

Д.В. Кулеш<sup>1</sup>  
Н.А. Галатенко<sup>1</sup>  
Р.А. Рожнова<sup>1</sup>  
В.П. Гриценко<sup>1</sup>  
А.М. Богдан<sup>2</sup>  
В.Б. Волков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, м. Київ  
<sup>2</sup> ТОВ «АДАМ КОРП», м. Одеса  
<sup>3</sup> Комунальна установа «Одеський обласний клінічний медичний центр», м. Одеса, Україна




Надійшла: 24.01.2020

Прийнята: 03.03.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.1.35-41>

УДК 57.089.67, 616-089.843

## ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОЦІНКА БІОСУМІСНОСТІ 3-D ДРУ- КОВАНИХ ІМПЛАНТАТІВ В ЕКСПЕ- РИМЕНТІ

Kuliesh D.V.  ✉, Galatenko N.A. , Rozhnova R.A. , Gritsenko V.P. , Bogdan A.M., Volkov V.B. **Histological examination and evaluation of biocompatibility of 3-D printed implants in the experiment.** Institute of macromolecular chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv; ADAM CORP LLC, Odessa; Municipal Institution "Odessa Regional Clinical Medical Center", Odessa, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** High levels of musculoskeletal injuries, pathologies and various diseases of bone tissue encourage researchers around the world to actively seek out new and improve existing implant materials for high-quality reconstructive and restorative operations on bone tissue. **Objective.** Histological examination and evaluation of biocompatibility of 3-D printed implants after implantation in experimental animals. **Methods.** 3-D printed materials were implanted into the white laboratory rats Wistar for 1, 4, and 12 weeks. The cellular reactions of the organism and possible changes in the structure of the test specimens after implantation were studied by light microscopy by histological micropreparation analysis. **Results.** Histological examination was performed and the nature and dynamics of cellular responses after implantation of 3-D printed materials were evaluated. **Conclusion.** It was found that cellular migration and germination of connective tissue tendons deep into the implants due to the porous structure of 3-D printed material based on ceramics, resulted in partial degradation, which slightly increased the intensity of cellular reactions at all study periods. It was found that the intensity of cellular reactions was minimal in the early stages of the study around polymer-based 3-D printed material, but 12 weeks after implantation, cellular responses were increased. It is shown that implantation of 3-D printed materials into the body of experimental animals led to the development of cellular responses typical of aseptic inflammation, which testified to their biocompatibility.


**Key words:** implantation, 3-D implant, ceramics, polymer, biocompatibility, histological examination.

### Citation:


Kuliesh DV, Galatenko NA, Rozhnova RA, Gritsenko VP, Bogdan AM, Volkov VB. [Histological examination and evaluation of biocompatibility of 3-D printed implants in the experiment]. Morphologia. 2020;14(1):35-41. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.1.35-41>

 Kuliesh D.V. 0000-0002-0484-7853

 Galatenko N.A. 0000-0002-5961-5750

 Rozhnova R.A. 0000-0003-3284-3435

 Gritsenko V.P. 0000-0002-6001-5365

✉ [d\\_kuliesh@ukr.net](mailto:d_kuliesh@ukr.net)

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

### Вступ

Високий рівень травм опорно-рухового апарату, патології та різноманітні захворювання кісткової тканини спонукають дослідників всього світу до активного пошуку нових та вдоскона-

ленно існуючих імплантаційних матеріалів для проведення якісних реконструктивних та відновлювальних операцій на кістковій тканині. Сучасні імплантаційні матеріали кісткової тканини суттєво відрізняються як за своєю природою, так

і за своїм складом та властивостями [1-5]. До таких матеріалів висувається ряд вимог, яким вони повинні відповідати. Це, насамперед, визначені структурні та фізико-механічні властивості, біосумісність та нетоксичність, відсутність алергійних та інших негативних реакцій з боку живого організму при їх імплантації, здатність до біодеградації тощо [6-8]. При цьому імплантаційні матеріали кісткової тканини перестають виконувати лише замісну (механічну) функцію, а призначені для поступової інтеграції в оточуючі тканини з метою формування та ремоделювання кісткової тканини з повним відновленням її функцій. Тому пріоритетним напрямком сучасної науки є створення біологічно активних імплантаційних матеріалів з остеоіндуктивними та остеокондуктивними властивостями, що здатні запускати механізми остеогенезу та одночасно слугувати пасивним матриксом для утворення та росту нової кістки з наступною резорбцією матеріалу в ході репаративного остеогенезу.

Останнім часом, в зв'язку з розвитком новітніх технологій широкого застосування знаходять матеріали для імплантації в кісткову тканину, виготовлені за допомогою друку на 3-D принтері, що утворюють біосумісний каркас у формі біодеградуєчої пористої конструкції медичного призначення з вираженими остеоіндуктивними та остеокондуктивними властивостями. За даними багатьох авторів, такі матеріали сприяють адгезії, проліферації та диференціації остеогенних клітин, створюють надійний каркас для росту нової кісткової тканини, є біосумісними, що свідчить про величезний потенціал використання таких 3-D друківаних матеріалів [9-15].

Паралельно з розробкою будь-яких матеріалів, призначених для імплантації в живий організм, актуальним є проведення комплексу медико-біологічних випробувань, направлених на оцінку біосумісності таких матеріалів, вивчення їх нетоксичності, швидкості біодеградації, безпечності функціонування протягом прогнозованого терміну використання тощо [16].

#### **Мета**

Гістологічне дослідження та оцінка біосумісності 3-D друківаних імплантів після їх імплантації в організм експериментальних тварин.

#### **Матеріали та методи**

Проводилося дослідження 3-D друківаних імплантаційних матеріалів 2-х видів виробництва Advanced development of additive manufacturing Inc. (США):

1) Імпланти керамічні стерильні, створені за допомогою технології тривимірного керамічного друку та високотемпературного спікання з композитного матеріалу, основними діючими речовинами якого були гідроксиапатит і боросилікатне скло;

2) Імпланти полімерні стерильні, створені за допомогою технології тривимірного екстру-

ційного друку з композитного матеріалу, основними діючими речовинами якого були гідроксиапатит і полілапролактон.

Гістологічне дослідження проводилося після короткотривалої субкутальної імплантації 3-D друківаних зразків в організм експериментальних тварин на терміни 1, 4 та 12 тижні. Випробні зразки імплантувалися в організм експериментальних тварин з дотриманням принципів, викладених в Європейській конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей [17] та у відповідності до закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №3447-IV від 21.02.2006 р. Експеримент проводився на 24 білих лабораторних щурах лінії Wistar, вагою 180-230 г. Використовували здорових, молодих статевозрілих тварин. Модельні операції виконували під загальним наркозом лабораторних тварин в асептичних умовах. Шерстяний покрив в області операції видаляли стрижкою. Після обробки операційного поля антисептичним розчином робили розріз шкіри та поміщалися зразки 3-D друківаних імплантаційних матеріалів розміром 10x5x1 мм субкутально в область міжлопаточного простору в підшкірно-жирову клітковину експериментальних тварин без додаткової фіксації, для виключення впливу шовного матеріалу на рановий процес. Така область характеризується добрим кровозабезпеченням, високою щільністю клітин різних диферонів, а також малою рухливістю цієї зони і недоступністю для самої тварини, що зводить до мінімуму ризик її втручання в експериментальний процес. Після хірургічної процедури рану ушивали стерильним шовним матеріалом. Тварин виводили з експерименту через 1, 4 та 12 тижнів 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 [18]. Парафінові зрізи товщиною 10-12 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. Клітинні реакції організму експериментальних тварин і можливі зміни структури випробних зразків полімерних матеріалів після імплантації вивчали методом світлової мікроскопії шляхом аналізу гістологічних мікропрепаратів на мікроскопі Carl Zeiss Primo Star, мікрофотозйомка проводилася за допомогою фотоапарату Canon PowerShot A640 з адаптером Soligor Adapter Tube for Canon A610/A620 52 mm Tele. Оцінювалася локальна запальна реакція і можлива токсична дія 3-D друківаних імплантаційних матеріалів, що дало змогу оцінити їх біосумісність.

#### **Результати та їх обговорення**

Через 1, 4 та 12 тижнів після імплантації 3-D друківаних імплантаційних матеріалів проводили оцінку та аналіз макроскопічної та мікроскопічної тканинної реакції в місці їх імплантації.

Під час експерименту вивчалися поведінкова реакція тварин, їх зовнішній стан, післяопераційне поле. Імплантація 3-D друківаних імплантативних матеріалів не викликала агресії та змін у поведінці експериментальних тварин. Щоденна візуальна оцінка реакції епітелію на операційному місці показала, що рана загоювалася протягом 3 днів 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 експерименту імплантовані матеріали пальпувалися через шкіру тварин, форма та локалізація випробних матеріалів не змінювалася протягом всього терміну короткотривалої імплантації.

Шляхом аналізу гістологічних препаратів було встановлено, що через 1 тиждень після імплантації навколо Імплантатів керамічних формувалася недостатньо зріла, але досить тонка сполучнотканинна капсула (рис. 1, а), що містила поодинокі полімофноядерні клітини та лімфоцити. На окремих ділянках капсули спостерігалася

незначна кількість макрофагів. Характерними були молоді форми фібробластичних елементів без чітких ознак їх зрілості та фібробласти витягнутої веретеноподібної форми, які активно синтезували компоненти міжклітинної речовини. Подекуди фібробласти розташовувалися в товщі колагенових волокон. Спостерігалася мінімальна капілярна проліферація та поодинокі кровоносні судини, в яких не відмічалось порушень мікроциркуляторних процесів. Навколо Імплантатів полімерних через 1 тиждень після імплантації спостерігалася більш зріла та сформована сполучнотканинна капсула, ніж навколо зразків Імплантатів керамічних на аналогічному терміні дослідження. Основними клітинними елементами капсули були фібробласти витягнутої веретеноподібної форми, що розташовувалися в товщі пучків зрілих колагенових волокон (рис. 1, б). Кількість полімофноядерних клітин, лімфоцитів та макрофагів була незначною. Спостерігалася мінімальна капілярна проліферація. В поодиноких кровоносних судинах не відмічалось порушень мікроциркуляторних процесів.

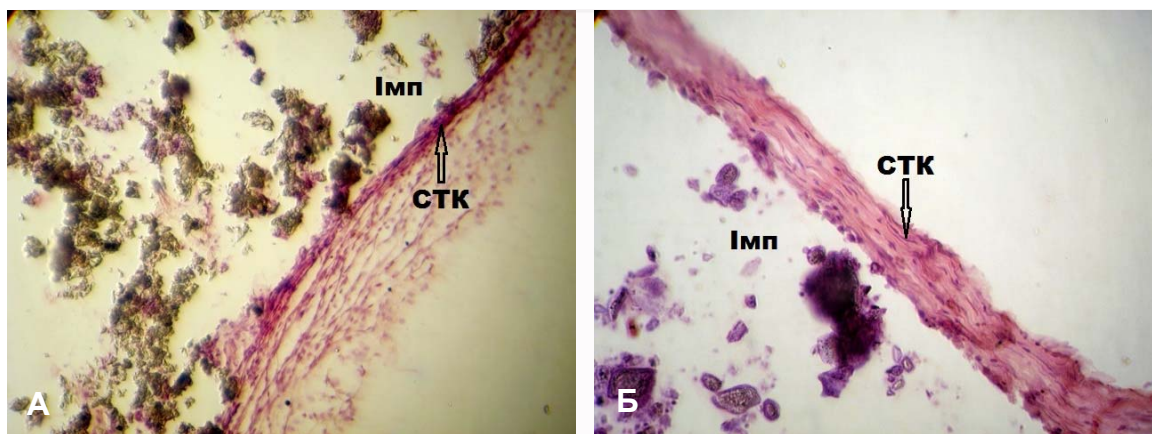


Рис. 1. Сполучнотканинні капсули (СТК) навколо зразків 3-D друківаних імплантативних матеріалів (Імп) через 1 тиждень після імплантації. А – імплантат керамічний. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ . Б – імплантат полімерний. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 400$ .

Через 4 тижня після імплантації навколо Імплантатів керамічних спостерігалася тонка та зріла сполучнотканинна капсула, що відрізнялася за клітинним складом по всій своїй протяжності. На одних ділянках спостерігалися, як і на попередньому терміні дослідження небагаточисленні полімофноядерні клітини, поодинокі лімфоцити та незначна кількість макрофагів. На інших ділянках капсули були характерними витягнуті веретеноподібні фібробласти, що розташовувалися в товщі пучків зрілих колагенових волокон. Спостерігалася збільшення щільності капсули, що свідчило про активні проліферативні процеси в області розміщення імплантованого матеріалу. Паралельно відбувалася міграція клітин та проростання тяжів сполучної тканини вглиб порис-

того імплантату, можливо, з його незначною деградацією (рис. 2, а). При цьому спостерігалася збільшення інтенсивності клітинних реакцій з боку організму експериментальних тварин, посилена неоваскуляризація, що полягала у формуванні невеликої кількості кровоносних судин. Треба відмітити, що просвіти деяких судин мали ознаки стазу та тромбозу. На ділянці поряд з капсулою спостерігалася протяжне скупчення жирових клітин навколо імплантованого матеріалу. Навколо Імплантатів полімерних через 4 тижні після імплантації також спостерігалася досить тонка та зріла сполучнотканинна капсула, що відмежовувала випробний матеріал від оточуючих тканин. Основними клітинними елементами капсули були витягнуті веретеноподібні фіброб-

ласти, розташовані між рядами пучків зрілих колагенових волокон (рис. 2, б). Кількість поліморфноядерних клітин, лімфоцитів та макрофагів була незначною. Спостерігалася посилена неоваскуляризація, що полягала у формуванні невеликої кількості кровоносних судин. Треба відміти-

ти, що просвіти деяких судин, як і навколо зразків Імпантатів керамічних на аналогічному терміні дослідження, мали ознаки стазу та тромбозу. На окремих ділянках поряд з капсулою спостерігалася декілька шарів жирових клітин навколо імпантованого матеріалу.

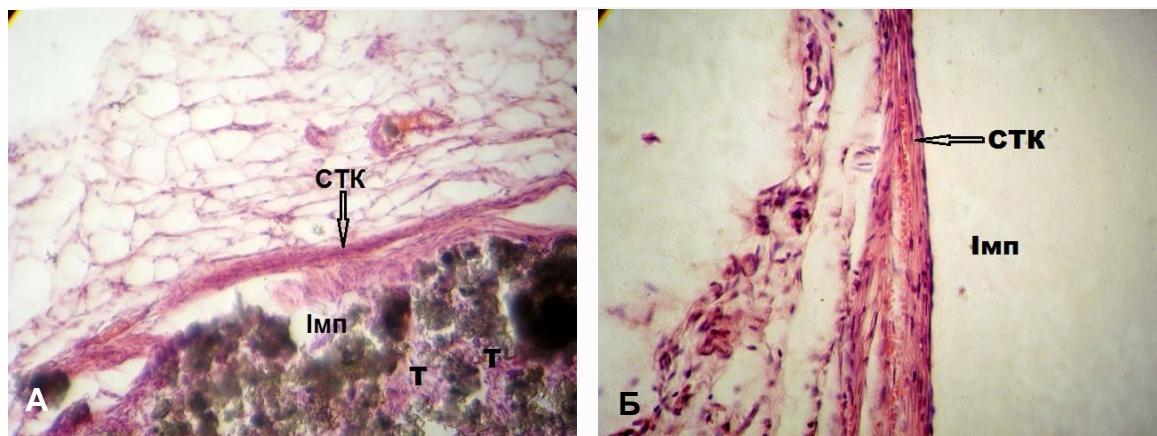


Рис. 2. Сполучнотканинні капсули (СТК) навколо зразків 3-D друківаних імпантацийних матеріалів (Імп) та проростання тяжів (Т) сполучної тканини вглиб матеріалу через 4 тижні після імпантациї. А – імпантат керамічний. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ . Б – імпантат полімерний. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 400$ .

Через 12 тижнів після імпантациї навколо Імпантатів керамічних спостерігалася зріла та сформована сполучнотканинна капсула, як і на попередньому терміні дослідження, яка відрізнялася за своїм клітинним складом по всій протяжності. В капсулі збільшувалася товщина та її щільність, в порівнянні з попереднім терміном дослідження, що було свідченням активних проліферативних процесів в області розміщення імпантованого матеріалу. При цьому характерними клітинними елементами були витягнуті веретеноподібні фібробласти, що розташовувалися в товщі пучків зрілих колагенових волокон (рис. 3).

На ділянках капсули, що контактували безпосередньо з імпантованими зразками та за рахунок проростання тяжів сполучної тканини вглиб імпантованого зразка з можливою його деградацією, спостерігалася незначна круглоклітинна інфільтрація лейкоцитами. Крім того, в помірній кількості були наявні макрофаги. Спостерігалася збільшення кількості новоутворених кровоносних судин, в основному капілярів. Мікроциркуляторні процеси в таких судинах нормалізувалися, в порівнянні з попереднім терміном дослідження та були без порушень. На окремих ділянках поряд з капсулою навколо імпантованого матеріалу спостерігалася незначне скопчення жирових клітин.

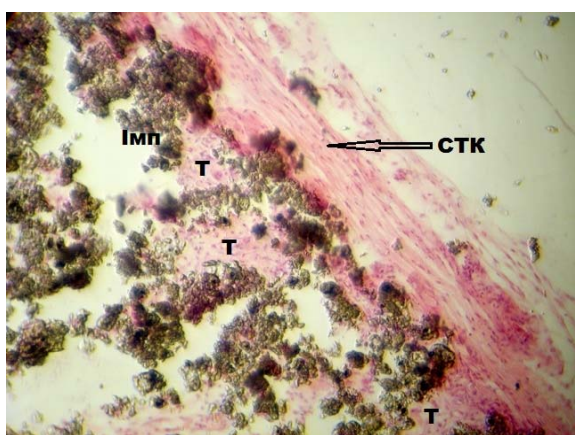


Рис. 3. Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо зразків Імпантати керамічні (Імп) та проростання тяжів (Т) сполучної тканини вглиб матеріалу через 12 тижнів після імпантациї. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .

Через 12 тижнів після імпантациї навколо Імпантатів полімерних спостерігалася сформована сполучнотканинна капсула, що повністю відмежовувала випробний матеріал від оточуючих тканин, але була різною за своїм клітинним складом на всій своїй протяжності. Так, на одних ділянках спостерігалася досить тонка та зріла сполучнотканинна капсула (рис. 4, а), як і на попередньому терміні дослідження. Основними клітинними елементами таких ділянок капсули були витягнуті веретеноподібні фібробласти, розташовані між рядами пучків зрілих колагенових волокон. На інших ділянках капсула виглядала незрілою, набряклого, спостерігалася істотне збільшення її товщини та щільності (рис. 4, б). При цьому, характерною була наявність яскраво вираженої круглоклітинної інфільтрації, в основному, реакції поліморфноядерних клітин та макрофагів, що могло бути свідченням активних

фагоцитарних процесів, можливо, пов'язаних з деградацією випробного матеріалу та фагоцитозом продуктів метаболізму клітин. Характерним для цього терміну дослідження також було проростання тяжів сполучної тканини вглиб імплантованого матеріалу. Спостерігалася посилена

неоваскуляризація, що полягала у формуванні великої кількості кровоносних судин. Треба відмітити, що просвіти деяких судин мали ознаки стазу та тромбозу. На окремих ділянках поряд з капсулою спостерігалася декілька шарів жирових клітин навколо імплантованого матеріалу.

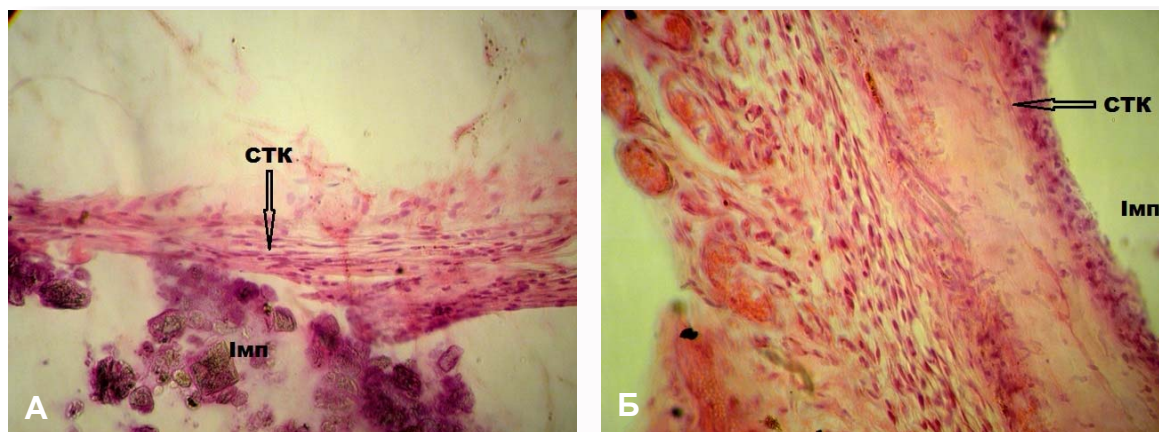


Рис. 4. Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо зразків Імплатати полімерні (Імп) через 12 тижнів після імплантації. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 400$ .

Таким чином, було проведено гістологічне дослідження та оцінений характер та динаміка клітинних реакцій після короткотривалої імплантації (1, 4 та 12 тижнів) в організм експериментальних тварин матеріалів 3-D друківаних імплантаційних матеріалів виробництва Advanced development of additive manufacturing Inc. (США). При макроскопічному дослідженні за морфологічними ознаками не було виявлено виражених відхилень. При мікроскопічному аналізі гістологічних препаратів було встановлено, що клітинні реакції тканин експериментальних тварин на імплантацію випробних зразків були типовими для реакції живого організму на присутність чужорідного тіла в зоні розміщення імплантату та виражалися у формуванні різних за своєю зрілістю сполучнотканинних капсул, що повністю відмежовували випробні матеріали від оточуючої тканини. Формування таких капсул було цілком закономірним, біологічно детермінованим і прогнозованим процесом, яким організм реагував на присутність чужорідного матеріалу.

#### Висновки

1. При макроскопічному дослідженні показано, що навколо випробних матеріалів 3-D друківаних імплантаційних матеріалів після їх короткотривалої імплантації на 1, 4 та 12 тижнів в організм експериментальних тварин за морфологічними ознаками не було виявлено гематом, набряку, рубців, дегенеративних змін, пухлин, некрозу тканин та інших виражених відхилень.

2. Встановлено, що навколо матеріалу Імплатати керамічні через 1 тиждень після імплантації спостерігалася недостатньо зріла сполучнотканинна капсула, дозрівання якої продов-

жувалося на більш пізніх термінах дослідження. За рахунок пористої структури матеріалу Імплатати керамічні спостерігалася міграція клітин та проростання тяжів сполучної тканини вглиб імплантатів та їх часткова деградація, що дещо посилювало інтенсивність клітинних реакцій на всіх термінах дослідження.

3. Встановлено, що навколо матеріалу Імплатати полімерні через 1 та 4 тижні після імплантації інтенсивність клітинних реакцій на присутність цих випробних матеріалів в організмі експериментальних тварин була мінімальною. Але через 12 тижнів після їх імплантації спостерігалася посилення інтенсивності клітинних реакцій, що мали підвищену реактивність та були яскраво виражені за інтенсивністю. Характерними клітинними елементами капсул були поліморфноядерні клітини та макрофаги, що брали активну участь у процесі фагоцитозу продуктів метаболізму клітин, а їх активність була направлена на реалізацію захисно-компенсаторних механізмів організму.

4. При аналізі гістологічних препаратів встановлено, що імплантація 3-D друківаних матеріалів Імплатати керамічні та Імплатати полімерні в організм експериментальних тварин приводило до розвитку клітинних реакцій типових для асептичного запалення, що свідчило про їх біосумісність.

#### Перспективи подальших розробок

Подальшим актуальним дослідженням може бути вивчення клітинних реакцій та процесу біодеградації керамічних та полімерних 3-D друківаних матеріалів при довготривалій субкутальній імплантації та імплантації в кісткову тканину

експериментальних тварин з метою оцінки остеоіндуктивних та остеокондуктивних властивостей випробних матеріалів та характеру кісткоутворення при їх імплантації.

#### Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### Літературні джерела References

1. Dutta RC, Dutta AK, Basu B. Engineering implants for fractured bones; metals to tissue constructs. *J Mater Eng Appl*. November, 2017;1(1):9-13.
2. Ghassemi T, Shahroodi A, Ebrahimpzadeh MH, Mousavian A, Movaffagh J, Moradi A. Current concepts in scaffolding for bone tissue engineering. *Arch Bone Jt Surg*. 2018;6(2):90-9.
3. Saini M, Singh Y, Arora P, Arora V, Jain K. Implant biomaterials: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2015;3(1):52-7. doi:10.12998/wjcc.v3.i1.52
4. Pogorelov MV, Danilchenko CM, Kalinkiewicz OB, Kalinkiewicz OM, Tkach GF, Boomaster VI, Sikora VZ, Sukhodub LF. Materialy dlya plastyky kistkovykh defektiv – suchasny stan problemy (ohlyad literatury ta rezul'taty vlasnykh doslidzhen') [Materials for bone defect plastics are the current state of the problem (literature review and research results)] *Bulletin of SSU. Series Medicine* 2011;1:70-83.
5. Shimon V, Ashukina N, Leontyeva F, Alfeldi S, Sheregii A, Savvova O, Nikolchenko O. Structural and metabolic features of the femur of rats after the implantation of glass crystalline material. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 2019;3:64-72. Ukrainian. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019364-72>
6. Rahyussalim AJ, Marsetio AF, Saleh I, Kurniawati T, Whulanza Y. The needs of current implant technology in orthopaedic prosthesis biomaterials application to reduce prosthesis failure rate. *Journal of Nanomaterials*. Volume 2016; article ID 5386924: 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5386924>
7. Fergal J. O'Brien Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials today*. 2011;14(3):88-95. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(11\)70058-X](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70058-X)
8. Dolcimascolo A, Calabrese G, Conoci S, Parenti R. Innovative Biomaterials for Tissue Engineering. *Biomaterial-Supported Tissue Reconstruction or Regeneration* 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.83839>
9. Park SA, Lee H-J, Kim K-S, Lee SJ, Lee JT, Kim S-Y, Chang N-H, Park S-Y. In vivo evaluation of 3D-printed polycaprolactone scaffold implantation combined with  $\beta$ -TCP powder for alveolar bone augmentation in a beagle defect Model. *Materials*. 2018;238(11). <https://doi.org/10.3390/ma11020238>
10. Leukers B, Gulkan H, Irsen SH, Milz S, Tille C, Seitz H, Schieker M. Biocompatibility of ceramic scaffolds for bone replacement made by 3D printing. *Materials science & Engineering technology*. 2005;36(12):781-7. <https://doi.org/10.1002/mawe.200500968>
11. Shim J-H, Won J-Y, Park J-H, Bae J-H, Ahn G, Kim C-H, Lim D-H, Cho D-W, Yun W-S, Bae E-B, Jeong C-M, Huh J-B. Effects of 3D-printed polycaprolactone/ $\beta$ -tricalcium phosphate membranes on guided bone regeneration. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(899). <https://doi.org/10.3390/ijms18050899>
12. Bae JC, Lee J-J, Shim J-H, Park K-H, Lee J-S, Bae E-B, Choi J-W, Huh J-B. Development and assessment of a 3D-printed scaffold with rhBMP-2 for an implant surgical guide stent and bone graft material: a pilot animal study. *Materials*. 2017;10(1434). <https://doi.org/10.3390/ma10121434>
13. Meseguer-Olmo L, Vicente-Ortega V, Alcaraz-Banos M, Calvo-Guirado JL, Vallet-Regi M, Arcos D, Baeza A. 2013. In-vivo behavior of Si-hydroxyapatite/polycaprolactone/DMB scaffolds fabricated by 3D printing. *J Biomed Mater Res Part A* 2013;101(A):2038-48. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34511>
14. Ortiz-acosta D, Moore T. Functional 3D Printed Polymeric Materials. 2018;10:831. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80686>
15. Turnbull G, Clarke J, Picard F, Riches P, Han F, Li B, Shu W. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioactive materials*. 2018;3(3):278-314. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.10.001>
16. Lebedev EV, Konstantinov YB, Galatenko NA etc. Toksykologho-hihiienichni ta doklinichni doslidzhennia polimernykh materialiv i vyrobiv na yikh osnovi medychnoho pryznachennia [Toxicological-hygienic and preclinical studies of polymeric materials and products based on their medical purpose]. Kyiv: Naukova dumka; 2009. 90 p. Ukrainian.
17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg; 1986. 53 p.
18. Korzhevsky DE, Gilyarov AV. Osnovy gistologicheskoy techniki [Basics of histological technique]. SPb: SpetsLit; 2010. 95 p. Russian.

**Кулеш Д.В., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Гриценко В.П., Богдан А.М., Волков В.Б. Гістологічне дослідження та оцінка біосумісності 3-d друківаних імплантатів в експерименті.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Високий рівень травм опорно-рухового апарату, патології та різноманітні захворювання кісткової тканини спонукають дослідників всього світу до активного пошуку нових та вдосконаленню існуючих імплантаційних матеріалів для проведення якісних реконструктивних та відновлювальних операцій на кістковій тканині. **Мета дослідження.** Гістологічне дослідження та оцінка біосумісності 3-D друківаних імплантатів після їх імплантації в організм експериментальних тварин. **Методи.** Випробні зразки 3-D друківаних матеріалів імплантували в організм білих лабораторних щурів лінії Wistar на терміни 1, 4 та 12 тижнів. Клітинні реакції організму і можливі зміни структури випробних зразків після імплантації вивчали методом світлової мікроскопії шляхом аналізу гістологічних мікропрепаратів. **Результати.** Проведено гістологічне дослідження та оцінений характер та динаміка клітинних реакцій після імплантації 3-D друківаних матеріалів. **Підсумок.** Встановлено, що за рахунок пористої структури 3-D друківаного матеріалу на основі кераміки спостерігалася міграція клітин та проростання тяжів сполучної тканини вглиб імплантатів, відбувалася їх часткова деградація, що дещо посилювало інтенсивність клітинних реакцій на всіх термінах дослідження. Встановлено, що на ранніх термінах дослідження навколо 3-D друківаного матеріалу на основі полімеру інтенсивність клітинних реакцій була мінімальною, але через 12 тижнів після їх імплантації спостерігалось посилення інтенсивності клітинних реакцій. Показано, що імплантація 3-D друківаних матеріалів в організм експериментальних тварин приводить до розвитку клітинних реакцій типових для асептичного запалення, що свідчило про їх біосумісність.

**Ключові слова:** імплантація, 3-D імплантат, кераміка, полімер, біосумісність, гістологічне дослідження.

**Кулеш Д.В., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Гриценко В.П., Богдан А.М., Волков В.Б. Гистологическое исследование и оценка биосовместимости 3-D печатных имплантатов в эксперименте.**

**РЕФЕРАТ. Актуальность.** Высокий уровень травм опорно-двигательного аппарата, патологии и различные заболевания костной ткани побуждают исследователей всего мира к активному поиску новых и совершенствованию существующих имплантационных материалов для проведения качественных реконструктивных и восстановительных операций на костной ткани. **Цель.** Гистологическое исследование и оценка биосовместимости 3-D печатных имплантатов после их имплантации в организм экспериментальных животных. **Методы.** Исследуемые образцы 3-D печатных материалов имплантировали в организм белых лабораторных крыс линии Wistar на сроки 1, 4 и 12 недель. Клеточные реакции организма и возможные изменения структуры исследуемых образцов после имплантации изучали методом световой микроскопии путем анализа гистологических микропрепаратов. **Результаты.** Проведено гистологическое исследование и оценен характер и динамика клеточных реакций после имплантации 3-D печатных материалов. **Выводы.** Установлено, что за счет пористой структуры 3-D печатного материала на основе керамики наблюдалась миграция клеток и прорастания тяжелой соединительной ткани вглубь имплантатов, происходила их частичная деградация, что несколько усиливало интенсивность клеточных реакций на всех сроках исследования. Установлено, что на ранних сроках исследования вокруг 3-D печатного материала на основе полимера интенсивность клеточных реакций была минимальной, но через 12 недель после их имплантации наблюдалось усиление интенсивности клеточных реакций. Показано, что имплантация 3-D печатных материалов в организм экспериментальных животных приводит к развитию клеточных реакций типичных для асептического воспаления, что свидетельствовало об их биосовместимости.

**Ключевые слова:** имплантация, 3-D имплантат, керамика, полимер, биосовместимость, гистологическое исследование.