

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГІДРОГЕЛЕВОГО ІМПЛАНТАЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ З ІЗОНІАЗИДОМ

*Н. А. Галатенко, Р. А. Рожнова, Д. В. Кулеш, В. П. Гриценко, *А. С. Рожнов*

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України (м. Київ, Україна)

*КМП Стоматологічна поліклініка Боярської міської ради (м. Боярка, Україна)

Вступ. Широке використання синтетичних полімерних матеріалів для усунення дефектів органів і тканин зумовлює прагнення дослідників до розробки критеріїв оцінки біосумісності полімерних матеріалів

У зв'язку з цим вельми актуальне проведення комплексних токсиколого-гігієнічних досліджень, які дають змогу не тільки оцінити біосумісність полімерних матеріалів, а й установити їх вплив на реакції тканин, які оточують імплантований матеріал.

Можна окреслити ряд етапів доклінічних досліджень, розкриття яких дасть відповідь про принципову можливість використання досліджуваних полімерних матеріалів у медичній практиці як імплантатів. Це насамперед проведення санітарно-хімічних і токсикологічних досліджень, які включають у себе, вивчення подразнюючої та сенсibilізуючої дій витяжок зі зразків, метод культури тканин, вивчення місцевих тканинних реакцій навколо імплантованих матеріалів [1].

Метою роботи було дослідження біосумісності гідрогелевого імплантатного матеріалу на основі поліакриламідного гелю, модифікованого оліго-N-вінілпіролідом, насиченого ізоніазидом, які б дали змогу рекомендувати вказаний матеріал для застосування як ін'єкційного імплантату для місцевого лікування тканинних та кісткових ушкоджень набутих внаслідок туберкульозних уражень.

Основна частина. Об'єкти дослідження – зразки поліакриламідного гелю, модифікованого оліго-N-вінілпіролідом (ПААГ) та зразки гелю ПААГ, насиченого ізоніазидом.

За результатами санітарно-хімічних випробувань досліджувані показники водних витяжок зі зразків як ПААГ, так і ПААГ-ІЗО (зміна рН витяжки, відновлювальні домішки, логанічні домішки) не перевищують гігієнічних нормативів, тобто наявність ізоніазиду в складі гелю не має суттєвого впливу на токсичність матеріалу.

Обов'язковими показниками біосумісності імплантатних матеріалів є визначення їх подразнюючої та сенсibilізуючої дій.

Вивчення подразнюючої дії проводили на експериментальних тваринах – молодих статевозрілих кролях альбіносах однієї лінії породи Шиншили (по 3 шт на екстракт). Дослідження двох груп тварин – експериментальної та контрольної, яким у кон'юнктивальний мішечок закапували по 3 краплі 3-х добової витяжки та контролю (дистильована вода), відповідно, протягом 5 діб показало, що за весь період гіперемії, набряку слизової та рогівки очей не спостерігалось.

Вивчаючи сенсibilізуючу дію полімерних матеріалів шляхом спостереження «гудзиків», отриманих при підшкірному введенні 1, 3, 7 і 14-добових витяжок із досліджуваних зразків (ПААГ, ПААГ-ІЗО) і контролю (дистильована вода) було встановлено, що на першу добу спостереження розміри «гудзиків» помітно зменшувались. На 3-ю добу як у досліді, так і в контролі, ознак «гудзиків» не спостерігалось. Гістологічні дослідження місця введення не виявили реакції запалення, що говорить про відсутність подразнюючої та сенсibilізуючої дії витяжок із гідрогелю ПААГ та гідрогелю з ізоніазидом.

Для морфологічної оцінки розвитку тканинних реакцій була проведена імплантація гелю з ізоніазидом експериментальних тварин терміном на 7, 14, 30 та 180 діб. Експеримент виконували на білих лабораторних щурах (по 15 штук в кожній серії, 150-180 г), яким субкутально імплантували гідрогелі:

Перша серія: контроль – зразки гелю ПААГ; друга серія: дослід – зразки гелю з ізоніазидом ПААГ-ІЗО. Були проведені гістологічні дослідження сполучнотканинних капсул (СТК) навколо імплантованих зразків ПУС (контроль) та ПУС+02AgCu після імплантації терміном на 7, 14, 30 та 90 діб експериментальним тваринам (лабораторні щури лінії Wistar, самці, 150-200 г) за стандартною методикою [2, 3]. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили з дотриманням принципів, викладених в Європейській конвенції по захисту хребетних тварин [4].

За результатами гістологічних досліджень на 7 добу навколо імплантованого ПААГ-ІЗО спостерігалася яскраво виражена макрофагальна реакція. Нейтрофіли та лімфоцити були представлені в досить великій кількості. Кровоносних судин було багато, більшість з них були не повнокровними і не розширеними. Поряд з кровоносними судинами розташовувалася велика кількість тучних клітин.

Через 14 діб навколо імплантованого ПААГ-ІЗО спостерігалось утворення та формування сполучнотканинної капсули, що складалася з колагенових волокон орієнтованих вздовж імплантованого матеріалу та фіброblastів веретеноподібної форми. Деякі ділянки капсули характеризувалися не достатньою зрілістю та кругло клітинною інфільтрацією (**рис. 1**). Макрофагальна реакція також спостерігалася в структурі самого полімерного матеріалу.

Відсутність вираженої круглоклітинної реакції навколо імплантованих зразків ПААГ-ІЗО в масі сполучної тканини через 2 тижні після імплантації є свідченням високого ступеню біосумісності поліакриламідного гелю з тканинами організму.

В деяких випадках ПААГ-ІЗО, розташований в сполучній тканині в результаті його імплантації на 1 та

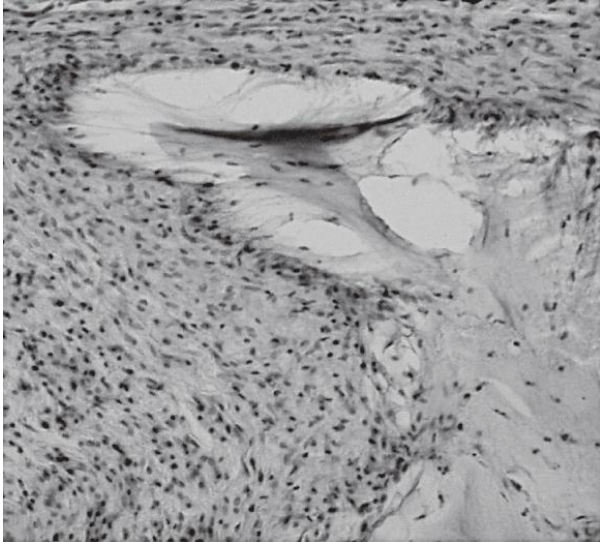


Рисунок 1 – Фрагмент протитуберкульозного засобу ПААГ-ІЗО, в масі сполучної тканини через 2 тижні після імплантації. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб.: x150

З місяці, обмежується тонкою сполучнотканинною капсулою, яка складається з колагенових волокон та невеликої кількості сполучнотканинних клітин, які розташовані впорядкованими рядами (рис. 2).

На всьому терміні спостереження сполучної тканини навколо імплантованого матеріалу не виявлено ознак канцерогенної дії, клітинної і тканинної атиpii. Отримані результати є свідомством того, що протитуберкульозний засіб, є біосумісним, не відторгається, не розсмоктується протягом тривалого терміну імплантації.

Таким чином, при гістологічному вивченні тканинних реакцій на імплантацію ПААГ в організм щурів, було встановлено, що на всі терміни спостереження навколо ПААГ-ІЗО утворювалася сполучнотканинна капсула різного ступеню зрілості. На деяких ділянках спостерігалася тонка і зріла капсула, що складалася з колагенових волокон орієнтованих вздовж імплантованого матеріалу, на інших більш товста капсула

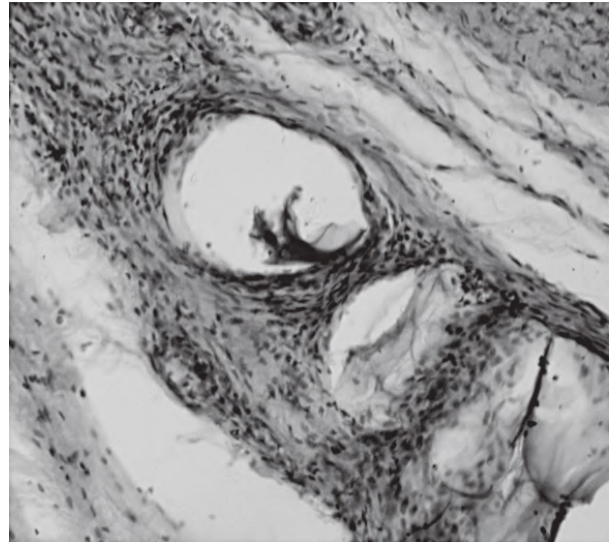


Рисунок 2 – Фрагменти протитуберкульозного засобу, що містить ПААГ з ізоніазидом, які розташовані в сполучній тканині (1 місяць імплантації). Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб.: x150.

з хаотичним розташуванням колагенових волокон та молодими формами фібробластів. Наявність ІЗО у складі ПААГ приводила до стабілізації структури полімерного матеріалу при довготривалому перебуванні в живому організмі, що є важливим моментом при відновленні дефектів тканин набутих внаслідок видалення патологічних процесів.

Висновки. Проведені комплексні токсиколого-гігієнічні дослідження, а також гістологічні дослідження при субкутальній імплантації ПААГ з ізоніазидом експериментальним тваринам, дають змогу зробити висновок про високу біосумісність розробленого матеріалу.

Для подальшого використання поліакриламідного гелю з ізоніазидом в клініці потрібне ретельне вивчення специфічної біологічної активності розробленого матеріалу з використанням мікробіологічних методів дослідження.

Література

1. Lebedyev YeV, Konstantinov YuB, Halatenko NA, Rozhnova RA. Toksykologho-hihiyenichni ta doklinichni doslidzhennya polimernykh materialiv i vyrobiv nayikh osnovi medychnoho pryznachennya. Kyiv: Naukova dumka; 2009. 98 s. [in Ukrainian].
2. Sarkisov DS, Petrova YuL. Mikroskopicheskaya tekhnika. Moskva: Meditsina; 1996. 542 s. [in Russian].
3. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Grischuk MI. Metody morphologichnykh doslidzen. Vinnitsa: Nova Knyha; 2016. 328 s. [in Ukrainian].
4. Council of Europe. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe; 1986. 53 p.