

Н.А. Галатенко
Д.В. Кулеш
І.І. Гладир
В.П. Гриценко

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України,
Київ

Надійшла: 29.11.2021

Прийнята: 19.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.24-32>

УДК 678.664, 57.084, 57.089.67

ВПЛИВ ІЗОЦІАНУРАТНОГО ПОЛІУРЕТАНУ, ЩО МІСТИТЬ ЦЕФАЗОЛІН, НА СТУПІНЬ БІОСУМІСНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Galatenko N.A.  ✉, Kuliesh D.V. , Gladir I.I. , Gritsenko V.P.  Influence of isophianurate polyurethane containing cephalosporin on the degree of biocompatibility in the experiment.


ABSTRACT. Background. Due to the spread of infection in wounds and burns, the development and implementation of new film coatings with a pronounced antiseptic effect is an urgent task. **Objective.** Evaluation of the effect of isocyanurate polyurethane containing cefazolin on cellular reactions in connective tissue during implantation in experimental animals *in vivo*, as well as testing of possible acute toxic effects of such material, followed by determination of its biocompatibility. **Methods.** In order to study cellular reactions and assess the biocompatibility of isocyanurate polyurethane containing cefazolin, implantation of polymer samples into experimental animals was performed. The possible ability of extracts from polyurethane samples with cefazolin to cause acute systemic toxicity using the standard DSTU EN ISO 10993-11: 2015 Biological evaluation of medical devices. Part 11. Systemic toxicity testing (EN ISO 10993-11: 2009, IDT; ISO 10993-11: 2006, IDT) was also studied. **Results.** The effect of isocyanurate polyurethane containing cefazolin on cellular responses of surrounding tissues during implantation in experimental animals and during acute systemic toxicity testing was evaluated, which allowed to determine the degree of its biocompatibility. **Conclusion.** According to the results of histological studies, samples based on isocyanurate polyurethane containing 5 wt. % cefazolin had the highest degree of biocompatibility. It is shown that after dosing with an extract from a test material based on isocyanurate polyurethane containing 5 wt. % of cefazolin, no animal showed significantly greater biological reactivity than animals after dosing with control medium and no weight loss of more than 10% occurred, indicating the absence of acute systemic toxicity of the test sample. It was found that the tested samples are non-toxic, biocompatible and can be used in medical practice.

Key words: isocyanurate polyurethane, cefazolin, biocompatibility, experiment.

Citation:

Galatenko NA, Kuliesh DV, Gladir II, Gritsenko VP. [Influence of isophianurate polyurethane containing cephalosporin on the degree of biocompatibility in the experiment]. *Morphologia*. 2021;15(4):24-32. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.24-32>

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

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

 Gladir I.I. 0000-0002-6248-2709

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

✉ d_kulesh@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

На теперішній час в зв'язку з поширенням інфікування уражень при ранах та опіках дуже важливим є пошук нових плівкових покриттів з вираженим антисептичним ефектом. Завдяки

різномаїттю просторової будови, здатності до біодеградації та високій біосумісності поліуретанові матеріали є перспективними для використання в медицині [1-3]. Для покращення фізико-хімічних властивостей, підвищення біосумісності

ті та надання біологічної активності полімерним матеріалам використовуються різноманітні методи структурно-хімічної модифікації поліуретанів, в тому числі лікарськими речовинами [1, 4, 5].

Як полімерну матрицю для створення плівкових матеріалів з антибактеріальними властивостями привертають увагу поліуретани з ізоціануратними фрагментами. Такі матеріали можуть мати задані фізико-хімічні властивості та певну біологічну активність для вирішення різноманітних медичних проблем. Раніше, в роботі [6] був синтезований поліуретановий плівковий матеріал з ізоціануратними фрагментами модифікований цефазоліном, який є антибіотиком широкого спектру антимікробної дії. Цефазолін широко використовується в хірургії у післяопераційному періоді, зокрема, є одним з лікарських засобів, ефективних у лікуванні бактеремії [7], що може виникати у пацієнтів з опіками в післяопераційному періоді, при використанні внутрішньосудинних катетерів тощо.

Відомо, що клінічне використання полімерів, що контактують з внутрішніми середовищами та тканинами організму, передбачає проведення комплексу доклінічних випробувань, які на теперішній час регламентуються стандартами серії ISO для всіх видів медичних виробів. Окрема увага приділяється вивченню місцевих клітинних реакцій, які розвиваються в місці імплантації полімерного матеріалу. Особливо важливим це є, при впровадженні в медичну практику біологічно активних полімерів, з яких відбувається пролонговане вивільнення лікарської речовини в оточуючі тканини організму [8].

Відомо, що запально-проліферативна реакція сполучної тканини розвивається при будь-якій травмі організму та є природною біологічною основою хірургії. Дуже важливим є зіставлення результатів оцінки впливу полімерних матеріалів на сполучну тканину в культурі тканин та при імплантації. Тому при явній різниці критеріїв токсикологічних методів оцінки результат проведених випробувань виявляється тотожним [9], що є гарантією правильності оцінки токсичності потенційного медичного виробу.

Метою нашої роботи було проведення порівняльної оцінки впливу ізоціануратного поліуретану з цефазоліном на клітинні реакції в сполучній тканині при імплантації в організм експериментальних тварин *in vivo*, а також випробування можливої гострої токсичної дії такого матеріалу з послідовним визначенням його біосумісності.

Попередньо в роботі [6] був проведений комплекс фізико-хімічних досліджень ізоціануратного поліуретану з цефазоліном. Так, методом ІЧ-спектроскопії встановлено, що введений до складу полімеру цефазолін пролонговано вивільнювався протягом 28 діб у кількості 30 % від загальної кількості введеного цефазоліну. За ре-

зультатами фізико-механічних досліджень встановлено, що після інкубації в біологічному середовищі 199 синтезовані зразки з цефазоліном, зберігали достатні експлуатаційні характеристики для використання їх в медичній практиці протягом 6 місяців.

Матеріали та методи

З метою створення полімерних матеріалів з місцевою пролонгованою біологічною активністю, було структурно модифіковано поліуретани (ПУ) з ізоціануратними компонентами (ІЦК) шляхом введення до їх складу лікарської речовини. Була проведена іммобілізація цефазоліну в кількості 5 мас. % на ПУ з ІЦК, синтезованих на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ 1000), ТДІ (2,4:2,6:толуїлендіізоціанату) та 2,4,6-триізоціанат(трисгексаметилен)ізоціанурату (ІЦК, Tolonate™ HDT-LV, ММ 1200) за співвідношення NCO:OH=1:1 в середовищі N,N'-диметилацетаміду (ДМАА) [6].

Імплантаційний тест.

З метою вивчення клітинних реакцій та оцінки біосумісності полімерних матеріалів на основі ПУ+ІЦК, ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. % була проведена їх імплантація в організм експериментальних тварин лабораторних щурів, вагою 180-230 г. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводилися з дотриманням принципів, викладених в Європейській конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей [10]. Модельні операції виконувалися в асептичних умовах. Після обробки операційного поля полімерні зразки у вигляді монолітних плівок товщиною 2 мм та розміром 10x10 мм поміщалися субкутально в область спини експериментальних тварин без додаткової фіксації, для виключення впливу шовного матеріалу на рановий процес. Тварин виводили з експерименту на 7, 14, 30 та 90 добу. Дослідний матеріал (полімерний зразок з оточуючою сполучною тканиною) фіксували в 10% розчині формаліну та заливали в парафін після проведеної гістологічної обробки за стандартною методикою [11, 12]. Зрізи товщиною 10-15 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. Аналіз клітинних реакцій та оцінка біосумісності полімерних матеріалів проводилася шляхом дослідження гістологічних препаратів за допомогою світлової мікроскопії мікроскоп Carl Zeiss Primo Star, мікрофотозйомка проводилася за допомогою фотоапарату Canon PowerShot A640 з адаптером Soligor Adapter Tube for Canon A610/A620 52 mm Tele.

Під час експерименту вивчалися поведінкова реакція тварин, їх зовнішній стан, післяопераційне поле. Щоденна візуальна оцінка реакції епітелію на операційному місці показала, що рана загоювалася через 3-5 діб після операції без ознак запальної реакції. За морфологічними ознаками практично не було виявлено дегенера-

тивних 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 в поведінці експериментальних тварин.

Основна увага в гістологічних дослідженнях зверталася на ознаки розвитку запальних явищ в зоні імплантації полімерних зразків на межі "імплантат тканина". Макроскопічно навколо імплантованих зразків на всіх термінах дослідження виявлялася сполучна тканина, що відмежовувала імплантовані зразки від оточуючих тканин, за кольором і структурою не відрізнялася від тканин подалі від місця імплантації.

Випробування гострої системної токсичності.

З метою оцінки можливої здатності екстрактів з поліуретанових зразків, що містили цефазолін, викликати гостру системну токсичність була задіяна методика згідно зі стандартом серії 10993 [13], що дозволила в повній мірі судити про ступінь безпечності випробного матеріалу.

Випробування гострої системної токсичності проводили на здорових, молодих статевозрілих щурах лінії Wistar. Тварини розміщували індивідуально в металевих клітках з зазначенням номеру та статі тварини, реєстраційного номеру випробного матеріалу, дати випробування. Тварини утримували за кімнатної температури 20-22°C та відносної вологості 60%. Тварини знаходилися в стандартному світловому режимі рівнодення (в режимі 12 годин світла та 12 годин темряви). Для годування тварин використовували стандартні комерційні лабораторні корми, тварини мали вільний доступ до води. Випробний матеріал (ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. %) випробували як екстракт. Як екстракційне середовище використовували натрію хлориду розчин 0,9%. Зразки розміщували у лабораторному посуді відповідного розміру для екстракції. Відміряли необхідну кількість екстракційного середовища (натрію хлориду розчин 0,9%) в розрахунку 20 см³ на 2 г випробних матеріалів. Збовтували місткість з пробою, переконувалися, що всі поверхні вільні, не зв'язані і не склеєні між собою. Екстракцію проводили за температури 37°C протягом 72 годин. Після екстракції з випробного матеріалу збовтували ємкість і переливали отриманий екстракт у чистий посуд. Екстракт зберігався за кімнатної температури, максимальний термін його використання для проведення випробування становив 24 години. Як контроль готувалося екстракційне середовище без випробного матеріалу, яке готувалося одночасно і таким самим чином як і екстракт з випробного матеріалу.

Проводили вимірювання маси тіла тварин безпосередньо перед дозуванням та щоденно протягом перших трьох днів після дозування

натщесерце вранці. Екстракт випробного матеріалу вводили за допомогою одноразових стерильних шприців відповідного розміру щурам внутрішньочеревинно одноразово з розрахунку 20 мл/кг маси тіла. Таким самим чином, вводили натрію хлориду розчин 0,9% контрольним тваринам. Після завершення експерименту тварини підлягали евтаназії та проводилося патологоанатомічне дослідження макроскопічно видимих змін форми, розмірів, кольору, об'єму та інших показників структури внутрішніх органів в порівнянні з контролем.

Результати та їх обговорення

Дослідження біосумісності композиційних матеріалів на основі ізоціануратвмісних ПУ з цефазоліном методом імплантаційного тесту.

Через 7 днів після операції навколо полімерних зразків ПУ+ІЦК спостерігалася формування досить тонкої сполучнотканинної капсули, що відокремлювала імплантовані зразки від оточуючої сполучної тканини (рис. 1, а). Капсула, в основному, мала високий ступінь зрілості на даному терміні дослідження та складалася з синтетично активних фібробластів, що знаходилися в товщі пучків зрілих колагенових волокон. На окремих ділянках спостерігалася капсула, яка характеризувалася меншим ступенем зрілості та складалася з молодих форм фібробластичних елементів без чітких ознак їх зрілості, лейкоцитів (поліморфноядерних нейтрофілів), а також моноцитарно-макрофагальних клітин з вираженою фагоцитарною активністю, незначної кількості малодиференційованих клітин. Спостерігалися поодинокі кровоносні судини, мікроциркуляторні процеси в яких були без порушень.

Через 7 днів після операції навколо імплантованих полімерних зразків ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. % спостерігалася формування набагато товстішої сполучнотканинної капсули (рис. 1, б), що відокремлювала імплантовані зразки від оточуючих тканин, ніж навколо зразків ПУ+ІЦК без цефазоліну. Капсула була представлена у вигляді широкої зони клітин запального ряду, в основному лейкоцитів (поліморфноядерних нейтрофілів), а також моноцитів та лімфоцитів, що мігрували у вогнище запалення з кровоносних судин та формували навколо випробних зразків щільний та широкий вал, що відмежовував імплантований зразок від оточуючих тканин. На незначних ділянках капсули спостерігалася більш зріла капсула, клітинними елементами якої були фібробласти та їх молоді форми, що свідчило про початкові етапи проліферативних процесів направлених на синтез колагенових волокон. По всій протяжності капсули була наявна яскраво виражена макрофагальна інфільтрація з активним фагоцитозом пошкоджених та зруйнованих клітин внаслідок альтерації оточуючих імплантат тканин. Ймовірно, такі інтенсивні клітинні реакції також могли бути

додатково обумовлені наявністю цефазоліну в складі полімерного матеріалу в кількості 5 мас. % та його пролонгованою біологічною

активністю. Кровоносні судини були представлені в незначній кількості, без ознак порушень мікроциркуляції в них.

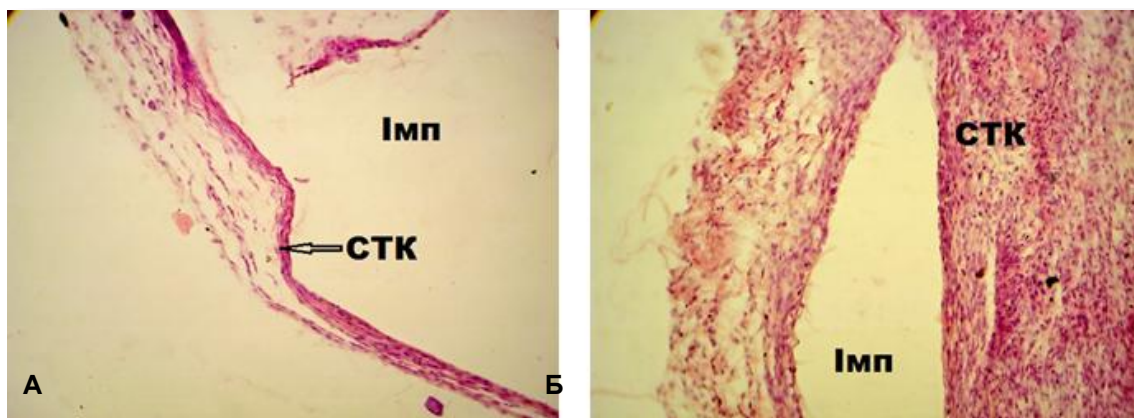


Рис. 1. Сполучнотканинні капсули (СТК) навколо імплантованих полімерних зразків (Імп) на 7 добу експерименту: а) формування досить тонкої та зрілої сполучнотканинної капсули навколо імплантованого зразка ПУ+ІЦК. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$; б) широкий вал клітин запального ряду навколо імплантованого зразка ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. %. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

Через 14 діб після операції навколо полімерних зразків ПУ+ІЦК спостерігалось збільшення товщини сполучнотканинної капсули, в порівнянні з попереднім терміном дослідження за рахунок початку активних проліферативних процесів та утворенням міжклітинної речовини у вогнищі запалення. Капсула мала різний ступінь зрілості по всій своїй протяжності. Так, на одних ділянках, спостерігалось сформована та зріла капсула, що була представлена фібробластами, що розташовувалися в товщі пучків колагенових волокон. На інших ділянках, капсула мала невисокий ступінь зрілості і була представлена круглоклітинними елементами поліморфноядерними

лейкоцитами, а також інтенсивною моноцитарно-макрофагальною реакцією, що свідчило про активний процес фагоцитозу. На даному терміні дослідження характерною була локальна геморагічна ексудація оточуючих капсулу тканин та велика кількість кровоносних судин (рис. 2, а), яка істотно зростала, в порівнянні з попереднім терміном дослідження. Виявлялися судини, що характеризувалися наявністю крайового стояння лейкоцитів, деякі кровоносні судини були з елементами стазу та тромбозу. Поряд з судинами розміщувалися тканинні базофіли (тучні клітини).

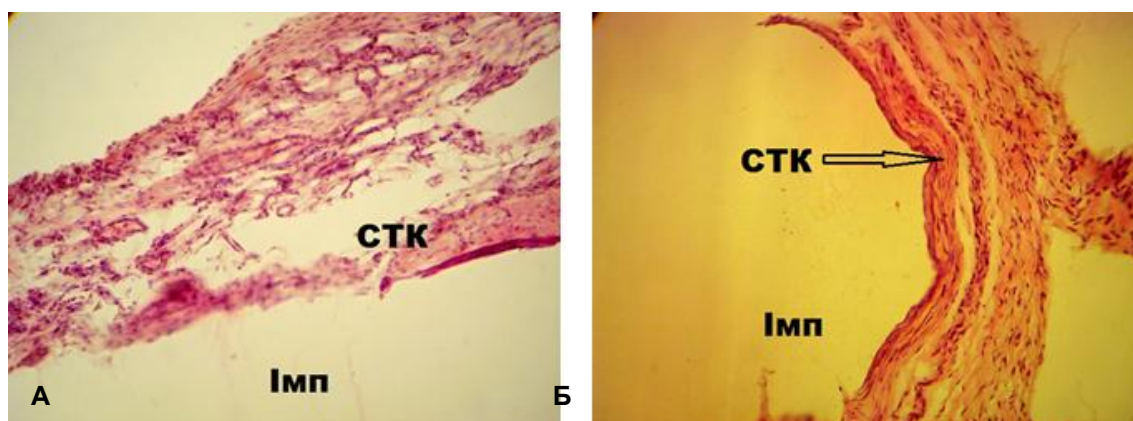


Рис. 2. Сполучнотканинні капсули (СТК) навколо імплантованих полімерних зразків (Імп) на 14 добу експерименту: а) капсула з великою кількістю кровоносних судин навколо імплантованого зразка ПУ+ІЦК. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$; б) капсула навколо імплантованого зразка ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. %. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

Через 14 діб після операції навколо полімерних зразків ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. % спостерігалась нормалізація клітинних реакцій з

одночасним формуванням зрілої сполучнотканинної капсули без ознак яскраво виражених запальних процесів, в порівнянні з попереднім

терміном дослідження. Для даного терміну дослідження було характерним дозрівання та упорядкування структури сполучнотканинної капсули, яка складалася з щільно упакованих колагенових волокон та рядів веретеноподібних фібробластів між ними (рис. 2, б), що свідчило про активні проліферативні процеси. На окремих ділянках спостерігалася недостатньо зріла капсула, яка

Через 30 діб після операції навколо зразка ПУ+ІЦК спостерігалася тонка та достатньо зріла сполучнотканинна капсула, що складалася, в основному з пучків колагенових волокон та фібробластів веретеноподібної форми між ними, що активно синтезували колаген та утворювали міжклітинну речовину. На окремих ділянках капсули були наявні незначні скупчення круглоклітинних елементів поліморфноядерних

складалася з молодих форм фібробластичних елементів, залишкової інфільтрації круглоклітинними елементами (поліморфноядерними лейкоцитами), а також невеликої кількості моноцитарно-макрофагальних клітин з фагоцитарною активністю. Кровоносні судини були представлені в незначній кількості без порушень мікроциркуляторних процесів в них.

лейкоцитів та макрофагів (рис. 3, а). Подекуди спостерігалися гігантські клітини чужорідних тіл. На даному терміні дослідження відбувалася нормалізація мікроциркуляторних процесів в кровоносних судинах, в порівнянні з попереднім терміном дослідження. При цьому кількість кровоносних судин істотно зменшувалася за рахунок їх редукції.

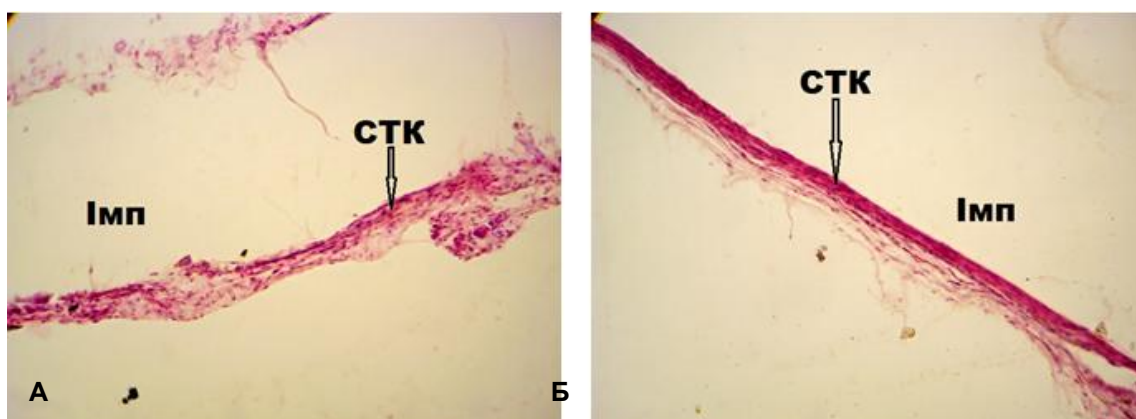


Рис. 3. Сполучнотканинні капсули (СТК) навколо імплантованих полімерних зразків (Імп) на 30 добу експерименту: а) капсула навколо імплантованого зразка ПУ+ІЦК. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$; б) тонка та зріла сполучнотканинна капсула навколо імплантованого зразка ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. %. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

Через 30 діб після операції навколо зразка ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. % спостерігалось зменшення товщини сполучнотканинної капсули, яка характеризувалася високим ступенем зрілості та складалася з пучків щільно розташованих колагенових волокон та веретеноподібних фібробластів між ними, орієнтованих вздовж імпантованого матеріалу (рис. 3, б). На даному терміні дослідження спостерігалася незначна круглоклітинна інфільтрація, представлена, в основному макрофагальною реакцією та слабкою лейкоцитарною інфільтрацією, як і на попередньому терміні дослідження. Кровоносні судини були представлені в незначній кількості, без порушень мікроциркуляторних процесів в них.

Через 90 діб після операції навколо зразка ПУ+ІЦК спостерігалася сполучнотканинна капсула, що мала високий ступінь зрілості по всій своїй довжині (рис. 4, а). Основними клітинними елементами капсули були веретеноподібні фібробласти, що знаходилися між пучками хвилястих колагенових волокон, орієнтованих вздовж імпантованого зразка. На окремих ділянках ка-

псули спостерігалася незначна макрофагальна та лейкоцитарна реакції. Кількість кровоносних судин була незначною, а мікроциркуляторні процеси в них були без порушень.

Через 90 діб після операції навколо зразка ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. % спостерігалася тонка і щільна сполучнотканинна капсула, основними клітинними елементами якої були веретеноподібні фібробласти, що лежали між пучків щільно розташованих хвилястих колагенових волокон (рис. 4, б). Поряд з капсулою, на окремих ділянках, спостерігалася посилена макрофагальна реакція, що, ймовірно, було пов'язано з процесами біодеструкції полімерного зразка і активною участю макрофагів в фагоцитозі фрагментів полімеру. На окремих ділянках спостерігалася незначна лейкоцитарна та лімфоцитарна інфільтрації, була наявна незначна кількість гігантських клітин чужорідних тіл. Кількість кровоносних судин була невеликою, деякі з них мали розширений просвіт. Порушень мікроциркуляторних процесів в кровоносних судинах не було.

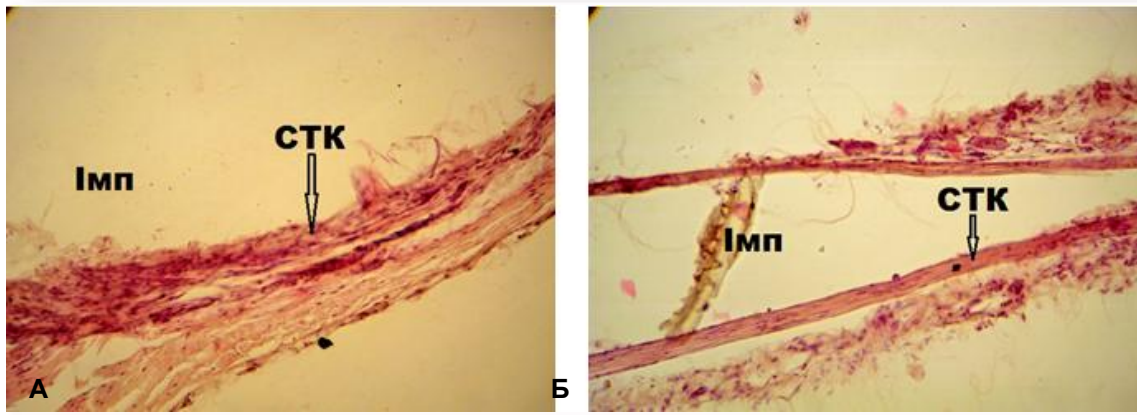


Рис. 4. Сполучнотканинні капсули (СТК) навколо імпантованих полімерних зразків (Імп) на 90 добу експерименту: а) капсула навколо імпантованого зразка ПУ+ІЦК. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$; б) капсула навколо імпантованого зразка ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. %. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

Таким чином, в результаті проведеного імпантаційного тесту полімерні зразки ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. % мали найвищий ступінь біосумісності, що підтверджувалося формуванням досить зрілої сполучнотканинної капсули вже через 14 діб після операції, яка складалася з щільно упакованих колагенових волокон та синтетично активних фібробластів. Навколо імпантованих зразків ПУ+ІЦК нормалізація клітинних реакцій відбувалася лише через 30 діб після операції.

Випробування гострої системної токсично-

сті.

Оцінка гострої системної токсичності проводилася у щурів лінії Wistar при внутрішньоочеревинному введенні екстрактів з дослідних матеріалів в розрахунку 20 мл/кг маси тіла в динаміці через 24, 48 і 72 години. Слід зазначити, що загальний стан тварин (поведінка, рухливість, поїдання корму, стан шкіри та шерстного покриву, слизових оболонок очей) був задовільний та не відрізнявся від контролю. Результати випробування наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Маса тіла щурів протягом випробування на гостру системну токсичність

Найменування	Маса тіла експериментальних тварин перед дозуванням, г	Маса тіла експериментальних тварин через 24 години після дозування, г	Коефіцієнт зміни маси тіла через 24 години після дозування, %	Маса тіла експериментальних тварин через 48 години після дозування, г	Коефіцієнт зміни маси тіла через 48 години після дозування, %	Маса тіла експериментальних тварин через 72 години після дозування, г	Коефіцієнт зміни маси тіла через 72 години після дозування, %
Контроль	210,8	221,3	4,7	223,5	5,7	225,9	6,7
	206,4	214,5	3,8	220,2	6,3	219,8	6,1
	217,8	227,2	4,1	229,6	5,1	230,5	5,5
	220,6	233,1	5,4	231,8	4,8	234,7	6,0
	214,4	226,2	5,2	228,4	6,1	230,8	7,1
Зразок ПУ+ІЦК+цефазолін 5 мас. %	198,8	215,4	7,7	216,5	8,2	218,1	8,8
	222,5	240,1	7,3	238,7	6,8	245,0	9,2
	215,9	236,3	8,6	238,2	9,4	239,1	9,7
	220,5	241,7	8,7	240,9	8,5	243,3	9,4
	217,6	235,2	7,5	238,8	8,9	240,2	9,4

Як видно з Табл. 1 зміна маси тіла експериментальних тварин після дозування не перевищувала 10%. За результатами патологоанатомічного дослідження, що проводилися в кінці експерименту було встановлено, що внутрішньоочеревинне введення екстракту з випробного ма-

теріалу не викликало макроскопічно видимих змін форми, розмірів, кольору, об'єму та інших показників структури внутрішніх органів, як і в контролі. Місце введення екстракту, стан підшкірної клітковини, очеревини та м'язів черевної стінки були без змін та не відрізнялися від конт-

ролю.

Таким чином, в період спостереження гострої системної токсичності жодна тварина після дозування екстрактом з випробного матеріалу (ПУ+ПЦК+цефазолін 5 мас. %) не демонструвала значно більшої біологічної реактивності, ніж тварини після дозування контрольним середовищем, не відбувалася втрата маси тіла більш ніж 10% у трьох або більше тваринах, що свідчить про те, що випробний зразок ПУ+ПЦК+цефазолін 5 мас. % відповідає вимогам випробування на гостру системну токсичність згідно зі стандартом серії ISO 10993 [13].

Порівнюючи результати гістологічних досліджень з результатами отриманими раніше з використанням методу тканинної культури сполучної тканини [6] можна зробити висновок про те, що динаміка росту і морфологічні характеристики клітинних елементів сполучної тканини в культурі на 5-7 добу дослідження при внесенні в середовище культивування екстракту з ізоціануратних поліуретанів з цефізоліном має відмінності від росту в контролі і при внесенні екстракту з ізоціануратного поліуретану без цефазоліну. Ці відмінності виражалися в більшій варіабельності форм і розміру клітин тканинної культури сполучної тканини. Їх форма варіювала від веретеноподібної до полігональної та була схожою на форму макрофагальних елементів. Клітини відрізнялися більшими розмірами, спостерігалася формування тяжів клітин полігональної форми (Рис. 5).

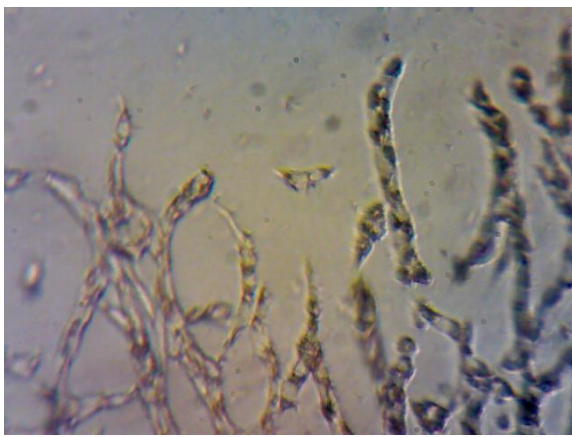


Рис. 5. Міграція фібробластичних елементів на 5 добу культивування при дослідженні екстракту зі зразка ПУ+ПЦК+цефазолін 5 мас. %. $\times 160$

В гістологічних препаратах на даному терміні дослідження навколо полімерних імплантів з цефазоліном характерною була більш товста сполучнотканинна капсула з широкою зоною клітин запального ряду, ніж навколо контрольних зразків (ПУ), в основному лейкоцитів та макрофагів, а також молодих фібробластичних елементів. Така реакція на внесення екстракту з випробного матеріалу в культурі тканин і клі-

тинні реакції при імплантації полімерів з цефазоліном, може бути пояснена тим, що до 5-7 доби відбувалося максимальне вивільнення цефазоліну, що підтверджується результатами спектрофотометричних даних в раніше проведених дослідженнях [6]. В подальшому до 10-14 доби дослідження в культурі тканин відбувалося поступова дегенерація клітин. Подібна реакція спостерігалася і в контролі, і при внесенні екстракту ПУ+ПЦК, що відповідало динаміці росту та розвитку клітинних елементів даного виду тканинної культури.

При гістологічних дослідженнях в оточуючих імплантованих зразках тканинах через 14 днів після операції, виявлялася більш зріла сполучнотканинна капсула, ніж в контролі, у яких стабілізація запальних процесів відбувалася лише до 30 доби дослідження. Через 90 днів після імплантації навколо всіх імплантованих зразків спостерігалася формування зрілої та тонкої сполучнотканинної капсули без ознак запалення.

Аналізуючи дані проведених досліджень можна зробити висновок про повну кореляцію результатів, що характеризують ступінь біосумісності ізоціануратного поліуретанового матеріалу з цефазоліном на рівні клітин сполучнотканинного ряду *in vivo* та *in vitro*. Методом гострої системної токсичності не виявлено ознак токсичності випробного матеріалу, що дало змогу підтвердити адекватність вибраних методів дослідження біосумісності випробного матеріалу.

Висновки

1. Встановлено, що імплантація дослідних зразків на основі поліуретану з ізоціануратними фрагментами (ПУ+ПЦК, ПУ+ПЦК+цефазолін 5 мас. %) в організм експериментальних тварин приводило до розвитку клітинних реакцій типових для асептичного запалення, без ознак гострих запальних та інших реактивних процесів. Проведені гістологічні дослідження показали, що досліджені зразки є нетоксичними, біосумісними та можуть знайти застосування в медичній практиці.

2. Показано, що навколо полімерних зразків на основі ПУ+ПЦК+цефазолін 5 мас. % через 7 днів після операції спостерігалася формування широкого лейкоцитарного валу, що відмежовував імплантовані зразки від оточуючих тканин, з ареактивною інкапсуляцією цих зразків вже через 14 днів після операції. За результатами гістологічних досліджень зразки на основі ПУ+ПЦК+цефазолін 5 мас. % мали найвищий ступінь біосумісності, а інтенсивні клітинні реакції на ранніх термінах дослідження, можливо, були пов'язані з біологічною активністю цефазоліну.

3. Показано, що після дозування екстрактом з випробного матеріалу ПУ+ПЦК+цефазолін 5 мас. % жодна тварина не демонструвала значно більшої біологічної реактивності, ніж тварини

після дозування контрольним середовищем та не відбувалася втрата маси тіла більш ніж 10%, що свідчить про відсутність гострої системної токсичності випробного зразка.

Перспективи подальших розробок

Проведення подальших медико-біологічних досліджень, направлених на визначення можли-

вості застосування розроблених полімерних композиційних матеріалів з цефазоліном в медичній практиці.

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. Galatenko NA, Rozhnova RA. [Biologicheskii aktivnyie polimernyye materialy dlya medicyny]. Kyiv: Naukova dumka; 2013. 210 s. Russian.
2. Galatenko NA, Rozhnova RA, Kulesh DV, Andryushina OS, Demchenko IB. [Novij polimernij material prolongovanoi dii dlya likuvannya ran ta opikiv]. Dopovidi NAN Ukraini. 2013; 6: 145-151. Ukrainian.
3. Kulesh DV, Stashenko KV, Narazhajko LF, Gricenko VP, Zakashun TE. [Doslidzhennya biodegradacii ta biosumisnosti polimernih plivkovih materialiv z lizocimom]. Visnik problem biologii i medicini. 2019; 3 (152): 131-137. Ukrainian.
4. Galatenko NA, Rozhnova RA, Kulesh DV, Visloguzova TV, Malec'kij AP, Bigun NM. [Osoblivosti reakcii m'yakih tkanin i organiv cherevnoi porozhnini tvarin (kroliv ta shchuriv) na implantaciyu sintetichnogo polimernogo materialu na osnovi sitchastogo poliuretanu z immobilizovanim al'bucidom]. Oftal'mologichnij zhurnal. 2020; 6 (497): 30-37.
5. Galatenko NA, Kuliesh DV, Rozhnova RA, Gricenko VP, Narazhajko LF. [Ocinka biosumisnosti izocianuratvmisnih poliuretaniv z ifosfamidom metodami in vivo ta in vitro]. Morfologiya. 2021; 15(1): 39-47. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.1.39-47>.
6. Gladir II, Rozhnova RA, Nechaeva LYU, Primushko SO. [Rozrobka ta doslidzhennya polimernogo kompozicijnogo materialu z cefazolinom na osnovi poliuretanu z izocianuratnimi fragmentami]. Polimernij zhurnal. 2021; 3 (43): 214-225. <https://doi.org/10.15407/polymerj.43.03.214>.
7. Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, Morris AM, Lee S, Scherag A, Hage S, Pletz MW. [Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with Staphylococcus aureus bacteraemia]. Clinical Microbiology and Infection. 2019; 7 (25): 818-827.
8. Galatenko NA, Kuliesh DV, Gritsenko VP, Narazhajko LF. [Influence of the prolonged form of lysocyme in the composition of polyurethane implant on cells and tissues in vitro and in vivo]. Morphologia. 2021; 15(2):16-24. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.16-24>.
9. Volova TG, SHishackaya EI. [Razrushaemye biopolimery: poluchenie, svojstva, primeneniye]. Krasnoyarsk: Krasnoyarskij pisatel'; 2011. 392 s. Russian.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg; 1986. 53 p.
11. Sarkisov DS, Petrova YuL. [Mikroskopicheskaya tekhnika]. Moskva: Mediczina; 1996. 542 s. Russian.
12. Bagrij MM, Dibrova VA, Popadinecz OG, Grishhuk MI, authors; Bagriya MM, Dibrovi VA, editor. [Metodiki morfologichnikh doslidzhen: monografiya]. Vinniczya: Nova Kniga; 2016. 328 p. Ukrainian.
13. DSTU EN ISO 10993-11:2015 Biologichne ocinyuvannya medichnih virobiv. Chastina 11. Viprobovuvannya na sistemnu toksichnist' (EN ISO 10993-11:2009, IDT; ISO 10993-11:2006, IDT). Ukrainian.

Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Гладир І.І., Гриценко В.П. Вплив ізоціануратного поліуретану, що містить цефазолін, на ступінь біосумісності в експерименті.

РЕФЕРАТ. Актуальність. В зв'язку з поширенням інфікування уражень при ранах та опіках розробка та впровадження нових плівкових покриттів з вираженим антисептичним ефектом є актуальною задачею. **Мета.** Оцінка впливу ізоціануратного поліуретану з цефазоліном на клітинні реакції в сполучній тканині при імплантації в організм експериментальних тварин *in vivo*, а також випробування можливої гострої токсичної дії такого матеріалу з послідуочим визначенням його біосумісності. **Методи.** З метою вивчення клітинних реакцій та оцінки біосумісності ізоціануратного поліуретану, що містить цефазолін була проведена імплантація полімерних зразків в організм експериментальних тварин. Також проводилося вивчення можливої здатності екстрактів з поліуретанових зразків з цефазоліном, викликати гостру системну токсичність за допомогою стандарту ДСТУ EN ISO 10993-11:2015 Біологічне оцінювання ме-

дичних виробів. Частина 11. Випробовування на системну токсичність (EN ISO 10993-11:2009, IDT; ISO 10993-11:2006, IDT). **Результати.** Проведено оцінку впливу ізоціануратвмісного поліуретану з цефазоліном на клітинні реакції оточуючих тканин при імплантації в організм експериментальних тварин та при проведенні випробування гострої системної токсичності, що дозволило визначити ступінь його біосумісності. **Висновки.** За результатами гістологічних досліджень зразки на основі ізоціануратного поліуретану що містили 5 мас. % цефазоліну мали найвищий ступінь біосумісності. Показано, що після дозування екстрактом з випробного матеріалу на основі ізоціануратного поліуретану що містили 5 мас. % цефазоліну жодна тварина не демонструвала значно більшої біологічної реактивності, ніж тварини після дозування контрольним середовищем та не відбувалася втрата маси тіла більш ніж 10%, що свідчить про відсутність гострої системної токсичності випробного зразка. Встановлено, що досліджені зразки є нетоксичними, біосумісними та можуть знайти застосування в медичній практиці.

Ключові слова: ізоціануратний поліуретан, цефазолін, біосумісність, експеримент.

Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Гладырь И.И., Гриценко В.П. Влияние изоциануратного полиуретана, содержащего цефазолин, на степень биосовместности в эксперименте.

РЕФЕРАТ. Актуальность. В связи с распространением инфицирования пораженных при ранах и ожогах, разработка и внедрение новых пленочных покрытий с выраженным антисептическим эффектом является актуальной задачей. **Цель.** Оценка влияния изоциануратного полиуретана с цефазолином на клеточные реакции в соединительной ткани при имплантации в организм экспериментальных животных *in vivo*, а также испытание возможного острого токсического действия такого материала с последующим определением его биосовместности. **Методы.** С целью изучения клеточных реакций и оценки биосовместности изоциануратного полиуретана, содержащего цефазолин, была проведена имплантация полимерных образцов в организм экспериментальных животных. Также проводилось изучение возможной способности экстрактов полиуретановых образцов с цефазолином, вызывать острую системную токсичность с помощью стандарта ДСТУ EN ISO 10993-11:2015 Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 11. Испытание на системную токсичность (EN ISO 10993-11:2009, IDT; ISO 10993-11:2006, IDT). **Результаты.** Проведена оценка влияния изоциануратсодержащего полиуретана с цефазолином на клеточные реакции окружающих тканей при имплантации в организм экспериментальных животных и при проведении испытания острой системной токсичности, что позволило определить степень его биосовместности. **Выводы.** По результатам гистологических исследований образцы на основе изоциануратного полиуретана, содержащие 5 мас. % цефазолина, имели наивысшую степень биосовместности. Показано, что после дозирования экстрактом из исследуемого материала на основе изоциануратного полиуретана, содержащего 5 мас. % цефазолина, ни одно животное не демонстрировало значительно большей биологической реактивности, чем животные после дозирования контрольной средой и не происходила потеря массы тела более 10%, что свидетельствует об отсутствии острой системной токсичности испытательного образца. Установлено, что исследованные образцы являются нетоксичными, биосовместимыми и могут найти применение в медицинской практике.

Ключові слова: ізоціануратний поліуретан, цефазолін, біосовместимость, експеримент.