

## Особливості реакції м'яких тканин і органів черевної порожнини тварин (кролів та щурів) на імплантацію синтетичного полімерного матеріалу на основі сітчастого поліуретану з іммобілізованим альбуцидом

Н. А. Галатенко<sup>1</sup>, д-р біол. наук; Р. А. Рожнова<sup>1</sup>, д-р хім. наук; Д. В. Кулєш<sup>1</sup>, канд. біол. наук; Т. В. Віслогузова<sup>1</sup>, канд. хім. наук; А. П. Малецький<sup>2</sup>, д-р мед. наук; Н. М. Бігун<sup>3</sup>, канд. мед. наук

<sup>1</sup> Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України; Київ (Україна)

<sup>2</sup> ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України»; Одеса (Україна)

<sup>3</sup> КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»; Львів (Україна)

E-mail: maletskiy@filatov.com.ua

### Ключові слова:

сітчастий поліуретан, альбуцид, імплантація, реконструктивні операції на органі зору, гостра системна токсичність, локальні ефекти

**Актуальність.** Черепно-лицеві пошкодження становлять 29% від загального травматизму і потребують проведення реконструктивних операцій на орбіті, її придатках та окулоорбітальній ділянці, а їх успіх залежить від якості імплантативних матеріалів. Одним з таких матеріалів є розроблений нами полімерний матеріал на основі сітчастого поліуретану з біологічно активною речовиною – альбуцидом.

**Мета:** вивчити в експерименті особливості реакції м'яких тканин і органів черевної порожнини тварин (кролів та щурів) на імплантацію синтетичного полімерного матеріалу на основі сітчастого поліуретану з іммобілізованим альбуцидом. **Матеріал і методи.** Реакція шкіри тварин на композиційний матеріал на основі сітчастого поліуретану з альбуцидом оцінювалась шляхом внутрішньошкірної ін'єкції екстракту досліджуваного матеріалу. Оцінка реакції м'яких тканин тварин проводилась шляхом імплантації матеріалів на основі сітчастого поліуретану під шкіру щурів лінії Wistar. Дослідження характеру реакції внутрішньочеревних органів на матеріал з сітчастого поліуретану проводилось на щурах лінії Wistar при внутрішньочеревинному введенні його екстракту в розрахунку 20 мл/кг маси тіла.

**Результати.** Встановлено, що екстракт з композиційного матеріалу на основі сітчастого поліуретану з альбуцидом не викликав еритеми або набряку після внутрішньошкірної ін'єкції у кролів, значення індексу первинного подразнення знаходилося в межах 0-0,4 бали. В період спостереження гострої системної токсичності жодна тварина після дозування екстрактом з матеріалу на основі сітчастого поліуретану з альбуцидом не демонструвала значно більшої біологічної реактивності, ніж після дозування контрольним середовищем, а сам випробний зразок відповідав вимогам випробування на гостру системну токсичність. При імплантації композиційних матеріалів на основі сітчастого поліуретану з та без альбуциду відбувався закономірний процес перебування чужорідного тіла в живому організмі – його відмежування від оточуючих тканин за рахунок формування сполучнотканинних капсул. Клітинні реакції були типовими для реакції живого організму на присутність чужорідного тіла в зоні розміщення імплантату і характерними для асептичного запалення. Випробні зразки були помірними подразниками при їх імплантації в організм експериментальних тварин.

**Актуальність.** Черепно-лицеві пошкодження становлять 29% від загального травматизму [5, 6], а основною їх причиною є техногенні, кримінальні травми ока та орбіти [16]. У зв'язку з цим збільшується необхідність відновлюючих і реконструктивних операцій на орбіті, її придатків та окулоорбітальній ділянці [4], а також і після офтальмоонкологічних операцій.

При проведенні відновлюючих та реконструктивних операцій офтальмохірургу доводиться використовувати імплантативні матеріали для заміни м'яких та кісткових структур. На теперішній час існує безліч біологічних і штучних (синтетичних) матеріалів [1, 3, 7, 8, 10, 15], з яких основними перевагами володіють біо-

інтегровані імплантати, що дозволяють тканинам реципієнта вrostати в них, здійснюючи надійну фіксацію в місці імплантації.

Одним з таких матеріалів є розроблений нами полімерний матеріал на основі сітчастого поліуретану (ПУ) [2,12], у склад полімерного ланцюга якого входить уретанова група  $-NHCOO-$ , близька за будовою до пептидної групи білків  $-CONH-$ , що є важливим моментом в успіхах застосування цього класу синтетичних матеріалів [9].

Проведені попередні експериментальні дослідження отриманого композиційного матеріалу на основі сітчастого поліуретану з біологічно активними речовинами показали позитивні якості, які пред'являються до імплантів [3]. У зв'язку з цим, для проведення клінічних досліджень необхідно провести доклінічні дослідження матеріалу на основі сітчастого поліуретану, що містить альбунід, на предмет його можливої подразнюючої дії та гострої системної токсичності, а також провести дослідження локальних ефектів після його імплантації.

**Мета дослідження:** вивчити в експерименті характер реакції м'яких тканин і органів черевної порожнини тварин на імплантацію синтетичного полімерного матеріалу на основі сітчастого поліуретану з іммобілізованим альбунідом.

### Матеріал і методи

У випробувальній лабораторії «Відділ полімерів медичного призначення ІХВС НАН України», атестованій Національним Агентством з акредитації України (Свідоцтво про акредитацію №20725 від «25» червня 2019 р.) було проведено біологічне оцінювання потенційного імплантаційного композиційного матеріалу на основі сітчастого поліуретану, що містить альбунід, на 3 кролях (*Oryctolagus cuniculus*), масою 3-3,2 кг та на 30 щурах лінії Wistar, масою 195-225 г.

З огляду на область і спосіб застосування розробленого полімерного матеріалу при дослідженні були задіяні методики згідно з ДСТУ ISO 10993-10:2004 Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 10. Випробування на подразнення та сенсibiliзацію (ISO 10993-10:1995, IDT), ДСТУ EN ISO 10993-11:2015 Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 11. Випробування на системну токсичність (EN ISO 10993-11:2009, IDT; ISO 10993-11:2006, IDT), ДСТУ EN ISO 10993-6:2015 (EN ISO 10993-6:2009, IDT; ISO 10993-6:2007, IDT). Частина 6. Випробування на локальні ефекти після імплантації, що дозволяють в повній мірі судити про ступінь безпечності матеріалу. Випробні матеріали (ПУ, ПУ з альбунідом) імплантували в організм експериментальних тварин під загальним наркозом з дотриманням принципів, викладених в Європейській конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей [14].

В даній роботі нами досліджувались подразнююча дія, гостра системна токсичність та реакція м'яких тканин експериментальних тварин на імплантацію синтетичного полімерного матеріалу (рис. 1) на основі сітчастого поліуретану (ПУ) з іммобілізованим альбунідом.

На першому етапі дослідження нами вивчалась реакція шкіри на імплантат на основі сітчастого поліуретану з альбунідом. Для випробування використовувалися здорові, молоді статевозрілі тварини – три кроля (*Oryctolagus cuniculus*), масою 3-3,2 кг, шкіра яких була без ознак подразнення або травматизації. З імплантаційного матеріалу виготовляли екстракт на основі



**Рис. 1.** Зовнішній вигляд імплантаційного матеріалу на основі сітчастого поліуретану з альбунідом

розчину натрію хлориду 0,9% та кунжутної олії. Внутрішньошкірна ін'єкційна проба на кролях вказана в діючих стандартах ISO і використовується для оцінки екстрактів медичних виробів.

Тварини розміщували індивідуально в металевих клітках із зазначенням номеру та статі тварини, дати випробування. Тварин утримували за кімнатної температури 20-22°C та відносної вологості 60%. Тварини знаходилися в стандартному світловому режимі рівнодення (в режимі 12 годин світла та 12 годин темряви). Для годування тварин використовували стандартні комерційні лабораторні корми, тварини мали вільний доступ до води. Виключалося, що речовини, що містяться в кормі та воді, до яких мають доступ експериментальні тварини, можуть вплинути на результати цього випробування.

Для отримання екстрактів використовували випробний матеріал – поліуретан з альбунідом. Зразки для випробувань розміщували у лабораторному посуді відповідного розміру для екстракції. Відміряли необхідну кількість екстракційних середовищ (натрію хлориду розчин 0,9% та кунжутної олії) в розрахунок 20 см<sup>3</sup> на 2 г випробних матеріалів. Збовтували місткості з пробами, переконувалися, що всі поверхні вільні, не зв'язані і не склеєні між собою. Екстракцію проводили за температури 37°C протягом 72 годин. Після екстракції з випробного матеріалу збовтували ємкості та переливали отримані екстракти у чистий посуд. Екстракти зберігалися за кімнатної температури, максимальний термін їх використання для проведення випробування становив 24 години. Як контроль готувалися екстракційні середовища без випробного матеріалу. Екстракційні середовища готувалися одночасно і таким самим чином як і екстракти з випробного матеріалу.

За один день до проведення випробування, максимально коротко обстригали шерсть на спині тварин, залишаючи достатню відстань із двох сторін хребта для введення екстрактів. Перед випробуванням кожна тварина ідентифікувалася та зважувалася. Вводили внутрішньошкірно 0,2 см<sup>3</sup> екстракту з полярним розчинником (натрію хлориду розчин 0,9%) у п'ять місць з одного боку кожного кроля на відстані приблизно 2 см одне від одного. Для внутрішньошкірної ін'єкції використовували голки найменшого розміру. Таким самим чином вводили 0,2 см<sup>3</sup> контрольного полярного розчинника у п'ять точок, розміщених з того самого

боку тварини. Повторювали вищеописані процедури для екстракту з неполярним розчинником (кунжутною олією) і контролем неполярного розчинника з другого боку кожного кроля.

Спостереження місця ін'єкції проводили безпосередньо після ін'єкції і через 24, 48 та 72 години після ін'єкції.

Класифікували реакцію тканин на предмет розвитку еритеми і набряку відповідно до системи класифікації (табл. 1).

Оцінка характеру та динаміки реакції *м'яких тканин* проводилась на 20 здорових, молодих статевозрілих щурах лінії Wistar, масою 200-250 г, шкіра яких була без ознак подразнення або травматизації. Тварини розміщували індивідуально в металевих клітках з зазначенням номеру та статі тварини, дати випробування. Тварин утримували за кімнатної температури 20-22°C та відносній вологості 60%. Тварини знаходилися в стандартному світловому режимі рівнодення (в режимі 12 годин світла та 12 годин темряви). Годування тварин проводилось стандартними комерційними лабораторними кормами.

Випробні матеріали (ПУ, ПУ з альбуміном) імплантували в організм експериментальних тварин під загальним наркозом з дотриманням принципів, викладених в Європейській конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей [14]. Модельні операції на лабораторних тваринах виконувалися в асептичних умовах. Шерстяний покрив в області операції видаляли стрижкою. Після обробки операційного поля антисептичним розчином робили розріз шкіри та поміщали випробні зразки розміром 10,0 x 5,0 x 1,0 мм субкутально в область спини експериментальних тварин без додаткової фіксації для виключення впливу шовного матеріалу на рановий процес. Після хірургічної процедури рану ушивали стерильним шовним матеріалом. Тварин виводили з експерименту через 7, 14, 30 та 90 діб після імплантації шляхом гуманної евтаназії. Випробний матеріал з оточуючою сполучною тканиною фіксували в 10% розчині формаліну та заливали в парафін після проведеної гістологічної обробки за стандартною методикою [13]. Парафінові зрізи товщиною 10-12 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. Оцін-

ка біосумісності полімерних матеріалів проводилася шляхом світлооптичних досліджень та аналізу гістологічних мікропрепаратів на мікроскопах «Мікмед-2», Carl Zeiss Primo Star, мікрофотозйомка проводилася за допомогою відеоокуляру ScienceLab 3.0 та фотоапарату Canon PowerShot A640 з адаптером Soligor Adapter Tube for Canon A610/A620 52 mm Tele. Гістологічна оцінка місцевої біологічної дії імплантатів вказана в діючих стандартах ISO і використовується для випробування місцевої дії після імплантації.

Дослідження характеру реакції *внутрішньочеревних органів* на матеріал з сітчастого поліуретану з альбуміном проводили на 10 щурах лінії Wistar, масою 195-225 г. згідно діючим стандартам ISO. Тварин розміщували індивідуально в металевих клітках з зазначенням номеру та статі тварини, дати випробування. Тварин утримували за кімнатної температури 20-22°C та відносній вологості 60%. Тварини знаходилися в стандартному світловому режимі рівнодення (в режимі 12 годин світла та 12 годин темряви). Годування тварин проводилось стандартними комерційними лабораторними кормами.

Екстракти з випробних матеріалів (ПУ з альбуміном) приготувалися ідентично. Для випробування подразнюючої дії готувалося екстракційне середовище без випробного матеріалу як контроль. Відразу після введення екстракту випробного матеріалу внутрішньочеревинно проводили візуальні спостереження загального стану тварин (поведінка, рухливість, поїдання корму, стан шкіри та шерстного покриву, слизових оболонок очей), а також протягом перших трьох днів після дозування. Проводили вимірювання маси тіла тварин безпосередньо перед дозуванням та щоденно протягом перших трьох днів після дозування натщесерце вранці. Екстракт випробного матеріалу вводили за допомогою одноразових стерильних шприців відповідного розміру щурам внутрішньочеревинно одноразово з розрахунку 20 мл/кг маси тіла. Таким самим чином, вводили натрію хлориду розчин 0,9% контрольним тваринам. Після завершення експерименту тварини підлягали гуманній евтаназії та проводилося гістопатологічне дослідження з метою оцінки макроскопічно видимих змін форми, розмірів, кольору, об'єму та інших показників структури внутрішніх органів в порівнянні з контролем.

**Таблиця 1.** Класифікація реакції тканин кролів на предмет розвитку еритеми і набряку

Еритема	Набряк	Числова оцінка
Еритема відсутня	Набряк відсутній	0
Слабко виражена еритема (ледь помітна)	Слабко виражений набряк (ледь помітний)	1
Чітко виражена еритема	Чітко виражений набряк (краї зони добре визначені завдяки підвищенню над нормальними тканинами)	2
Помірна еритема	Помірний набряк (підвищення приблизно на 1 мм)	3
Виражена еритема (темно червона)	Виражений набряк (підвищення більше ніж на 1 мм, розповсюдження за межі місця експозиції)	4

## Результати

**Випробування на подразнюючу дію.** Оцінка реакції шкіри кролів (еритема і набряк) на екстракт ПУ з альбунідом на 0,9% розчині натрію проводилась відповідно до системи класифікації (табл. 1). Слід відзначити, що всі місця ін'єкції виявлялися нормальними відразу після ін'єкції, а також всі тварини виглядали нормальними протягом всього терміну випробування.

Визначали індекс первинного подразнення для кожної тварини. Знаходили суму балів первинного подразнення для еритеми і набряку окремо для кожного екстракту і в кожен визначений момент часу і ділили на загальну кількість спостережень. Таким самим чином оцінювали місця ін'єкції контролю реактиву. Віднімали суму балів, отриману для контролю реактиву від суми балів, отриманих для дослідного матеріалу, щоб отримати бали первинного подразнення для подальшого визначення індексу первинного подразнення. Вираховували суми балів первинного пошкодження кожної тварини, яку ділили на загальну кількість тварин. Отримане значення було індексом первинного подразнення (табл. 2).

Аналіз досліджень показав, що екстракти натрію хлориду розчин 0,9% з випробних матеріалів не викликали еритеми або набряку після внутрішньошкірної ін'єкції. Екстракти кунжутної олії з випробних матеріалів не викликали більше еритеми або набрякових реакцій, ніж сама кунжутна олія після внутрішньошкірної ін'єкції у кролів.

Таким чином, випробний зразок ПУ з альбунідом не мав подразнюючої дії, так як значення індексу первинного подразнення знаходилося в межах 0-0,4 бали та відповідає вимогам ДСТУ ISO 10993-10:2004 Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 10. Випробування на подразнення та сенсibiliзацію (ISO 10993-10:1995, IDT).

**Випробування на локальні ефекти після імплантації.** Імплантація випробних зразків (ПУ, ПУ з альбунідом) в організм експериментальних тварин не викликала агресії та змін у їх поведінці. Щоденна візуальна оцінка реакції епітелію на операційному місці показала, що рана загоювалася протягом 3 діб після операції без ознак запальної реакції. При макроскопічному дослідженні за морфологічними ознаками не було виявлено гематом, набряку, рубців, дегенеративних змін, пухлин, некрозу тканин та інших виражених відхилень. Протягом всього часу експеримен-

ту імплантовані матеріали пальпувалися через шкіру тварин, форма та локалізація випробних матеріалів не змінювалася протягом всього терміну їх імплантації. Макроскопічно навколо імплантованих зразків на всіх термінах дослідження виявлялася сполучна тканина, яка була щільно з'єднана з поверхнею імплантованих зразків та за кольором і структурою не відрізнялася від тканин подалі від місця імплантації.

Основна увага при аналізі гістологічних мікропрепаратів зверталася на ознаки розвитку запальних явищ в зоні імплантації полімерних зразків на межі «імплантат – тканина».

На 7 добу після імплантації навколо зразків ПУ без альбуніду спостерігалася сформована та доволі зріла сполучнотканинна капсула, що відрізнялася за клітинним складом на всій своїй протяжності. Так, на одних ділянках спостерігалися витягнуті та веретеноподібні фіброласти, які знаходилися в товщі пучків зрілих колагенових волокон (рис. 2).

На інших ділянках капсула була менш зріла, а її клітинний склад був представлений, в основному, поліморфноядерними нейтрофілами. Також була характерною яскраво виражена моноцитарно-макрофагальна інфільтрація на окремих ділянках капсули, що свідчило про активацію фагоцитарних процесів. В капсулі характерною була велика кількість кровоносних судин середнього калібру. В більшості кровоносних судин спостерігалася ускладнення мікроциркуляторних процесів, що виражалося в їх повнокровності та розширенні просвіту, в окремих судинах спостерігався стаз та тромбоз.

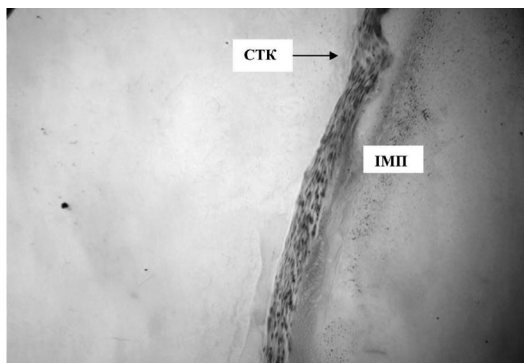
На 14 добу після операції навколо полімерних зразків ПУ без альбуніду спостерігалася доволі товста, сформована сполучнотканинна капсула (рис. 3).

Основними клітинними елементами капсули залишалися поліморфно-ядерні нейтрофіли та макрофаги, як і на попередньому терміні дослідження, що було свідченням активних фагоцитарних процесів. Також характерним для даного терміну дослідження було проростання тяжів сполучної тканини вглиб пористого полімерного зразка (рис. 4). На окремих ділянках спостерігалася тонка та зріла капсула, у складі якої характерними були фіброласти веретеноподібної форми, що розташовувалися в товщі пучків зрілих колагенових волокон. На даному терміні дослідження спостерігалася нормалізація мікроциркуляторних про-

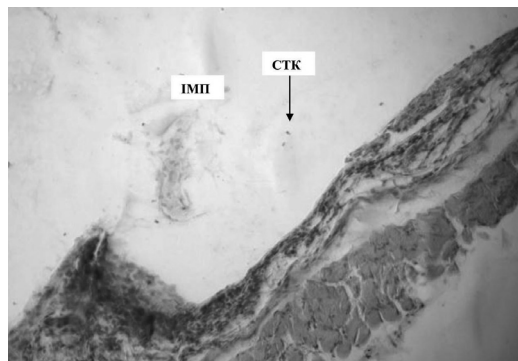
Таблиця 2. Загальна оцінка результатів випробувань у кролів

Екстракт	Загальне середнє значення для дослідної групи	Загальне середнє значення для контролю	Загальна середня різниця (дослід – контроль)	Вимоги НД, допустимі норми
Натрію хлориду розчин 0,9%	0	0	0	Індекс первинного подразнення 0-0,4 бали
Кунжутна олія	1	1	0	Індекс первинного подразнення 0-0,4 бали

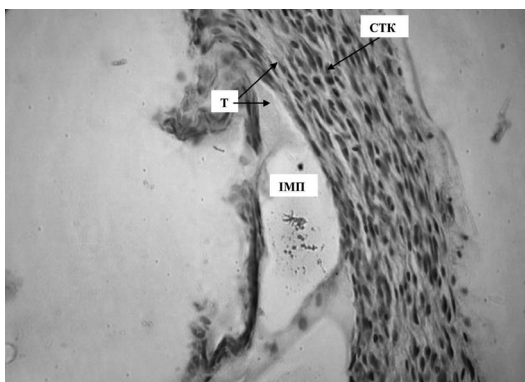




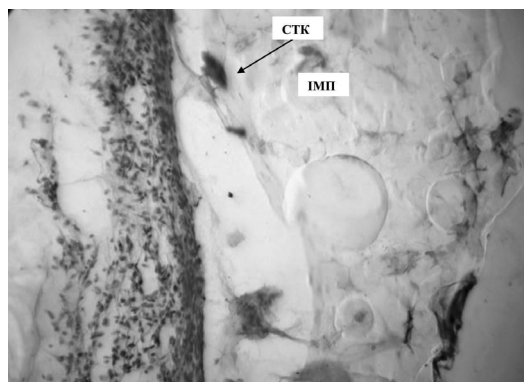
**Рис. 2.** (зліва) Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імпантованого зразка ПУ (ІМП) на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 200$ .



**Рис. 3** (справа). Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імпантованого зразка ПУ з альбумидом (ІМП) на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 200$ .



**Рис. 4.** (зліва) Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імпантованого зразка ПУ (ІМП) та проростання тяжів сполучної тканини вглиб пористого полімерного зразка на 14 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 400$ .



**Рис. 5.** (справа) Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імпантованого зразка ПУ з альбумидом (ІМП) на 14 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 200$ .

цесів в кровоносних судинах, що були представлені в невеликій кількості.

Через 14 діб після операції навколо імпантованих зразків ПУ з альбумидом спостерігалася доволі товста, сформована сполучнотканинна капсула, клітинний склад якої відрізнявся по всій своїй протяжності. На одних ділянках спостерігалися пучки зрілих колагенових волокон та веретеноподібні фібробласти між ними, що були орієнтовані вздовж полімерного зразка. На інших ділянках спостерігалися залишкові явища кругло-клітинної інфільтрації, основними елементами якої були поліморфно-ядерні нейтрофіли, макрофаги та поодинокі лімфоцити (рис. 5). Також характерним для даного терміну дослідження було часткове проростання тяжів сполучної тканини вглиб пористого полімерного зразка, як і навколо імпантованого зразка ПУ без альбумиду. Кровоносні судини були представлені в незначній кількості, мікроциркуляторні процеси в них були в нормі.

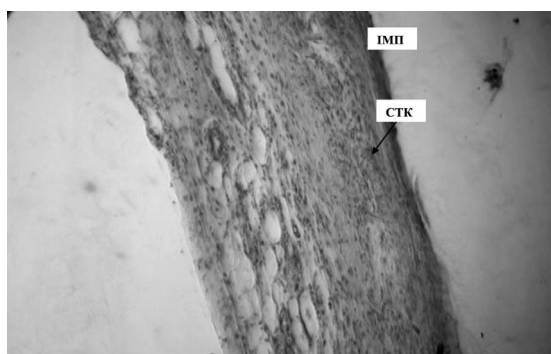
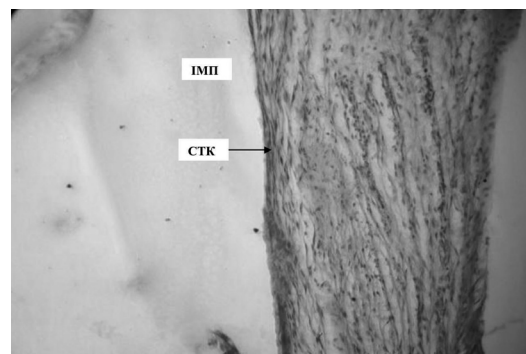
Через 30 діб після операції навколо зразка ПУ без альбумиду спостерігалася істотне збільшення товщини та щільності сполучнотканинної капсули за рахунок активного синтезу фібробластами колагенових волокон та інших компонентів екстрацелюлярного матриксу (рис. 6). Клітинний склад капсули відрізнявся

по всій своїй протяжності. На одних ділянках характерними були молоді форми фібробластних елементів та фібробласти веретеноподібної форми, що знаходилися в товщі пучків зрілих колагенових волокон. На інших ділянках та на внутрішньому шарі капсули, що контактувала з імпантованим зразком ПУ, характерними було яскраво виражена лейкоцитарна та незначна макрофагальна інфільтрації. Кількість кровоносних судин була незначною. При цьому спостерігалася незначне ускладнення мікроциркуляторних процесів в поодиноких судинах, що призводило до стазу та тромбозу в них.

Через 30 діб після операції навколо імпантованих зразків ПУ з альбумидом спостерігалася доволі зріла сполучнотканинна капсула, щільність якої зростала в порівнянні з попереднім терміном дослідження. При цьому істотно збільшувалася товщина капсули за рахунок проліферації фібробластних елементів та активного синтезу ними колагенових волокон та компонентів екстрацелюлярного матриксу (рис. 7). Капсула, в основному, складалася зі зрілих веретеноподібних фібробластів, що розташовувалися в товщі колагенових волокон, орієнтованих вздовж полімерного зразка. Також в капсулі була наявна значна кількість макрофагів, що свідчило про підвищення їх фагоцитарної активності.

Таблиця 3. Маса тіла щурів протягом випробування на гостру системну токсичність

Найменування	Маса тіла експериментальних тварин перед дозуванням, г	Маса тіла експериментальних тварин через 24 год після дозування, г	Коефіцієнт зміни маси тіла через 24 години після дозування, %	Маса тіла експериментальних тварин через 48 год після дозування, г	Коефіцієнт зміни маси тіла через 48 год після дозування, %	Маса тіла експериментальних тварин через 72 год після дозування, г	Коефіцієнт зміни маси тіла через 72 години після дозування, %
Контроль	210,8	221,3	4,7	223,5	5,7	225,9	6,7
	206,4	214,5	3,8	220,2	6,3	219,8	6,1
	217,8	227,2	4,1	229,6	5,1	230,5	5,5
	220,6	233,1	5,4	231,8	4,8	234,7	6,0
	214,4	226,2	5,2	228,4	6,1	230,8	7,1
Зразок ПУ з альбуцидом	198,8	215,4	7,7	216,5	8,2	218,1	8,8
	222,5	240,1	7,3	238,7	6,8	245,0	9,2
	215,9	236,3	8,6	238,2	9,4	239,1	9,7
	220,5	241,7	8,7	240,9	8,5	243,3	9,4
	217,6	235,2	7,5	238,8	8,9	240,2	9,4

Рис. 6. (зліва) Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імплантованого зразка ПУ (ІМП) на 30 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 200$ .Рис. 7. (справа) Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імплантованого зразка ПУ з альбуцидом (ІМП) на 30 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином.  $\times 200$ .

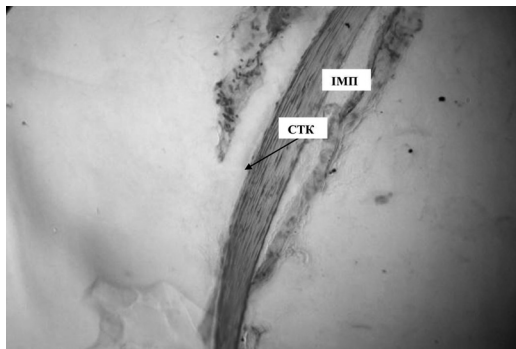
Кількість кровоносних судин була незначною, окремі судини були повнокровні та розширені.

Через 90 діб після операції навколо імплантованого зразка ПУ без альбуциду спостерігалася тонка сполучнотканинна капсула, що мала високий ступінь зрілості та організації по всій своїй протяжності. Капсула складалася з пучків хвилястих колагенових волокон з веретеноподібними фібробластами між ними (рис. 8), при цьому спостерігалася збільшення щільності капсули за рахунок синтетичної активності фібробластів. На окремих ділянках капсули характерними були незначні осередки макрофагів з високою фагоцитарною активністю. На даному терміні дослідження спостерігалася невелика кількість кровоносних судин з нормальною мікроциркуляцією.

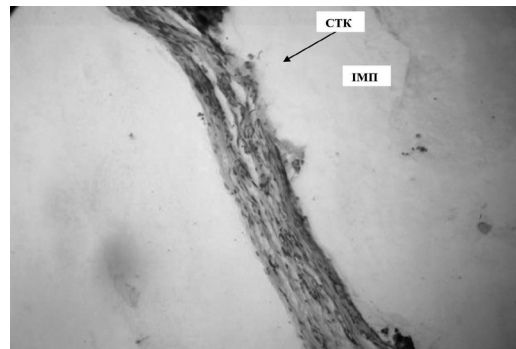
Через 90 діб після операції навколо імплантованих зразків ПУ з альбуцидом також, як і навколо зразків ПУ без альбуциду, спостерігалася тонка і зріла сполучнотканинна капсула, яка складалася з витягнутих та веретеноподібних фібробластів, що розташовувалися в товщі пучків зрілих колагенових волокон, орієнтованих вздовж полімерного зразка (рис. 9). На окремих ді-

лянках в оточуючій імплантат сполучній тканині була наявна значна кількість макрофагів, що можна пояснити підвищенням їх фагоцитарної активності. При цьому кількість кровоносних судин також суттєво зростала, а деякі з судин були повнокровні та розширені.

Таким чином, було оцінено характер та динаміку реакцій тканин після короткотривалої імплантації композиційних матеріалів на основі сітчастого поліуретану з та без альбуциду в організм експериментальних тварин. Проведене випробування показало, що вже на ранніх термінах дослідження після імплантації зразків на основі ПУ без альбуциду та ПУ з альбуцидом відбувався закономірний процес перебування чужорідного тіла в живому організмі – його відмежування від оточуючих тканин за рахунок формування сполучнотканинних капсул. Клітинні реакції були типовими для реакції живого організму на присутність чужорідного тіла в зоні розміщення імплантату. Поступово впродовж всього терміну експерименту (до 90 діб) спостерігався динамічний процес дозрівання сполучнотканинних капсул. Ступінь зрілості капсул був невисоким до 30 доби експерименту, але вони були цілком сформовані та повніс-



**Рис. 8.** (зліва) Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імпантованого зразка ПУ (ІМП) на 90 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 200$ .



**Рис. 9.** (справа) Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імпантованого зразка ПУ з альбумидом (ІМП) на 90 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 200$ .

ттю відмежовували імпантовані зразки від незмінної оточуючої сполучної тканини. При цьому клітинні реакції мали підвищену реактивність та були яскраво виражені за інтенсивністю. Характерними клітинними елементами капсул були макрофаги, що брали активну участь у процесі фагоцитозу продуктів метаболізму клітин, а їх активність була спрямована на реалізацію захисно-компенсаторних механізмів організму. Локально спостерігалися ділянки капсул, що були представлені витягнутими та веретеноподібними фіброblastами, що активно синтезували колагенові волокна та інші компоненти екстрацелюлярного матриксу.

Таким чином, випробні зразки на основі сітчастого поліуретану були помірними подразниками при їх імпантації в організм експериментальних тварин та відповідають вимогам ДСТУ EN ISO 10993-6:2015 (EN ISO 10993-6:2009, IDT; ISO 10993-6:2007, IDT). Частина 6. Випробування на локальні ефекти після імпантації.

**Випробування на гостру системну токсичність.** Оцінка гострої системної токсичності на екстракт з ПУ і альбумиду проводилась в динаміці через 24, 48 і 72 години. Слід зазначити, що загальний стан тварин (поведінка, рухливість, поїдання корму, стан шкіри та шерстного покриву, слизових оболонок очей) був задовільний та не відрізнявся від контролю. Результати випробування наведені в табл. 3.

Зміна маси тіла експериментальних тварин після дозування не перевищувала 10%. За результатами патологоанатомічного дослідження, що проводилося в кінці експерименту, було встановлено, що внутрішньочеревне введення екстракту з випробного матеріалу не викликало макроскопічно видимих змін форми, розмірів, кольору, об'єму та інших показників структури внутрішніх органів, як і в контролі. Місце введення екстракту, стан підшкірної клітковини, очеревини та м'язів черевної стінки були без змін та не відрізнялися від контролю.

Отже, в період спостереження гострої системної токсичності жодна тварина після дозування екстрактом з випробного матеріалу (ПУ з альбумидом) не демонструвала значно більшої біологічної реактив-

ності, ніж тварини після дозування контрольним середовищем, не відбувалася втрата маси тіла більш 10% у трьох або більше тварин, що свідчить про те, що випробний зразок ПУ з альбумидом відповідає вимогам випробування на гостру системну токсичність згідно з ДСТУ EN ISO 10993-11:2015 Біологічне оцінювання медичних виробів. Частина 11. Випробування на системну токсичність (EN ISO 10993-11:2009, IDT; ISO 10993-11:2006, IDT).

Таким чином, проведені згідно з міжнародними стандартами випробування підтверджують безпечність розроблених виробів на основі сітчастого поліуретану з іммобілізованим альбумидом та можуть бути рекомендовані для використання в обмежених клінічних втручаннях у відновлюючих та реконструктивних операціях в офтальмохірургії та щелепно-лицевій хірургії.

#### Література

1. Астахов Ю.С. Использование политетрафторэтиленовых имплантатов в офтальмохирургии / Ю.С. Астахов, В.П. Николаенко, В.Е. Дьяков. – СПб.: Фолиант, 2007. – 256 с.
2. Галатенко Н.А. Биологически активные полимерные материалы для медицины / Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова. – К., Наукова думка, 2013. – 211 с.
3. Галатенко Н.А. Характер реакції м'яких тканин на імпантацію синтетичного полімерного матеріалу на основі сітчастого поліуретану з біологічно активною речовиною (альбумид, дакарбазин) при експериментальних дослідженнях / Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Малецький А.П., Карпенко О.С. // Офтальмол. журнал – 2018. – №6. – С.52-58.
4. Гришина Н.И. Травматические повреждения глазницы, методы диагностики и лечения / Н. И. Гришина, Л. Е. Федорищева, И. О. Колбинев // Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты : сб. науч. трудов междунар. симпозиума, 24-26 октября 2005 г. : материалы. – М., 2005. – С. 87-90.
5. Груша О.В. 500 пластик орбиты. Анализ осложнений / О. В. Груша, Я. О. Груша // 8 Съезд офтальмологов России : материалы. – М., 2005. – С. 641.
6. Гундорова Р.А. Травмы глаза. / Р.А. Гундорова, В.В. Нероев, В.В. Кашников. – Москва, 2009. – 560 с.



7. **Караян А.С.** Одномоментное устранение посттравматических дефектов и деформаций скулоносогласничного комплекса : дис. ... д-ра. мед. наук / А.С. Караян. М., 2008. – 250 с.
8. **Красильникова В.Л.** Опорно-двигательная культя офтальмологического протеза на основе пенокерамики и нанокристаллического гидроксипатита (Экспериментальное исследование) : дис. канд. мед. наук / В.Л. Красильникова. – СПб., 2002. – 186 с.
9. **Липатова Т.Э.,** Пхакадзе Г.А. Полимеры в эндопротезировании. – К. : Наукова думка, 1983. – 160 с.
10. **Малецкий А.П.** Возможные хирургические подходы в лечении травм и опухолей век, орбиты и окулоорбитальной области. / Малецкий А.П., Зубок Д.И. / Матеріали наук.-практ. конф. Офтальмологів присвяч. 80-річчю заснування Тов. офт. України 12-13 вересня 2018 р. – Вінниця, 2018. – С. 111-113.
11. **Малецкий А. П.** Результаты применения полимерно-композиционного материала (Ikvoban) при реконструктивных операциях на орбите и окулоорбитальной области /Малецкий А П., Дубкова В И, Маевская О. И, Бигун Н. М. // Офтальмология. Восточная Европа. – 2013. – Спецвыпуск. – С. 188-197.
12. **Рожнова Р.А.** Структурно-морфологические исследования биологически активных имплантатов с пролонгированным лечебным действием / Р.А. Рожнова, В.В. Шиллов, Н.А. Галатенко // Композиційні полімерні матеріали. – 2000. – Т. 22, №2. – С. 146–150.
13. **Саркисов Д.С., Петрова Ю.Л.** Микроскопическая техника. – М.: Медицина, 1996. – 542 с.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg; 1986. – 53 p.
15. **Hintschich C.** Dermis-fat graft. Possibilities and limitations / C. Hintschich // Ophthalmologie. – 2003. – Vol.100(7). – P. 518-524.
16. **Lowery J.** 2001 year in review / J. Lowery, A. N. Carlson, M. B. Abelson et al. // Rev. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 8. – №11. – P.73-87.

*Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.*

*Поступила 23.04.2020*

### **Особенности реакции мягких тканей и органов брюшной полости животных (кроликов и крыс) на имплантацию синтетического полимерного материала на основе сетчатого полиуретана с иммобилизованным альбумином**

Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Кулеш Д.В., Вислогузова Т.В., Малецкий А.П., Бигун Н.М.

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины; Киев (Украина)

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

КНП ЛОР «Львовская областная клиническая больница»; Львов (Украина)

**Актуальность.** Черепно-лицевые повреждения составляют 29% от общего травматизма и требуют проведения реконструктивных операций на орбите, ее придатках и окулоорбитальном участке, а их успех зависит от качества имплантационных материалов. Одну из таких материалов – разработанный нами полимерный материал на основе сетчатого полиуретана с альбумином.

**Цель:** изучить в эксперименте характер реакции мягких тканей и органов брюшной полости животных (кроликов и крыс) на имплантацию синтетического полимерного материала на основе сетчатого полиуретана с иммобилизованным альбумином

**Материал и методы.** Реакция кожи кролей на композиционный материал на основе сетчатого полиуретана с альбумином оценивалась путем внутрикожной инъекции экстракта исследуемого материала. Оценка характера реакции мягких тканей проводилась с помощью имплантации материалов на основе сетчатого полиуретана под кожу крыс линии Wistar. Изучение характера реакции внутрибрюшных органов на материал из сетчатого полиуретана проводилось на крысах линии Wistar при внутрибрюшном введении его экстракта в расчете 20 мл/кг массы тела.

**Результаты.** Экстракт из композиционного материала на основе сетчатого полиуретана с альбумином не вызывал эритемы или отека после внутрикожной инъекции у кроликов, а значение индекса первичного раздражения находилось в пределах 0–0,4 балла. В период наблюдения острой системной токсичности ни одно животное после дозирования экстрактом из материала на основе сетчатого полиуретана с альбумином не демонстрировала значительно большей биологической реактивности, чем животные после дозирования контрольной средой, а сам исследуемый образец соответствовал требованиям испытаний на острую системную токсичность. При имплантации композиционных материалов на основе сетчатого полиуретана с и без альбумина происходил закономерный процесс пребывания инородного тела в живом организме – его отграничение от окружающих тканей за счет формирования соединительнотканых капсул. Клеточные реакции были типичными для реакции живого организма на присутствие инородного тела в зоне размещения имплантата и характерными для асептического воспаления. Исследуемые образцы были умеренными раздражителями при их имплантации в организм экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** сетчатый полиуретан, альбумин, имплантация, реконструктивные операции на органе зрения, острая системная токсичность, локальные эффекты