

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ

На правах рукопису

ГАЛАТЕНКО Наталія Андріївна

**ВПЛИВ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОЛПУРЕТАНОВИХ
ІМПЛАНТАТІВ НА ПРОЦЕСИ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ І
ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ТКАНИН**

03.00.17 - біоорганічна хімія, хімія природних та фізіологічно
активних речовин

03.00.04 - біохімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук

Київ - 1997



Дисертацією є рукопис

Робота виконана у відділі біосумісних полімерів Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України

Науковий консультант - доктор біологічних наук, професор

Г.О.Пхакадзе

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
А.П.Греков

доктор біологічних наук, професор
Ю.Л.Радавський

доктор біологічних наук
В.А.Тугай

Провідна організація - Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України

Захист відбудеться "23" травня 1997 р. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 01.80.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (253660, Київ, вул. Мурманська, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (253660, Київ, вул. Мурманська, 1).

Автореферат розісланий "20" квітня 1997 р.

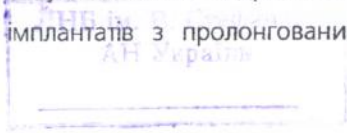
AB 37.555

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Необхідність створення пролонгованих форм лікарських препаратів, на основі полімерів, що зазнають біодеструкції, які діють місцево або депонують лікарську речовину в організмі, не викликає сумнівів.

Останнім часом велику увагу фахівців привертають біологічно активні ендопротези, що здатні до біодеструкції, для пластики органів і тканин організму. Не зважаючи на значні успіхи в даній галузі, ще залишається чимало не вирішених проблем. До них відноситься і питання щодо забезпечення репаративної регенерації тканин при порушеннях ініціальних механізмів запально-репаративної реакції, а також можливість прискорювати процес регенерації тканин шляхом надання полімерному імплантату біологічної активності.

Особливе місце займає проблема регенерації тканин при пластиці дефектів після видалення пухлин, коли зрив ауторегуляторних механізмів міжклітинної взаємодії веде до зупинення проліферації фібробластів, формуванню патологічної грануляційної тканини і до хронічних запальних процесів. В терапії пухлинних захворювань все ширше застосовується принцип індукції диференціації пухлинних клітин за допомогою різноманітних хімічних сполук (И.Н.Швембергер, 1987), які, виступаючи як біорегулятори, можуть підсилювати або послаблювати еволюційно обумовлені функції клітин. Особливу увагу дослідників привертають хімічні засоби, які здатні стимулювати клітинний ланцюг імунної системи, і, таким чином, активно впливати на ріст пухлин (М.М. Вядро, 1985). Механізм впливу полімерних імплантатів з пролонгованим



імуномодулюючим ефектом на клітини і тканини організму, в місці видалення патологічного процесу, поки що не вивчений.

З'ясування цих питань важливе як в теоретичному, так і в практичному аспектах. Вирішення цієї проблеми надає можливість цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук, які здатні активувати клітинний ланцюг імунної системи та створювати полімерні імпланти, які зможуть стимулювати процеси диференціації клітин і регенерацію тканини організму.

Ступінь дослідженості тематики. Пріоритет дослідження щодо створення фізіологічно активних полімерів, що зазнають біодеструкції, належить відділу біосумісних полімерів ІХВС НАН України і започаткований д.х.н., професором Т.Е.Ліпатовою і д.б.н., професором Г.О.Пхакадзе. Дана робота є логічним продовженням досліджень, пов'язаних зі створенням та застосуванням у медичній практиці фізіологічно активних полімерів, що зазнають біодеструкції, для лікування певних патологій тканин та органів людини.

Мета роботи та завдання дослідження. Мета роботи на основі вивчення механізмів взаємодії пролонгованих форм біологічно активних сполук з клітинними елементами експериментально обґрунтувати можливість стимуляції процесів регенерації і диференціації тканин в організмі.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання :

- дослідження можливості надання поліуретановій композиції прорегенераторного ефекту шляхом фіксації антиоксиданту іонулу;

- вивчення біохімічних і морфологічних механізмів біодеструкції поліуретанових носіїв з пролонгованим імуномодулюючим ефектом;

- вивчення можливості регуляції біодеструкції шляхом підвищення ступеню диференціації макрофагальних елементів поліуретановими імплантатами з різним вмістом імуномодулятора;

- вивчення взаємодії пролонгованої форми левамізолу на трансформовані клітини саркоми 45 in vitro і in vivo;

- на основі експериментально отриманих результатів обґрунтувати механізм дії полімерних імплантатів з імуномодулятором на процеси регенерації і диференціації тканин у нормі та при пухлинній патології.

Наукова новизна. Результати роботи відкривають новий напрямок наукових досліджень, який пов'язаний з вивченням механізмів взаємодії пролонгованих форм лікарських препаратів з клітинами і тканинами організму в місці їх застосування. Вперше:

- встановлено прорегенеративний ефект пролонгованої форми іонолу на епітелій в місці дефекту виразки шлунково-кишкового тракту;

- показана можливість одночасної стимуляції біодеструкції пінополіуретанової композиції та заміщення її тканиним регенератом шляхом активації макрофагальних елементів левамізолом;

- встановлений механізм реверсії пухлинної тканини саркоми 45 під впливом пролонгованої форми імуномодулятора, котрий відбувається через активацію клітинних макрофагально-фібробластичних взаємодій в організмі;

- одержана картина змін протеолітичної і антитриптичної

активностей в плазмі крові на різних стадіях пухлинної проліферації та в процесі одужання при використанні пролонгованої форми імуномодулятора;

- обґрунтована роль циклічних нуклеотидів у процесі опору розвитку рецидивів при дії на тканину саркоми 45 пролонгованих форм імуномодуляторів;

- на основі експериментальних досліджень та розроблених теоретичних положень встановлені принципи створення полімерних форм лікарських препаратів, які здатні стимулювати диференціацію і регенерацію клітин та тканин в місці їх застосування.

Рівень реалізації, впровадження. Результати спільних досліджень з Тернопільським медичним інститутом увійшли до комплексної роботи щодо створення та застосування препарату "Адгенол" в терапії дефектів виразки шлунково-кишкового тракту. За рішенням Комітету з нової медичної техніки МОЗ СРСР (протокол №9 від 16.11.87) пінополіуретанова композиція "Адгенол" рекомендована до промислового випуску. Препарат виробляється на дослідній ділянці Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України і з успіхом використовується в клініках України та СНД.

Пінополіуретанова композиція з імуномодулятором левамізолом "Левкін" пройшла клінічні випробування в Київському НДІ онкології та радіології, а також в Інституті ортопедії і травматології МОЗ України як препарат для лікування кісткових дефектів при пухлинних ураженнях. В 1996 році препарат "Левкін" зареєстрований в МОЗ України і дозволений до серійного випуску.

За матеріалами дисертаційної роботи отримано 4

авторських свідоцтва і 3 патенти.

Апробація роботи. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися на Міжнародному симпозіумі "Полимеры в медицине" (Вроцлав, 1989), Респ. конф. з хімії ВМС (Київ, 1988), II Всес. з'їзді імунологів (Москва, 1989), VIII Всес. наук. симп. "Синтетические полимеры мед. назначения" (Київ, 1989), VIII з'їзді онкологів УРСР (Донецьк, 1990), 3rd Seminar and Meeting on: Ceramics, Cells and Tissue "Bioceramic coatings for Guided bone Growth" (Італі, 1996), VIII Український конф. з ВМС (Київ, 1996).

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи викладені в 41 публікаціях. Серед них 2 монографії (у співавторстві), 21 стаття, 4 авторських свідоцтва, 3 патенти та 11 тез доповідей.

Структура та об'єм дисертації. Дисертаційна робота викладена 283 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 3-х глав огляду літератури, опису матеріалів та методів, 4-х глав особистих результатів, обговорення одержаних даних, висновків, списку літератури, що містить 340 посилань на роботи вітчизняних та зарубіжних авторів. Матеріали дисертаційної роботи ілюстровані 36 рисунками та 18 таблицями.

Особистим внеском дисертанта є визначення напрямку та постановка дослідження, вибір об'єктів та методів, висунення гіпотез, які пояснюють механізми вивчених процесів та структури отриманих сполук; особиста участь в проведенні лабораторних експериментів, клінічних та виробничих випробувань, узагальнення, аналіз та інтерпретація отриманих результатів.

Методологія, методи дослідження. Об'єктами дослідження були поліуретанові композиції з біологічно активними

сполуками - іонолом та левамізолом. Ідентифікацію речовин, що вимиваються, здійснювали спектрофотометричними методами (Ельнатанова А.Г., 1983, Коренман И.М., 1977). Біологічну активність полімерної композиції з іонолом визначали на щурах самцях (35 шт.) з хронічною ацетатною виразкою шлунка (ХАВШ) по Окабе. В тканинах шлунку визначали показники вільно-радикального окислення ліпідів (ВРОЛ), а також показники антиоксидантної системи (АОС) (Ерин А.Н.;1983). Для контролю епітелізації дефекту виразки шлунку, після нанесення на нього пінополіуретанової композиції з іонолом здійснювали гістотоксичні дослідження. Деструкцію поліуретанової основи і композиції з левамізолом вивчали за допомогою ІЧ-спектроскопії в модельних середовищах (екстракти печінки, нирок, 0,01 %-ні розчини трипсину, хімотрипсину, протеїнази, фізіологічний розчин та розчин Рінгера-Локка), ефективну густину зшивки здійснювали методом Флорі-Реннера. При імплантації біологічно активних сполук в організм експериментальних тварин активності кислих та лужних фосфатаз в сполучнотканинних капсулах визначали за допомогою методу Бессея-Лоурі-Брека. Здійснювали гістологічні і гістохімічні дослідження сполучнотканинних капсул та кісткової тканини черепа кролів при пластиці поліуретановою композицією з левамізолом. Реакцію трансформованих клітин саркоми 45 на композицію з левамізолом вивчали *in vitro* та *in vivo* за допомогою гістохімічних (забарвлення по Гоморі) і методами культури тканин (Галатенко Н.А., 1979) та дифузійних камер (Algire J., 1957). В плазмі крові експериментальних тварин з перевитою саркомою 45 визначали протеїнази та інгібітори протеїназ (Веремеєнко К.М., 1988) після нанесення пінополіуретанової

композиції на пухлинну тканину. З метою контролю за місцевою інвазією пухлинної тканини використовували метод гісторадіографічних досліджень при внутрішньо-шлунковому введенні тваринам ^3H тимідину при дозі 37 Мбк/кг. В плазмі крові тварин з саркомою 45 визначали рівні циклічних нуклеотидів cAMP і cCMP (Patterson W.D., 1974) з використанням наборів Cyclic AMP Assay Kit і Cyclic CMP RIA Kit Amercham, Англія.

Одержані експериментальні дані були опрацьовані статистично (Монцевичутс-Ерингенс Е.В., 1964; Ойвін І.А., 1960; Кокунин В.А., 1975; Лакин Г.Ф., 1973).

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Репаративна регенерація дефектів виразки шлунково-кишкового тракту при пластиці полімерною композицією з пролонгованою антиоксидантною дією

1.1. Фіксація антиоксиданту іонолу на пінополіуретановій матриці

Надзвичайно важливою для гастроентерології є проблема створення зв'язаних з полімерною матрицею антиоксидантів. Антиоксидант іонол утворює комплекс з вільними жирними кислотами і, таким чином, захищає мембрани клітин шлунково-кишкового тракту від ушкодження вільними жирними кислотами. Але антиоксидантна терапія хвороби виразки ускладнюється неможливістю утримання антиоксиданту на дефекті виразки шлунково-кишкового тракту. Одним із засобів потенціювання дії іонолу є його фіксація на полімерному носіїві.

Нами здійснена іммобілізація препарату іонолу на поліуретановій матриці зі збереженням його активності (одержано препарат "Адгенол").

Як показали результати дослідження, при взаємодії олігоефіруретандізоціанату, 2,6- ди - трет - бутил - 4 - метил фенолу (іонол) і 2,4,6-трис(диметиламінометил)фенолу отримана полімерна композиція, в якій співвідношення інградієнтів було визначено шляхом порівняння фізико-хімічних і біологічних характеристик та властивостей (табл.1).

Таблиця 1

Залежності між складом полімерних композицій та їх біологічними властивостями

№ п/п	Склад композиції, % (мас. доля)			Ступінь вими-вання іонолу через 168 год. в% (мас. доля)	Показники морфометрії шлунку ²		
	Фор- полі- мер	УП 606 /2	Іонол		Площа вираз- ки, мкм ²	Ширина не епіте- лізова- ної об- ласті дефекту, мкм	Процент епітелізації виразки через 10 діб після нанесення складу на виразку
1.	62,50	6,25	31,25	73,8	2,59±0,19	3,03±0,18	72,92±14,12
2.	58,82	5,88	35,30	72,2	2,91±0,26	3,38±0,27	70,13±3,81
3.	66,67	6,67	26,66	58,9	3,20±0,25	3,87±0,22	69,43±4,01
4.	71,43	7,14	21,43	51,3	4,12±0,31	4,21±0,30	65,47±3,97
5.	60,61	6,06	33,33	75,4	2,43±0,18	3,10±0,17	70,82±3,92
6.	72,46	7,25	20,29	50,8	3,54±0,27	3,92±0,28	58,22±4,10
7.	57,80	5,78	36,42	78,1	2,87±0,21	3,40±0,20	64,81±3,87
полі- мерна основа	90,91	9,09	-	-	3,61±0,25	4,60±0,32	55,70±3,31

Примітка: 1. - дані по 5-ти вимірах з середньою помилкою не більше 8%;

2. - використані шури з ацетатною виразкою.

Дослідження по визначенню виходу хімічно не зв'язаного іонолу методом фракційної екстракції гексаном показали, що кількість вільного антиоксиданту в поліуретановій матриці складає 73,8 % від введеного.

Склеювання живих тканин в умовах вологого середовища за допомогою композиції з іонолом показало, що падіння міцностних характеристик розробленої композиції, в порівнянні з контролем, не відбувається, що є досить важливим фактором при нанесенні препарату на дефект виразки. Так, при склеюванні тканин кроля на 7-му добу

(табл. 2) міцність з'єднання для "Адгенолу" складала $5,85 \pm 0,52$ кг/см², тоді як для полімерного носія всього 4,10, що, вірогідно, обумовлено утворенням тканинного регенерату між поверхнями, які були з'єднані.

Таблиця 2

Порівняльні дані міцності з'єднання живих тканин кроля
клеювою поліуретановою композицією "Адгенол" n=5

Сполука	Міцність на розрив, кг/см ²				
	0,5 год	2 год	1 доба	3 доби	7 днів
Полімерна основа	$0,63 \pm 0,06$	$1,39 \pm 0,11$	$2,85 \pm 0,28$	$3,74 \pm 0,84$	$4,10 \pm 0,80$
Адгенол	$0,70 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,12$	$2,95 \pm 0,14$	$3,94 \pm 0,40$	$5,85 \pm 0,52$

Результати дослідження композиції "Адгенол" при лікуванні тварин з хронічною ацетатною виразкою шлунку (ХАВШ) по Окабе, яка за своєю патоморфологією, характером протікання та реакцією на фармакологічні препарати звичайно схожа з хронічною виразкою шлунку людини показали, що композиція "Адгенол", при нанесенні її на виразку, забезпечує значний процент епітелізації на 10-ту добу лікування (72,9 %), в порівнянні з виразками, які не лікували, де процент епітелізації дорівнював нулю.

Гістологічно була встановлена більш виражена фібробластична реакція, а також щільна сітка капілярів, які формувалися в області дефекту виразки. При вивченні показників вільно-радикального окислення ліпідів (ВРОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) в тканинах шлунку щурів з виразками, які лікувалися "Адгенолом", в порівнянні з тваринами, які не лікувалися, знайдено достовірне зниження дієнових кон'югатів, підвищення концентрації відновленого глутатіону і токоферолу (табл. 3).

Останнє свідчить про те, що полімерна композиція з іонолом "Адгенол" сприяє загоєнню дефекту виразки слизової оболонки шлунку при одночасному значному обмеженні

вражаючого ефекту вільно-радикального окислення ліпідів та підвищення рівня тканинних антиоксидантів.

Дослідження показали переваги нової пінополіуретанової композиції, яка містить іонол, у порівнянні з іонолом, який не був імобілізований. А саме: досягнута місцева пролонгована локальна дія препарату та, як наслідок, більш ефективний його вплив на тканини.

2. Вивчення механізму впливу полімерної композиції з пролонгованим імуномодулюючим ефектом на біорегуляторні процеси регенерації і диференціації тканин

З метою вивчення механізму впливу полімерних композицій з імуномодулюючим ефектом на процеси регенерації та диференціації тканин була проведена імобілізація імуномодулятора левамізолу на поліуретановій основі, до складу якої входили: олігоефіруретандіізоціанат, прискорювач полімеризації 2,4,6-трис(диметиламінометил)- фенол, а також на основі лінійного блоксополіуретану: 4,4- дифенілметандіізоціанат і оліготетраметиленгліколь, який містив полі(2-гідроксиетилметакрилат).

Як відомо, для створення біосумісних імплантатів потрібне ретельне вивчення процесів деструкції як самого полімерного носія, так і композиції з лікарськими речовинами.

Таблиця 3

Показники ВРОЛ та АОС в тканинах шлунку щурів ($x \pm m$)

Група тварин	Показники ВРОЛ		Показники АОС			
	МДК (ммоль/г)	ДК (ммоль/г)	ГSSГ (нмоль/г)	ГSH (нмоль/г)	Токоферол (ммоль/г)	АК (мкмоль/г)
1.	0,04±0,003	0,267±0,014	3,66±0,46	19,52±1,62	3,05±0,11	0,15±0,03
2.	0,13±0,009	0,402±0,019	7,33±0,11	6,04±0,46	2,60±0,12	0,16±0,015
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
3.	0,11±0,011	0,326±0,019	6,06±0,36	12,32±0,81	3,11±0,16	0,14±0,01
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
P ₂	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001	<0,05	>0,05

Примітка: 1.-позначення груп та повна назва термінів див. в тексті акту;

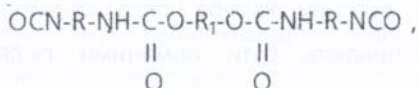
2. P_1 і P_2 - достовірність відмінності відповідно з 1-ю та 2-ю групами.

2.1. Біохімічні і біологічні аспекти біодеструкції поліуретанових композицій

Дослідження фізико-хімічних властивостей полімерного матеріалу, отриманого в реальних умовах склеювання живих тканин, пов'язане з великими труднощами через інфільтрацію його клітинними елементами, проростання сполучною тканиною та іншими факторами. Для запобігання цих труднощів, тверднення (полімеризацію) полімерного носія здійснювали при кімнатній температурі на скляній основі.

Затверділі полімерні композиції характеризуються високою еластичністю, являють собою піну з певним співвідношенням закритих і відкритих пор. Такі полімери мають добре розвинену поверхню і велику площу контакту з внутрішнім середовищем організму.

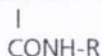
Полімерна основа являє собою макродізоціанат загальної формули:



де R - залишок ароматичного дізоціанату, а R_1 - залишок простого чи складного полієфіру.

Як каталізатор був застосований 2,4,6-трис(диметил-амінометил)фенол. Реакція поліприєднання композиції відбувається під впливом вологи живих тканин і призводить до утворення амідних зв'язків. Окрім того, затверділий полімерний носій містить також алофанати і біурети, які здатні до гідролізу:

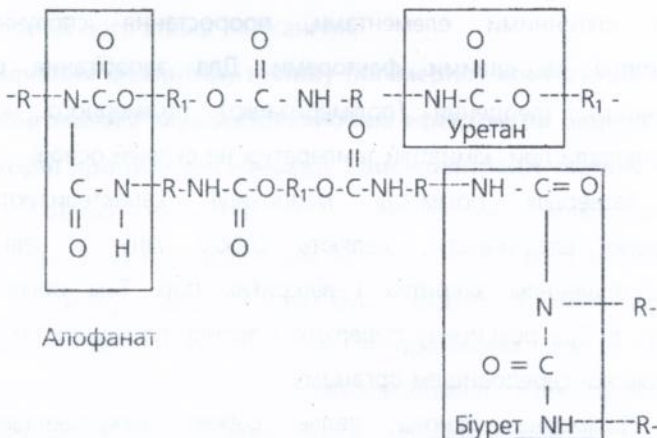
1. Алофанати



2. Біурети



Отже, загальну структуру полімера можна подати у вигляді полімерної сітки з алофанатними і біуретовими вузлами розгалужень:



Встановлено, що при дії на полімер фізіологічного розчину та розчину Рінгера-Локка виражені зміни в ІЧ-спектрах починають бути помітними після 15-ти тижнів перебування зразків у даних модельних середовищах. Такі зміни проявлялись у зменшенні інтенсивностей смуг поглинання, обумовлених коливаннями в уретановій групі. Це смуги в областях 1730 см^{-1} (Амід III, основний внесок $\nu_{C=O}$, ν_{CN}), 1110 см^{-1} (ν_{C-O} , ν_{CC}). До речі, в поглинання в області 1110 см^{-1} вносять внесок і коливання ν_{C-O-C} простого ефірного фрагменту макромолекули поліуретану. Спостерігались також зміни смуги поглинання при 1550 см^{-1} (Амід II, основний внесок δ_{NH}). Водночас було відмічено появу нової смуги поглинання в області 1670 см^{-1} , інтенсивність якої зростала зі

збільшенням часу дії розчинів на полімер.

В ІЧ-спектрах полімерних зразків, які підлягають дії екстрактів тканин, аналогічні за своєю природою та інтенсивністю зміни спостерігались тільки після 32-х тижнів впливу на них середовищ.

Зменшення відносної інтенсивності смуг поглинання в областях 1730, 1230, та 1110 cm^{-1} пов'язано з розкладом уретанової групи, ймовірно, за рахунок гідролізу по складноєфірному угрупованню.

Окрім того, в процесі біодеструкції полімерної основи відбувається розрив вторинних зв'язків (алофанатних, біуретових), які утворюються в результаті полімеризації полімерної основи і визначаються методом ІЧ-спектроскопії після їх амінолізу діетиламіном.

При дії на полімер протеолітичних ферментів (трипсину, хімотрипсину і протеїнази), а також екстракту нирок, багатого протеолітичними ферментами, в ІЧ-спектрах спостерігалось розщеплення смуги карбонільного поглинання, яке, ймовірно, пов'язане із взаємодією молекул фермента з уретановою групою полімеру, яка за своєю хімічною будовою схожа з пептидною (амідною) групою білка. Але взаємодія фермента з уретановою групою не тільки не приводить до збільшення деструкції полімеру, а й навпаки, зменшує її швидкість: відносна інтенсивність смуг поглинання при 1230 cm^{-1} і 1730 cm^{-1} при дії вищезазначених середовищ залишається практично без змін протягом 40 тижнів. Отже, протеолітичні ферменти суттєво уповільнюють руйнування складноєфірного зв'язку в уретановій групі, в той час, як руйнування простого єфірного зв'язку практично не уповільнюється.

При імплантації затверділої полімерної основи в орга-

нізм тварин зміни в ІЧ-спектрі полімеру відбуваються вже через 15 діб. Причому якісна картина цих змін така ж, як і для спектрів полімерів, які підпадали під дію модельних середовищ: зниження інтенсивності смуг поглинання 1110 см^{-1} , 1230 см^{-1} і 1730 см^{-1} , більш чітке розподілення смуги 1550 см^{-1} .

Для того, щоб кількісно охарактеризувати зміни, що відбуваються в полімері під дією на нього організму тварин та модельних середовищ, залежності для всіх смуг поглинання від часу можна подати у вигляді похилих прямих. Тангенс кута укліну прямої дає уявлення про швидкість процесу деструкції. Величини швидкостей даного процесу наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Швидкість зміни в часі відносної інтенсивності смуг поглинання в ІЧ-спектрі полімерного носія, який підпадав під дію модельних середовищ та організму тварин

Середовища, які впливали на пінополіуретанову композицію	10^2 доба^{-1}		
	1110 см^{-1}	1230 см^{-1}	1730 см^{-1}
Фізіологічний розчин	0,138	0,051	0,039
Розчин Рінгера-Локка	0,135	0,041	0,033
Екстракт печінки кроля	0,103	0,037	0,019
Екстракт нирок кроля	0,120	0,017	0,022
Екстракт м'язів кроля	0,100	0,025	0,026
0,01 % розчин трипсину	0,110	0,009	0,018
0,01 % розчин хімотрипсину	0,116	0,006	0,015
Організм тварини	0,594	0,385	0,343

Дані, отримані при вивченні хімічних змін у полімері в результаті його біодеструкції, узгоджуються з результатами дослідження зміни ефективної густини зшивки: з найбільшою швидкістю руйнується полімерна сітка в організмі тварини, а із модельних середовищ - у фізіологічному розчині і розчині Рінгера-Локка; протеолітичні ферменти уповільнюють руйнування просторової полімерної сітки.

Отже, показано, що механізм біодеструкції поліуретанового полімеру під впливом організму тварини і модельних середовищ аналогічний, і виражається, в першу чергу, в гідролізі складноефірних груп поліуретану, а в більш пізні строки-в гідролізі простого ефірного зв'язку і супроводжується зменшенням ефективної густини зшивки полімеру.

2.2. Шляхи надходження левамізолу в модельні середовища і організм експериментальних тварин

Вибір левамізолу - біологічно активної сполуки, яка вводить до складу композиції з метою стимуляції регенерації, був обумовлений його дією, спрямованою на підвищення ступеню диференціації і активації клітинного ланцюга імунної системи, в тому числі макрофагів. Такі властивості левамізолу особливо важливі при імобілізації його на полімерному носіїві з використанням останнього, як матеріалу для пластики органів і тканин. У цьому випадку левамізол може виступати як стимулятор диференціації клітинних елементів на усіх етапах асептичного запалення по мірі виходу його з полімерної матриці, що біодеструктує, і заміщення матриці тканинним регенератом. Очевидно, що при створенні біологічно активних полімерних імплантатів головним є забезпечення рівномірного надходження ліків до організму.

Для визначення динаміки виходу левамізолу із полімерних носіїв у модельні середовища, що імітують організм, була використана розроблена для таких цілей екстракційно-фотометрична методика, яка базується на утворенні забарвлених продуктів взаємодії левамізолу з органічним барвником.

Результати досліджень показали, що протягом 30 днів відбувається практично рівномірний вихід препарату в модельні середовища, і складає в середньому біля 71 % від введеної кількості (табл. 5). При імплантації в організм експериментальних тварин пінополіуретанових композицій з різним процентним вмістом левамізолу (від 9 до 1,6 %) було показано, що найбільший процент набухання після 2-х місяців перебування в організмі у імплантатах з 6 %-ним вмістом левамізолу, що свідчить про найбільш інтенсивний процес біодеструкції.

Таблиця 5

Динаміка виходу левамізолу із полімерної матриці в умовах, що моделюють внутрішнє середовище організму

Час вимивання, доба	Кількість левамізолу, який вийшов із препарату в розчин	
	г 10 ²	% загальної кількості
1	0,485±0,05	16,84±0,80
2	0,339±0,02	11,32±0,34
3	0,253±0,003	8,10±0,12
4+5	0,286±0,009	9,40±0,17
6+7	0,166±0,02	5,55±0,24
8-12	0,199±0,02	6,65±0,45
13-20	0,179±0,01	5,98±0,27
20-30	0,216±0,01	7,23±0,13

Ці дані знаходяться у відповідності з результатами гістологічних і морфометричних досліджень при імплантації пінополіуретанових композицій в організм експериментальних тварин.

Так, морфометричні дослідження місця імплантації показали, що вже через 7 днів на межі між капсулою і поліуретановою композицією з 6 %-ним вмістом левамізолу, а також у порях полімеру з грануляційною тканиною, відмічена більш виражена макрофагальна реакція як в кількісному, так і в якісному відношеннях, у порівнянні з контролем (полімер

без левамізолу) і імплантатами, які містять інші концентрації препарату.

Кількість макрофагальних елементів у грануляційній тканині, яка оточує імплантат з 6 %-ним вмістом левамізолу, складає в середньому на 7 добу $19,25 \pm 0,62$ (табл. 6), що в 9 разів перевищує їх вміст в контрольних капсулах; на 14 добу $42,00 \pm 1,08$, що також значно перевищує контрольні показники. Через 60 діб кількість макрофагів у грануляційній тканині складала $157,75 \pm 6,78$, що майже в 5 разів перевищувало контрольні показники. Макрофагальні елементи в грануляційній тканині були більш значних розмірів, порівняно з контролем, і мали поліморфну цитоплазму зі значною кількістю вакуолей.

Морфометричні дослідження показали, що найбільший процент заміщення грануляційною тканиною відбувається при внесенні в полімерну композицію 6 % левамізолу (табл. 7).

Через тиждень процент заміщення грануляційною тканиною полімерного імплантату складав 29,15 % (в контролі - 8,43 %). Через два тижні відбувається ще більш інтенсивне вrostання грануляційної тканини в пори полімеру і перетворення її в сполучну тканину. Процент заміщення полімерного імплантату грануляційною тканиною за даний період дослідження складав 49,95 %.

Таблиця 6

Кількість макрофагів у грануляційній тканині в полях зору ($n=7, M \pm m$)

Вміст лева- мізолу, %	Термін дослідження, (діб)			
	7	14	30	60
9	$2,21 \pm 0,30$	$8,61 \pm 1,02$	$22,03 \pm 1,33$	$30,00 \pm 1,42$
8	$3,20 \pm 0,51$	$21,25 \pm 2,75$	$40,51 \pm 2,56$	$45,25 \pm 3,28$
6	$19,25 \pm 0,62$	$42,00 \pm 1,08$	$136,00 \pm 7,23$	$157,75 \pm 6,78$
4	$4,83 \pm 0,91$	$25,75 \pm 3,01$	$66,25 \pm 5,06$	$85,25 \pm 3,07$
2	$2,23 \pm 0,50$	$16,75 \pm 1,62$	$28,26 \pm 1,62$	$41,75 \pm 2,98$
1,6	$2,02 \pm 0,42$	$9,32 \pm 1,06$	$23,77 \pm 1,09$	$35,41 \pm 31,26$
Контроль	$2,10 \pm 0,25$	$8,24 \pm 0,15$	$22,73 \pm 1,62$	$33,75 \pm 1,98$

Таблиця 7

Заміщення полімерних імплантатів сполучною тканиною за даними морфометричних досліджень (% , n=7)

Вміст левамізолу, %	Термін дослідження, (діб)			
	7	14	30	60
9	7,13±0,85	10,32±0,94	13,41±1,34	20,96±1,07
8	7,35±1,25	10,85±1,13	15,04±2,56	21,03±1,09
6	29,15±1,35	49,95±5,25	52,73±3,87	60,19±2,09
4	10,39±1,31	27,06±3,01	38,32±6,68	41,64±4,51
2	9,76±0,95	11,96±1,09	22,19±1,78	27,10±0,86
1,6	9,03±0,76	10,82±1,04	18,11±1,51	22,41±2,38
Контроль	8,43±2,19	9,34±1,52	12,77±0,51	18,96±1,15

Через 1-2 місяці після імплантації композиції з 6 %- ним вмістом левамізолу заміщуються на 60 %. В полімерних композиціях, що містять 4,0, 2,0 і 1,6 % левамізолу, площа заміщення імплантату грануляційною тканиною, а також кількість макрофагальних елементів і їх ферментативна активність знижуються пропорційно до зменшення в полімері концентрації левамізолу.

Через 6 місяців після імплантації визначити кількісні параметри, які характеризують ступінь заміщення імплантату з 6 %-ним вмістом левамізолу грануляційною тканиною, виявилось неможливим, оскільки гістологічна картина змінилася в бік диференціації тканинних структур, а полімерний імплантат був повністю фрагментований і визначався у вигляді дрібних острівців у грануляційній тканині. На цей період дослідження тяжі, що проникли в імплантат, склалися з фрагментів підшкірно-жирової клітковини, яка формується в центрі сполучнотканинних тяжів у вигляді острівців на місці їх розрідження в результаті фіброклазії. Новосформована пухка тканина без грубих колагенових волокон з фрагментами підшкірно-жирової клітковини свідчить про відновлення вихідних структур у місці імплантації.

В контрольних імплантатах відбулося лише часткове заміщення полімеру грануляційною тканиною.

При пластиці великих дефектів черепу пінополіуретановою композицією з 6 %-ним вмістом левамізолу, яка також містить аутогенну стружку, в експерименті на кролях було показано, що також відбувається поступове заміщення полімерного імплантату сполучнотканинним регенератом з подальшою диференціацією тканини в первинну грубоволокнисту кістку з відновленням вихідних структур: зовнішньої і внутрішньої кісткових пластинок і губчастої речовини з елементами кровотвірної тканини. У порівнянні з контролем спостерігається також поява більших за розміром та кількістю остеобластичних елементів. Відбувалася диференціація сполучнотканинного регенерату в кісткову тканину. Остеогенез був активований як з боку кісткового дефекту, так і з осередку, який виникає на основі аутогенної стружки, яка сприяла формуванню кісткових балок.

2.3. Механізм біодеструкції полімерних композицій на основі лінійного поліуретану з левамізолом

Для отримання полімерних плівок з пролонгованою дією імуномодулятора були використані полімерні композиції на основі лінійного блоксополіуретану, до складу якого входили: 4,4'-дифенілметандіізоціанат і оліготетраметиленгліколь (ММ 1000), подовжувачем полімерного ланцюга служила лактоза. З метою підвищення гідрофільності та проникливості полімерної матриці в композицію був введений гідрогель - полі-(2-гідроксиетилметакрилат).

З урахуванням фармакологічної дії левамізолу при його місцевому застосуванні були отримані полімерні композиції, які містили: лінійний блоксополіуретан, 30 % полі-(2-гідроксиетил-

метакрилату) і 6 % левамізолу. Одержані також полімерні композиції на основі лінійного блоксополіуретану, що містили лише 30 % гідрогелю і 6 % левамізолу.

Після підшкірної імплантації плівок терміном 3 місяці експериментальним тваринам, визначали міцність на розрив і відносне подовження. Динаміку виходу левамізолу із полімерних композицій *in vitro* визначали екстракційно-фотометричним методом.

Механічні дослідження композитів на основі лінійного блоксополіуретану до і після їх імплантації показали, що введення гідрогелю значно знижує міцність і еластичність композиції після перебування в організмі в порівнянні з контролем (табл. 8). Але ступінь набухання полімерної композиції з гідрогелем значно перевищує контроль (лінійний блоксополіуретан) і складає 14,0 % (1,5 % в контролі).

Таблиця 8

Дані механічних досліджень полімерних композитів

Типи полімеру	До імплантації			Після імплантації	
	Межа міцності, δ , МПа	Відносне подовження, ϵ , %	Ступінь набухання, α , %	Межа міцності, δ , МПа	Відносне подовження, ϵ , %
I	15,7 \pm 0,16	1800 \pm 18,5	1,5 \pm 0,05	14,7 \pm 0,15	1710 \pm 17,5
II	17,1 \pm 0,17	740 \pm 7,5	14,0 \pm 0,13	4,0 \pm 0,04	100 \pm 1,0
III	28,9 \pm 0,30	2290 \pm 23,0	11,0 \pm 0,10	40,2 \pm 0,4	1650 \pm 16,0
IV	11,7 \pm 0,12	330 \pm 3,5	11,0 \pm 0,10	14,0 \pm 0,14	170 \pm 1,7

Примітка: I - полімерна основа (ПО);

II - полімерна основа, 30 % гідрогелю від маси ПО;

III - полімерна основа з 5 % левамізолу від маси ПО;

IV - полімерна основа з 5 % левамізолу і 30 % гідрогелю від маси ПО.

Введення в лінійний блоксополіуретан левамізолу призводило до збільшення міцності і еластичності композитів до їх імплантації, а також до збільшення міцності після імплантації. Замість очікуваного прискорення біодеструкції

після перебування імплантатів в організмі отримано протилежний ефект у порівнянні з пінополіуретановими композиціями.

Для з'ясування причини симбатного збільшення міцності і еластичності полімеру були проведені ІЧ-спектроскопічні дослідження. Показано, що введення левамізолу, який містить протонований атом азоту в полімерну основу, супроводжується перерозподілом водневих зв'язків між макроланцюгами за допомогою водневих уретанових груп з іонними молекулами левамізолу та фрагментів лактози в макроланцюгах (збільшення міцності).

Полімерна композиція на основі лінійного блоксополіуретану, який містить ланцюги лактози, 30 % гідрогелю і 5% левамізолу, має проміжні показники міцності і еластичності до і після імплантації.

Динаміка виходу левамізолу із полімерної композиції на основі лінійного блоксополіуретану і блоксополіуретану, який містив 30 % гідрогелю, досить різна (табл. 9). Показано, що в першому випадку за перші 5 годин із полімерної композиції з левамізолом виходить $11,94 \pm 0,08$ % від введеної кількості левамізолу, а в другому - $86,2 \pm 0,07$ %. При подальшому екстрагуванні на 30-ту добу в першому випадку виходить 40,01 %, а в другому - 99,8 % левамізолу. Відносна похибка визначення при вірогідності 0,95 не перевищувала 2,12 %.

Таблиця 9

Час вимивання, год	Кількість левамізолу, який вийшов із зразка	
	III	IV
1	$4,31 \pm 0,08$	$27,6 \pm 0,09$
2	$2,48 \pm 0,06$	$28,6 \pm 0,15$
3	$1,90 \pm 0,07$	$16,9 \pm 0,08$
4	$1,79 \pm 0,11$	$9,3 \pm 0,04$
5	$1,46 \pm 0,08$	$3,8 \pm 0,03$

Гістологічні дослідження сполучнотканинних капсул навколо вищеописаних полімерних композитів показали, що

найбільша кількість активованих макрофагальних елементів спостерігалася навколо імплантату на основі лінійного блоксополіуретану, який містив гідрогель і левамізол. В полімерному імплантаті були помічені макродефекти, в які активно проникали макрофагальні елементи.

Отже, проведені дослідження показали, що різке зниження механічних характеристик полімерної композиції з гідрогелем в організмі тварин пов'язане з підвищеною гідрофільністю та проникливістю зразків для середовищ організму, що пов'язане з введенням гідрогелю, що призводить до прискорення біодеструкції композиту.

Значне підвищення міцності і уповільнення швидкості біодеструкції для полімерного композиту на основі лінійного блоксополіуретану з левамізолом пов'язане з утворенням хімічних зшивок між макроланцюгами полімеру.

Механічні характеристики полімерного композиту з гідрогелем і левамізолом після їх імплантації займають середнє значення між характеристиками полімера з гідрогелем і полімера з левамізолом.

Можна було допустити, що введення до складу поліуретанової основи гідрогелю і левамізолу в різних співвідношеннях надасть можливість регулювати в залежності від поставленої мети швидкість біодеструкції і динаміку виходу імуномодулятора в організм.

Отже, встановлено, що пінополіуретанові композиції з пролонгованим імуномодулюючим ефектом в умовах асептичного запалення значно активують функції макрофагальних елементів у сполучнотканинній капсулі, яка оточує полімерний імплантат, та прискорюють регенерацію і остеогенез кісткової і пухкої сполучної тканини.

2.4. Вивчення ролі кислих і лужних фосфатаз у процесі біодеструкції поліуретанових імплантатів

Співставлення гістохімічних і морфологічних даних показало, що більша частина виявленої ферментативної гідролітичної активності пов'язана, головним чином, з моноцитарними макрофагами, які розміщені біля імплантованого полімеру, рівень якої може служити показником процесів біодеструкції полімеру. Найбільш чутливими ферментами на імплантацію різних матеріалів є кислотна (КФ) і лужна фосфатази (ЛФ).

Нами проведена імплантація полімерних композицій на основі олігоуретандізоціанату з 6 %-ним вмістом левамізолу білим щурам на період 14, 30 і 90 діб.

Було показано (табл. 10), що через 14 діб активність КФ в сполучнотканинній капсулі, яка оточує полімерний носій без левамізолу, зростає майже в 2 рази порівняно з контролем (ушита рана без імплантату). Активність фермента в капсулі, яка оточує полімерний імплантат з левамізолом, вища за контрольні показники майже в 2,5 рази.

Через 1 місяць після імплантації активність КФ в сполучнотканинних капсулах, які оточують пінополіуретан і пінополіуретан з левамізолом, дещо знижується в порівнянні з попереднім терміном, хоча й залишається значно вищою відносно контрольних показників. Через 3 місяці після імплантації відбувалося підвищення активності КФ як при використанні пінополіуретану, так і пінополіуретану з левамізолом, причому, активність фермента в останньому випадку була значно вищою.

Цікаві результати отримані при визначенні активності лужної фосфатази (ЛФ) в сполучнотканинних капсулах у серії

аналогічних експериментів. Так, найбільш високі показники активності ферментів відмічались в сполучнотканинних капсулах, які оточували пінополіуретанові імпланти без левамізолу (табл. 11). Значне підвищення активності фермента в даному випадку відбувалося на 14 і 30-ту добу після імплантації. Через три місяці активність ЛФ не відрізнялася від контролю. У випадку використання пінополіуретанової композиції з левамізолом значне підвищення активності фермента в порівнянні з контролем спостерігалось тільки на 30-ту добу після імплантації.

Таблиця 10

Активність кислій фосфатази, яка оточує імплантат, в сполучнотканинних капсулах щурів (Активність в нмоль мг^{-1} , хв^{-1} , $n=5-10$)

Термін, (дб)	Підшкіряна кліткови-на (контроль)	Поліуретан	Поліуретан, який містить 6% левамізолу
14	18,0 \pm 1,3	35,2 \pm 2,6	47,9 \pm 3,4
30	17,0 \pm 1,1	26,3 \pm 2,6	28,9 \pm 2,5
90	19,0 \pm 1,2	35,1 \pm 6,1	41,2 \pm 5,5

Відмінність у порівнянні з нормою достовірна ($p < 0,001-0,05$).

Отже, одержані експериментальні дані свідчать про те, що введення в пінополіуретанову композицію левамізолу призводить до підвищення активності кислій фосфатази в оточуючих тканинах, що пов'язане із збільшенням числа і активності макрофагальних елементів, що підтверджено даними гістохімічних і гістологічних досліджень. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень по визначенню густини зшивки пінополіуретанових композицій з левамізолом, отриманих нами раніше, після перебування в організмі експериментальних тварин, які показують збільшення ступеню біодеструкції поліуретанових композицій в організмі при введенні до складу полімерної основи імуномодулятора левамізолу.

Активність лужної фосфатази в сполучнотканинних капсулах щурів
(Активність в нмоль р-нітрофенола мг^{-1} , хв^{-1} , $n=5-13$)

Термін, (дів)	Підшкіряна клітковина (контроль)	Поліуретан	Поліуретан, який містить 6% левамізолу
14	4,7±0,6	18,1±1,0	6,0±0,8
30	5,0±0,7	15,8±0,7	13,2±0,5
90	4,5±0,8	4,4±0,4	3,7±0,3

Відмінність в порівнянні з нормою достовірна ($p < 0,001-0,05$).

Нижчу активність лужної фосфатази в сполучнотканинних капсулах, які оточують поліуретанові імплантати з левамізолом, в порівнянні з імплантатами без нього, можна пояснити тим фактом, що сам левамізол є інгібітором лужних фосфатаз *in vitro*, і його вихід у тканини, які оточують імплантат, веде до зниження активності даного фермента. Все це свідчить про те, що кисла фосфатаза є показником ступеню біодеструкції полімерного імплантату, а лужна - вказує на активний вихід імуномодулятора левамізолу в оточуючі тканини.

3. Вивчення факторів біологічного впливу пролонгованої форми левамізолу на морфогенетичну диференціацію тканин пухлини

Беручи до уваги той факт, що клітини пухлини - це клітини з низьким рівнем диференціації, можна було припустити, що пролонгована імуномодулююча дія полімерної композиції на пухлинний процес сполучнотканинного походження призведе до стимуляції цито- і гістодиференціації пухлинної тканини.

У зв'язку з цим були проведені гістологічні дослідження пухлинної тканини саркоми 45, яку перевивали хворим

щуром, під впливом поліуретанової композиції з левамізолом, яку наносили під час операції на частково видалену пухлину тканину. Встановлено, що при даній формі операції виживання тварин складало 68 %, при 100 %-ній загибелі тварин при нанесенні на тканину пухлини пінополіуретанової композиції і при її частковому видаленні.

Гістологічні дослідження показали, що на 21 добу після операції навколо фрагментованої пінополіуретанової композиції з левамізолом утворився масивний шар грануляційної тканини, яка поблизу полімеру переходила в круглоклітинну інфільтрацію. Реакція по Гоморі на КФ встановила в ній високу активність макрофагальних елементів. По мірі видалення від полімеру збільшувалась зрілість сполучнотканинного регенерату. В деяких випадках у грануляційній тканині виявляли мікроосередок пухлинних клітин, а також відмічали їх інфільтрацію круглоклітинними елементами. Через 2 місяці після операції такого типу на місці пухлини були виявлені сполучнотканинні рубці.

Дослідження гістогенезу експлантів пухлинної тканини, після дії пінополіуретанової композиції з левамізолом показали, що на 7-му добу культивування не було помічено росту клітинних елементів у 70 % експлантів, у 30 % - навколо експлантів домінував ріст гістоцитарних і макрофагальних клітинних елементів. Зони росту навколо експлантів пухлинної тканини, які брали біля полімерної композиції без левамізолу, були представлені фібробластоподібними клітинами великих розмірів веретеновидної форми і епітелоїдними клітинами, які характерні для росту саркоми 45 в дифузійних камерах.

Отже, при дослідженні реверсії у щурів саркоми 45, при

дії на неї полімерної композиції з левамізолом, було встановлено, що місцева активація клітин ланцюга імунної системи, в тому числі і макрофагальних елементів, призводила до підсилення росту грануляційної тканини і, таким чином, до уповільнення пухлинного росту. Про таку спрямованість процесу свідчать дані, отримані при використанні полімерної композиції без левамізолу, де розвинена пориста поверхня полімеру також сприяє розвитку реакції типу гіперчутливості уповільненого типу і формуванню навколо полімера грануляційної тканини. Але цього не достатньо для повної елімінації пухлинної тканини, що підтверджено і в культурі тканини, де ріст фібробластичних елементів у камерах домінував при використанні полімеру без левамізолу. Зони росту у вигляді макрофагоподібних елементів навколо експлантатів пухлин, які були взяті у тварин, котрим наносили полімерну композицію з левамізолом, свідчать про те, що відбувається значна активація як фібробластоподібних, так і макрофагоподібних клітинних форм, які, ймовірно, виробляючи фактор диференціації, призводять до зворотнього розвитку пухлини.

4. Механізм реверсії клітин пухлини під впливом пролонгованої форми левамізолу

З метою вивчення механізму реверсії пухлинної тканини саркоми 45 під впливом полімерної композиції з левамізолом в умовах організму були проведені експерименти в умовах культури тканин.

Було встановлено, що левамізол у дозі 100 мкг/мл здійснює проліферативну і диференційну дію на клітини нормальної сполучної тканини, взятої із підшкіряної клітковини білих щурів, про що свідчить значна тривалість

існування культури, тканиноподібний ріст клітинних елементів, присутність у компактній зоні волокнистих структур - преколагену і колагену, а також деревовидних трубчатих структур, які є, очевидно, структурними аналогами капілярів у структурі.

Та ж доза препарату, яка вносилась в середовище культивування, викликала зміну динаміки росту і розвитку клітинних елементів навколо пухлинних експлантатів у культурі саркоми 45.

При дії левамізолу (100 мкг/мл) на змішані культури тканини нормальної і трансформованої сполучної тканини спостерігалась значна активація росту фібробластичних елементів навколо експлантатів підшкіряної клітковини. Зони росту клітинних елементів навколо пухлинних експлантатів на 5-7 добу були суттєво пригнічені. Відмічено появу макрофагоподібних елементів з високою літичною активністю, про що можна було судити по розчиненню плазми навколо цих клітин. На 10-14 добу культивування змішаних культур навколо пухлинних експлантатів у зоні росту трансформованих клітин з'явились клітини фібробластоподібної форми. Подальше культивування змішаних культур призводило до кількісного збільшення фібробластоподібних елементів, які в подальшому перекривали зони росту клітинних елементів нормальної сполучної тканини, і на 20-25 добу все поле зору було представлене в основному фібробластичними, фібробластоподібними і макрофагальними елементами.

Дані, одержані в цій серії експериментів, свідчать про те, що левамізол впливає на диференціацію трансформованих клітин тільки через активацію макрофагально-фібробластичного ланцюга.

5. Вплив пролонгованої форми левамізолу на протеїнази і інгібітори протеїназ плазми крові щурів з саркомою 45

Для вивчення біохімічних процесів, які відбуваються в тканинах організму при дії на тканину пухлини саркоми 45 полімерної композиції з левамізолом, були проведені досліді щодо виявлення ролі протеїназ і інгібіторів протеїназ у даному випадку операції.

Експерименти на білих щурах з привитою саркомою 45 показали, що на 12 добу у тварин спостерігається підвищення сумарної протеолітичної активності плазми крові порівняно із здоровими тваринами, майже в три рази (0,98 ммоль/годл. в нормі і 2,62 ммоль/годл. в експерименті) (табл.12). Величина сумарної активності інгібіторів протеїназ у хворих тварин збільшується досить мало. При частковому видаленні пухлинної тканини і нанесенні на ту частину, яка залишилася, лінополіуретанової композиції без левамізолу відбувалося значне зниження сумарної протеолітичної активності крові, яка складала 1,43 ммоль/годл. (2,62 ммоль/год. л. у хворих тварин). Сумарна антитриптична активність ферментів крові у цієї групи тварин змінювалась у бік зниження порівняно з групою хворих тварин.

Таблиця 12

Результати біохімічних і гісторадіографічних досліджень

Група тварин	Протеоліт. акт-ть, ммоль/годл.	Антитрипт. акт-ть, г/л.	Мітотичний індекс		Індекс мітки		Інтенсивність синтезу ДНК
			Абс. числа	%	Абс. числа	%	
Здорові	0,98±0,15	2,74±0,001	-	-	-	-	-
Хворі	2,62±0,18	3,07±0,12	-	-	-	-	-
Перша гр. (Видалена пухлина)	1,81±0,11	3,45±0,08	0,032±0,002	3,2±0,2	0,09±0,002	9,0±0,2	22,3±2,1
Друга гр. (ПК)	1,43±0,13	2,78±0,15	0,028±0,002	2,8±0,2	0,07±0,003	7,0±0,3	20,4±2,6
Третя гр. (ПК+л)	1,27±0,11	2,63±0,001	0,012±0,001	1,2±0,1	0,03±0,001	3,0±0,1	15,9±1,1

При нанесенні на тканину пухлини пінополіуретанової композиції з левамізолом величина сумарної протеолітичної активності в плазмі крові поверталась до норми і складала 1,27 ммоль/годл. Антитриптична активність у цієї групи тварин також не мала достовірних відмінностей від норми (2,63 ммоль/годл.). Процент одужання тварин, які перенесли даний вид операції, складав 67 %. В інших групах спостерігали 100 %-ну загибель тварин.

Гісторадіографічні дослідження пухлинної тканини, що були проведені на 7 - му добу після операції по частковому видаленню пухлини і нанесенні на ту її частину, яка залишилася, пінополіуретанової композиції з левамізолом показали, що у першій групі тварин, які перенесли часткове видалення пухлини без застосування полімерних композицій, був відмічений високий рівень клітин, які мітотично розмножувались, і клітин, що синтезували ДНК. Мітотичний індекс складав 3,2 % (табл. 12), а індекс позначки - 9 %. Інтенсивність синтезу ДНК складала в середньому $22,3 \pm 2,1$ зерен відновленого срібла. У другій групі тварин, які були прооперовані із застосуванням полімерної композиції, гісторадіографічно було показано недостовірне зниження проліферативної активності клітин; мітотичний індекс складав 2,8 %, кількість мічених клітин складала в середньому 7 %, а інтенсивність синтезу ДНК була $20,4 \pm 2,6$. У третьої групи тварин, які були прооперовані з застосуванням полімерної композиції з левамізолом, достовірно знижується мітотичний індекс до 1,29 %, що свідчить про уповільнення репродуктивної здатності тканини. Відповідно низькою була і ДНК синтезуюча функція клітин ($IM=3$ %) і інтенсивність синтезу ДНК ($15,9 \pm 1,1$).

На основі результатів даної серії експериментів можна зробити висновок про те, що пролонгований ефект левамізолу, при місцевому застосуванні на тканині пухлини, призводить до зниження загальної протеолітичної антитриптичної активності в крові експериментальних тварин з саркомою 45.

Отже, встановлена позитивна кореляція між величиною протеолітичної активності в плазмі крові тварин і розвитком пухлини при використанні полімерної композиції з левамізолом.

З метою вивчення ролі циклічних нуклеотидів у процесі опору організму виникненню рецидивів під впливом пролонованої форми левамізолу були проведені дослідження на білих щурах з експериментальною саркомою 45. В експерименті було використано 5 груп тварин по 30 шт. у кожній. Вміст цАМФ і цГМФ у плазмі крові тварин визначали радіоімунологічними методами за допомогою стандартних наборів Amercham, Англія.

Встановлено, що в групі нормальних тварин вміст циклічних нуклеотидів у плазмі крові, а також їх співвідношення, яке було рівним 1,29 (табл.13), відповідають літературним даним для даного виду тварин. Концентрація цАМФ у плазмі крові тварин, яким була перевита саркома 45, зростала майже в 2,5 рази, а вміст цГМФ зменшувався відносно норми і складав 18,23 пкмоль/мл (контроль 27,76 пкмоль/мл). Враховуючи відомі дані про зворотню залежність між екзо- і ендогенним вмістом циклічних нуклеотидів можна було припустити, що вміст цАМФ в клітинах пухлинної тканини зменшився, і слід чекати активних проліферативних процесів. Таке допущення підтверджене морфологічними

данями, а також 100 %-ною загибеллю до 30 діб від початку переживки пухлини. У групи тварин, яким було частково видалено пухлинну тканину, рівень цАМФ у плазмі крові на 14 добу був дуже високим, а рівень цГМФ залишався на рівні норми.

Враховуючи той факт, що одним із факторів, які контролюють процеси диференціації нормальних клітин і клітин пухлини, є внутрішньоклітинне співвідношення цАМФ і цГМФ, нами пораховано коефіцієнт співвідношення циклічних нуклеотидів у плазмі крові (табл. 13). Для другої і третьої груп тварин він був приблизно однаковий і складав 4,85 і 4,17 відповідно. Ця величина майже в 3,5 рази перевищувала коефіцієнт співвідношення циклічних нуклеотидів для групи нормальних тварин.

Таблиця 13

Концентрація цАМФ і цГМФ у плазмі крові щурів з саркомою 45, які зазнавали впливу полімерного препарату з пролонгованим імунomodуючим ефектом на 14 добу після операції (n=30)

Група тварин	Процент гальмування росту пухлин	цАМФ пкмоль/мл	цГМФ пкмоль/мл	цАМФ/цГМФ
1.Нормативні тварини	-	36±	27,76±	1,297
2.Тварини, яким була перевита S-45	-	88,45±	18,23±	4,85
3.Тварини з частково видаленою пухлиною	-	111,36±	26,18±	4,17
4.Нанесення полімеру на тканину пухлини	12±0,3	48,00±	12,57±	3,80
5.Нанесення полімерної композиції з лавамізолом на тканину пухлини	68±0,1	59,0±	20,5±	2,34±

Для 4-ї групи тварин, прооперованих із застосуванням пінополіуретанової композиції, яку наносили на тканину пухлини після її часткового видалення, коефіцієнт співвідношення цАМФ і цГМФ у плазмі досить великий і складав 3,80,

хоча вміст цАМФ і цГМФ у плазмі крові порівняно з групою хворих тварин значно зменшився (48,00 і 12,57 відповідно). В даній групі спостерігається гальмування росту пухлинної тканини у 12 % тварин.

Співвідношення циклічних нуклеотидів у 5-ої групи тварин, яким після часткового видалення пухлинної тканини на ту частину тканини, яка залишилася, наносили полімерну композицію з левамизолом, наближалось до контрольного показника, хоча рівень циклічних нуклеотидів у плазмі крові був досить значний, навіть у порівнянні з 4-ю групою тварин. Але незважаючи на високий вміст цАМФ у плазмі крові даної групи тварин, що свідчило про проходження інтенсивних проліферативних процесів в організмі, процент одужання тварин складав 68 %. Морфологічні дослідження виявили масивний шар грануляційної тканини навколо полімерної композиції з левамизолом. На підставі даної серії експериментів можна зробити висновок про те, що левамизол призводить до значної активації проліферативних і секреторних властивостей клітин імунного ряду, в тому числі і макрофагальних елементів, які в своїй продуктивній фазі інтенсивно стимулюють ріст грануляційної тканини, а фактор диференціації, який синтезується активно зростаючими фібробластичними елементами, вірогідно, призводить до цитодиференціації клітин пухлинної тканини сполучнотканинного типу - саркоми.

На підставі проведеної серії експериментів можна зробити висновок про те, що головне значення в опорі до розвитку рецидивів під впливом пролонгованих форм імуномодуляторів можуть мати не абсолютні концентрації циклічних нуклеотидів, а їх співвідношення, оскільки вони складають єдину систему протилежно діючих внутрішньоклітинних медіаторів.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що іммобілізація антиоксиданта іонолу на пінополіуретановій матриці забезпечує пролонговану локальну дію антиоксиданта на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

2. Показано, що пінополіуретанова композиція "Адгенол" підсилює регенерацію епітелію в районі дефекту виразки, запобігаючи впливу агресивних середовищ на дефект виразки, і суттєво обмежує ефект ушкодження вільно-радикального окислення ліпідів, підвищуючи рівень тканинних антиоксидантів.

3. Введенням до складу пінополіуретанової композиції левамізолу можна регулювати інтенсивність клітинного шляху її біодеструкції з одночасним заміщенням полімера високодиференційованими тканинними структурами.

4. Механізм біодеструкції пінополіуретанового носія і композиції з левамізолом під впливом модельних середовищ і організму тварин аналогічний і виражається в гідролізі складноєфірних зв'язків, простих ефірних зв'язків, а також зв'язків, які утворюються при полімеризації за рахунок вторинних реакцій, і супроводжується зменшенням густини шшивки.

5. Встановлено, що введенням до складу полімера на основі лінійного блоксополіуретану імуномодулятора левамізолу і гідрогелю на основі полі(2-гідроксиетил-метакрилату) в різних співвідношеннях, можна регулювати фізико-хімічні характеристики композицій, а також вихід левамізолу в залежності від поставленої мети.

6. Пінополіуретанова композиція з левамізолом, при нанесенні її на тканину пухлини саркоми 45, призводить до стимулювання росту грануляційної тканини, активації

фібробластичних і макрофагальних клітинних елементів, і, нарешті, до реверсії пухлинного росту.

7. Механізм реверсії пухлинного росту під впливом пінополіуретанової композиції з левамізолом відбувається тільки через активацію клітинних макрофагально-фібробластичних взаємодій в тканинах організму.

8. Нікотиноподібні і холінергічні властивості пролонгованої форми левамізолу не чинять проліферативної дії на трансформовані клітини сполучної тканини саркоми.

9. Показано, що пінополіуретанова композиція з левамізолом, при нанесенні її на тканину пухлини саркоми 45, інгібує протеолітичну активність клітин пухлини і призводить до зниження загальної протеолітичної і антитриптичної активностей ферментів у крові експериментальних тварин.

10. Встановлено, що холінергічний ефект пролонгованої форми левамізолу стимулює проліферацію грануляційної тканини, гальмує пухлинну проліферацію і приводить до норми рівень співвідношення циклічних нуклеотидів у плазмі крові експериментальних тварин.

11. Показано, що головне значення щодо опору до розвитку рецидивів під впливом пролонгованих форм імуномодуляторів, можуть мати не абсолютні концентрації циклічних нуклеотидів, а їх співвідношення.

12. Особливості репаративних процесів при місцевому застосуванні пролонгованих форм імуномодуляторів, свідчать про те, що як полімерні носії можуть бути використані носії, що біодеструктують, різної хімічної будови, оскільки активація клітин імунного ланцюга в місці імплантації може викликати постійне запалення для полімерних носіїв, які проявляють стійку дію до процесів біодеструкції.

13. Результати проведених досліджень свідчать про безперечну перспективність використання полімерних препаратів, які здатні стимулювати регенерацію і диференціацію тканин, як алоімплантатів тимчасової дії.

Список научных работ, опубликованных за темою

дисертації

1. Морфологические и биохимические аспекты биодеструкции полимеров / **Г.А.Пхакадзе, Н.А. Буренко** и др.- К.: Наукдумка, 1986.- 150 с.
2. Клеевые соединения в челюстно-лицевой хирургии / **Л.В.Харьков, Г.А.Пхакадзе, Д.В.Дудко, Н.А.Галатенко, Ю.А.Юсупов**.-К.: Наукдумка, 1983.- 85 с.
3. **Буренко Г.В., Галатенко Н.А., Снегирев А.И., Савицкая Е.С.** Репаративная регенерация тканей при использовании биодеструктируемых полимерных материалов // ДАН УССР. Сер. Б.- 1986.- № 4.- С. 59-61.
4. **Макеев С.Д., Галатенко Н.А., Новоселов Е.Ф.** и др. Микрохирургический атравматический шовный материал на основе капронового волокна // В кн.: Проблемы микрохирургии.-М., 1985.- С. 169-170.
5. Регуляция клеточного пути биодеструкции полиуретанов левамизолом / **Н.А.Галатенко, Е.С.Савицкая, Н.Н.Буфиус, Г.А.Пхакадзе** // Докл.АН УССР. Сер.Б.- 1988.- № 2.-С. 61-63.
6. Морфологические аспекты взаимодействия биодеструктируемого полиуретана, содержащего лактозу и β -галактозидазу с тканями организма / **А.С.Шевченко, Н.А.Галатенко, Е.С.Савицкая, А.И.Снегирев, Г.А.Пхакадзе** // Докл. АН УССР. Сер.Б.- 1988.- № 5.-С. 85-88.
7. Гистологические аспекты регенерации при закрытии обширных дефектов черепа полиуретановой композицией с аутогенной костной стружкой (экспериментальные исследования) / **Н.А.Галатенко, Е.С.Савицкая, Б.П.Юрацук, Н.Н.Буфиус, Г.А.Пхакадзе** // В сб. Морфология.- К.: Здоровье, 1988.- С. 6-10.
8. Оценка биосовместимости полимеров на основе природных аминокислот / **Р.Д.Кацарав, Л.А.Єдилашвили, Н.А.Галатенко, Н.Н.Буфиус, Г.А.Пхакадзе** // Известия АН ГССР. Сер. Б.- 1989.- № 2.-С. 14-17.
9. Возможность усиления регенерации ткани путем повышения степени дифференцировки клеточных элементов в условиях тканевого дефекта // **Н.А.Галатенко, Г.А.Пхакадзе, Н.Н.Буфиус, Е.С.Савицкая** // Биополимеры и клетка.- 1989.- № 4.- С. 35-41.
10. Влияние химического состава полиуретанов содержащих сахара в узлах сшивки, на соединительную ткань *in vitro* и *in vivo* / **Г.Г.Луговская, Н.А.Галатенко, А.И.Снегирев, Н.Н.Буфиус, Е.С.Савицкая** // Физиологически активные вещества .- 1990.- Вып. 22.- С. 34-37.

11. **Пхакадзе Г.А., Галатенко Н.А., Коноплицкая К.Л.** Местные тканевые реакции при имплантации антиалкогольного препарата пролонгированного действия // Сб. "Алкоголизм". - М., 1989.
12. Применение иммобилизованного антиоксиданта в локальной терапии язв желудка и двенадцатиперстной кишки / **Ф.А.Зверхшановский, Г.С.Вайнштейн, Н.А.Галатенко, Г.А.Пхакадзе, А.И.Снегирев** // Гастроэнтерология.- 1990.- №21.- С. 93-95.
13. **Галатенко Н.А., Нечаева Л.Ю., Буфиус Н.Н.** Исследование возможности стерилизации мягких контактных линз на основе полиакриламида // Гигиена и санитария .- 1991.- № 7.- С. 67-68.
14. Использование метода тканевой культуры при токсиколого-гигиенических исследованиях фотоотверждаемых материалов для стоматологии / **Н.А.Галатенко, Л.Ю.Нечаева, П.С.Флис, Д.В.Васильченко** // Гигиена и санитария.- 1992.- № 4.- С. 17-23.
15. **Нечаева Л.Ю., Галатенко Н.А., Буфиус Н.Н.** Экстракционно-фотометрическое определение выхода левамизола из препарата с пролонгированным иммуномодулирующим эффектом // Фармация.- 1989.- №2.- С. 24-27.
16. Влияние полимерной композиции с левамизолом на рост саркомы 45 у крыс / **Н.А.Галатенко, В.А.Барабой, Б.А.Толстопятов, В.А.Зинченко, Н.Н.Буфиус** // Экспериментальная онкология .- 1991.- Т.13, № 2.- С. 59-62.
17. Влияние полимерной композиции с левамизолом на протеолитическую активность плазмы крови у крыс с саркомой 45 / **Н.А.Галатенко, В.А.Барабой, В.А.Зинченко, Л.Ю.Нечаева, В.П.Гриценко** // Экспериментальная онкология .- 1992.- Т. 14, №2.- С.80.
18. Изучение процессов регенерации печени при пластике модифицированными полимерными композициями / **И.В.Титаренко, Н.А.Галатенко, Г.А.Пхакадзе, Е.С.Савицкая** // Клиническая хирургия .- 1992.- № 6.- С. 66-69.
19. Экспериментальные данные о свойствах нового гидрогелевого имплантата для ларингологии / **Б.И.Павлык, В.Н.Горбачевский, Н.А.Галатенко, Г.А.Пхакадзе** // Журн. ушных, носовых и горловых болезней .- 1992.- № 1.- С. 1-7.
20. Клеточный путь биодеструкции полиуретанов и его регуляция / **Г.А.Пхакадзе, Т.Л.Терещенко, Н.А.Галатенко, А.К. Коломийцев** // Биосовместимость.- 1993.- Т 1, № 1.- С. 33-41.

21. **Галатенко Н.А., Нечаева Л.Ю., Храновский В.А.** Разработка биодеструктурируемых полимерных композиций для эндопротезирования с пролонгированным выходом иммуномодулятора // Докл. АН Украины.- 1994.- № 9.- С. 143-147.
22. Development of Polyurethane-based Biodegraded Polymeric Compositions with the Prolonged Release of Immunomodulator / **N.A.Galatenko, L.Yu.Nechaeva, E.S.Savitskaya, V.P.Gritsenko** // J. Biomaterial-Living System Interactions.- 1996.- Vol. 1, № 2.- P. 21-27.
23. Оценка биостабильности имплантатов на основе полиакриламидного геля / **Н.А. Галатенко, Т.И. Мнышенко, В.П. Закашун, И.В.Кебуладзе, Б.И.Павлык** // Доповіді НАН України.- 1997.- № 2.- С. 18-22.
24. А.с. 1410327 СССР, 1988. Состав для лечения ран / **Г.А.Пхакадзе, Н.А.Галатенко, А.И. Снегирев, Ф.А. Зверхшановский, С.Г. Вайнштейн.**
25. А.с. 1618392 СССР, 1990. Способ лечения флегмон челюстнолицевой области у детей / **Л.В. Харьков, Н.А. Галатенко, Ю.А. Юсубов, Н.Н.Буфиус, Е.С. Савицкая.**
26. А.с. 1537235 СССР, 1989. Способ лечения хронического остеомиелита челюсти / **Л.В. Харьков, Н.А.Галатенко, Ю.А. Юсубов, Е.С. Савицкая, Ю.И.Бернадский.**
27. А.с. 1568287 СССР, 1990. Антигельминтный препарат пролонгированного действия / **Н.А.Галатенко, Л.Ю.Нечаева, Г.А.Пхакадзе, Н.Н.Романов, А.И.Толмачев, М.Я.Бочаров, И.Г.Солоненко.**
28. Патент 1837847 СССР, 1991. Способ лечения краевых костных дефектов после резекции по поводу опухоли / **Н.А. Галатенко, Г.А.Пхакадзе, Н.Н. Буфиус** и др.
29. Спосіб лікування кутових кісткових дефектів з приводу пухлин / **Н.А.Галатенко, Г.О.Пхакадзе, Н.Н.Буфіус, О.С.Савицька** та ін. // Заявка на отримання Патенту України.- Приор. № 930300244 від 5.01.93.
30. Patent 5, 474, 779 USA, 1995. Composition for Aiding in the Regeneration of tissue with a prolonged immunomodulation effect / **N.Bufius, N.Galatenko.**
31. Исследование гистотоксичности микрохирургического шовного материала, модифицированного кремний органическими соединениями методами тканевой культуры / **С.Д.Макеев, Н.А.Галатенко, Е.С.Савицкая, Н.Н.Буфиус** // Тез. докл. Всес. конф. по кремний органическим соед., Москва, 1986.- С. 68

32. **Бакало Л.А., Галатенко Н.А., Ковалева Л.Н.** Катализ реакций изоцианатов третичными аминами высокой основности // Тез. докл. Респ. конф. по ВМС, 1988, Киев.- С. 45.
33. Новый подход в создании противоопухолевых препаратов для местного применения с пролонгированным иммуномодулирующим эффектом / **Б.А.Толстопятов, В.Ф.Коноваленко, Н.А.Галатенко, и др.** //Тез. докл. II Всес. съезда иммунологов, Москва, 1989.- С.44.
34. Полимерная композиция с пролонгированным иммуномодулирующим эффектом в качестве противоопухолевого препарата / **Н.А.Галатенко, Н.Н.Буфиус, Е.С.Савицкая, и др.** // Тез. докл. VIII Всес. науч. симп. "Синтетич. полимеры мед. назначения", Киев, 1989.- С. 173-175.
35. **Толстопятов Б.А., Коноваленко В.Ф., Галатенко Н.А.** Новый способ пластики дефектов длинных трубчатых костей при опухолях // Тез. докл. "VIII съезда онкологов УССР", Донецк, 1990.- С. 362-363.
36. Полимерный препарат с пролонгированным иммуномодулирующим действием: локальное воздействие на гистогенез экспериментальной опухоли / **Н.А. Галатенко, В.А. Барабой, В.А. Зинченко, и др.** // Там же.- С. 546-547.
37. Полимерный препарат для лечения опорно- двигательной системы / **Н.А.Галатенко, В.А.Барабой, В.А.Барабой, и др.** // Тездокл. IX Всес. симп. "Синтетич. полимеры мед. назначения", Звенигород, 1991.- С. 78.
38. Изучение бисовместимости полимеров на основе природных аминокислот / **Р.Д. Кацарава, Н.А. Галатенко, Н.Н. Буфиус, и др.** // Тездокл. Междунар. симп. "Полимеры в медицине", ПНР, 1989.- С. 98.
39. The stimulation of proliferation of bone tissue, **N.A.Galatenko, R.A.Rozhnova, V.A.Dubok et al.** // 3rd Seminar and Meeting on: ceramics, cells and Tissue; Bioceramic coating for Guided bone Growth, Itali, May 2-4, 1996, Italy, FAENZA.- P. 132.
40. **Галатенко Н.А., Нечаева Л.Ю.** Розробка полімерних композицій, що біодеструктують, з пролонгованим виходом імуномодулятора // Тез. доп. VIII Української конф. з ВМС, Київ, 24- 26 вересня 1996.- С. 75
41. Полімерна композиція з біокерамікою на основі поліуретану для пластики кісткової тканини / **Р.А.Рожнова, В.П.Гриценко, О.С.Савицька, Н.А.Галатенко** // Тездоп. VIII Української конф. з ВМС, 24-26 вересня, Київ, 1996.- С. 76.

Галатенко Н.А. Влияние биологически активных полиуретановых имплантатов на процессы репаративной регенерации и дифференциации тканей. Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям: 03.00.17-биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных соединений и 03.00.04-биохимия, Институт химии и нефтехимии НАН Украины, Киев, 1997.

Защищаются 2 монографии, 21 научные работы, 4 авторских свидетельства, 3 патента и 11 тезисов докладов, которые содержат обоснование нового научного подхода в области полимерных имплантатов, способствующих процессам регенерации и дифференцировки тканей. Установлено, что введением в состав биодеструктируемого полимерного носителя иммуномодулятора левамизола можно регулировать интенсивность клеточного пути биодеструкции в организме с одновременным замещением полимера высокодифференцированными структурами. Предложены препараты "Адгенол" для закрытия язвенных дефектов желудочно-кишечного тракта и препарат "Левкин" для пластики тканей опорно-двигательной системы.

Galatenko N.A. The influence of biological active polyurethane implants on the reparative regeneration process and differentiation of tissues. Thesis on the competition for doctor's degree of biological sciences by speciality: 03.00.17 - Bioorganic Chemistry, Chemistry Natural and Physiologically Active Compounds and 03.00.04 - Biochemistry. Institute of Bioorganic Chemistry and Petroleum Chemistry NAS of Ukraine, Kiev, 1997.

The 2 monographs, 21 scientific works, 4 author's certificates, 3 patents and 11 abstract, which contain the ground of the new scientific approach in the field of the polymer implantats, promoting to the processes of the regeneration and differentiation of tissue are defended. It is established, that introducing of the biodegradable polymeric carrier of the immunomodulator of Levamisole to composition one may to regulate the intensity of the cellular way of biodegradation in organism with simultaneous substitution of the polymer by the high differentiated structures. Preparat "Adgenol" for closing of the plagueous defects of gastricdigestive tract and preparat "Levkin" for plastic of tissues of the support-moving system was proposed.

Ключові слова: біодеструкція, полімерна композиція, регенерація, диференціація, біологічна активність, макрофагі.

ГЧ 435253

AB 37.555
AB 37.555

Підписано до друку 24.03.97р. Формат 60x84/16.
Ум. друк. арк. 1,7. Обл.-вид. арк. 1,7.
Наклад 100. Зам. 92.

Відділ оперативної поліграфії
Центру Міжнародної освіти
227-12-75, 227-37-86