

Significant influence of the myasthenia class on the variability of oxidative stress and heat shock proteins was found: the greatest influence was on the SH-group fluctuations ($K = 75.45\%$; $p < 0.001$), then (in descending order) – on oxidized and reducing glutathione (respectively $K = 73.24\%$ and $K = 72.29\%$; $p < 0.001$), HSP ($K = 62.08\%$; $p < 0.001$), GPO ($K = 60.34\%$; $p < 0.001$), GR ($K = 56, 66\%$; $p < 0.001$), nitrotyrosamine ($K = 48.58\%$; $p < 0.001$) and the lowest one – GT-glutathione-S-transferase ($K = 32.0\%$; $p = 0.001$).

Therefore, by the analysis of indicators of oxidative and nitrosative stress and heat shock proteins, we can conclude that with generalized myasthenia, with increasing its severity develops a state of chronic oxidative stress, which is an indicator of the decrease of the activity of antioxidant enzymes and increase of enzymes – promoters of metabolic processes.

These dependencies are confirmed by correlation analysis. By rank correlation analysis it was determined that glutathione peroxidase correlates with MGFA disease class and subclass (Spearman rank correlation coefficients, respectively, $\rho = -0.44$ and $\rho = -0.44$; $p < 0.001$); glutathione reductase (respectively, $\rho = -0.60$ and $\rho = -0.61$; $p < 0.001$); GT-glutathione-S-transferase (respectively $\rho = -0.53$ and $\rho = -0.54$; $p < 0.001$) and heat shock protein HSP70 (respectively $\rho = -0.74$ and $\rho = -0.71$; $p < 0,001$).

Conclusions. With increasing clinical manifestations of generalized myasthenia, there is a decrease in the concentration of antioxidant enzymes and an increase in the concentration of promoter enzymes of metabolic processes, which is a sign of the development of chronic oxidative stress.

Key words: myasthenia gravis, oxidative stress, nitrosine stress, glutathione, heat shock protein, nitrotyrosamine.

Рецензент – проф. Дельва М. Ю.
Стаття надійшла 26.08.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-127-131

УДК 615.9:632.95:612.6:591.16

Колянчук Я. В., Шепельская Н. Р., Проданчук Н. Г., Бубало Н. Н., Петрашенко Г. И.

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕСТИЦИДА ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИНА В ИССЛЕДОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА САМЦАХ И САМКАХ КРЫС WISTAR HAN

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л. И. Медведя МЗ Украины» (г. Киев)

kolyanchuk.yana@gmail.com

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Работа выполнена в рамках НИР ГП «Научный токсикологический центр имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины» по теме «Научное обоснование современных нормативных требований к применению пестицидов и агрохимикатов: прогнозирование отдаленных эффектов действия (канцерогенного, мутагенного, тератогенной активности, репродуктивной токсичности, хронических интоксикаций)»; государственный регистрационный № 0108U007458.

Вступление. Инсектицид лямбда-цигалотрин (ЛЦТ) – представитель четвертого поколения синтетических пиретроидов широко применяется в качестве активного ингредиента в препаративных формах средств защиты растений. Известно, что все пестициды, обладая высокой биологической активностью в отношении целевых объектов, могут оказывать токсический эффект и на нецелевые организмы [1-5]. Наибольшую обеспокоенность в настоящее время вызывают химические соединения, оказывающие модулирующее действие на половые гормоны, что угрожает репродуктивной способности человека и диких животных [6].

Многие гормоноподобные химические соединения, имитируя физиологические гормоны, связываются с рецептором и запускают ответ, не обязательно совпадающий с ответом, вызываемым эндогенными лигандами [7-11]. Возникающие вследствие этого нарушения системы воспроизведения потомства могут быть выявлены в процессе идентификации опасности в тест-системах исследования целостного организма.

Принимая во внимание эстрогеноподобную активность ЛЦТ [12-14], в данном эксперименте представляло интерес изучить влияние ещё одного образца этого соединения на репродуктивную функцию самцов и самок крыс Wistar Han в условиях воздействия в период гаметогенеза и провести сравнительную характеристику половой чувствительности подопытных животных к тестируемому инсектициду. А так же **целью** данной **работы** было идентифицировать опасность и оценить риски гонадо- и репродуктивной токсичности на организм самцов и самок крыс.

Объект и методы исследования. Крысы Wistar Han (самцы и самки) были получены из питомника SPF (specific pathogen free) животных ГП «Научный токсикологический центр имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины». В процессе эксперимента животные получали деионизированную, обеззараженную питьевую воду и сбалансированный гранулированный гипофитоэстрогенный корм производства Альтромин (Германия) *ad libitum*. Период адаптации составлял 5 дней. Лямбда-цигалотрин технический (ЛЦТ) 95,6 % чистоты, вводился перорально в виде водной эмульсии трём группам животных, по 20 самцов и 20 самок в каждой, в дозах 0,0; 0,3 и 3 мг/кг массы тела в течение 11 недель самцам и 10 недель самкам. Контрольные животные (0,0 мг/кг м.т.) получали внутривентрикулярно, с помощью зонда, эквивалентное количество растворителя (дистиллированную воду с эмульгатором). Исследования на животных проведены согласно требованиям и положениям «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментальных и других

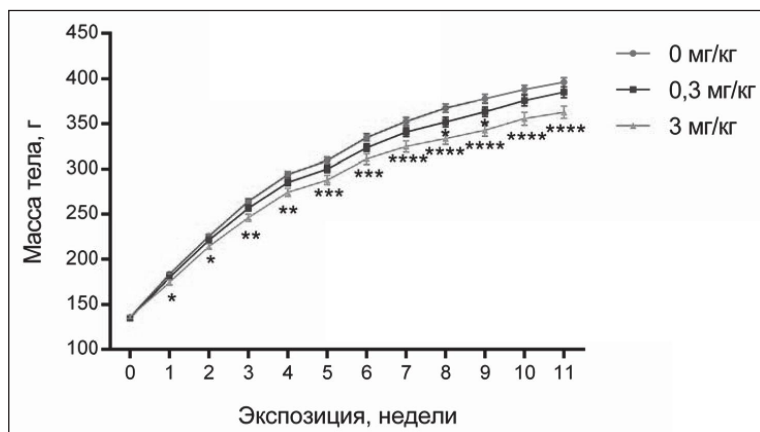


Рисунок 1 – Динамика массы тела самцов в период экспозиции лямбда-цигалотрином (статистически значимые различия по сравнению с данными контрольной группы: * – $P \leq 0,05$; ** – $P \leq 0,01$; *** – $P \leq 0,001$; **** – $P \leq 0,0001$).

научных целях» (Страсбург, 18.03.1986) ETS №123, «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Academies Press, USA, 2011) [15,16].

Животные на протяжении всего периода исследования ежедневно обследовались с целью регистрации каких-либо видимых признаков реакции на воздействие изучаемого тестового образца. Подопытные самцы и самки взвешивались еженедельно в течение всего периода экспозиции. Беременные самки также взвешивались и на 0, 6, 13 и 20 дни беременности.

В течение последних 2-х недель периода экспозиции у подопытных и контрольных самок ежедневно делали вагинальные мазки с целью определения продолжительности эстрального цикла, частоты и длительности его отдельных стадий. По окончании запланированного периода экспозиции животные, получавшие препарат, спаривались с интактными самцами и самками, контрольные самцы – с контрольными самками (в соотношении 1 самец к 2 самкам). Каждое утро на протяжении периода спаривания готовили вагинальные мазки для каждой самки, которые исследовали на наличие сперматозоидов. День обнаружения спермиев в вагинальном содержимом самки принимался за 0 день беременности. После установления факта спаривания самку отсаживали в отдельную клетку и прекращали взятие мазков. Продолжительность периода спаривания не превышала 3-х недель. Определяли индексы спаривания, зачатия, фертильности, беременности и продолжительность прекоитального интервала.

На 20-й день беременности самок умерщвляли (CO_2 бокс для эвтаназии) и регистрировали для каждой самки: общее количество желтых тел в яичниках; количество мест имплантации; количество резорбированных зародышей и плодов; количество мертвых плодов; количество живых плодов; наличие грубых аномалий развития у плодов; среднюю массу плодов; общую массу пометов и массу яичников. Все подопытные самцы и самки, вскрывавшиеся в ходе эксперимента, подвергались макроскопическому обследованию. Оставшихся подопытных и контрольных самцов (по 10 в каждой группе) по окончании экспозиции подвергали исследованию морфо-функционального состояния половых желёз: оценивали абсолютное и относительное количество подвижных спермиев, их общее количество, а также абсолютное и относительное число патологически измененных форм половых клеток, измеряли массу семенников, придатков, простаты и семенных пузырьков.

Все данные, полученные в эксперименте, обработаны статистически. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась по критерию t – теста Стьюдента с помощью two-way ANOVA. При оценке значимости межгрупповых различий величин индексов спаривания, зачатия и фертильности ($P < 0,05$) использовался критерий Фишера F.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе эксперимента ни в одной из подопытных групп не отмечалось смертности животных. Однако при воздействии максимальной тестируемой дозы (3 мг/кг массы тела) ЛЦТ оказывал системный токсический эффект на самцов, который проявлялся снижением массы тела на протяжении всего периода экспозиции. При действии минимальной дозы наблюдалась умеренная тенденция к снижению массы тела, которая достигала уровня достоверности на 8 и 9 неделях эксперимента (рис. 1).

Лямбда-цигалотрин проявил антиандрогенный эффект в дозе 3 мг/кг массы тела, характеризующийся достоверным снижением абсолютного и относительного количества подвижных эпидидимальных сперматозоидов (рис. 2). Общее количество спермиев, абсолютное и относительное число патологических форм половых клеток, масса семенников, придатков, простаты и семенных пузырьков достоверно не отличались от контроля. Индексы зачатия и

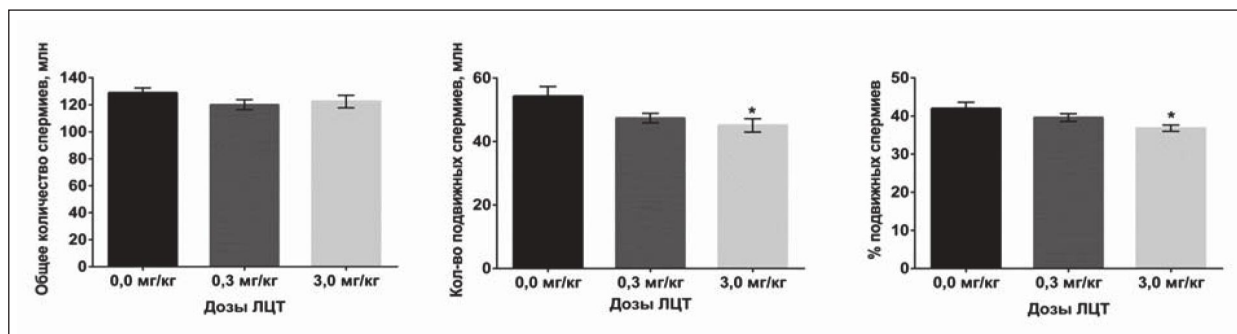


Рисунок 2 – Морфо-функциональные показатели спермы у самцов (статистически значимые различия по сравнению с данными контрольной группы * – $P \leq 0,01$).

фертильності у подопытных самцов статистически достоверно не отличались от контроля, хотя и проявляли дозозависимую тенденцию к снижению на 5 % и 10 %. Тестовая субстанция не оказала также отрицательного влияния на функцию воспроизведения потомства подопытных самцов, о которой судили по репродуктивным показателям забеременевших от них интактных самок.

Подопытные самки оказались менее чувствительными к общетоксическому действию ЛЦТ по сравнению с самцами. Динамика массы тела подопытных самок соответствовала таковой в контроле. Вместе с тем изменения параметров их репродуктивной функции оказались более выраженными, чем у самцов, что проявлялось достоверным снижением индексов зачатия и фертильности, а также средней массы плодов при воздействии дозы 3 мг/кг массы тела. При воздействии этой дозы наблюдалась также тенденция к увеличению доимплантационной гибели зародышей (таблица).

Экспозиция ЛЦТ в дозе 0,3 мг/кг массы тела не влияла на изучаемые параметры самцов и самок крыс Wistar Han в данном эксперименте.

Выводы

1. Лямбда-цигалотрин, оказывает значительный системный токсический эффект на самцов крыс при воздействии максимальной изучаемой дозы 3,0 мг/кг м.т., характеризующийся снижением средней массы тела животных, начиная с первой недели экспозиции до окончания периода воздействия. Влияние минимальной дозы 0,3 мг/кг м.т. индуцирует снижение массы тела подопытных самцов на 8 и 9 неделях экспозиции.

2. Лямбда-цигалотрин, не оказал системного токсического действия на самок крыс ни в одной из тестируемых доз.

3. Наблюдается половая избирательность системного токсического эффекта ЛЦТ для самцов и самок.

Таблица – Репродуктивные показатели подопытных самок

Показатели	Стат. показатели	Дозы лямбда-цигалотрина		
		0 мг/кг	0,3 мг/кг	3 мг/кг
Количество спаривавшихся самок	n	20	20	20
Количество забеременевших самок	n	18	17	15
Индекс спаривания	%	100	100	100
Индекс зачатия	%	90	85	75**
Индекс фертильности	%	90	85	75**
Индекс беременности	%	100	100	100
Количество желтых тел	M ± m	14,00±0,69	13,12±0,52	13,80±0,40
Количество живых плодов	M ± m	11,28±0,54	10,47±0,61	10,40±0,90
Число погибших до-имплантации зародышей	M ± m	1,61±0,43	1,71±0,31	2,53±0,79
% доимплантационной гибели	M ± m	10,67±2,81	13,45±2,82	18,91±5,91
Число погибших после имплантации зародышей, плодов	M ± m	1,11±0,25	0,82±0,27	0,87±0,27
% пост-имплантационной гибели	M ± m	7,49±1,64	6,19±2,02	6,33±1,98
Общая масса приплода, г	M ± m	38,94±2,43	34,91±2,43	32,77±2,93
Средняя масса плодов, г	M ± m	3,45±0,13	3,30±0,13	3,16±0,07*

Примечания: данные предоставленные как M – среднее значение и m – стандартная ошибка средней арифметической величины. Статистически значимые различия по сравнению с данными контрольной группы * – P≤0,05; ** – P≤0,01.

4. Модулирующее действие лямбда-цигалотрина на репродуктивную систему самцов проявилось снижением двигательной функции сперматозоидов в дозе 3,0 мг/кг массы тела.

5. Лямбда-цигалотрин оказал значительное повреждающее действие на репродуктивную функцию самок крыс, что проявилось достоверным снижением индексов зачатия и фертильности, а также средней массы плодов. Это свидетельствует о более выраженной чувствительности репродуктивной системы самок к эндокрин-деструктивному действию данного образца ЛЦТ по сравнению с репродуктивной системой самцов.

Перспективы дальнейших исследований. Учитывая полученные результаты, дальнейшие исследования по оценке репродуктивной токсичности пиретроидного инсектицида лямбда-цигалотрина, заключаются в комплексной оценке их влияния на гормональный фон самцов и самок. Планируется определить количественное содержание мужского полового гормона тестостерона у самцов, тиреоидного гормона и Т4 у обоих полов с целью оценить эндокринный дизрапторный потенциал ЛЦТ.

Литература

1. Tu W, Xu C, Lu B, Lin C, Wu Y, Liu W. Acute exposure to synthetic pyrethroids causes bioconcentration and disruption of the hypothalamus–pituitary–thyroid axis in zebrafish embryos. *Science of the total environment*. 2016;542:876-85.
2. Bownik A, Kowalczyk M, Bańcerowski J. Lambda-cyhalothrin affects swimming activity and physiological responses of *Daphnia magna*. *Chemosphere*. 2019;216:805-11.
3. Chang J, Xu P, Li W, Li J, Wang H. Enantioselective Elimination and Gonadal Disruption of Lambda-Cyhalothrin on Lizards (*Eremias argus*). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2019;67(8):2183-9.
4. Ceuppens B, Eeraerts M, Vleugels T, Cnops G, Roldan-Ruiz I, Smagghe G. Effects of dietary lambda-cyhalothrin exposure on bumblebee survival, reproduction, and foraging behavior in laboratory and greenhouse. *Journal of pest science*. 2015;88(4):777-83.
5. Birolli WG, Arai MS, Nitschke M, Porto AL. The pyrethroid (±)-lambda-cyhalothrin enantioselective biodegradation by a bacterial consortium. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2019;156:129-37.
6. Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP. Pyrethroids: exposure and health effects—an update. *International journal of hygiene and environmental health*. 2015;218(3):281-92.
7. Campos E, Freire C. Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: a systematic review of epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health*. 2016;219(6):481-97.
8. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*. 2012;379(9821):1142-54. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)

- Aguilar-Garduño C, Lacasaña M, Blanco-Muñoz J, Rodríguez-Barranco M, Hernández AF, Bassol S, et al. Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study. *Toxicology*. 2013;307:55-65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.001>
- Khan DA, Ahad K, Ansari WM, Khan H. Pesticide exposure and endocrine dysfunction in the cotton crop agricultural workers of southern Punjab, Pakistan. *Asia Pacific Journal of Public Health*. 2013;25(2):181-91. Available from: <https://doi.org/10.1177/1010539511417422>
- Orton F, Rosivatz E, Scholze M, Kortenkamp A. Widely used pesticides with previously unknown endocrine activity revealed as in vitro antiandrogens. *Environmental health perspectives*. 2011;119(6):794-800.
- Zhao M, Chen F, Wang C, Zhang Q, Gan J, Liu W. Integrative assessment of enantioselectivity in endocrine disruption and immunotoxicity of synthetic pyrethroids. *Environmental pollution*. 2010;158(5):1968-73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.10.027>
- Shepelska NR, Kolianchuk YaV. Porivnialnyi analiz riznykh metodolohichnykh pidkhodiv do identyfikatsii reproduktyvnoi toksychnosti pestytsydiv. *Vistnyk problem biolohii i medytsyny*. 2018;145(3):238-46. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-3-145-238-246 [in Ukrainian].
- Prodanchuk MH, Shepelska NR, Kolianchuk YaV. Neoborotnist antyandrohennoho efektu liambda-tsyhalotrynu pislia vidnovliuvalnoho periodu v doslidzhenni na samtsiakh shchuriv wistar han. *Vistnyk problem biolohii i medytsyny*. 2018;147(4):173-81. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-173-181 [in Ukrainian].
- Guide for the care and use of laboratory animals. LAR Publication. National Academy Press. USA 1996. 140 p.
- OECD Principles of Good Laboratory Practice. ENV/MC/CHEM(98)17. Environment Directorate Organisation for Economic Cooperation and Development. Paris 1998. 41 p.

МОДУЮЮЧА ДІЯ ПЕСТИЦИДУ ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИН У ДОСЛІДЖЕННІ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ НА САМЦЯХ І САМИЦЯХ ЩУРІВ WISTAR HAN

Колянчук Я. В., Шепельська Н. Р., Проданчук М. Г., Бубало Н. М., Петрашенко Г. І.

Резюме. Лямбда-цигалотрин є одним із найбільш широко використовуваних інсектицидів у світі. Метою даного дослідження була ідентифікація небезпеки його репродуктивної токсичності для самців і самиць щурів Wistar Han та порівняльний аналіз статевої чутливості піддослідних тварин до тестової сполуки. Лямбда-цигалотрин (ЛЦТ) 95,6% технічний, вводився щодня внутрішньошлунково в дозах 0,0; 0,3 і 3,0 мг/кг маси тіла протягом 11 тижнів самцям і 10 тижнів самицям. Після закінчення впливу піддослідні тварини спарувалися з інтактними самцями і самицями. Аналіз результатів досліджень показав, що при дії максимальної досліджуваної дози спостерігається системна токсична дія на самців і модулююча дія ЛЦТ на репродуктивну систему самців і самиць, що характеризується зниженням маси тіла та порушенням рухової активності спермій у самців і зниженням індексів зачаття, фертильності та середньої маси плодів у самиць. Таким чином, самці виявились більш чутливими до загальнотоксичної дії тестової сполуки, а самиці – до пошкоджувальної дії цього пестициду на репродуктивні параметри.

Ключові слова: репродуктивна токсичність, модулююча дія, лямбда-цигалотрин, самці і самиці щурів Wistar Han.

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕСТИЦИДА ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИНА В ИССЛЕДОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА САМЦАХ И САМКАХ КРЫС WISTAR HAN

Колянчук Я. В., Шепельская Н. Р., Проданчук Н. Г., Бубало Н. Н., Петрашенко Г. И.

Резюме. Лямбда-цигалотрин является одним из наиболее широко используемых инсектицидов в мире. Целью данного исследования была идентификация опасности его репродуктивной токсичности для самцов и самок крыс Wistar Han и сравнительный анализ половой чувствительности подопытных животных к тестируемому соединению. Лямбда-цигалотрин (ЛЦТ) 95,6 % технический, вводился ежедневно внутривенно в дозах 0,0; 0,3 и 3,0 мг/кг массы тела в течение 11 недель самцам и 10 недель самкам. По окончании воздействия подопытные животные спаривались с интактными самцами и самками. Анализ результатов исследований показал, что при действии максимальной изучаемой дозы наблюдается системное токсическое действие на самцов и модулирующее действие ЛЦТ на репродуктивную систему самцов и самок, характеризующееся снижением массы тела и нарушением двигательной активности спермиев у самцов и снижением индексов зачатия, фертильности и средней массы плодов у самок. Таким образом, самцы оказались более чувствительными к общетоксическому действию тестируемого соединения, а самки – к повреждающему действию этого пестицида на репродуктивные параметры.

Ключевые слова: репродуктивная токсичность, модулирующее действие, лямбда-цигалотрин, самцы и самки крыс Wistar Han.

THE MODULATING EFFECT OF THE PESTICIDE LAMBDA-CYHALOTHRIN IN THE STUDY OF REPRODUCTIVE TOXICITY IN MALE AND FEMALE WISTAR HAN RATS

Kolianchuk Y. V., Shepelskaya N. R., Prodanchuk N. G., Bubalo N. N., Petrashenko G. I.

Abstract. Lambda-cyhalothrin is one of the most widely used insecticides in the world. The purpose of this study was to identify the hazard of its reproductive toxicity for males and females Wistar Han rats and a comparative assessment of sexual sensitivity of the experimental animals to the test compound.

Lambda-cyhalothrin (LCT) technical 95.6%, was administered daily by gavage in doses of 0.0; 0.3 and 3.0 mg/kg body weight during 11 weeks for males and 10 weeks for females. After the scheduled exposure period, the treated animals mated with intact males and females. Functional indicators of gonad state and the animal's ability to reproduction were examined after the end of exposure period. The duration and the frequency of each stage of the estrous cycle in female rats and the number of motile sperm, the total amount of sperm and the number of abnormal forms of germ cells of the male rats were studied. The reproductive function state in females was evaluated on day 20th of pregnancy. Thereby the number of corpora lutea in the ovaries, number of alive, dead and resorbed fetuses and embryos, the fetus weight, total weight of litters, the occurrence of malformations. The

indexes of mating, conception, fertility, pregnancy, and the length of precoital interval were taken into account. The studies were conducted in accordance with the recommendations of the Bioethics Commission and the standard operating procedures of the Center, within the Good Laboratory Practice (GLP) requirements.

Analysis of the study's results have shown that the maximum LCT dose causes systemic toxic effects on males and a modulating effect on the reproductive system of males and females, characterized by a decrease in body weight and impaired motility of sperm in males and a decrease of conception and fertility indexes and average weight of fetuses in females. Thus, the males were more sensitive to the systemic toxic effect of the test compound, and the females – to the damaging effect of this pesticide on the reproductive parameters. Within the studied range of doses in the experiment on the males and female of Wistan Han rats, no-observed effect level (NOEL) of LCT is the dose of 0.3 mg/kg of body weight; the low-observed effect level (LOEL) is 3 mg/kg of body weight.

Key words: reproductive toxicity, modulating effect, lambda-cyhalothrin, male and female Wistar Han rats.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 20.08.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-131-137

УДК 678.664; 57.086.83; 616-001.46

Кулеш Д. В., Сташенко К. В., Наражайко Л. Ф., Гриценко В. П., Закашун Т. Є.

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДЕГРАДАЦІЇ ТА БІОСУМІСНОСТІ ПОЛІМЕРНИХ ПЛІВКОВИХ МАТЕРІАЛІВ З ЛІЗОЦИМОМ

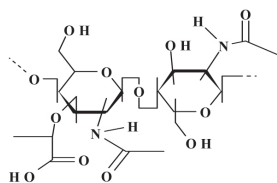
Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України (м. Київ)

d_kulesh@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана в рамках виконання науково-дослідної роботи №2.1.1.5-3 «Розробка наукових основ створення нових біологічно активних полімерних систем з пролонгованою гідролітичною активністю на основі функціоналізованих уретановмісних носіїв різної просторової будови», РК 0117U004028.

Вступ. Останнім часом синтез нових біосумісних полімерних матеріалів та створення на їх основі виробів медичного призначення є перспективним напрямком досліджень. Ключовими вимогами, що пред'являються до таких матеріалів, є біосумісність, відсутність токсичності та їх ефективне функціонування протягом всього терміну використання. Крім цього, медичний виріб на полімерній основі, в залежності від призначення, місця та терміну його застосування, повинен мати комплекс визначених фізико-механічних, хімічних та біологічних властивостей, які можуть мати вирішальне значення в безпечності застосування такого медичного виробу. Особливий інтерес викликають полімерні матеріали з пролонгованою біологічною активністю [1-5].

На нашу думку, поліуретансечовини (ПУС) можуть бути перспективними полімерними матеріалами для медичного застосування. Так, за даними літератури, ПУС використовують при створенні покриттів, що сприяють заживленню ран та опіків [6], при виготовленні контактних лінз [7], катетерів, протезів, судин [8] та антитромбогенних виробів [9]. Відомо, що ПУС є біосумісними матеріалами, що володіють високими фізико-механічними властивостями та проявляють стабільність до біодеградації [10-11]. Як лікарська речовина для іммобілізації на ПУС може бути перспективним фермент класу гідролаз – лізоцим, який є антибактеріальним агентом, що руйнує клітинні оболонки бактерій шляхом гідролізу пептидних зв'язків та володіє гідролітичною активністю [12]:



Лізоцим застосовують при лікуванні опіків, гнійних процесів, відмороження, кон'юнктивітах, ерозії роговиці ока, афтозних стоматитах та інших інфекційних захворюваннях [13].

Метою дослідження було дослідження біодеградації та біосумісності гідрофільних поліуретансечовин з лізоцимом в умовах *in vitro* та *in vivo*.

Об'єкт і методи дослідження. *Матеріали.* Для проведення біологічних досліджень було отримано ряд ПУС, синтезованих за різного відсоткового співвідношення подовжувача макроланцюга до кополімеру N-вінілпіролідону – вінілового спирту (ВП-ВС). Реакцію між діізоціанатним форполімером (ДФП) та гексаметилендіаміном (ГМДА) проводили до досягнення різного вмісту вільних NCO-груп (30, 50, 70 % конверсії). Наповнення синтезованих ПУС лізоцимом у кількості 1 мас. % здійснювали шляхом механічного перемішування полімерної основи та розчину лізоциму в диметилацетаміді (ДМАА). В роботі [14] наведено детальний опис отримання даних композиційних матеріалів та їх фізико-механічні дослідження, за результатами яких найкращими характеристиками володіють ПУС, синтезовані за співвідношення ГМДА до ВП-ВС як 70:30, тому дані полімерні матеріали були синтезовані для проведення комплексу біологічних досліджень.

Метод дослідження біодеградації після інкубації в модельному середовищі. Зразки композиційних матеріалів у вигляді смужок розміром 5 x 0,5 см поміщали в стерильні бюкси з 25 мл модельного середовища і витримували в термостаті за температури (37±1)°C протягом 1, 3 і 6 місяців, після чого полімерні зразки виймали, промивали дистильованою водою та сушили до постійної ваги за температури 70°C. Як модельне середовище було обране біологічне середовище 199 (БС 199) виробництва BioTestLab, Україна з рН 7,4-7,7. Біодеградацію зразків ПУС із фрагментами кополімеру ВП-ВС та іммобілізованим лізоцимом оцінювали за зміною фізико-механічних показників та за допомогою методу ІЧ-спектроскопії через 1, 3 та 6 місяців їх інкубації. Міцність при роз-