

ВИВЧЕННЯ БІОСУМІСНОСТІ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НАПОВНЕНИХ СРІБЛОВМІСНИМИ КРЕМНЕЗЕМНИМИ НАНОКОМПОЗИТАМИ ДЛЯ МЕДИЦИНИ

Т. В. Віслогузова, Д. В. Кулеш, Р. А. Рожнова, Н. А. Галатенко, Л. Ф. Наражайко

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

Вступ. Сучасні хірургія, урологія та гінекологія потребують розробки нових біологічно активних полімерних плівкоутворювальних матеріалів зі стійкими антимікробними властивостями, для виготовлення катетерів, дренажів та різноманітних плівкових покриттів, що будуть забезпечувати пригнічення інфекції в самому виробу та осередку запалення.

Для вирішення цієї задачі на основі поліуретансечовин (ПУС) з фрагментами кополімеру полі(вінілбутираль-вінілацетат-вініловий спирт) (ПВБ) у структурі отримано композиційні матеріали [1], які містять у своєму складі, як біологічно активні наповнювачі срібловмісні кремнеземні наноконкомпозити різного складу (02AgCu ; AgCu ; 01Ag), які проявляють антибактеріальні властивості щодо найбільш поширених грампозитивних та грамнегативних бактерій [2]. З метою можливості подальшого впровадження зазначених матеріалів в медичну практику, постала необхідність в проведенні доклінічних випробувань зазначених матеріалів.

Тому **метою роботи** є дослідження біосумісності композиційних матеріалів наповнених срібловмісними кремнеземними наноконкомпозитами з використанням методу культури тканин та за гістологічною методикою.

Основна частина. Об'єктами дослідження були композиційні матеріали на основі ПУС з фрагментами ПВБ і подовжувача макроланцюга 1,6-гексаметилендіаміну у структурі наповнених срібловмісним кремнеземним наноконкомпозитом 02AgCu у кількості 1% мас.

Дослідження цитотоксичності проводили на культурі тканин підшкірно-жирової клітковини безпородних білих пацюків згідно гармонізованого стандарту ДСТУ ENISO 10993-5:2015 [3]. Дослідження росту та розвитку клітинних елементів підшкірної клітковини білих щурів проводили на 3, 7, 10, та 14 добу.

Перші ознаки росту, які проявлялися міграцією одиничних клітин витягнутої форми, а також поодинокі мігруючими фібробластичними елементами, що мали веретеноподібну та полігональну форму, як в контролі, так і у дослідних зразках спостерігалися до кінця 3 доби. Лише для зразка ПУС в первинній

зоні полігональних клітин було значно більше, ніж у контролі.

На 7 добу у флаконах Карреля зі зразками, як і в контролі, площі росту були представлені трьома зонами: компактною, яка складається із клітин веретеноподібної та полігональної форми, сіткоподібною, що складається з пучків і тяжів клітин, які розташовані сіткоподібно та зони мігруючих фібробластичних елементів (**рис. 1а, рис. 1б, рис. 1в**).

На 10 добу випробувань збільшилися зони компактною, сіткоподібною та зони мігруючих клітин. У флаконах із зразком ПУС+ 02AgCu значно збільшилася площа тканинноподібного росту фібробластичних елементів. Щільність фібробластів залишалася більш виражена в зоні компактного розташування клітин. Ознаки дегенеративних змін окремих клітин спостерігаються тільки в компактній зоні.

На 10 добу випробувань у флаконах із зразком ПУС+ 02AgCu значно збільшилася площа тканинноподібного росту фібробластичних елементів. Щільність фібробластів залишалася більш виражена в зоні компактного розташування клітин. Ознаки дегенеративних змін окремих клітин спостерігались тільки в компактній зоні.

На 14 добу дослідження клітинна популяція вступає у фазу дегенерації, що проявляється в значній вакуолізації цитоплазми та зернистому переродженні її в клітинах як у дослідних, так і в контрольних зразках, що характерно для даного терміну цієї культури. Але у флаконах з полімерними зразками ПУС+ 02AgCu на 14 добу, незважаючи на дегенерацію культури, у зоні мігруючих фібробластів присутні нові веретеноподібні та полігональні клітини.

Таким чином, було встановлено, що за 14 діб культивування в живильне середовище не надходило продуктів біодеградації з полімерних зразків і вони не виявляли токсичного ефекту на клітини тканинної культури.

Були проведені гістологічні дослідження сполучно-тканинних капсул навколо імплантованих зразків ПУС (контроль) і ПУС+ 02AgCu після 7, 14, 30 та 90 діб імплантації експериментальним тваринам (лабораторні щури лінії Wistar, самці, 150-200 г) за

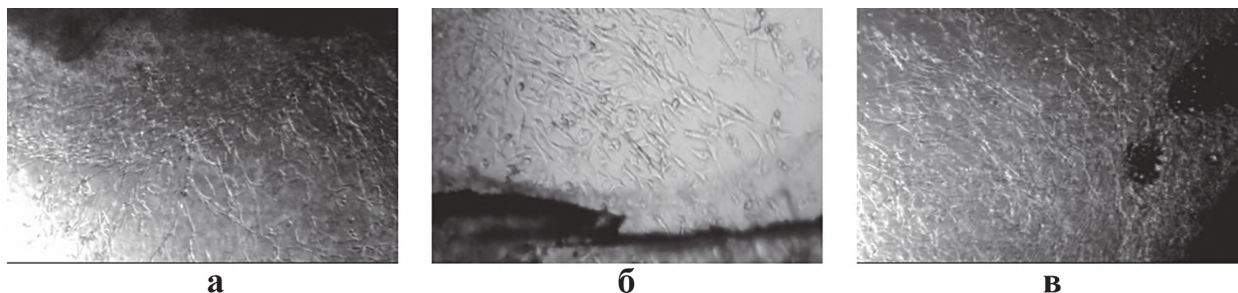


Рисунок 1 – Ріст культури фібробластів на 7 добу культивування у флаконі з контролем (а), ПУС (б), та ПУС+ 02AgCu (в).

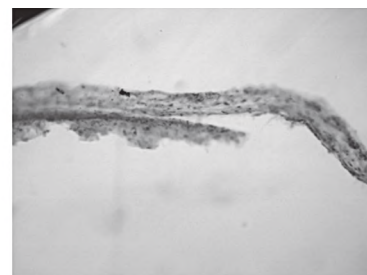
стандартною методикою [4]. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили з дотриманням принципів, викладених в Європейській конвенції по захисту хребетних тварин [5]. Оцінку біосумісності полімерних матеріалів проводили шляхом світлооптичних досліджень та аналізу гістологічних мікропрепаратів на мікроскопах «Мікмед-2», Carl Zeiss Primo Star, мікрофотозйомка проводилася за допомогою відеоокуляру ScienceLab 3.0 і фотоапарату Canon PowerShot A640.

За результатами проведених гістологічних досліджень імплантація композиційних матеріалів ПУС+02AgCu в організм експериментальних тварин призводила до схожих за своєю морфологією клітинних реакцій, що розвивалися навколо зразків ПУС (рис. 2, 3).

Клітинні реакції на імплантацію досліджуваних зразків вже на ранніх термінах дослідження були направлені на формування «бар'єрних» сполучнотканинних капсул і були незначними за своєю інтенсивністю. Спостерігалися, в основному, локальні круглоклітинні інфільтрації. Ступінь дозрівання капсул залишався невисоким на початкових термінах спостереження. Але спостерігалася загальна тенденція до формування тонких і зрілих капсул навколо ПУС, так і навколо ПУС+02AgCu, що склалися з фібробластів і пучків зрілих колагенових волокон, розташованих вздовж імплантованих зразків. При цьому майже на всіх термінах дослідження спостерігалася зростання кількості мононуклеарних клітин (макрофагів), направлене на реалізацію захисно-компенсаторних механізмів організму у відповідь на присутність чужорідного тіла.

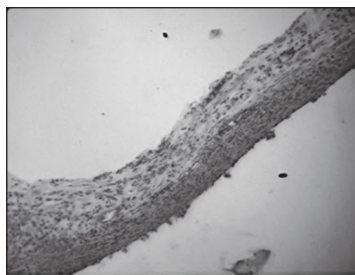


а

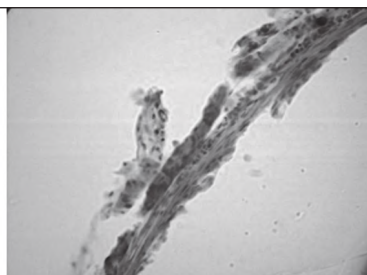


б

Рисунок 2 – Сполучнотканинна капсула навколо імплантованого зразка ПУС (а) та ПУС+02AgCu (б) на 30 добу експерименту.



а



б

Рисунок 3 – Сполучнотканинна капсула навколо імплантованого зразка ПУС (а) та ПУС+02AgCu (б) на 90 добу експерименту.

Висновки. Таким чином, за результатами досліджень культури тканин можна зробити висновок про відсутність гістотоксичного впливу досліджуваних матеріалів ПУС і ПУС+02AgCu (1% мас.) на культивовані клітини. Гістологічними випробуваннями показано, що полімерні зразки мали досить високий ступінь біосумісності та поступово біоінтегрувалися в підшкірну сполучну тканину у вигляді ареактивної інкапсуляції сполучною тканиною. Досліджувані композиційні матеріали можуть бути запропоновані для використання в різних галузях медицини.

Література

1. Bogatyrov VM, Gun'ko VM, Galaburda MV, Oranska OI, Petryk IS, Tsyganenko KS, et al. The effect of photoactivated transformations of Ag⁺ and Ag⁰ in silica fillers on their biocidal activity. Research on Chemical Intermediates. 2019;45(8):3985-4001. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11164-019-03885-2>.
2. Vislohuзова TV, Rozhnova RA, Bogatyrov VM. Film materials filled with biocidal silver-containing silica nanocomposites. Abstract of Ukrainian Conference with International Participation Chemistry, physics and technology of surface; 2020 Oct 21-23; Kyiv; 2020. p. 190.
3. Lebediev YeV, Konstantinov YuB, Galatenko NA, Yatsenko VP, Rozhnova RA, Maksymenko VB. Toksykologho-hihiiienichni ta Doklinichni Doslidzhennia Polimernykh Materialiv i Vyrobit na yikh Osnovi Medychnoho Pryznachennia. Kyiv: Naukova dumka; 2009. 99 s. [in Ukrainian].
4. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Grischuk MI. Metody morpholohichnykh doslidzen. Vinnitsa: Nova Knyha; 2016. 328 s. [in Ukrainian].
5. 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.