

УДК 617.7-77:544.773.432]-092.4/9

Дослідження *in vitro* та *in vivo* біосумісності синтетичного гідрогелевого імплантату на основі полівінілформалю

Ю. М. Самченко¹, д-р хім. наук; С. М. Дибкова¹, канд. біол. наук;
 А. П. Малецький², д-р мед. наук, проф.; Л. О. Керносенко¹, канд. хім. наук;
 О. В. Артёмов², канд. мед. наук; Т. Г. Грузіна¹, канд. біол. наук;
 Л. С. Рєзніченко¹, канд. біол. наук; Т. П. Полторацька¹, головний інженер-дослідник;
 Н. О. Пасмурцева¹, м.н.с.; Н. М. Жолобак³, канд. біол. наук; В. І. Подольська¹, канд. хім. наук;
 І. Є. Мамишев⁴, н.с.; І. І. Волобаєв¹, канд. хім. наук; Н. М. Бігун⁵, канд. мед. наук

¹ Інститут біоколоїдної хімії
 ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України
 Київ (Україна)

² ДУ «Інститут очних хвороб і
 тканинної терапії ім.
 В. П. Філатова НАМН України»
 Одеса (Україна)

³ Інститут мікробіології і вірусології
 ім. Д. К. Заболотного
 НАН України,
 Київ (Україна)

⁴ Інститут геологічних наук
 НАН України
 Київ (Україна)

⁵ КНП ЛОР «Львівська обласна
 клінічна лікарня»
 Львів (Україна)

Вступ. З огляду на тенденцію зростання очного травматизму, виникає необхідність проведення реконструктивних операцій в окулоорбітальній ділянці. Спільним недоліком біологічних тканин, які застосовуються в сучасній орбітальній хірургії як пластичний матеріал, є схильність до резорбції. Принципово новими можливостями володіють небіологічні імплантати з пористою просторовою структурою гідрогелі на основі полівінілформалю, що здатні до біоінтеграції з навколишніми тканинами.

Мета – вивчити в експерименті біосумісність синтетичного гідрогелевого імплантату на основі полівінілформалю (*in vitro* й *in vivo*) і характер реакції на нього оточуючих м'яких тканин.

Матеріал та методи. СЕМ-аналіз; оцінювання *in vitro* біосумісності за параметрами цито- й генотоксичності, характером впливу на маркерні ферментативні активності клітин фібробластів лінії L929; дослідження *in vivo* інкорпорування імплантату.

Результати. Для потреб ендопротезування в окулоорбітальній області синтезовано гідрогель на основі просторово-зшитого полівінілформалю. Проведене тестування *in vitro* цитотоксичної, генотоксичної дії й токсичного впливу на маркерні ферментативні активності клітин фібробластів продемонструвало безпечність синтезованого гідрогелю. За результатами мікробіологічних досліджень виявили, що всі зразки гідрогелевих імплантатів були стерильні. Дослідження щодо імплантації гідрогелю під шкіру спини лабораторних щурів продемонстрували швидке зникнення набряків у ділянці післяопераційного шва. Виявлені запальні реакції в тканинах, що оточують імплантат, були представлені переважно слабкою розсіяною лімфоцитарною інфільтрацією поблизу імплантату, тоді як у віддалених ділянках вони були відсутні.

Висновок. У дослідженнях *in vitro* встановлено високу біосумісність синтезованого гідрогелю на основі полівінілформалю за показниками цитотоксичності, генотоксичності й впливу на маркерні ферментативні активності клітин фібробластів. У дослідженнях *in vivo* за відсутності постімплантаційних ускладнень і позитивною динамікою взаємин між імплантатом і оточуючими тканинами зроблено висновок про хорошу біосумісність гідрогелю на основі полівінілформалю. Отримані результати дають змогу рекомендувати розроблений гідрогель на основі полівінілформалю для подальших досліджень можливостей його використання у якості імплантатів для заповнення післяопераційних порожнин та ендопротезування в орбіті й окулоорбітальній області.

Ключові слова:

гідрогелі, орбіта, окулоорбітальна область, біосумісність, імплантація.

Вступ. Останніми десятиліттями відмічається збільшення частоти краніофасціальних пошкоджень, основною причиною яких є техногенні та кримінальні травми ока й орбіти. Більшість травм орбіти являють собою порушення цілісності кісткових стінок. Окрім того, значно збільшилася кількість пацієнтів, які постраждали внаслідок бойових дій в Україні. Бойові мінно-вибухові ураження характеризуються значними ушкодженнями тканин ока й очної ямки, множинними осколковими пораненнями, часто в поєднанні з травмами обличчя та інших частин тіла [1]. З огляду на тенденцію до зростання очного травматизму, виникає необхідність проведення реконструктивних операцій в окулоорбітальній ділянці.

Під час проведення реконструктивних операцій в окулоорбітальній ділянці офтальмохірургу в практиці необхідно використовувати імплантувальні матеріали для заміни м'яких і кісткових структур. Сьогодні в орбітальній хірургії застосовують в якості пластичного матеріалу такі біологічні тканини, як аутохрящина (гомо- й аутохрящ, аутожир, а також широка фасція стегна) [2, 3] й аллотканина. Зазначимо, що з кожним роком в Україні й світі посилюються юридичні вимоги та обмеження до забору донорського матеріалу. Указане зумовлює актуальність пошуку синтетичного матеріалу, що відповідає необхідним вимогам для проведення реконструктивних оперативних втручань на орбіті й інших частинах лицьового скелета, а також для заповнення післяопераційних порожнин.

Принципово новими можливостями володіють небіологічні імплантати з пористою просторовою структурою, які здатні до біоінтеграції в навколишні тканини. Одним із таких матеріалів, на нашу думку, може бути пористий гідрогель на основі полівінілформалю. У попередніх дослідженнях ми продемонстрували високу антимікробну активність гідрогелів на основі пористого полівінілформалю [4], їх придатність до іммобілізації та пролонгованого вивільнення широкого спектру лікарських препаратів [5, 6].

Мета дослідження – вивчити в експерименті біосумісність синтетичного гідрогелевого імплантату на основі полівінілформалю (*in vitro* й *in vivo*) і характер реакції на нього оточуючих м'яких тканин.

Матеріал та методи

Реактиви для синтезу гідрогелів. Лінійний полівініловий спирт (ПВС) (Appli Chem GmbH, 98%; молекулярна маса 72 кДа); формальдегід (LAB-SCAN, 37%); концентрована сульфатна кислота (Merck, хч, 98%); TritonX-100 (Polyethyleneglycol tert-octylphenylether C14H22O(C2H4O)*n*) (Appli Chem GmbH). Як розчинник у всіх експериментах використовували бідистильовану воду.

Синтез губчастої полімерної матриці на основі просторово-зшитого полівінілформалю (ПВФ). Ацеталяцію полівінілового спирту (ПВС) проводили шляхом його конденсації з формальдегідом у присутності сильної кислоти [4-6]. Вміст ПВС і формальдегіду в

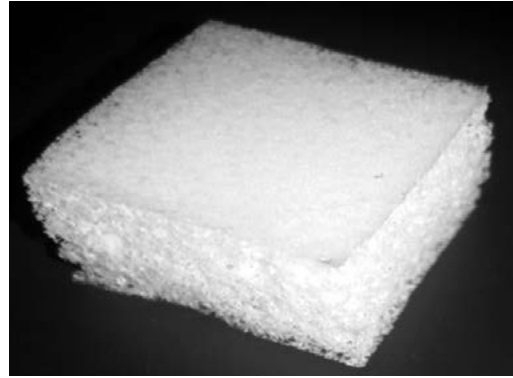


Рис. 1. Зовнішній вигляд гідрогелю на основі просторово-зшитого полівінілформалю

реакційній суміші становив, відповідно, 6,5% і 7,5%. Зовнішній вигляд губчастої полімерної матриці на основі просторово-зшитого полівінілформалю візуалізовано на рисунку 1.

Інформацію про морфологію і структуру пор губок ПВФ отримували з мікрофотографій, зроблених на сканувальному електронному мікроскопі Tescan Mira 3 LMU, що обладнаний енергодисперсійним спектрометром OxfordX-Max 80 із системою підготовки проб PECSGatan 682.

Термогравіметричне дослідження синтезованих гідрогелів виконували за допомогою термогравіметричного аналізатора TGA Q50 і дериватографа Q-1500.

Біосумісність синтезованого гідрогелю ПВФ визначали згідно з рекомендаціями міжнародних стандартів ISO [7]. Цитотоксичну дію оцінювали трьома способами експозиції гідрогелю: розміщенням зразка на поверхню сформованого моношару тестових клітин; застосуванням кондиціонованого зразком середовища культивування; одночасним внесенням суспензії клітин і гідрогелю в лунку планшета. Цитотоксичність тестували з використанням еукаріотичних клітин фібробластів лінії L929 із колекції культур клітин Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України. Клітини вирощували в моношаровій культурі в пластикових флаконах із площею дна 75 см² у поживному середовищі DMEM/F12 із додаванням 10% ембріональної сироватки телят (ЕСТ) та антибіотика-антимікотика при температурі 37° С в умовах постійного рівня CO₂ (5%). Через 24 години експозиції сформованого моношару клітин L929 із кондиціонованим досліджуваним зразком середовищем визначали відповідь клітин на можливий токсичний вплив. Для визначення стану клітин після їх контакту із синтезованим ПВФ гелем використано два тести (тест із кристалічним фіолетовим (КФ) та МТТ-тест), які дають змогу охарактеризувати ключові показники життєздатності клітин: їх метаболічну активність і загальну кількість адгезованих клітин. З метою узагальнення й аналізу результатів, отриманих в МТТ-тесті й тесті з КФ, використано інтегральний показник – індекс мета-

болічної активності клітин (ІМА), який визначали як відношення відсотка метаболічно активних клітин до відсотка всіх адгезованих клітин.

In vitro біосумісності синтезованого ПВФ гідрогелю за показником генотоксичності оцінювали з використанням клітин фібробластів L929 методом ДНК-комет у лужних умовах [8]. Клітини вирощували й інкубували в середовищах культивування, кондиціонованих синтезованим ПВФ гідрогелем. Як негативний контроль (відсутня генотоксична дія) застосовували необроблені тестові клітини, а позитивний – клітини, оброблені мутагеном N-нітрозометилсечовиною в концентрації 1 мМ.

In vitro біосумісності синтезованого гідрогелю за характером впливу на маркерні ферментативні активності (АТФаза й лактатдегідрогеназна активності) під впливом синтезованого гідрогелю ПВФ оцінювали з використанням мембранної та цитозольної фракцій, отриманих фракціонуванням клітин тестової культури фібробластів L929. Отримані фракції характеризували за вмістом білку за методом Лоурі [9]. Сумарну АТФазну активність мембранної фракції визначали згідно з роботами [10, 11]. Лактатдегідрогеназну активність цитозольної фракції оцінювали спектрофотометрично за швидкістю окислення НАДН при довжині хвилі 340 нм за методикою [10].

Негативним контролем були маркерні ферментативні активності мембранної й цитозольної фракцій нативних клітин. Як позитивний контроль (маркер токсичного впливу) використовували ферментативні активності клітин фібробластів під впливом екстракту зразка гідрогелю з установленою цитотоксичною дією.

Для дослідження стерильності зразків гідрогелів застосовували тіогліколеве середовище та бульйон Сабуро. Посів здійснювали у 2 паралельні пробірки кожного середовища в кількості, достатній для повного занурення виробу. Посіви в тіогліколовому середовищі витримували в термостаті при температурі $32 \pm 1^\circ \text{C}$, бульйон Сабуро – при температурі $22 \pm 1^\circ \text{C}$. Посіви інкубували в термостаті при відповідній температурі протягом 8 діб. Матеріал вважається стерильним у разі відсутності зростання в усіх посівах, матеріал не стерильний – у разі наявності зростання мікроорганізмів.

Для дослідження реакції м'яких тканин на введення імплантату – гібридного гідрогелю – проведено низку експериментів *in vivo* з використанням лабораторних щурів (6 тварин) у віварії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Експериментальні дослідження проводили з дотриманням етичних норм, передбачених міжнародними принципами Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), і норм біомедицинської етики, схвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.), а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV (Київ, 2006). Дослідження схва-

лено локальним комітетом біотичної комісії, протокол від 25 червня 2020 р. № 2. Хірургічні втручання виконували під загальною анестезією (з розрахунку 1мл 0,1% розчину тіопенталу натрію внутрішньом'язово на 1 кг маси тіла тварини). Гібридний гідрогель розміром 10,0 x 10,0 x 2,5 мм імплантували в м'які тканини під шкіру спини щурів із наступним накладанням вузлових швів (шовк № 6.0) на краї рани. На 2, 5, 10 добу після імплантації у тварин фіксували такі клінічні ознаки, як набряк тканин, стан швів, наявність виділень. Евтаназію тварин здійснювали методом повітряної емболії під наркозом. Тварин виводили з експерименту безпосередньо після висічення імплантатів із навколишніми тканинами через 10 і 30 діб.

Для оцінювання імплантаційних ефектів досліджуваного гідрогелю здійснювали гістологічні дослідження в лабораторії патоморфології та електронної мікроскопії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (свідоцтво про атестацію від 31 жовтня 2023 р. № ПТ-397/23).

Результати

Мікроструктура (морфологія) синтезованих гідрогелів досліджена за допомогою методу СЕМ після ліофілізації набухлих до рівноважного водовмісту зразків. Відповідні мікрофотографії з різним збільшенням наведено на рисунку 2. Синтезовані гідрогелі належать до пористих матеріалів із добре розвиненою системою з'єднаних пор і відносно рівномірним їх розподілом за розмірами й гетерогенною багаторівневою пористою архітектурою. Гідрогель на основі ПВФ має виражену сотову структуру з порами правильної форми розміром $10,0\text{--}22,0 \pm 1,6$ мкм. Діаметр дрібних пор найнижчого рівня, які формують субструктуру стінок великих пор, становив $3\text{--}7 \pm 1,2$ мкм (рис. 2).

За результатами термогравіметричного аналізу (ТГА) (рис. 3) установлено таке: втрата вологи 4,7% спостерігається до температури 121°C , початок термічного розкладання зразка відбувається при температурі $186,82^\circ \text{C}$, також зафіксовано три піки втрати маси – при $319,9^\circ \text{C}$, $417,4^\circ \text{C}$ і $518,9^\circ \text{C}$, стабілізація маси спостерігається за температури $622,6^\circ \text{C}$, залишок після стабілізації становив 0,8%, загальна втрата маси – 99,2%.

Отже, методом ТГА встановлено, що синтезовані гідрогелі матеріали медичного призначення демонструють термостабільність у широкому інтервалі температур, що значно перевищує діапазон їх застосування й обробки. Доведено, що парова стерилізація не впливає на фізико-хімічні властивості гідрогелів.

Біосумісність *in vitro* синтезованого ПВФ гідрогелю досліджено за показниками цитотоксичності, генотоксичності й впливу на біохімічні маркери.

Результати дослідження цитотоксичності гідрогелю узагальнено в таблиці 1. В аналізі враховано показник токсичності кондиціонованого зразком середовища, оскільки цей показник свідчить про пролонговану токсичність зразка гідрогелю.

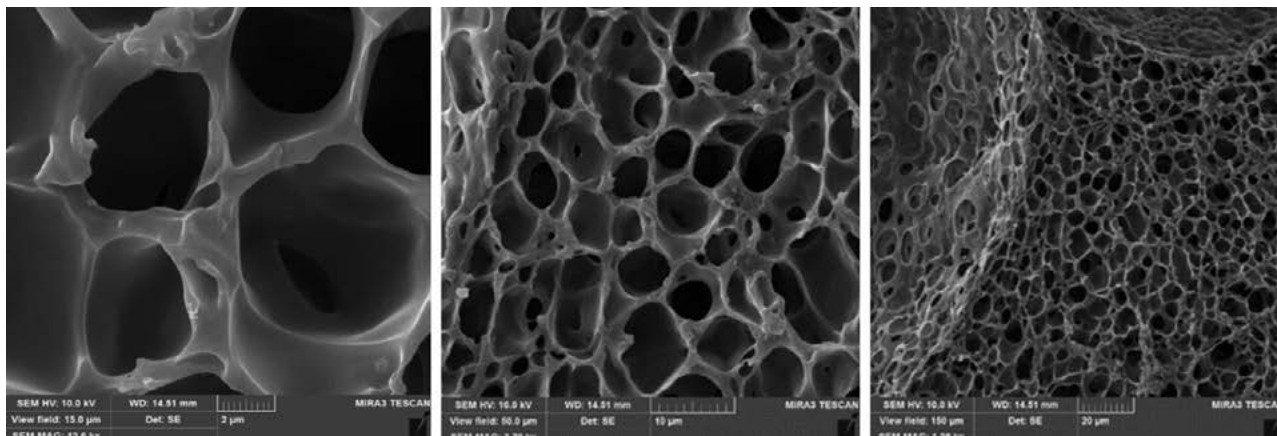


Рис. 2. Мікрофотографії (СЕМ) гідрогелю на основі полівінілформалю

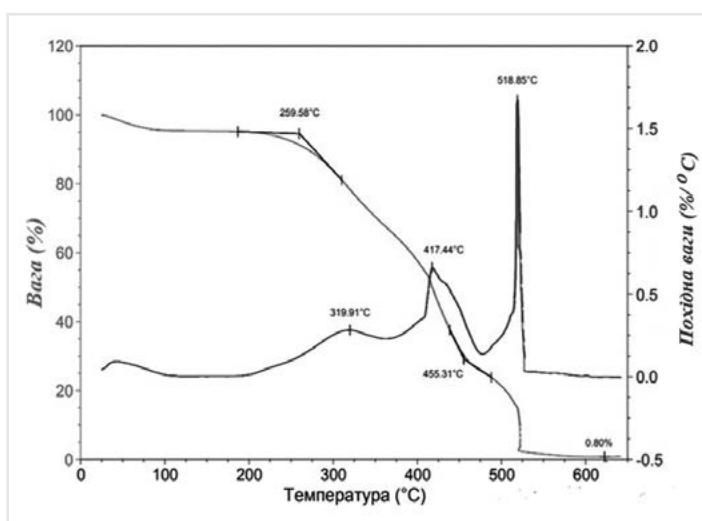


Рис. 3. Дані термогравіметричного аналізу гідрогелю на основі полівінілформалю

У таблиці 2 наведено результати аналізу біосумісності гідрогелю ПВФ за показником генотоксичності *in vitro*. Як свідчать наведені в таблиці 2 дані, за параметром генотоксичності гелю ПВФ охарактеризовано як біосумісний.

Результати тестування біосумісності гідрогелю ПВФ за характером впливу на маркерні ферментативні активності наведено в таблиці 3.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 3, вплив завідомо токсичного зразка гідрогелю (позитивний контроль) призводив до інгібування на 70% АТФазної активності мембранної фракції і стимуляції більш ніж у 2 рази лактатдегідрогеназної активності цитозольної фракції клітин фібробластів лінії L929 порівняно з негативним контролем (нативні клітини). На цьому фоні гелю ПВФ був охарактеризований як нетоксичний і біосумісний

Таблиця 1. Цитотоксичність гідрогелю на основі полівінілформалю (ПВФ) за показником індексу метаболічної активації (ІМА) на фібробласти лінії L929 за різних способів обробки культури

Тип зразка	Зразок гідрогелю на поверхні моношару фібробластів	Нанесення фібробластів на поверхню зразка гідрогелю	Використання середовища, кондиціонованого зразком гідрогелю
Контроль	1,0	1,0	1,0
Гель ПВФ	0,8	1,6	0,9

Таблиця 2. Оцінювання *in vitro* біосумісності гідрогелю на основі полівінілформалю (ПВФ) за параметром генотоксичності з використанням культури клітин фібробластів L929

Контроль/зразок	Індекс «ДНК-комет»	Висновок
Контроль негативний	0,042±0,002	не генотоксичний
Контроль позитивний	2,051±0,001	генотоксичний
Гель ПВФ	0,046±0,001	не генотоксичний

Таблиця 3. Оцінювання *in vitro* біосумісності гідрогелю на основі полівінілформалю (ПВФ) за характером впливу на маркерні ферментативні активності фібробластів лінії L929

Контроль (A ₀)/ Субстанція (A _e)	АТФазна активність мембранної фракції			Лактатдегідрогеназна активність цитозольної фракції		
	АТФазна активність (A), нмольРі/мг білка хв	A _e / A ₀ , %	Висновок щодо токсичності субстанції	ЛДГ активність (A), мкМ НАДН/хв*мг білка	A _e /A ₀ , %	Висновок щодо токсичності субстанції
Негативний контроль (нативні клітини)	6978	100	Контроль	10,33	100	Контроль
Позитивний контроль (клітини під впливом зразка цитотоксичного гідрогелю)	1938	28	Токсичний	24,82	240	Токсичний
Гель ПВФ	6757	97	Нетоксичний	3,04	9	Нетоксичний

за характером його впливу на маркерні ферментативні активності клітин фібробластів L929.

Розроблюваний гідрогель стерилізували при температурі 121 °С, 1,04 атм, 15 хвилин у запаяних поліпропіленових пакетах. За результатами мікробіологічних досліджень стерильності виявили, що всі зразки гідрогелевих імплантатів були стерильні.

Проведені дослідження щодо імплантації гідрогелю лабораторним шурам продемонстрували, що в перші 5 діб після імплантації гібридного гідрогелю під шкіру спини в усіх тварин спостерігався набряк ділянки післяопераційного шва. Після п'яти діб відбувалося зменшення набряків, які минали на 8–10 добу. Під час огляду післяопераційної рани шкіри в першу добу й у наступні дні після імплантації гібридного гідрогелю виявили, що рана загоювалася первинним натягом.

Після отримання задовільного результату клінічного оцінювання реакції м'яких тканин на імплантацію гібридного гідрогелю оцінювали реакцію клітинних структур на імплантат, наявність проростання навколишніх тканин у його структуру, а також схильність до резорбції. Так, проведені гістологічні дослідження виявили, що через 10 днів після проведення оператив-

ного втручання, яке передбачало розміщення імплантату під шкіру, відмічалася помірна або вкрай слабка запальна інфільтрація прилеглих до нього м'яких структур. При цьому в інфільтраті, крім лімфоцитів, фіксували певну кількість еозинофільних і макрофагально-гістіоцитарних клітин типу тканинних базофілів (лаброцитів).

Гістологічні дослідження через 30 днів після проведення оперативного втручання продемонстрували запальну реакцію в навколишніх тканинах і потужну фібробластичну проліферацію із судинами (рис. 3). Також відмічено масивне розростання фібробластів із формуванням фіброзної тканини всередині імплантату з численними судинами. Імплантат на окремих ділянках прилягав до епідермісу, чіткої фіброзної капсули не визначалося, крім субепідермальної стріми (рис. 4).

Виявлено масивне вростання фібробластів із формуванням фіброзної тканини. Навколо імплантату є тонка, нечітко відмежована від решти стріми капсула з незначною розсіяною лімфоцитарною інфільтрацією у прилеглий стрімі. На окремих ділянках до імплантату прилягає скелетний м'яз разом з прошарком відокремлений від нього прошарком сполучної тканини (рис. 5).

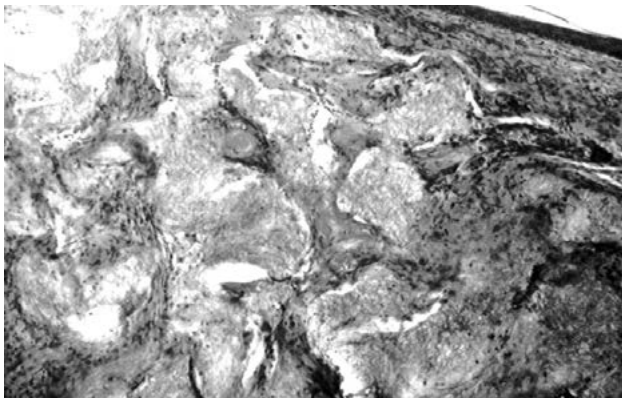


Рис. 4. Імплантат на окремих ділянках прилягає до епідермісу (частково видно праворуч угорі), чітка фіброзна капсула не визначається (Зб. 100х)

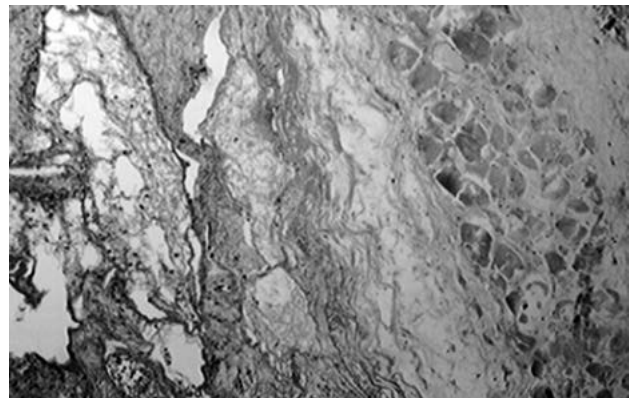


Рис. 5. Фіброзна тканина всередині імплантату, до імплантату прилягає скелетний м'яз, разом з прошарком сполучної тканини (Зб. 100х)

Обговорення

В Україні сьогодні при розробленні імплантацийних медичних виробів, до яких належать і досліджувані гібридні гідрогелі, необхідно чітко дотримуватися вимог прийнятого на державному рівні нормативного документа «Технічний регламент щодо активних медичних виробів, які імплантують» (затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 2 жовтня 2013 р. № 755, чинного за редакцією від 30 листопада 2022 р.) [12]. Варто відмітити, що цей Технічний регламент розроблено на основі Директиви Ради ЄС від 20 червня 1990 р. № 90/385/ЄС щодо наближення законодавства держав-членів у частині активних медичних виробів, які імплантують. Для введення в обіг таких імплантів необхідною є умова проведення доклінічних і клінічних випробувань таких виробів. У частині доклінічних випробувань санітарно-гігієнічна оцінка синтезованих гібридних гідрогелів як імплантатів є необхідною для подальших клінічних досліджень і введення таких матеріалів у медичну практику.

Проведені тести *in vitro* на прояв цитотоксичної, генотоксичної дії, токсичного впливу на маркерні ферментативні активності клітин фібробластів L929 продемонстрували безпечність представленого гідрогелю.

Згідно з нормативною документацією щодо виробів, які імплантують, вони повинні бути стерильними. За результатами мікробіологічних досліджень, застосований режим стерилізації (121 °C, 1,04 атм, 15 хвилин) забезпечує стерильність гідрогелевих імплантів. Це є свідченням адекватності обраного режиму стерилізації та відповідає санітарно-гігієнічним нормам щодо імплантатів [12].

Під час дослідження *in vivo* постімплантацийних ефектів ПВФ гідрогелів хоча й фіксували деякі прояви запальних реакцій унаслідок імплантації гідрогелю, усе ж виявлені запальні реакції в тканинах, що оточують імплантат, представлені переважно слабкою розсіяною лімфоцитарною інфільтрацією поблизу імплантату, тоді як у віддалених ділянках щодо імплантату вони відсутні. Найчастіше запальна реакція мала місце на 10 добу з тенденцією до зниження на 30 добу. Згідно з більшістю гістологічних спостережень, периферія імплантату представлена фіброзною тканиною, що впроваджується в структуру імплантату. Це само по собі не сприяє формуванню капсули, тому що зникає межа між імплантатом і навколишніми тканинами. Таким чином, взаємини між імплантатом і оточуючими тканинами є позитивними і вказують на міцнішу його інтеграцію порівняно з імплантатами, відмежованими від навколишніх тканин.

Таким чином, проведені дослідження гідрогелю на основі полівінілформалю *in vitro* й *in vivo* виявили його високу біосумісність за показниками цитотоксичності, генотоксичності, впливу на маркерні ферментативні активності клітин фібробластів і за відсутності постімплантацийних ускладнень із позитивною динамікою взаємин між імплантатом і навколишніми тка-

нинами, що відповідає нормативним вимогам до активних медичних виробів, які імплантують. Отримані результати дають змогу рекомендувати розроблений гідрогель на основі полівінілформалю для подальших експериментальних досліджень можливостей його використання як імплантатів для заповнення післяопераційних порожнин та ендопротезування в орбіті й околоорбітальній області.

Література

1. **Tselomudriy AI, Venger GE, Rizvaniuk AV, Pohorelii DN, Putienko VA.** Peculiarities of surgical rehabilitation of soldiers with battle eye wounds in modern conditions. Abstracts. «Filatov Memorial Lectures 2016», conference dedicated to the 80th anniversary of the Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU and 14th Black Sea Ophthalmological Congress 19–20 May 2016; Odessa, Ukraine; P. 95.
2. **Уварова ІВ, Максименко ВБ.** Біосумісні матеріали для медичних виробів. Навчальний посібник ФБМІ НТУУ «КПІ». Київ: КІМ, 2013. 232 с.
3. **Phillips TJ.** Cultured epidermal allograft – a permanent or temporary solution. Transplantation. 1991; 51: 937.
4. **Самченко ЮМ, Дибкова СМ, Малецький АП, Керносенко ЛО, Грузіна ТГ, Пасмурцева НО, з співав.** Антимікробна дія гібридних гідрогелевих імплантатів з наночастинками золота й альбуміном, призначених для реконструктивних операцій на орбіті й околоорбітальній ділянці. Офтальмол. журн. 2023; 5(514):27–33.
5. **Самченко ЮМ, Малецький АП, Бігун НМ, Долинський ГА, Керносенко ЛО, Пасмурцева НО, з співав.** Динаміка депонування та дифузії лікарських препаратів (хлор-гексидин, 5 фторурацил і доксорубіцин) при використанні гідрогелевих імплантатів з різною щільністю. Офтальмол. журн. 2020; 3: 53–60.
6. **Maletskyy A, Samchenko Yu, Bigun N.** Improving the Antitumor Effect of Doxorubicin in the Treatment of Eye-ball and Orbital Tumors. In *Advances in Precision Medicine Oncology*, edited by Hilal Arnouk, Bassam Hassan. London: IntechOpen. 2021 [Интернет]. Доступно: <http://doi.org/10.5772/intechopen.95080>
7. Biological evaluation of medical devices. Part 12: Sample preparation and reference materials. Fourth edition 2012-07-01. Reference number ISO 10993-12:2012(E) – 28 p. 2. International Standard ISO 10993-1, «Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process» – June 16, 2016.
8. *Methods in Molecular Biology. In Situ Detection of DNA Damage. Methods and protocols.* Ed. by Vladimir V. Didenko. 2002; 203:299.
9. **Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL.** Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265-275.
10. **Прохорова М.И., редактор.** Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Учеб. пособие. Л.: Изд-во Ленингр. Ун-та, 1982. 272 с.
11. **Варбанец ЛД, Здоровенко ГМ, Книрель ЮА.** Методы исследования эндотоксинов. К.: «Наукова думка», 2006. 237 с.
12. Про затвердження Технічного регламенту щодо активних медичних виробів, які імплантують: Постанова Кабінету Міністрів від 2 жовтня 2013 р. № 755. Редакція від 30.11.2022. – 2013, Ст. 5.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Внесок авторів. Самченко Ю. М. – концепція та дизайн дослідження, збирання літературних даних та аналіз, підготовка й написання рукопису; Малецький А. П. – концепція та дизайн дослідження; Дибкова С. М. – концепція та дизайн дослідження, оцінювання біосумісності; Грузіна Т. Г. – оцінювання біосумісності; Резніченко Л. С., Подольська В. І. – оцінювання біосумісності; Жолобак Н. М. – культивування клітин фібробластів, оцінювання цитотоксичності; Керносенко Л. О. – синтез і характеристика гідрогелів, підготовка й написання рукопису; Пасмурцева Н. О., Полторацька Т. П. – синтез і характеристика гідрогелів; Машишев І. Є. – збирання літературних даних та аналіз; Волобаєв І. І. – збирання літературних даних та аналіз, підготовка й написання рукопису; Ар-

тьомов О. В. – гістологічні дослідження; Бігун Н. М. – збирання літературних даних та аналіз. Усі автори вивчили та схвалили остаточний варіант рукопису.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Джерела підтримки. Дослідження виконано в рамках конкурсу «Наука для безпеки і сталого розвитку України» Національного фонду досліджень України за проєктом № 2021.01/0178.

Відмова від відповідальності. Висловлені в представленій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

Список скорочень: ПВС – полівініловий спирт, ПВФ – полівінілформаль, ІМА – індекс метаболічної активності клітин, СЕМ – сканувальна електронна мікроскопія.

Надійшла 18.02.2024