

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ НА ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ГЕЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

А.С. Оганнисян

науч. сотрудник, отдел перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии,
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (Москва, Россия)

В.В. Стаффорд

к.б.н., отдел перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии,
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России;
ФГБНУ «ВНИИ экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко» РАН (Москва, Россия)

О.А. Легонькова

д.т.н., зав. отделом перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии,
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (Москва, Россия)
E-mail: oalegonkovarb@mail.ru

Б.Г. Ахмедов

д.м.н., зав. отделением ортопедии и травматологии,
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (Москва, Россия)

С.А. Божкова

д.м.н., зав. отделением клинической фармакологии,
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Современные методы терапии включают в себя не только общепринятые подходы к лечению, но и применение медицинских изделий на основе полимеров для пролонгации терапевтического эффекта на местном уровне. Для разработки такого рода медицинских изделий необходим ряд исследований, включающих в себя исследования местной реакции тканей на клеточном уровне, исследование паренхиматозных органов и анализа крови с целью определения реакции окружающих тканей на имплантацию и изучения их общетоксического действия. Данные этапы и стали задачей для исследования гелей, создаваемых на основе поливинилпирролидона с добавлением антибиотиков. Технология изготовления гелей и их стерилизации заключалась в применении γ -облучения и термической обработки. Исследуемые образцы были имплантированы в бедренную группу мышц экспериментальных животных.

Несмотря на некоторые различия в физико-химических свойствах гелей на основе поливинилпирролидона (в частности, гели обладают разными вязко-упругими свойствами), не было выявлено каких-либо критических местных и общих патологий, что позволяет говорить об интактности гелей на основе поливинилпирролидона к окружающим тканям, отсутствию токсичности. Основной причиной асептической воспалительной реакции тканей является различие в вязко-упругих свойствах гелей.

Ключевые слова: поливинилпирролидон, антимикробный гель, местная реакция тканей, общетоксическое действие, патоморфология.

Для цитирования: Оганнисян А.С., Стаффорд В.В., Легонькова О.А., Ахмедов Б.Г., Божкова С.А. Гистологические исследования ответной реакции организма животных на применение антимикробного геля локального воздействия. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(10):23–30. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-10-03>

На современном этапе развития научных исследований происходит бурное развитие химии медико-биологических полимеров, которая возникла на стыке органической химии, химии высокомолекулярных соединений, биохимии, молекулярной биологии, фармакологии и медицины.

Предметом химии медико-биологических полимеров являются синтетические и природные вещества и материалы, предназначенные для дли-

тельного или кратковременного контакта с тканями живого организма, обеспечивающие терапевтический эффект. Например, совершенно очевидно, что протез артерии или протез желчного протока, даже если они изготовлены из одного материала, по-разному интегрируются в ткани организма в зависимости от места введения и индивидуальной переносимости. В этой связи проведение гистологических исследований является необхо-

димым этапом при разработке медицинских изделий для различных областей применения.

Цель исследования – анализ перифокальных и отдаленных реакций тканей животных при введении в мышечную ткань гелей, полученных с разными вязко-упругими свойствами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки местной и отдаленной реакции тканей использовали два типа гелей на основе поливинилпирролидона (ПВП) с молекулярной массой 30 кДа, содержащие антибактериальные препараты (гентамицин и фосфомицин), и гель с вязкостью η_3 на основе природного полимера карбоксиметилцеллюлозы, разрешенный к использованию в медицине. Для получения экспериментальных образцов гелей на основе ПВП с разными вязко-упругими свойствами использовали две разные технологии: 1) ионизирующее излучение водного раствора ПВП и лекарственных средств (вязкость системы η_1) [2]; 2) термическая обработка ПВП с последующим введением антибиотиков (вязкость системы η_2) [3]. Образцы различались вязкостью: $\eta_1 > \eta_2 > \eta_3$. При этом значения η_2 и η_3 различались приблизительно в 2 раза, а η_1 отличается от η_2 и η_3 более чем на 2 порядка.

Исследование проводили на белых самцах крыс Wistar массой 250–400 г, бридированных в виварии ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» (Москва). Все манипуляции осуществляли в соответствии с правилами гуманного обращения с лабораторными животными [1, 4–6].

Животных содержали в стандартных условиях вивария с открытым доступом к пище и воде. Лабораторные животные были разделены на четыре экспериментальные группы: 1-я – осуществляли введение антимикробного геля, полученного γ -облучения хирургическим методом (ввиду высокой вязкости образца) путем рассечения кожного покрова размером 15–20 мм ($n=9$); 2-я – осуществляли внутримышечное (в/м) инъекционное введение антибактериального геля, полученного по технологии термической обработки ПВП, в асептических условиях ($n=9$); 3-я группа: осуществляли внутримышечное инъекционное введение контрольного геля, разрешенного к использованию в медицине ($n=9$); 4-я – интактный контроль ($n=3$).

Всем животным первых трех групп вводили гель в объеме 0,5 мл.

Животным с внутримышечной инъекцией геля вводили препараты с каудальной поверхности бедренной группы мышц, иглу вводили после отведения кожи в сторону, затем делали прокол мягких тканей на глубину до середины бедра, вынимали иглу и возвращали кожу на место. Животным, которым выполняли оперативное вмешательство, в состоянии седации рассекали кожу с латеральной стороны бедра, затем рассекали поверхностный слой мышц бедра, тупым способом препарировали мышцы от глубокого слоя мышц бедра создавая искусственный карман, далее вносили гель и сшивали ткани двухэтажным швом; на кожу накладывали шов по Холстеду.

Для оценки перифокальных реакций тканей проводили гистологическое исследование образцов тканей с места введения гелей, также исследовали паренхиматозные органы животных на возможное наличие системных нарушений в организме.

С целью определения нативной картины паренхиматозных органов экспериментальных животных, отбирали материал от интактных животных того же пола и возраста (4-я группа).

Образцы тканей и крови для гистологического исследования и подсчета лейкоцитарной формулы отбирали у крыс в ходе эксперимента на 3-, 7- и 14-й дни после введения гелей. Для подсчета лейкоцитарной формулы кровь брали из хвостовой вены в состоянии седации до вывода животных из эксперимента, а для гистологических исследований – после вывода животных из эксперимента. Седацию выполняли лекарственным средством Ксилозин в/м 0,08 мл, а затем в/м вводили Золетил-50 в объеме 0,05 мл для общей анестезии.

После входа животных в состояние общей анестезии из хвостовой вены отбирали каплю крови, изготавливали мазок крови на предметном стекле, окрашивали мазки по Романовскому–Гимза. Выводили животных из эксперимента с превышением дозы Золетил-50 в 100 раз. Для гистологических исследований взятый материал помещали в 10%-ный забуференный раствор формалина, выполняли парафиновую заливку образцов и окрашивали срезы гематоксилином и эозином, для определения стандартной гистоархитектоники и по Маллоури для выявления степени развития соединительной ткани. Оценку гистологической картины выполняли в световом микроскопе Axio A1.0

(Carl Zeiss), фотосъёмку и морфометрию толщины соединительно-тканной оболочки вели при помощи фотоаппарата и программы Axio Vision, при увеличении в 100 раз.

Подсчёт клеток крови выполняли по методу Филиппченко, учитывали 200 лейкоцитов в мазке при помощи лейкоцитарного счётчика. В результате выявлено, что на протяжении всего эксперимента показатели лейкоформулы животных не выходили за пределы референтных значений, что свидетельствует об отсутствии усугубляющих факторов, поэтому данные в тексте не приводятся.

Полученные результаты обрабатывали статистически, достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Макроскопическая картина. При визуальном осмотре тазовых конечностей у крыс 1-й и 2-й групп выявили, что между мышцами при пальпации прощупывается округлое образование.

При исследовании мягких тканей животных 1-й группы было замечено сильное утолщение тазовой конечности в области бедра на 3-и сутки эксперимента из-за увеличения объема самого геля примерно в 3 раза, что было несколько неожиданно, но объяснимо: при данном способе получения образуется прочно сшитая трехмерная сетка, гель становится сильно гигроскопичным. На 7-е и 14-е сутки увеличенный объём геля и, соответственно, тазовой конечности сохранились, но воспалительной реакции и каких-либо патологических выделений, не характерных для данных тканей, не выявлено. Цвет геля был слегка желтоватый, прозрачный.

При исследовании мягких тканей животных 2-й группы на 3-и сутки исследования между слоями мышц обнаружили остатки геля в виде небольших гелеобразных включений, при этом окружающие ткани были без признаков воспаления. К 7-м суткам остатки геля находились в виде двух фракций: гелеобразные включения и жидкая часть. Жидкая фракция была светло-желтого цвета, прозрачная. Окружающие ткани спокойные, без патологических изменений.

При исследовании мягких тканей животных 3-й группы макроскопическая картина в динамике проявилась в следующем: на 3-и сутки эксперимента мышечная ткань была нормального цвета, равномерная, без изменений, слегка нащупывался

объект округлой формы между мышцами, воспалительная реакция отсутствовала. На 7-е сутки эксперимента у животных сохранялось шарообразное включение между мышцами, исчезающее к 14-м суткам исследования.

Гистологические исследования. Стандартная окраска гематоксилином и эозином (рис. 1,а). В исследуемых тканях животных 1-й группы на 3-и сутки эксперимента между мышечной тканью и частицами геля была выявлена лимфоцитарная реакция в окружающих тканях. Местами мышечная ткань была в состоянии отёка, наличие лимфоцитов наблюдали преимущественно в перимизии, мышечные пучки без изменений. В подлежащем нервном стволе не выявлено патологий, гистоархитектоника компактная. На 7-е сутки эксперимента в тканях была выявлена диффузия геля в структуры окружающих тканей, что также вызывало лимфоцитарную реакцию в подлежащих к гелю тканях. В некоторых мышечных пучках обнаружена незначительная гипохромия волокон. На 14-е сутки видна организация тканей, образование капсулы, активный рост фибробластов. Несмотря на это сохраняется лимфоцитарная реакция в мягких тканях. Гистоархитектоника тканей сохранена, попавшие в срез кровеносные сосуды венозного типа хорошо сформированы, их структуры полностью сохранены.

В исследуемых тканях животных 2-й группы были выявлены структуры геля в виде округлых оксифильных инородных тел. Гель прилегал к окружающим тканям, вблизи предлежания геля к жировой ткани наблюдалось наличие лимфоцитов, количество которых увеличивалось по мере приближения к мышечной ткани. Также в окружающих тканях были выявлены признаки распада клеток в виде базофильных аморфных тяжей и немногочисленного петрификата. На 7-е сутки эксперимента в гистосрезках отмечено значительное снижение воспалительной реакции в тканях, в формирующуюся соединительнотканную капсулу видна диффузия частиц геля; при более крупном увеличении в месте соединительной ткани и образца геля было видно, что структура соединительной ткани равномерная, на образцах геля идёт активное «прилипание» лимфоцитов. Единично была обнаружена лимфоцитарная реакция между мышечными пучками; отёк соединительной ткани, незначительный участок кровоизлияния, что, по нашему мнению, может быть связано с попаданием в гистологический препарат участка ткани, в которой был введен

препарат для инъекционной анестезии. На 14-е сутки гистологическая картина препаратов практически не отличалась от таковых на 7-е сутки эксперимента. В более отдаленной от места нахождения геля мышечной ткани не было выявлено никаких патологических изменений; ткань была компактная, хорошо сформированная.

В исследуемых тканях животных 3-й группы на 3-и сутки эксперимента наблюдалось формирование бурой жировой ткани, наличие лимфоцитов в перимизии и рыхлой соединительной ткани. Лимфоциты располагались в тканях вокруг введенного препарата, не продолжаясь вглубь окружающих тканей. На 7-е сутки эксперимента сохранилось наличие бурой жировой ткани, но с более крупными белковыми отложениями в адипоцитах. В соединительной и мышечной ткани патологий не выявлено. На 14-е сутки гистологическая картина не отличалась от 7-х суток эксперимента. В перимизии были отмечены единичное присутствие лимфоцитов и отек мышечной ткани.

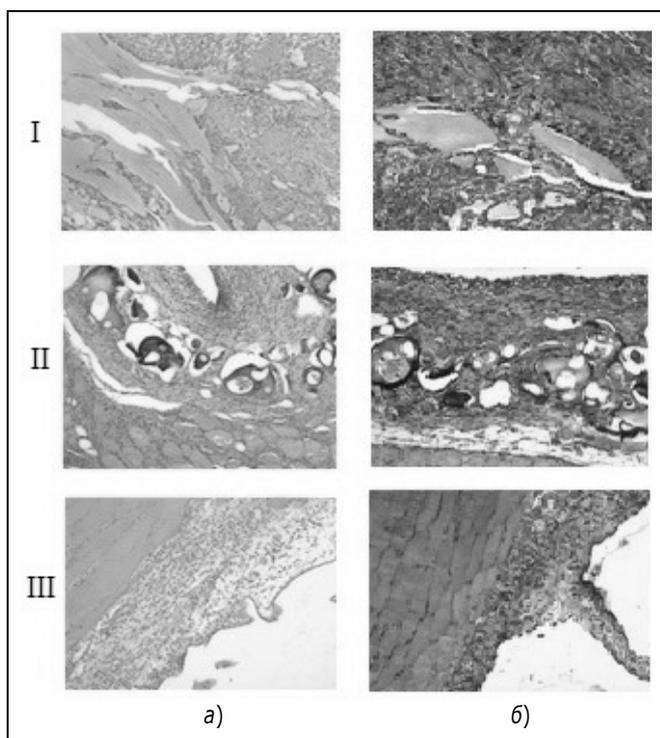


Рис. 1. Сравнительная оценка стандартной и специфической (на соединительную ткань) окраски тканей при использовании различных гелей, 14-й день эксперимента, ув. $\times 100$: а – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска по Маллоури (I – ткани, при использовании геля, полученного по технологии γ -облучения; II – ткани, при использовании геля, полученного по технологии термической обработки; III – ткани, при использовании геля, разрешенного к использованию в медицине)

Окраска по Маллоури (рис. 1,б). В исследуемых тканях животных 1-й группы выявлено, что ткани мышечных фасций были с сохраненной гистоархитектоникой. Уплотнение прилегающей к исследуемому гелю фасции наблюдалось уже с 3-х суток эксперимента. Окружающие ткани (мышцы, кровеносные сосуды и нервы) были без изменений. На 7-е сутки эксперимента наблюдали ярко выраженную диффузию геля в ткани, которая проявлялась уплотнением окружающих структур. Участки диффузии геля имели обширные полости, структура геля однородная, без включений. К 14-м суткам выявили значительное уплотнение тканей с активным процессом прорастания волокон соединительной ткани в области диффузии геля и развитие эластических волокон. В результате применения геля, ввиду увеличения его объема, произошло сдавливание прилегающих тканей, что привело к незначительному некрозу отдельных групп клеток, прилегающих непосредственно к месту введения. Однако в общем плане это не повлияло на мышечную и нервную ткань;

В исследуемых тканях животных 2-й группы на 3-и сутки эксперимента компоненты геля хорошо прилегали к окружающим тканям (мышечным фасциям), выглядели в виде округлых структур с неравномерным окрашиванием. В образцах после 7 суток эксперимента было выражено образование плотного соединительно-тканного барьера, как бы поглощающего включения геля. После 14 суток соединительная ткань полностью покрывала включения геля.

В исследуемых тканях животных 3-й группы на 3-и сутки эксперимента не выявлено активного развития соединительной ткани, ткани мышечных фасций были с сохраненной гистоархитектоникой. На 7-е сутки наблюдалось образование соединительно-тканых волокон в областях, прилежащих к гелю. В областях диффузии геля в ткани также были отмечены уплотнение диффундирующего геля и прорастание его соединительно-ткаными волокнами. На 14-е сутки было выявлено лишь наличие утолщения фасции мышцы с диффузной инфильтрацией лимфоидными клетками.

На рис. 2 представлены препараты мягких тканей, предлежащих к месту введения испытуемых препаратов. Толщина образования соединительной ткани при введении экспериментальных гелей приведена в табл. 1.

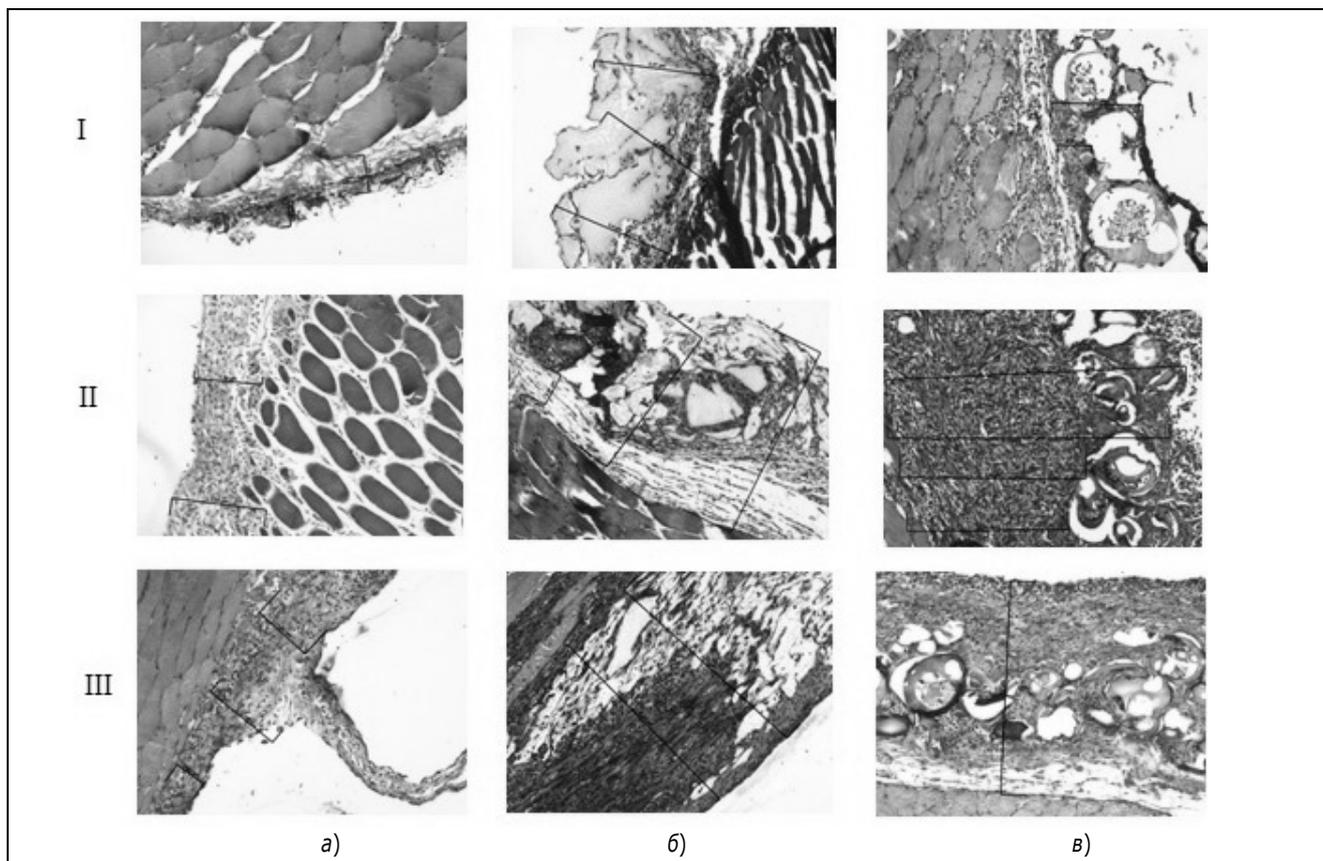


Рис. 2. Морфометрия образцов мягких тканей в динамике. Окраска по Маллоури, ув. $\times 100$: а – ткани в случае применения геля, разрешенного к использованию в медицине; б – ткани в случае применения геля, полученного по технологии γ -облучения; в – ткани в случае применения геля, полученного по технологии термической обработки (I – 3-и сутки эксперимента; II – 7-е сутки эксперимента; III – 14-е сутки эксперимента)

Таблица 1. Динамика изменения толщины образования соединительной ткани после введения испытуемых образцов

Сроки наблюдения	Толщина образования соединительной ткани, мкм		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
3-и сутки эксперимента	3,36 \pm 0,31	2,43 \pm 0,18	1,02 \pm 0,09
7-е сутки эксперимента	4,92 \pm 0,37	7,01 \pm 0,45	2,18 \pm 0,18
14-е сутки эксперимента	5,88 \pm 0,40	5,70 \pm 0,42	1,54 \pm 0,13

Таким образом, из полученных данных следует, что у животных 3-й группы толщина соединительной ткани варьирует почти в 3 раза меньше, чем у животных 1-й и 2-й групп на протяжении всего эксперимента, что было предсказуемо: малая вязкость, биоразлагаемость полимерной основы. У животных 2-й группы к 7-м суткам эксперимента выявили утолщение слоя соединительной тка-

ни. К 14-м суткам и во 2-й, и в 3-й группе толщина слоя соединительной ткани уменьшилась. Уменьшение толщины соединительной ткани объясняется биорезорбцией геля. Во 2-й группе, где гель обладает более низкой вязкостью (η_2), начало биострукции также подтверждается уменьшением объема геля, взятого из полости, примерно в 2 раза. Обратную ситуацию наблюдали у животных 1-й

группы, где на протяжении всего эксперимента отмечали развитие слоя соединительной ткани с 3,36 мкм на 3-и сутки до 5,88 мкм на 14-е сутки, что объясняется физическим состоянием геля: объем геля не изменился, соответственно, не уменьшилось давление геля на окружающие ткани, и «обратная» реакция тканей лишь возросла.

В целом заметна общая тенденция: в тканях, подверженных меньшим механическим воздействиям, в данном случае определяемым вязкоупругими свойствами гелей, толщина соединительной ткани меньше.

Результаты исследования паренхиматозных органов интактных животных представлены на рис. 3.

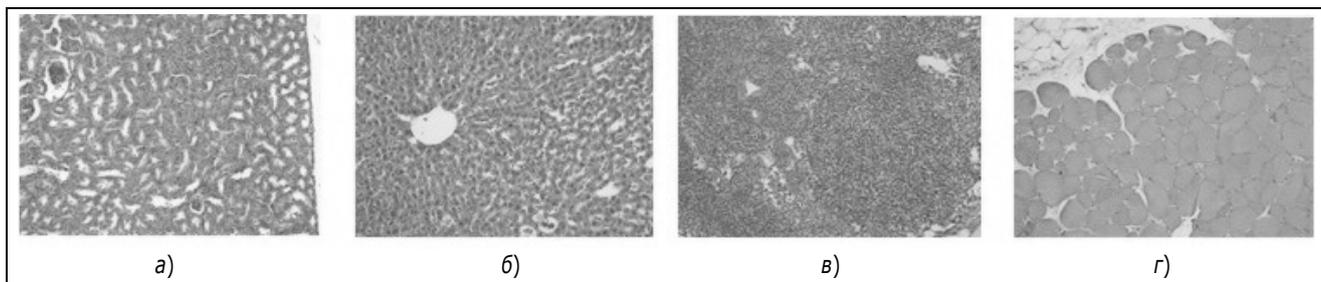


Рис. 3. Интактные образцы паренхиматозных органов и мышечной ткани: а – почка; б – печень; в – селезенка; г – мышечная ткань с соединительно-тканной оболочкой (перимизием); гематоксилин и эозин, ув. $\times 100$

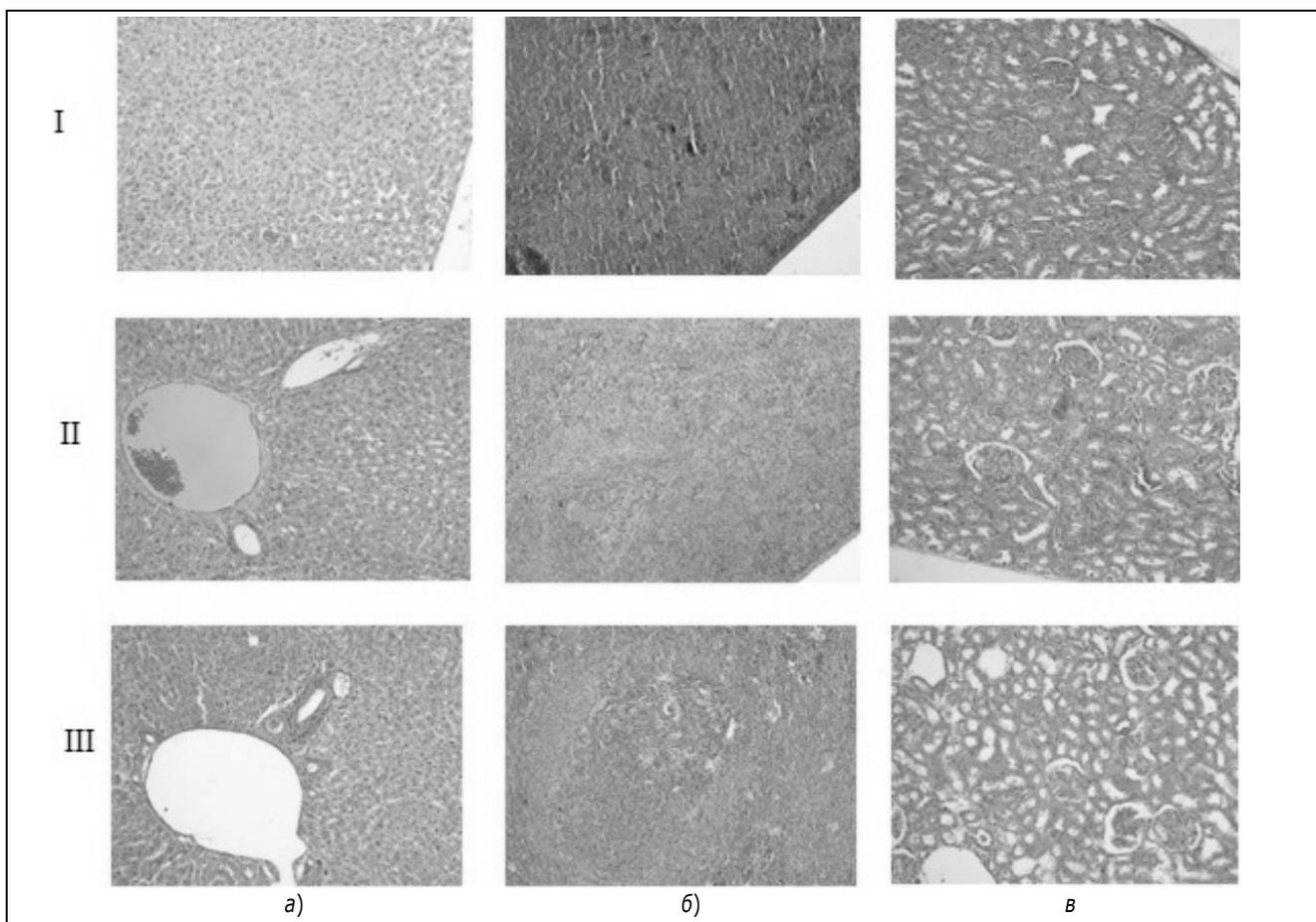


Рис. 4. Гистологическая картина паренхиматозных органов в разные дни эксперимента; гематоксилин и эозин, ув. $\times 100$: а – печень; б – селезенка; в – почка (I – 3-и сутки эксперимента; II – 7-е сутки эксперимента; III – 14-е сутки эксперимента)

Согласно гистологической картине, в почке выражена тонкая компактная капсула, проксимальные и дистальные каналцы с сохраненной

структурой, эпителий канальцев с чёткими границами, клубочки с чёткой структурой, капсула Шумлянско-Боумена тонкая однородная, про-

странство капсулы без включений. В препарате печени представлена центральная вена, ее интима тонкая, однородная, балочная структура паренхимы хорошо визуализируется, местами выявлены единичные лейкоциты в пространстве Диссе. Кроме этого, в образцах печени обнаружено расширение калибра вены триады, но ее стенка с правильной структурой и четкими границами (подобные изменения представлены в экспериментальных образцах). В селезенке выражены границы белой и красной пульпы, в лимфатических узелках белой пульпы хорошо выражена граница, большинство фолликулов характеризуются как первичные, центральная артерия с сохраненными структурами. В мышечной ткани сохранена поперечная исчерченность (продольный срез не представлен), эндомизий и перимизий имеют «нежную» структуру, ядра миоцитов хорошо выражены, мышечные пучки однородные.

На рис. 4 представлены образцы из печени, селезенки и почки, взятые от животных в контрольные дни наблюдения эксперимента. Фотографии органов являются компилятивными от всех животных. Они показывают, что на протяжении всего эксперимента сохраняется характерная гистоархитектоника во всех органах. Наличие лимфоцитов в пространствах Диссе, как и в интактных образцах, сохраняется на одном уровне. В образцах печени виден увеличенный калибр венозного сосуда, о чём говорилось выше. Селезенка и печень также не отличались гистоархитектоникой от представленного интактного материала, описанного выше.

Учитывая сравнение образцов от интактных крыс, оценивая общее состояние животных в период карантина перед экспериментом (21 день), а также, принимая во внимание тот факт, что в печени отсутствуют иные структурные нарушения на клеточном уровне, можно сделать вывод о том, что наблюдаемая гистологическая картина в печени не изменилась с течением эксперимента и носит популяционный характер для данной группы крыс.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного эксперимента в условиях *in vivo* установлено:

– во всех макроскопически исследуемых образцах тканей после введения трех типов гелей, различающиеся разными вязко-упругими свойствами, наличие воспалительной реакции не было выявлено. Присутствующая реакция в виде инфильтрации

лимфоидными клетками характеризуется как асептическое воспаление. Подобная реакция была замечена лишь вблизи введенных гелей и не имела распространение в более глубокие слои тканей. Таким образом, можно сказать, что проявленная реакция тканей связана с механическим действием, зависящим от вязко-упругих свойств гелей;

– гистологическое исследование паренхиматозных органов животных и подсчет лейкоцитарной формулы не выявили существенных изменений в динамике эксперимента, можно заключить, что реакция тканей носила локальный характер;

– нарастающее развитие и уплотнение соединительной ткани образовавшейся капсулы вокруг геля у животных 1-й группы мы связываем с его высокой вязкостью и гигроскопичностью, поскольку к 14-м суткам эксперимента всё еще наблюдалось утолщение области бедра, что и способствовало дальнейшему развитию соединительно-тканной капсулы в месте высокого давления, несмотря на это функция и трофика конечности животного были сохранены.

Разрабатываемые гели на основе ПВП, вне зависимости от способа изготовления не оказывают токсического действия на мягкие ткани и организм в целом. Выявленная незначительная асептическая воспалительная реакция в окружающих тканях свидетельствует об адекватной местной реакции тканей на введение инородного вещества, и объясняется, главным образом, механическим действием в зависимости от вязко-упругих свойств гелей, тем самым подтверждая факт биоинертности, биобезопасности поливинилпирролидона при внутримышечном введении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, использующихся для научных целей от 22 сентября 2010 г. *Rus-LASA*, 2012.
2. *Легонькова О.А., Васильев В.Г., Божкова С.А., Терехова Р.П., Оганнисян А.С., Григорьев М.М., Винокурова Т.И., Чилилов А.М., Ахмедов Б.Г.* Свойства поливинилпирролидоновых гелей после стерилизующих воздействий. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 11:19–24.
3. Патент 2746709 Российская Федерация, МПК А61Р31/04, А61К9/06, А61К9/00, А61К47/58, А61К31/7036, А61К31/665. Способ получения антимикробного геля / *Легонькова О.А., Божкова С.А., Терехова Р.П., Ахмедов Б.А., Оганнисян А.С., Гордина Е.М., Винокурова Т.И., Чилилов А.М.* № 2020134912/04; заявл. 23.10.2020; опубл. 19.04.2021; бюлл. № 11.

4. Правила лабораторной практики в Российской Федерации. Приказ Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г.
5. Правила проведения работ с экспериментальными животными. Приказ № 724 от 13.11.1984 г. Министерства высшего и среднего специального образования СССР.
6. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Eight Edition. Washington: The National Academies Press, 2011; 220 p.

Поступила 21 сентября 2021 г.

HISTOLOGICAL STUDIES OF ORGANISM RESPONSE TO THE APPLICATION OF LOCAL EFFECT ANTIMICROBIAL GEL ON ANIMAL MODEL

© Authors, 2021

A.S. Ogannisian

Research Scientist, Department of Dressing, Suture and Polymer Materials in Surgery, FSBI "NMIC of Surgery named after A.V. Vishnevsky" Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

V.V. Stafford

Ph.D. (Biol.), Department of Dressing, Suture and Polymer Materials in Surgery, FSBI "NMIC of Surgery named after A.V. Vishnevsky" Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

O.A. Legonkova

Dr.Sc. (Eng.), Head of Department of Dressing, Suture and Polymer Materials in Surgery, FSBI "NMIC of Surgery named after A.V. Vishnevsky" Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
E-mail: oalegonkovapb@mail.ru

B.G. Akhmedov

Dr.Sc. (Med.), Head of Department of Orthopedics and Traumatology, FSBI "NMIC of Surgery named after A.V. Vishnevsky" Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

S.A. Bozhkova

Dr.Sc. (Med.), Head of Department of Clinical Pharmacology
FSBI "NMIC Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vredena" Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

The modern methods of therapy include not only conventional approaches to treatment, but also the application of medical devices (MD) based on polymers to prolong the therapeutic effect at the local level. To develop this kind of MD, a number of studies are required, including studies of local tissue reactions at the cellular level, studies of parenchymal organs and blood tests in order to determine the response of surrounding tissues to implantation and their general toxic effect. These stages became the task for the study of gels based on polyvinylpyrrolidone with the addition of antibiotics. The technology for the manufacture of gels and their sterilization consisted in the use of γ -irradiation and heat treatment. The gel samples were implanted into the femoral muscle group of experimental animals.

Gels, based on polyvinylpyrrolidone were different in their physicochemical properties, specifically, gels had different viscoelastic properties. Despite the differences in properties no critical local and general pathologies have been identified. This result speaks about gels' inertness to the surrounding tissues and the absence of toxicity. The main reason for the aseptic inflammatory response of tissues is the difference in the viscoelastic properties of the gels.

Key words: polyvinylpyrrolidone, antimicrobial gel, local tissue reaction, general toxic effect, pathomorphology.

For citation: Ogannisian A.S., Stafford V.V., Legonkova O.A., Akhmedov B.G., Bozhkova S.A. Histological studies of organism response to the application of local effect antimicrobial gel on animal model. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(10):23–30. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-10-03>

REFERENCES

1. Direktiva Evropejskogo parlamenta i Soveta Evropejskogo Sojuza 2010/63/ES o zashhite zhivotnyh, ispol'zujushhija dlja nauchnyh celej ot 22 sentjbrja 2010 g. Rus–LASA, 2012.
2. Legon'kova O.A., Vasil'ev V.G., Bozhkova S.A., Terehova R.P., Ogannisian A.S., Grigor'ev M.M., Vinokurova T.I., Chillilov A.M., Ahmedov B.G. Svoystva polivinilpirrolidonovyh gelej posle sterilizujushhij vozdeystvij. Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2019; 11:19–24.
3. Patent 2746709 Rossijskaja Federacija, MPK A61P31/04, A61K9/06, A61K9/00, A61K47/58, A61K31/7036, A61K31/665. Sposob poluchenija antimikrobnogo gelja / Legon'kova O.A., Bozhkova S.A., Terehova R.P., Ahmedov B.A., Ogannisian A.S., Gordina E.M., Vinokurova T.I., Chillilov A.M. № 2020134912/04; zajavl. 23.10.2020; opubl. 19.04.2021; bjull. № 11.
4. Pravila laboratornoj praktiki v Rossijskoj Federacii. Prikaz Minzdrava Rossii № 267 ot 19.06.2003 g.
5. Pravila provedenija rabot s jeksperimental'nymi zhivotnymi. Prikaz № 724 ot 13.11.1984 g. Ministerstva vysshego i srednego special'nogo obrazovanija SSSR.
6. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Eight Edition. Washington: The National Academies Press, 2011; 220 p.