Стандартный раствор, мкг/мл	Объем антибиотика, мл	Объем воды, мл	Оптическая плотность ($M \pm m$)
5	0,2	1,8	$0,06 \pm 0,001$
10	0,4	1,6	$0,14 \pm 0,001$
15	0,6	1,4	$0,20 \pm 0,01$
20	0,8	1,2	$0,27 \pm 0,01$
25	1	1	$0,36 \pm 0,01$
30	1,2	0,8	$0,43 \pm 0,02$
35	1,4	0,6	$0,48 \pm 0,02$
40	1,6	0,4	$0,57 \pm 0,02$
45	1,8	0,2	$0,65 \pm 0,03$
50	2	0	$0,73 \pm 0,03$

Для построения калибровочной прямой по ципрофлоксацину была приготовлена серия стандартных растворов ципрофлоксацина в воде: 0,5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 1,5 мкг/мл, 2 мкг/мл, 2,5 мкг/мл, 3 мкг/мл, 3,5 мкг/мл, 4 мкг/мл, 4,5 мкг/мл, 5 мкг/мл (табл. 3). Измеряли оптическую плотность на

спектрофотометре Verian Cary 50 на длине волны 274 нм в кювете с длиной оптического пути 1 см.

*Таблица 3– Оптическая плотность стандартных растворов
ципрофлоксацина (n=3)*

Стандартный раствор, мкг/мл	Объем антибиотика, мл	Объем воды, мл	Оптическая плотность ($M \pm m$)
0,5	0,2	1,8	$0,01 \pm 0,001$
1	0,4	1,6	$0,07 \pm 0,001$
1,5	0,6	1,4	$0,10 \pm 0,001$
2	0,8	1,2	$0,17 \pm 0,001$
2,5	1	1	$0,19 \pm 0,001$
3	1,2	0,8	$0,25 \pm 0,01$
3,5	1,4	0,6	$0,29 \pm 0,01$
4	1,6	0,4	$0,35 \pm 0,01$
4,5	1,8	0,2	$0,40 \pm 0,02$
5	2	0	$0,42 \pm 0,02$

Для построения калибровочного графика по линкомицину приготовили серию стандартных растворов линкомицина в воде: 10 мкг/мл, 20 мкг/мл, 30 мкг/мл, 40 мкг/мл, 50 мкг/мл, 60 мкг/мл, 70 мкг/мл, 80 мкг/мл, 90 мкг/мл, 100 мкг/мл (табл. 4). Была измерена оптическая плотность растворов с помощью спектрофотометра Verian Cary 50 на длине волны 210 нм в кювете с длиной оптического пути 1 см.

Таблица 4– Оптическая плотность стандартных растворов линкомицина
($n=3$)

Стандартный раствор, мкг/мл	Объем антибиотика, мл	Объем воды, мл	Оптическая плотность ($M \pm m$)
10	0,2	1,8	$0,08 \pm 0,001$
20	0,4	1,6	$0,15 \pm 0,001$
30	0,6	1,4	$0,25 \pm 0,01$
40	0,8	1,2	$0,30 \pm 0,01$
50	1	1	$0,39 \pm 0,02$
60	1,2	0,8	$0,47 \pm 0,02$
70	1,4	0,6	$0,52 \pm 0,02$
80	1,6	0,4	$0,62 \pm 0,03$
90	1,8	0,2	$0,67 \pm 0,03$
100	2	0	$0,75 \pm 0,04$

2.3. Моделирование гидролитической деградации лекарственного покрытия в условиях *in vitro*

Для изучения времени гидролитической деградации покрытия в качестве модельной среды использовали физиологический раствор (0,9 % раствор NaCl). Общее количество образцов в каждой группе препарата — 5 штук. Каждый образец находился в индивидуальной пробирке в 5 мл раствора при температуре 37 °С. Замену раствора проводили через 5, 15, 30, 50, 75, 105, 140, 180 минут от начала эксперимента. Во всех растворах определяли количественное содержание лекарственных препаратов спектрофотометрическим методом на характеристических длинах волн. Для

оценки количественного содержания веществ в растворе использовали метод калибровочного графика. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре Verian Cary 50 в кювете с длиной оптического пути 1 см.

2.4. Методы статистической обработки результатов

Результаты исследования представляли в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm SD$), опыты проводили не менее чем в трех повторях ($n \geq 3$). Статистическую значимость различий определяли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Для статистического анализа использовали программу SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты количественного анализа антибактериальных веществ

Для определения количественного содержания в пробах антибактериальных веществ аналитическим методом строится калибровочный график по каждому веществу, оптическая плотность измеряется на длине волны, соответствующей максимуму поглощения УФ-спектра.

Калибровочный график и уравнение прямой по ванкомицину представлены на рисунке 1.

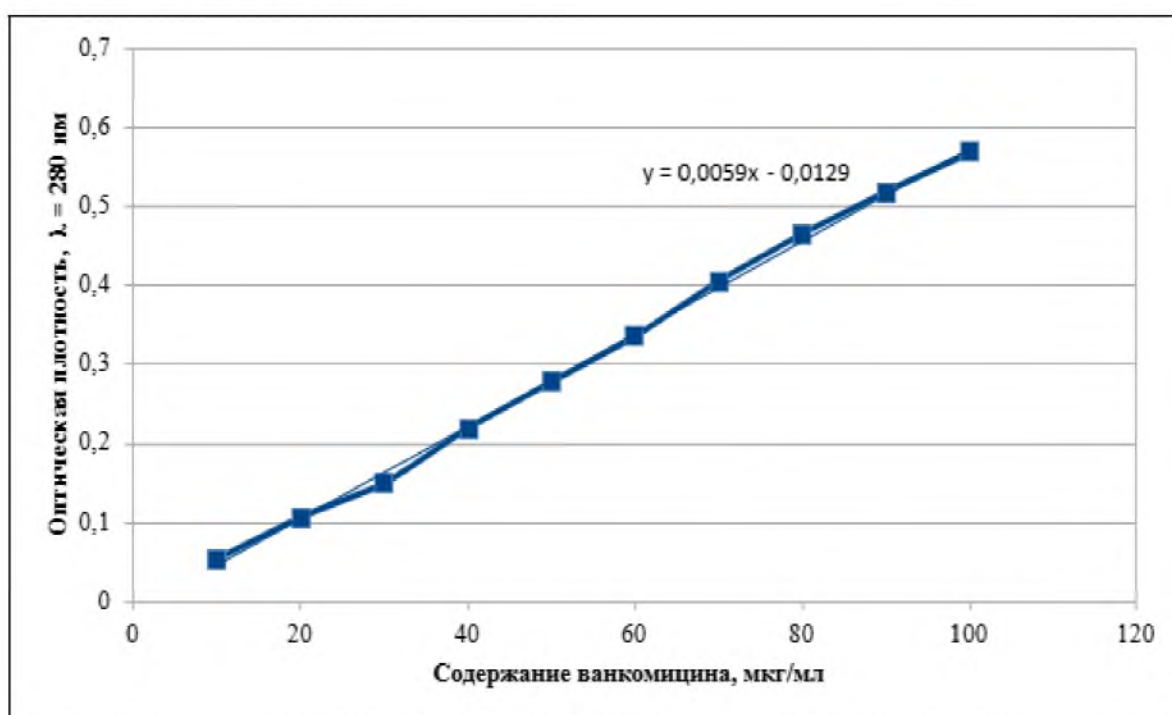


Рисунок 1. Калибровочный график для ванкомицина

Полученный график и уравнение калибровки по рифампицину представлены на рисунке 2.

На рисунке 3 представлены график и уравнение калибровки по ципрофлоксацину.

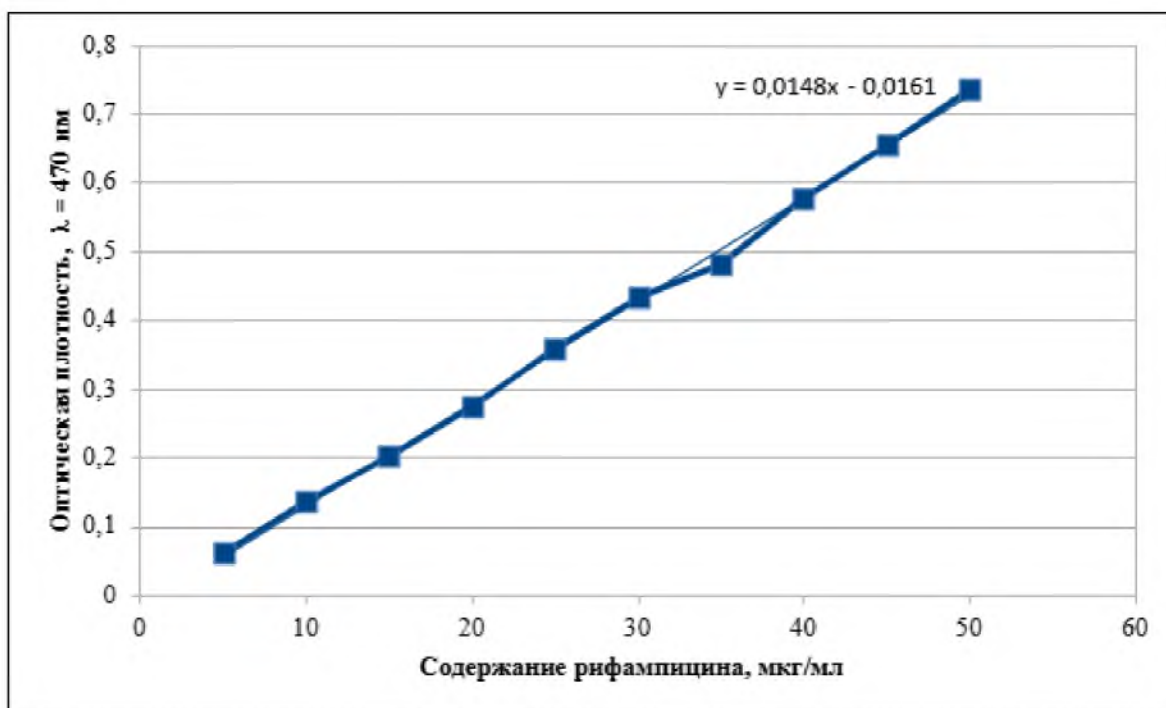


Рисунок 2. Калибровочный график для рифампицина

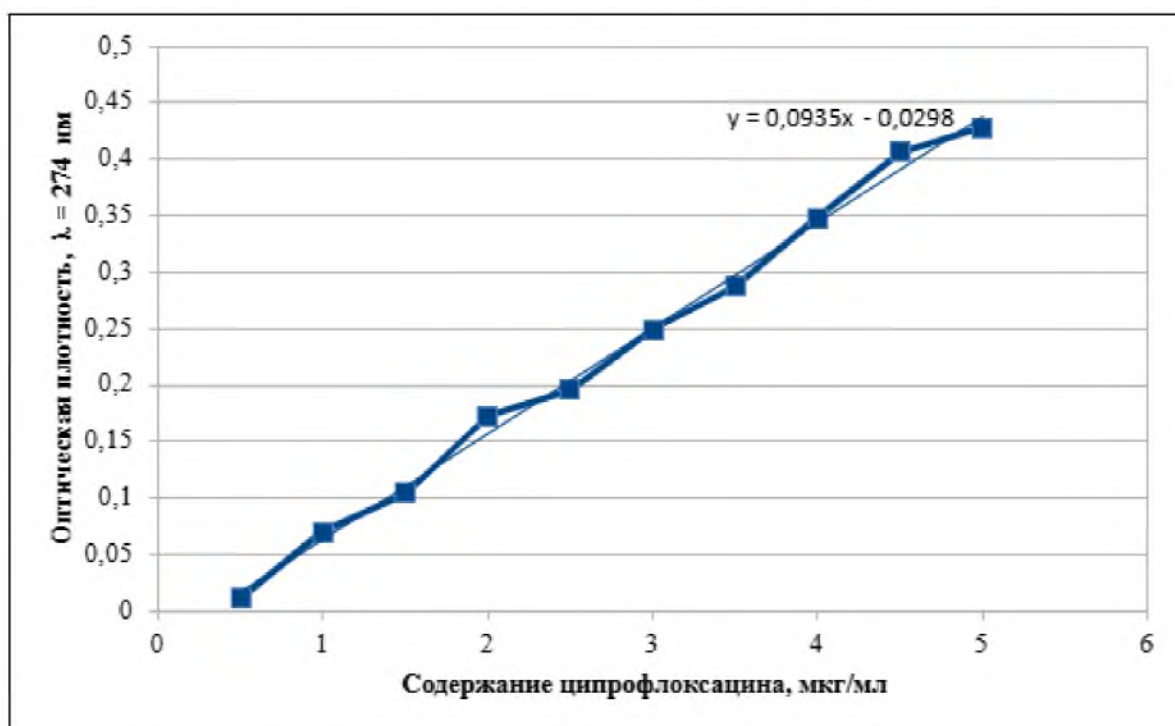


Рисунок 3. Калибровочный график для ципрофлоксацина

Полученный график и уравнение калибровки по линкомицину представлены на рисунке 4.

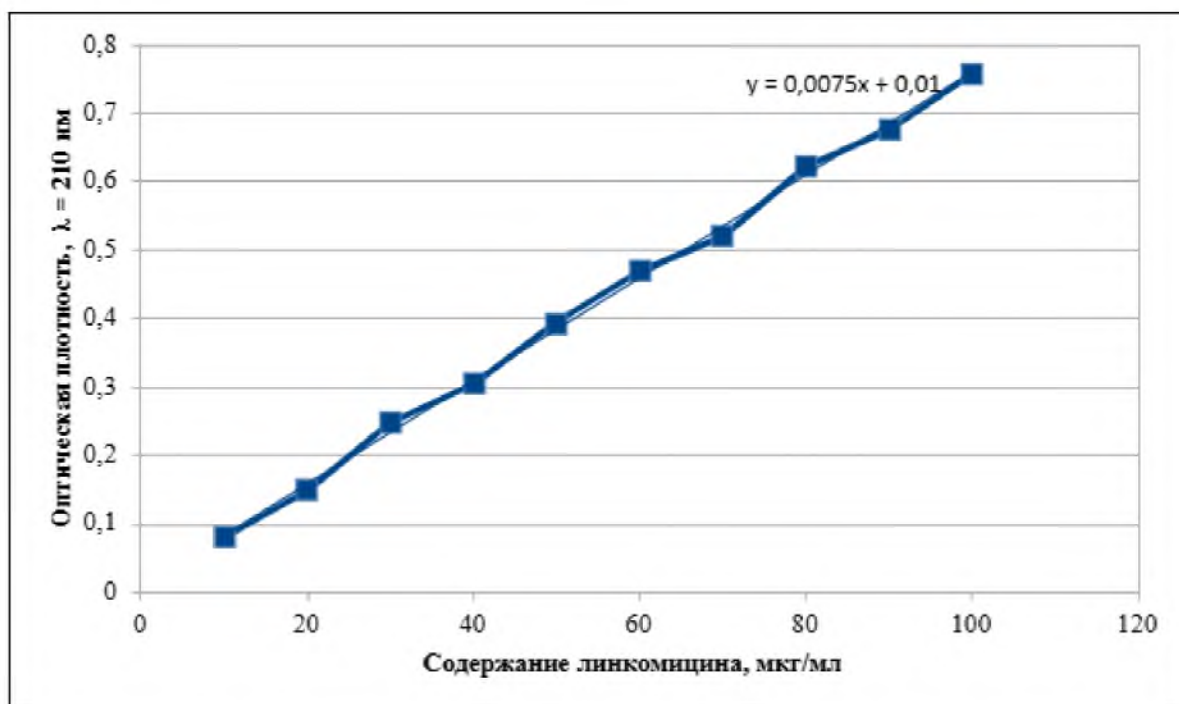


Рисунок 4. Калибровочный график для линкомицина

3.2. Результаты моделирования деградации лекарственного покрытия *in vitro*

В ходе проведения эксперимента были определены профили высвобождения лекарственных веществ из образцов покрытий стент-графтов. Количественное содержание антибиотиков в растворе определяли спектрофотометрическим методом [34].

В группе 1, 2, 3 общим признаком является использование одного и того же действующего вещества, которым является антибиотик ванкомицин. Отличаются данные группы образцов матрицами для антимикробного агента: в группе 1 матрицы нет, в группе 2 матрицей выступает 2 % желатин, в группе 3 матрицей выступает 4 % желатин.

Проведение исследования показало постепенное высвобождение ванкомицина в раствор для всех групп образцов (табл. 5-6).

Таблица 5– Высвобождение ванкомицина из образцов из образцов группы 1

Время экспозиции, мин	Количество вышедшего антибиотика в раствор от начального содержания, %
5	52,28
15	80,19
30	89,10
50	92,30
75	94,19
105	96,01
140	97,52
180	98,84

Полученные данные показывают, что из образцов 1 группы высвобождение антибиотика происходит достаточно быстро. Через 5 минут после погружения в модельный раствор выделяется 52,28 % антибиотика, через 15 минут - 80,19 %, через 30 минут - 89,10 %, через 50 минут - 92,30 %, через 75 минут - 94,19 %, через 105 минут - 96,01 %, через 140 минут - 97,52 %, через 180 минут - 98,84 %.

Для обеспечения более пролонгированного высвобождения лекарственного вещества было предложено его нанесение в комбинации с желатином.

Таблица 6– Высвобождение ванкомицина из образцов группы 2 и группы 3

Время экспозиции, мин	Количество вышедшего антибиотика в раствор от начального содержания, %	
	Группа 2	Группа 3
5	57,93	17,70
15	79,07	38,45
30	89,29	56,35
50	93,42	67,98
75	95,33	76,74
105	96,61	85,14
140	97,80	91,10
180	98,90	95,99

Динамика высвобождения образцов 2 группы действующего вещества схожа с образцами группы 1 (табл. 5). Через 5 минут в раствор вышло 57,93 %, через 15 минут - 79,07 %, через 30 минут - 89,29 %, через 50 минут - 93,42 %, через 75 минут - 95,33 %, через 105 минут - 96,61 %, через 140 минут - 97,80 %, через 180 минут - 98,90 %. В 3 группе образцов наблюдается задержка выхода антибиотика. Через 5 минут экспозиции вышло 17,70 %, через 15 минут - 38,45 %, через 30 минут - 56,35 %, через 50 минут - 67,98 %, через 75 минут - 76,74 %, через 105 минут - 85,14 %, через 140 минут - 91,10 %, через 180 минут - 95,99 %.

Профиль высвобождения ванкомицина из покрытия образцов стент-графтов в раствор 0,9 % хлорида натрия представлен на рисунке 5.

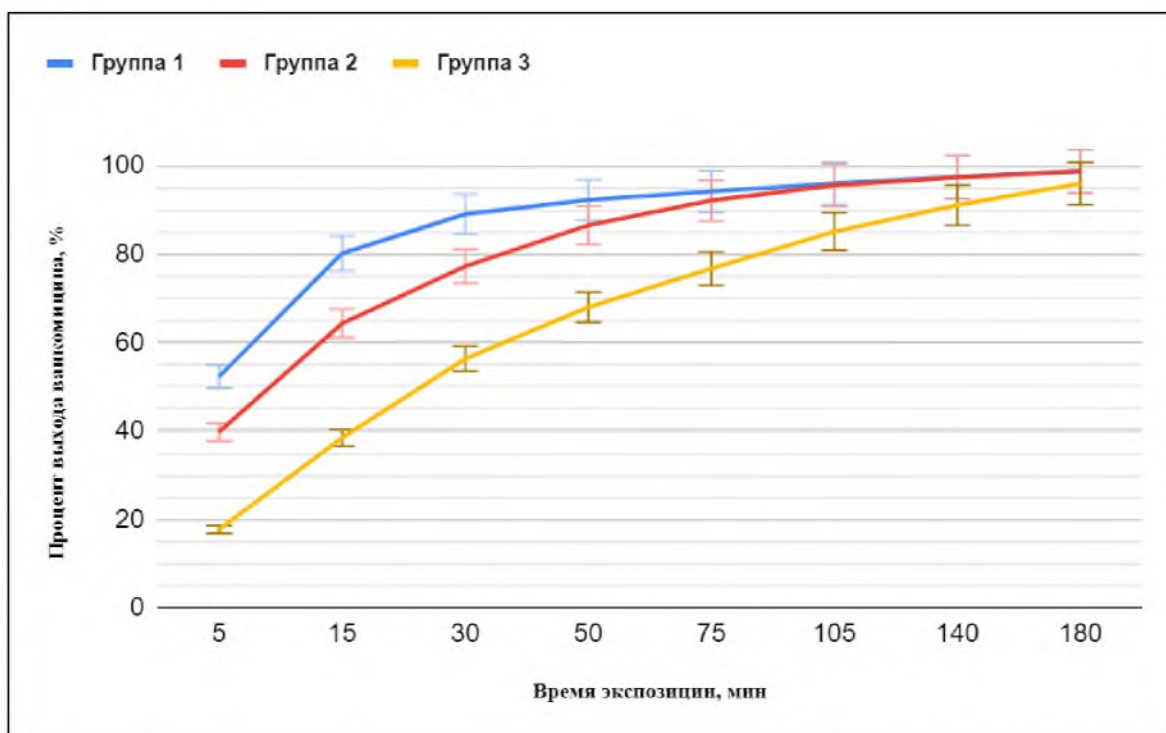


Рисунок 5. Профиль высвобождения ванкомицина с образцов

Наименьшее время высвобождения действующего вещества установлено для 1 группы, у которой антибиотик нанесен на поверхность путем сорбции без добавления желатина. Уже через 50 минут экспозиции процентный выход антибиотика переступает отметку в 90 %. Это означает, что 90 % лекарства высвободилось с поверхности стент-графта за короткое время, что свидетельствует о том, что у антибиотика нет препятствий для выхода путем диффузии.

Можно отметить наличие задержки выхода лекарства у образцов, на которые антибиотик наносился в комбинации с желатином. Так, для образцов 2 группы высвобождение 90 % действующего вещества происходило за 75 минут, для образцов 3 группы — в течение 140 минут. Таким образом, нанесение антибиотика в комбинации с желатином обеспечивает увеличение времени высвобождения лекарственного вещества.

В группе 4, 5, 6 общим признаком является использование одного и того же действующего вещества, которым является антибиотик рифампицин. Отличаются данные группы образцов матрицами для антимикробного агента:

в группе 4 матрицы нет, в группе 5 матрицей выступает 2 % желатин, в группе 6 матрицей выступает 4 % желатин.

Также получили результаты выхода рифампицина в раствор (табл. 7-8).

Таблица 7– Высвобождение рифампицина из образцов группы 4

Время экспозиции, мин	Количество вышедшего антибиотика в раствор от начального содержания, %
5	40,01
15	78,42
30	91,90
50	96,38
75	97,58
105	98,33
140	98,95
180	99,60

Полученные значения показывают, что из образцов 4 группы высвобождение рифампицина происходит быстро. Через 5 минут после погружения в модельный раствор выделяется 40,01 % антибиотика, через 15 минут - 78,42 %, через 30 минут - 91,90 %, через 50 минут - 96,38 %, через 75 минут - 97,58 %, через 105 минут - 98,33 %, через 140 минут - 98,95 %, через 180 минут - 99,60 %.

Для обеспечения более длительного высвобождения действующего вещества было предложено его нанесение в комплексе с желатином.

Таблица 8– Высвобождение рифампицина из образцов группы 5 и группы 6

Время экспозиции, мин	Количество вышедшего антибиотика в раствор от начального содержания, %	
	Группа 5	Группа 6
5	40,02	37,64
15	77,61	67,02
30	91,45	82,95
50	96,18	88,91
75	97,57	93,62
105	98,32	97,05
140	98,97	98,80
180	99,52	99,51

Динамика высвобождения образцов 5 группы схожа с образцами 4 группы (табл. 7). Через 5 минут в раствор вышло 40,02 %, через 15 минут - 77,61 %, через 30 минут - 91,45 %, через 50 минут - 96,18 %, через 75 минут - 97,57 %, через 105 минут - 98,32 %, через 140 минут - 98,97 %, через 180 минут - 99,52 %. В 6 группе образцов наблюдается задержка выхода антибиотика. Через 5 минут экспозиции вышло 37,64 %, через 15 минут - 67,02 %, через 30 минут - 82,95 %, через 50 минут - 88,91 %, через 75 минут - 93,62 %, через 105 минут - 97,05 %, через 140 минут - 98,80 %, через 180 минут - 99,51 %.

Профиль высвобождения рифампицина из образцов представлен на рисунке 6.

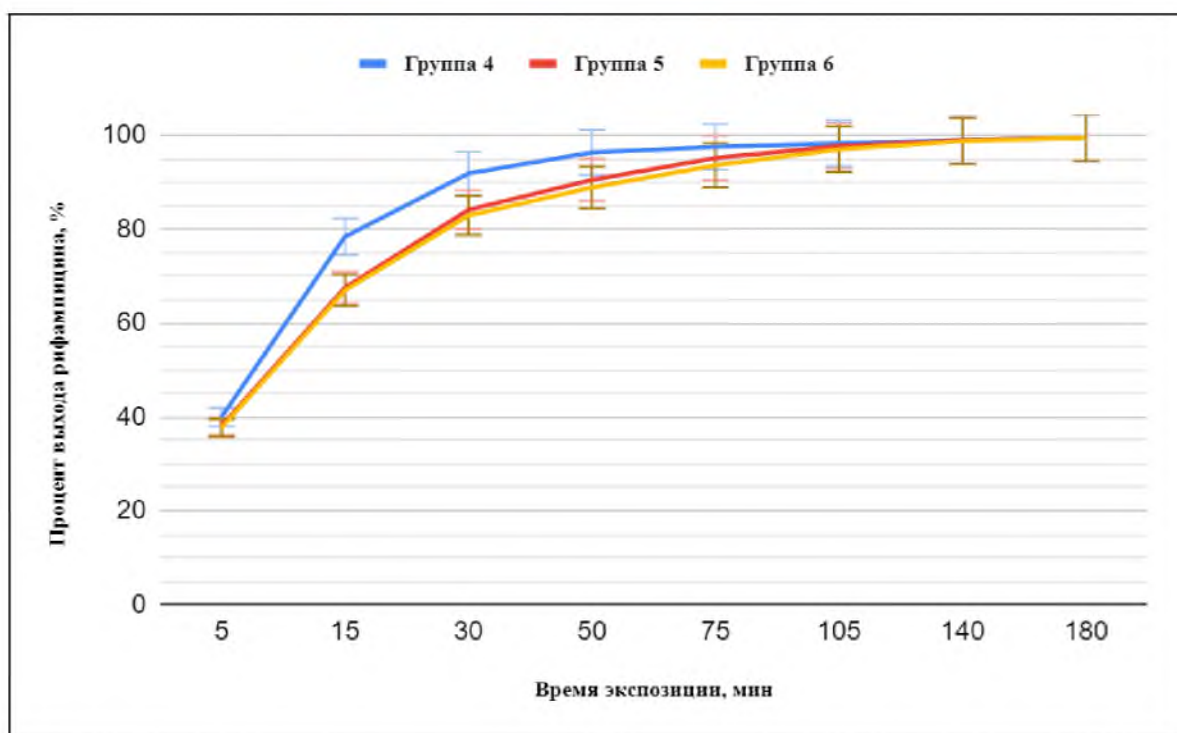


Рисунок 6. Профиль высвобождения рифампицина с образцов

Наблюдаем наименьшее время высвобождения рифампицина с образцов 4 группы, где антибиотик нанесен на поверхность путем сорбции без добавления желатина. Уже через 30 минут наблюдается высвобождение более чем 90 % антибиотика, что говорит о том, что лекарство никак не задерживается на стент-графте.

Отмечаем наличие замедления выхода антибиотика у образцов, на которые нанесен антибиотик в комбинации с желатином. Концентрация желатиновой подложки незначительно влияет на выход рифампицина. У образцов из 5 группы 90 % лекарства выходит на 50 минуте экспозиции, тогда как у образцов из группы 6 — на 75 минуте. Таким образом, нанесение антибиотика в комбинации с желатином обеспечивает увеличение времени выхода действующего вещества.

В группе 7, 8, 9 общим признаком является использование одного и того же действующего вещества, которым является антибиотик ципрофлоксацин. Отличаются данные группы образцов матрицами для антимикробного агента: в группе 7 матрицы нет, в группе 8 матрицей выступает 2 % желатин, в группе 9 матрицей выступает 4 % желатин.

Результаты высвобождения ципрофлоксацина представлены в таблице 9-10.

Таблица 9– Высвобождение ципрофлоксацина из образцов группы 7

Время экспозиции, мин	Количество вышедшего антибиотика в раствор от начального содержания, %
5	55,18
15	70,16
30	75,22
50	79,54
75	83,76
105	87,90
140	91,99
180	96,00

Полученные данные показывают, что в 7 группе образцов высвобождение ципрофлоксацина происходит довольно быстро. Через 5 минут после погружения в модельный раствор выделяется 55,18 % антибиотика, через 15 минут - 70,16 %, через 30 минут - 75,22 %, через 50 минут - 79,54 %, через 75 минут - 83,76 %, через 105 минут - 87,90 %, через 140 минут - 91,99 %, через 180 минут - 96 %.

Для обеспечения более пролонгированного высвобождения лекарственного вещества было предложено его нанесение в комплексе с желатином.

Таблица 10– Высвобождение ципрофлоксацина из образцов группы 8 и группы 9

Время экспозиции, мин	Количество вышедшего антибиотика в раствор от начального содержания, %	
	Группа 8	Группа 9
5	58,89	49,03
15	67,45	64,34
30	74,65	72,86
50	79,40	78,40
75	83,75	83,57
105	87,90	87,77
140	91,98	91,89
180	95,99	95,94

В 8 группе образцов динамика высвобождения действующего вещества схожа с образцами 7 группы (табл. 9). Через 5 минут в раствор вышло 58,89 %, через 15 минут - 67,45 %, через 30 минут - 74,65 %, через 50 минут - 79,40 %, через 75 минут - 83,75 %, через 105 минут - 87,90 %, через 140 минут - 91,98 %, через 180 минут - 95,99 %. Во 9 группе образцов наблюдается задержка выхода антибиотика. Через 5 минут экспозиции вышло 49,03 %, через 15 минут - 64,34 %, через 30 минут - 72,86 %, через 50 минут - 78,40 %, через 75 минут - 83,57 %, через 105 минут - 87,77 %, через 140 минут - 91,89 %, через 180 минут - 95,94 %.

Профиль высвобождения ципрофлоксацина представлен на рисунке 7.

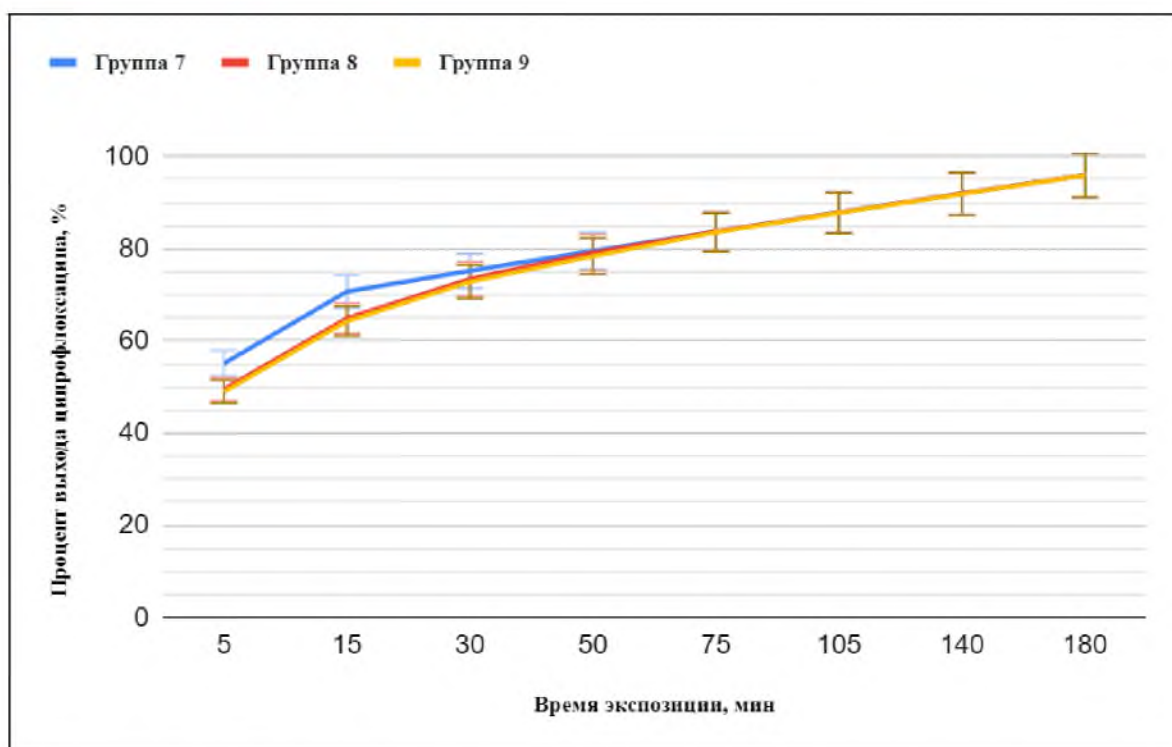


Рисунок 7. Профиль высвобождения ципрофлоксацина с образцов

Наименьшее время высвобождения антибиотика (в первые минуты экспозиции) отмечено для образцов группы 7, на которые антибиотик нанесен путем сорбции без добавления желатина. Практически полное высвобождение действующего вещества (не менее 90 %) происходит в течение 140 минут.

В случае нанесения на поверхность стент-графта комбинации желатина с антибактериальным препаратом (группы 8 и 9) наблюдается незначительное замедление высвобождения препарата в течение первых 30 минут эксперимента. Однако достоверные отличия между группами 7, 8, 9 не установлены, практически полное высвобождение действующего вещества (не менее 90 %) происходит в течение 140 минут моделирования гидролитической деградации.

В группе 10, 11, 12 общим признаком является использование одного и того же действующего вещества, которым является антибиотик ципрофлоксацин. Отличаются данные группы образцов матрицами для антимикробного агента: в группе 10 матрицы нет, в группе 11 матрицей выступает 2 % желатин, в группе 12 матрицей выступает 4 % желатин.

Провели исследования по задержке линкомицина, результаты представлены в таблице 11-12.

Таблица 11– Высвобождение линкомицина из образцов группы 10

Время экспозиции, мин	Количество вышедшего антибиотика в раствор от начального содержания, %
5	63,44
15	91,10
30	97,94
50	98,80
75	99,24
105	99,50
140	99,72
180	99,88

Полученные значения показывают, что из образцов 10 группы высвобождение антибиотика происходит достаточно быстро. Через 5 минут после погружения в модельный раствор выделяется 63,44 % антибиотика, через 15 минут - 91,10 %, через 30 минут - 97,94 %, через 50 минут - 98,80 %, через 75 минут - 99,24 %, через 105 минут - 99,50 %, через 140 минут - 99,72 %, через 180 минут - 99,88 %.

Для обеспечения более длительного высвобождения лекарственного вещества было предложено его нанесение в комплексе с желатином.

Таблица 12– Высвобождение линкомицина из образцов из группы 11 и группы 12

Время экспозиции, мин	Количество вышедшего антибиотика в раствор от начального содержания, %	
	Группа 11	Группа 12
5	67,52	56,28
15	89,08	76,76
30	96,37	89,51
50	98,54	96,26
75	99,00	98,28
105	99,39	99,11
140	99,68	99,62
180	99,86	99,87

Динамика высвобождения действующего вещества образцов группы 11 схожа с образцами группы 10 (табл. 11). Через 5 минут в раствор вышло 67,52 %, через 15 минут - 89,08 %, через 30 минут - 96,37 %, через 50 минут - 98,54 %, через 75 минут - 99 %, через 105 минут - 99,39 %, через 140 минут - 99,68 %, через 180 минут - 99,86 %. В 12 группе образцов наблюдается задержка выхода антибиотика. Через 5 минут экспозиции вышло 56,28 %, через 15 минут - 76,76 %, через 30 минут - 89,51 %, через 50 минут - 96,26 %, через 75 минут - 98,28 %, через 105 минут - 99,11 %, через 140 минут - 99,62 %, через 180 минут - 99,87 %.

Профиль высвобождения линкомицина представлен на рисунке 8.

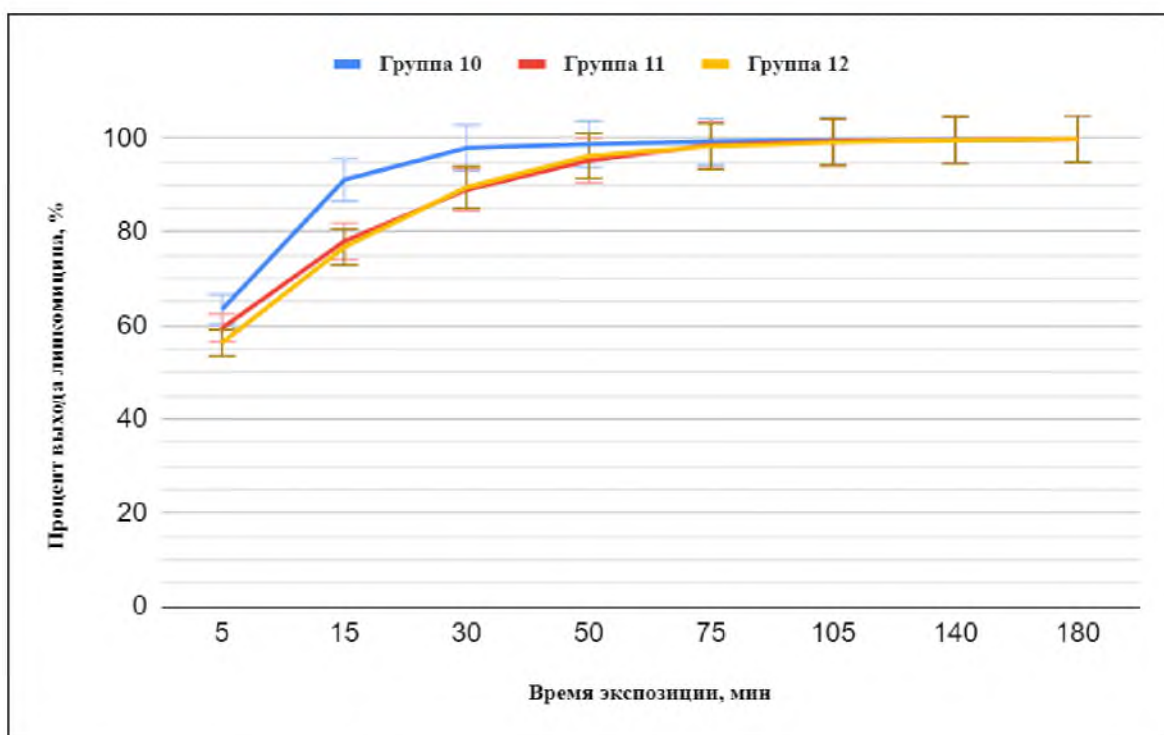


Рисунок 8. Профиль высвобождения линкомицина из образцов

На рис. 8 видно, что наибольшее высвобождение препарата в раствор в течение первых 5 минут при моделировании гидролитической деградации лекарственного покрытия стент-графтов отмечено для группы 10, где антибиотик нанесен путем сорбции без добавления желатина. Использование желатина в качестве матрицы для антимикробного препарата (группы образцов 11 и 12) приводит кратковременной задержке высвобождения действующего вещества. Для образцов группы 10 практически полное высвобождение лекарственного вещества (не менее 90%) происходит в течение первых 15 минут эксперимента, для образцов групп 11 и 12 – в течение 50 минут. Общая динамика высвобождения лекарственных препаратов схожа для данных групп образцов: максимальное высвобождение в течение первых минут с последующим снижением интенсивности высвобождения до полного его прекращения.

Анализ полученных результатов показал, что нанесение антимикробных препаратов на поверхность путем сорбции (группы 1, 4, 7, 10) без добавления желатина не обеспечивает пролонгированного высвобождения антибиотика при моделировании гидролитической

деградации лекарственного покрытия *in vitro*. Данная динамика высвобождения препарата обусловлена отсутствием компонента, выступающего в роли матрицы для действующего вещества. Лекарство находится на поверхности материала стент-графта, при контакте с модельным раствором, имитирующим биологическую жидкость в эксперименте *in vitro*, происходит быстрое высвобождение в раствор путем диффузии. Полное смывание действующего вещества наблюдается в течение 15-50 минут от начала эксперимента. Таким образом, нанесение антибиотиков путем сорбции без добавления желатина не дает желаемых результатов по достижению постепенного выхода лекарства. Такой вариант нанесения может обеспечивать высокие концентрации антибиотика на короткое время, что очень неэффективно для лечения инфекций. Кроме того, высокая концентрация лекарства может оказывать цитотоксическое действие на прилежащие ткани, что вызовет ответную реакцию организма, что также является крайне нежелательным последствием.

Нанесение на поверхность стент-графта комбинации желатина и антибактериального вещества обеспечивает кратковременную задержку высвобождения действующего вещества. Использование желатина в качестве матрицы для действующего вещества обеспечивает более постепенное высвобождение. Стоит отметить, что при таком нанесении наблюдается зависимость от концентрации желатина: чем выше концентрация, тем медленнее выходит препарат. Такую четкую корреляцию можно проследить в высвобождении двух антибиотиков — ванкомицина и рифампицина (группа 3 и группа 6). Так при использовании 2% желатина в качестве матрицы (группы 2, 5, 8, 11) полное смывание действующего вещества наблюдается в течение 30-140 минут от начала эксперимента. При использовании 4% желатина в качестве матрицы (группы 3, 6, 9, 12) полное смывание действующего вещества наблюдается в течение 50-140 минут от начала эксперимента.

Кратковременная задержка высвобождения действующих веществ свидетельствует о непродолжительном антибактериальном действии

лекарственного покрытия, соответственно об отсутствии его эффективности в случае инфицировании протеза в отдаленном послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе выполнения бакалаврской работы были проведены исследования, связанные с изучением выхода лекарственных препаратов из покрытий эндоваскулярных стент-графтов в условиях *in vitro*: высвобождение антибактериального препарата в зависимости от способа нанесения: без желатина, в комбинации с 2 % желатином, в комбинации с 4 % желатином в качестве матрицы.

Исходя из полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1. Установлено, что нанесение антибиотика на поверхность путем сорбции без желатина не обеспечивает длительную задержку, до 90 % препарата высвобождается в течение 15-50 минут при использовании различных антибактериальных препаратов.
2. Обнаружено, что использование желатина в качестве матрицы для лекарственного вещества обеспечивает увеличение времени высвобождения антибиотика.
3. Установлено наличие зависимости времени выхода антибиотика в раствор от концентрации желатина, используемого в качестве матрицы для препарата: чем выше концентрация желатина, тем медленнее выходит препарат, при этом степень задержки разная в зависимости от используемого антибиотика.
4. Отмечено, что использование 2% и 4% растворов желатина в качестве матрицы обеспечивает кратковременную задержку высвобождения действующих веществ (полное высвобождение происходит в течение 30-140 минут при использовании 2 % желатина и 50-140 минут при использовании 4 % желатина в качестве матрицы), что свидетельствует о непродолжительном антибактериальном действии лекарственного покрытия, соответственно об отсутствии его эффективности в случае инфицировании протеза в отдаленном послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеевский В.Д., Колбенов Е.И. Эндоваскулярная хирургия – новый раздел рентгенологии // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2013. № 11. С. 1318
2. Аналеев А.И., Семитко С.П. История и перспективы развития метода коронарного стентирования (краткий очерк) // Concilium Medicum. 2016. № 10. С. 34-39
3. Бегун Д.Н., Морозова Т.А., Сурикова А.В. Болезни системы кровообращения как медико-социальная проблема // Молодой ученый. 2019. № 246. С. 25-27
4. Бузмакова У.А., Кудряшова О.С. Химическая классификация и методы определения антибиотиков // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. № 1. С. 6-28
5. Василец В.А., Мальцев А.А., Зенин Д.М. Транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование артерий нижних конечностей // Заметки из практики. 2006. № 9. С. 61-63
6. Влияние местного применения ванкомицина на функцию органов после операций на сердце / Н.Н. Шихвердиев, Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко, В.В. Суворов // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. № 4. С. 34-37
7. Внутрисосудистое лазерное облучение крови в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста / Н.А. Яицкий, [и др] // Вестник хирургии. 2006. № 4. С. 34-37
8. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения // Медицина и организация здравоохранения. 2019. № 1. С. 56-63
9. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Лобанов А.К. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс // Нефрология. 2005. № 2. С. 101-103

10. ГОСТ Р ИСО 10993-1-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования. Введ. 2011-11-29. М., 2014. 15 с.
11. ГОСТ Р ИСО 25539-2-2012. Имплантаты сердечно-сосудистые. Внутрисосудистые имплантаты. Часть 2. Внутрисосудистые стенты. Введ. 2012-08-30. М., 2014. 74 с.
12. Губкин С.В. Современные стенты // Медицинский журнал. 2014. № 1. С. 139-141
13. Ельчищева Ю.Б. Спектрофотометрические методы анализа: учебное пособие / Пермь: ПГНИУ, 2023. 188 с.
14. Заикина Е.Н., Маханев В.В., Юрин Д.В. Острая токсичность линкомицина // Проблемы и перспективы инновационного развития агротехнологий: материалы XX Международной научно-производственной конференции (Белгород, 23-25 мая 2016 г.). 2016. Т. 1. 359 с.
15. Захарочкина Е.Р. Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты: антибиотики // Российские и зарубежные рынки. 2013. С. 34-43
16. Зверев Д.А. Биоабсорбируемые коронарные стенты // Биотехносфера. 2011. № 15. С. 2-6
17. Зейналов Р.В. Результаты стентирования коронарных артерий стентами с биodeградирующим полимерным и антипролиферативным покрытием // Интервенционная кардиология. 2012. № 26. С. 17-24
18. Карпов Ю.А., Самко А.Н., Буза В.В. Коронарная ангиопластика и стентирование. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 312 с.
19. Козлов Р.С., Голуб А.В. Ципрофлоксацин в современной клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. № 2. С. 154-162
20. Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальные

- проблемы и поиск путей их решения // Уральский медицинский журнал. 2021. № 1. С. 58-64
21. Костицына М.А., Загородникова К.А. Факторы, влияющие на вариабельность концентраций ванкомицина в реальной клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. № 3. С. 229-234
22. Крылов А.Л. Стенты, содержащие лекарственные препараты. Новые перспективы // Интервенционная кардиология. 2006. № 10. С. 16-20
23. Кузнецов Н.А. Общая хирургия: учебник. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
24. Кузнецова Т.Д. Создание классификатора стентов // Universum: технические науки. 2019. № 69. С. 13-14
25. Ли Ч.Х., Серруйз П.У. Стенты с лекарственным покрытием // Обзор стентов с лекарственным покрытием. 2003. № 1. С. 9-18
26. Лупанов В.П., Самко А.Н., Бакашвили Г.Н. Реальна ли угроза позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием? Сравнение стентов с лекарственным покрытием. Фокус на эверолимус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 5. С. 80-83
27. Минченя В.Т., Савченко А.Л., Минченя Н.Т. Оценка механических характеристик эндопротезов сосудов // Наука и техника. 2017. № 5. С. 400-406
28. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы на препараты класса анзамицинов в испытании на депрессорные вещества / Л.В. Симутенко [и др] // Ведомости НЦЭСМП. 2017. № 1. С. 15-19
29. Перспективные полимерные соединения мембраны коронарных стент-графтов / М.А. Резвова, Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, Ю.А. Кудрявцева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. № 3. С. 108-116
30. Программное обеспечение тренажера эндоваскулярной хирургии / А.В. Колсанов [и др] // Программные продукты и системы. 2013. № 2. С. 262-267

31. Сапаева Д.Н., Саидов Ш. Стентирование коронарных артерий // International Scientific Journal. 2023. № 6. С. 60-62
32. Следует ли рекомендовать применение рифабутина и рифампицина для эрадикации *Helicobacter pylori* в России? / Н.В. Бакулина, И.В. Савилова, М.Н. Кондакова, Д.С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. 2022. № 42. С. 54-59
33. Современное состояние эндоваскулярной хирургии аневризмы брюшной аорты / А.А. Абросимов, В.В. Яменсков, В.А. Батрашов, А.А. Марынич // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2023. № 2. С. 100-108
34. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях: ОФС 1.2.1.1.0003. Введ. с 01.09.2023.
35. Стентирование брюшной аорты у кроликов / К.А. Хохлов [и др] // Российские биомедицинские исследования. 2023. № 2. С. 33-38
36. Супрун Э.В. Эффективность ципрофлоксацина в лечении инфекций мочевыводящих путей // Человек и лекарства. 2014. № 43. С. 43-45
37. Т.В. Мартынюк, И.С. Федотенков, И.Е. Чазова // Consilium Medicum. 2015. № 10. С. 61-66
38. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у новорожденных: проблемы и перспективы / Б.Е. Толкачев [и др] // Лечебное дело. 2021. № 2. С. 17-24
39. Транслюминальная баллонная ангиопластика в лечении стенозов центральных вен и артериовенозных фистул: непосредственные и отдаленные результаты / А.В. Шабунин [и др] // Нефрология и диализ. 2023. № 1. С. 89-97
40. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России) / Н.М. Данилов, Ю.Г. Матчин,
41. Установка стент-графта при острых и хронических заболеваниях грудной аорты / Ш. Кише [и др] // Интервенционная ангиология. 2009. № 17. С. 19-35

42. Хмыров А.В., Сноз Г.В., Яковлева Е.Г. Изучение первичных фармако-токсикологических параметров препарата на основе колистина и линкомицина // Российский ветеринарный журнал. 2016. № 3. С. 14-17
43. Чрескожные коронарные вмешательства – современное состояние вопроса: эволюция стентов / А.А. Черняк [и др] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. № 4. С. 365-374
44. Шиповский В.Н., Джуракулов Ш.Р., Турсунов С.Б. Способы реканализации хронических окклюзий подвздошных артерий (клинический пример) // Верхневолжский медицинский журнал. 2013. № 3. С. 19-22
45. Эндоваскулярная хирургия в лечении врожденной патологии сердца и сосудов / Б.М. Шукуров, Г.В. Козлов, А.П. Душкина, В.А. Немчук // Интервенционная кардиология. 2006. № 11. С. 52-57
46. Эндоваскулярное лечение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: этапы развития, проблемы и пути их решения / И.Б. Коваленко [и др] // Научные ведомости. 2011. № 13. С. 24-29
47. Юсупалиева Д.Б. Стенты с биodeградируемым покрытием: преимущества и недостатки // Достижения науки и образования. 2019. № 46. С. 110-114
48. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction / Kristian Thygesen [et al.] // Nature reviews. 2012. № 1. С. 1-14