

**ВИВЧЕННЯ БІОСУМІСНОСТІ ПІНОПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН
З ПРОЛОНГОВАНОЮ БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ****Д. В. Кулеш, Н. А. Галатенко, В. П. Гриценко, В. Д. Денисенко****Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України (м. Київ, Україна)**

Вступ. Синтетичні полімерні матеріали набувають все більшого застосування в різних областях медичної практики. Особливу увагу привертають поліуретани для застосування в медицині як імплантаційні матеріали. Відомо, що імплантація в організм будь-якого чужорідного матеріалу викликає запально-репаративну реакцію, яка є виразом захисної та репаративної функцій сполучної тканини. Поліуретани, за рахунок уретанової групи $-\text{NHCOO}-$, близької за будовою до пептидної групи білків $-\text{CONH}-$, володіють комплексом необхідних властивостей, здатних звести до мінімуму негативні реакції з боку живого організму при імплантації та можуть відігравати вирішальне значення в подальшій інтеграції таких матеріалів. Актуальною задачею є надання поліуретанам біологічної активності за рахунок іммобілізації лікарських препаратів, що здатні пролонговано вивільнятися протягом певного періоду часу.

Метою даної роботи було визначення біосумісності пінополіуретансечовин з іммобілізованим дакарбазином шляхом їх імплантації в організм експериментальних тварин.

Основна частина. Об'єктом досліджень були пінополіуретансечовини (ППУС), отримані на суміші олігоуретандіізоціанатів різної молекулярної маси з іммобілізованою лікарською речовиною – дакарбазином медак в кількості 1 мас. %. Як контроль використовували ППУС без дакарбазину. Дакарбазин відноситься до алкілюючих цитостатичних засобів триазенової структури, є структурним аналогом пуринових основ та діє як антиметаболіт, пригнічуючи синтез ДНК у клітинах пухлин. Досліджувані зразки мали вигляд пористих еластичних губок. Вивчення клітинних реакцій м'яких тканин на імплантацію розроблених композиційних матеріалів та оцінка їх біосумісності проводилася за допомогою імплантаційного тесту в організмі лабораторних щурів лінії Wistar. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводилися під наркозом, а також з дотриманням принципів, викладених в Європейській конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей [1]. Модельні операції на лабораторних тваринах виконувалися в асептичних умовах. Після обробки операційного поля дослідні зразки поміщалися субкутально в область міжлопаточного простору без додаткової фіксації, для виключення впливу шовного матеріалу на рановий процес. Тварин виводили з експерименту на 7, 14, 30 та 90 добу після операції шляхом передозування хлороформом. Дослідний матеріал (полімерні зразки з оточуючою сполучною тканиною) фіксували в 10% розчині формаліну та заливали в парафін після проведеної гістологічної обробки за стандартною методикою [2, 3]. Парафінові зрізи, виготовлені за допомогою мікротому, товщиною 10-15 мкм, за-

барвлювали гематоксиліном і еозином. Оцінка біосумісності імплантованих композиційних матеріалів проводилася шляхом аналізу гістологічних препаратів за допомогою світлової мікроскопії.

Під час експерименту вивчалися поведінкова реакція тварин, їх зовнішній стан, післяопераційне поле. Щоденна візуальна оцінка реакції епітелію на операційному місці показала, що рана загоювалася протягом 3 діб після операції без ознак запальної реакції. За морфологічними ознаками не було виявлено дегенеративних змін, пухлин, некрозу тканин ні у короткочасному, ні у віддаленому післяопераційному періоді. Протягом всього часу експерименту імплантовані матеріали пальпувалися через шкіру тварин. Імплантація досліджуваних зразків не викликала агресії та змін у поведінці експериментальних тварин.

За результатами гістологічного дослідження було встановлено, що клітинні реакції тканин експериментальних тварин на імплантацію зразків ППУС були типовими для реакції живого організму на присутність чужорідного тіла при підшкірній імплантації та не призводили до патологічних процесів в оточуючих тканинах. Гістологічними методами показано, що вже через 7 діб після операції відбувалося відокремлення імплантованих зразків від оточуючих тканин шляхом формування захисного широкого лейкоцитарного валу з одночасним утворенням сполучнотканинної капсули, що відмежовувала чужорідний для організму імплантаційний матеріал. Формування сполучнотканинної капсули навколо дослідних зразків було цілком закономірним, біологічно детермінованим і прогнозованим процесом. Клітинні реакції на ранніх термінах дослідження навколо зразків ППУС з дакарбазином мали більшу реактивність та інтенсивність, ніж навколо контрольних зразків. Характерними були яскраво виражені нейтрофільна та лімфоцитарна інфільтрації, спостерігалася інтенсивна моноцитарно-макрофагальна реакція. При цьому навколо всіх зразків відбувався активний процес ангиогенезу. Іммобілізований дакарбазин, пролонговано вивільнявся в оточуючі імплантований зразок тканини, збільшуючи тривалість запального процесу в зоні розміщення імплантату за рахунок підвищеної реактивності клітинних реакцій. Поступово після 30 доби експерименту спостерігалася нормалізація клітинних реакцій навколо всіх імплантованих зразків з формуванням зрілої сполучнотканинної капсули, клітинний склад якої був представлений, в основному, фібробластами. Пориста структура ППУС сприяла клітинам оточуючих тканин поступово проникати вглиб дослідних зразків, викликаючи розвиток різної за інтенсивністю нейтрофільної та лімфоцитарної інфільтрації в їх структурі, а також протікання вираженої макрофагальної реакції на всіх термінах досліджен-

ня. Макрофаги, брали активну участь у процесі реалізації захисно-компенсаторних механізмів, реагуючи на наявність чужорідного тіла в живому організмі.

Висновки. Показано, що вже на ранніх термінах дослідження навколо всіх імплантованих зразків відбувалося формування сполучнотканинної капсули, що повністю відмежовували їх від оточуючих тканин. До 30 доби експерименту спостерігалось формування зрілих сполучнотканинних капсул, що склалися, переважно з фібробластів, які активно синтезували колагенові волокна та інші компоненти екстрацелю-

лярного матриксу. Наявність дакарбазину у складі композиційних матеріалів призводило до тривалих клітинних реакцій запального процесу в зоні розміщення імплантату, що, ймовірно, пов'язано з біологічною дією самого лікарського препарату. Такий перебіг клітинних реакцій може бути вдало використаний при застосуванні даного складу композиційного матеріалу при проведенні відновлювальних та реконструктивних операцій після видалення злоякісних пухлин.

Література

1. 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.
2. Sarkisov DS, Petrova YuL. Mikroskopicheskaya tekhnika. Moskva: Medicina; 1996. 542 s. [in Russian].
3. Bagrij MM, Dibrova VA, Popadinecz OG, Grishhuk MI. Metodiki morfologichnikh doslidzhen: monografiya. Vinniczya: Nova Kniga; 2016. 328 s. [in Ukrainian].