

## Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

Ukr Neurosurg J. 2019;25(4):64-71  
doi: 10.25305/unj.184031

### Теоретичне обґрунтування ефективності застосування біополімерів при експериментальній черепно-мозковій травмі (огляд літератури та власні результати)

Пантелейчук А.Б.<sup>1</sup>, Каджая М.В.<sup>1</sup>, Шмельова А.А.<sup>2</sup>, Малишева Т.А.<sup>2</sup>, Гнатюк О.П.<sup>3</sup>, Довбешко Г.І.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Відділ нейроtraumi, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>2</sup> Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>3</sup> Відділ фізики біологічних систем, Інститут фізики НАН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 18.10.2019

Прийнята до публікації 18.11.2019

#### Адреса для листування:

Пантелейчук Андрій Борисович,  
відділення нейроtraumi,  
Інститут нейрохірургії ім. акад.  
А.П. Ромоданова, вул. Платона  
Майбороди, 32, Київ, 04050,  
Україна, basirovich@ukr.net

**Мета:** на основі аналізу літературних джерел обґрунтувати доцільність застосування біополімерних плівок на основі колагену для пластики твердої мозкової оболонки (ТМО), виявити і проаналізувати в експерименті здатність зазначеного матеріалу до біодеградації за допомогою методів світлооптичної мікроскопії та інфрачервоної спектроскопії, вивчити можливість застосування біополімерних плівок на основі колагену для пластики ТМО в умовах експерименту.

**Матеріали і методи.** Прооперовано під загальним наркозом 13 щурів з масою тіла 200–250 г. Проведено краніотомію. Розсікали хрестоподібно ТМО від середини отвору до його кутів. Оголювали поверхню кори мозку і проводили penetрацію кори голкою розміром G 18 на глибину 2 мм. Клапті ТМО не ушивали, вони залишалися із діапазом між краями. Зверху вкладали шматочок колагенової плівки. Кістковий клапоть видаляли. Основну групу утворили 10 тварин, контрольну (без застосування колагенової плівки) – 3. Через 3 тиж після операції всіх тварин вивели з експерименту. Місце операції, зокрема череп та кіркову тканину, вилучили для макроскопічного і гістологічного дослідження та молекулярного аналізу за допомогою інфрачервоної спектроскопії.

**Результати.** За результатами макроскопічного і гістологічного дослідження виявлено, що колагеновий замітник ТМО не призводить до виражених запальних ускладнень і надмірного рубцево-спайкового процесу, запобігає ліквореї, здатний до біодеградації із заміщенням плівки власною сполучною тканиною.

**Висновки.** Підтверджено здатність колагенових плівок до біодеградації через 3 тиж після penetраційної травми у щурів в експерименті. Дані інфрачервоної спектроскопії і морфологічні дані свідчать про те, що на межі між колагеновим імплантатом і нативною ТМО відбуваються процеси регенерації ТМО, а не формування рубцевої тканини. Отримані дані теоретично обґрунтовують можливість застосування колагенових заміників для пластики дефектів ТМО.

**Ключові слова:** експериментальна черепно-мозкова травма; пластика твердої мозкової оболонки; колагенова плівка; біодеградація; морфологічне дослідження, інфрачервона спектроскопія

### Theoretical substantiation of the efficiency of biopolymers application in experimental TBI (literature review and own results)

Andriy B. Panteleychuk<sup>1</sup>, Nikolay V. Kadzhaya<sup>1</sup>, Anna A. Shmeleva<sup>2</sup>, Tatyana A. Malysheva<sup>2</sup>, Olena P. Hnatyuk<sup>3</sup>, Galina I. Dovbeshko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurotrauma, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Department of Neuropathomorphology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Department of Physics of Biological Systems, Institute of Physics of NASU, Kyiv, Ukraine

Received, 18 October 2019

Accepted, 18 November 2019

**Objective:** based on the analysis of literary sources, to justify the feasibility of using collagen-based biopolymer films for dura mater, to analyze experimentally the ability of this material to biodegrade and form a new dura mater using light optical microscopy and IR spectroscopy, and to investigate the possibility of application of biopolymer collagen-based films as a substitute for the dura mater.

**Materials and methods.** Thirteen rats weighing 200–250 g under general anesthesia were operated. Craniotomies were performed. The dura mater was incised crosswise from the middle to its corners. The surface of the cerebral cortex was exposed and was penetrated with a G18 needle to a depth of 2 mm. Dura mater flaps were not sutured with diastasis between the edges. A small piece of collagen film was placed over dissected dura and the bone flap was removed. The basic group consisted of 10 animals and the control group without collagen film included 3 animals. Three weeks after the

Copyright © 2019 Andriy B. Panteleychuk, Nikolay V. Kadzhaya, Anna A. Shmeleva, Tatyana A. Malysheva, Olena P. Hnatyuk, Galina I. Dovbeshko



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**Address for correspondence:**

Andriy B. Panteleychuk, Department of Neurotrauma, Romodanov Neurosurgery Institute, 32, Platona Mayborody str., Kyiv, 04050, Ukraine, basirovich@ukr.net

intervention, all animals were euthanized and operating sites, including skull and cortical tissue, were explanted for histological, macroscopic examination and molecular analysis by infrared spectroscopy.

**Results.** According to the results of macroscopic and histological examination, collagen substitute for the dura mater does not lead to severe inflammatory complications and excessive scar adhesions, prevents cerebrospinal fluid outflow, is capable of biodegradation with the replacement of connective tissue resembling a newly formed dura mater.

**Conclusions.** 1. The experiment confirmed the ability of collagen-based films to biodegrade in 3 weeks after penetration trauma in rats. 2. The data of both infrared spectroscopy and morphological study indicate that at the border of the collagen implant and the native dura mater the regeneration processes prevail over the formation of scar tissue. 3. The data obtained confirm the collagen-based substitute to be used for dura mater plastics.

**Keywords:** *dura mater plastics; collagen-based film; biodegradation; morphological study; IR spectroscopy*

## Теоретическое обоснование эффективности применения биополимеров при экспериментальной черепно-мозговой травме (обзор литературы и собственные результаты)

Пантелейчук А.Б.<sup>1</sup>, Каджая Н.В.<sup>1</sup>, Шмелева А.А.<sup>2</sup>, Малышева Т.А.<sup>2</sup>, Гнатюк Е.П.<sup>3</sup>, Довбешко Г.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отделение нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup> Отдел нейророматологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>3</sup> Отдел физики биологических систем, Институт физики НАН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 18.10.2019

Принята к публикации 18.11.2019

**Адрес для переписки:**

Пантелейчук Андрей Борисович, отделение нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, 04050, Украина, basirovich@ukr.net

**Цель:** на основе анализа литературных источников обосновать целесообразность применения биополимерных пленок на основе коллагена для пластики твердой мозговой оболочки (ТМО), выявить и проанализировать в эксперименте способность указанного материала к биодegradации с помощью методов светооптической микроскопии и инфракрасной спектроскопии, изучить возможность применения биополимерных пленок на основе коллагена для пластики ТМО в условиях эксперимента.

**Материалы и методы.** Прооперированы под общим наркозом 13 крыс с массой тела 200–250 г. Проведена краниотомия. Рассекали крестообразно ТМО от середины отверстия к его углам. Обнажали поверхность коры мозга и проводили пенетрацию коры иглой размером G 18 на глубину 2 мм. Лоскуты ТМО не ушивали, они оставались с диастазом между краями. Сверху укладывали кусочек коллагеновой пленки. Костный лоскут удаляли. Основную группу составили 10 животных, контрольную (без применения коллагеновой пленки) – 3. Через 3 нед после операции все животные были выведены из эксперимента. Место операции, включая череп и корковую ткань, извлекали для макроскопического и гистологического исследования и молекулярного анализа с помощью инфракрасной спектроскопии.

**Результаты.** По результатам макроскопического и гистологического исследования выявлено, что коллагеновый заменитель ТМО не приводит к выраженным воспалительным осложнениям и чрезмерному рубцово-спаечному процессу, предупреждает истечение ликвора, способен к биодegradации с замещением пленки собственной соединительной тканью.

**Выводы.** Подтверждена способность коллагеновых пленок к биодegradации через 3 нед после пенетрационной травмы у крыс в эксперименте. Данные инфракрасной спектроскопии и морфологические данные свидетельствуют о том, что на границе между коллагеновым имплантатом и нативной ТМО происходят процессы регенерации ТМО, а не формирование рубцовой ткани. Полученные данные теоретически обосновывают возможность применения коллагеновых заменителей для пластики дефектов ТМО.

**Ключевые слова:** *экспериментальная черепно-мозговая травма; пластика твердой мозговой оболочки; коллагеновая пленка; биодegradация; морфологическое исследование, инфракрасная спектроскопия*

Тверда мозкова оболочка (ТМО) – герметизувальна мембрана із сполучної тканини, яка складається переважно з колагенових волокон різного діаметра, має впорядковану багаторівневу/багатшарову структуру і різний напрямок волокон та судин у певних анатомічних ділянках [1]. Порушення

цілісності ТМО після черепно-мозкової травми (ЧМТ) і/або нейрохірургічних втручань є причиною різних ускладнень з боку ЦНС. Найпоширенішою практичною на завершальному етапі нейрохірургічної операції вважають відновлення герметичності та водонепроникності ТМО, щоб запобігти пошкодженню тканин

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтинках сірого, в електронній — у кольорі.

кори мозку і витіканню ліквору [2]. Частота виникнення ліквореї після краніотомії становить 7–10% [3–5]. Вважають, що герметичне закриття ТМО асоціюється зі зниженням частоти ліквореї і меншою кількістю локальних інфекційних ускладнень [6,7]. У зв'язку з цим застосування біодеградувальних матеріалів, які сприяють репарації дефектів ТМО, є актуальним і має не лише медичне, а і соціальне значення.

Замінники ТМО класифікують за походженням і способом отримання, хімічними та біомеханічними характеристикам: автотрансплантати, алотрансплантати, ксенотрансплантати і синтетичні трансплантати [8–11]. Ми досліджували переважно матеріал, в якому колагенова основа є матрицею для відновлення цілісності ТМО.

У 1924 р. W G Penfield запропонував концепцію ідеального замінника ТМО, наголосивши на необхідності пошуку матеріалів, які б розсмоктувалися після запобігання адгезії. Було встановлено, що ушкодження м'якої та арахноїдальної оболонок забезпечує адгезію незалежно від типу замінника ТМО, що в подальшому підтвердилося [12,13]. Отже, «ідеальний замінник» ТМО має забезпечувати непроникність для рідин, відповідати фізичним властивостям ТМО людини, щоб забезпечити захист тканин мозку, бути легким і зручним для маніпуляцій під час операції при намочуванні у фізіологічному розчині; механічні властивості матеріалу мають полегшувати накладання швів і/або склеювання; мінімізувати місцеве запалення тканин для запобігання утворенню небажаного рубцювання і фіброзу або спайок; стимулювати на різних етапах наближену до фізіологічної фільтрацію клітинами (макрофагами, фібробластами) і бути матрицею для прискорення відновлення цілісності шляхом формування модифікованої ТМО; сприяти ремодельованню судинної сітки; бути ергономічно та економічно виправданим [14,8,15–19]. Обґрунтовано п'ять основних вимог до імплантату, які дають змогу наблизитися до «ідеального замінника» ТМО: по-перше, імплантат має тимчасово або постійно виконувати захисну функцію, відокремлюючи і герметизуючи субдуральний простір від епідурального; по-друге, імплантат має індукувати власні клітини до диференціювання і усунути дефіцит тканини ТМО (менінготеліальна індукція); по-третє, імплантат має сприяти інфільтрації та імплантації фібробластів (менінготеліальна провідність), що є функціональним показником тривимірної структури трансплантата; по-четверте, бажано щоб імплантат містив клітинні компоненти, здатні регенерувати нативну тканину (фібро- і менінготеліогенез); по-п'яте, імплантат має бути пластичним, тобто мати здатність легко набувати потрібної форми і відповідати хірургічному дефекту без деформації оточуючих тканин, а також відповідну еластичність (міцність до розтягнення) – здатність утримувати хірургічний шов під напруженням [20]. Важливе значення має дотримання двох умов: відновлення герметичності ТМО для запобігання ліквореї і потенційна здатність імплантату до біодеградації з рівномірним відновленням цілісності нативної ТМО.

Найкращим матеріалом для створення імплантатів ТМО, який найбільшою мірою відповідає ззначеним критеріям, визнано колаген, який міститься в усіх

сполучних тканинах. Це одна з найбільш вивчених біомолекул позаклітинного матриксу [21].

З огляду на наведені дані для дослідження було обрано біоплівку на основі колагену, яка є матрицею відновлення цілісності ТМО.

Колагенова матриця є найпоширенішим ксеногенним замінником ТМО, отриманим з перикарда, сухожилків великої рогатої худоби, бичачої або свинячої підслизової оболонки тонкої кишки. Ці біоматеріали обробляють для видалення клітинних та інших імуногенних компонентів [22,23]. Структура, функція і синтез колагену I типу добре вивчено [24,25]. Молекули колагену мають здатність до самостійної полімеризації з утворенням міцних волокон, які формують тривимірні впорядковані структури. Колаген в тканинах існує у вигляді волокон, фібрил і макроскопічних пучків [26,27]. Він є інертним, еластичним, адгезивним матеріалом, який легко обробляти. Завдяки здатності до відновлення первинної і вторинної структури колаген має слабку імунореактивність і спричиняє незначну запальну реакцію та реакцію відторгнення стороннього тіла [28], хоча виявлено антитіла до бичачого колагену [29]. Колаген є хемоатрактантом для фібробластів [30]. Ця особливість у поєднанні з пористою структурою колагенового матриксу сприяє адгезії та проліферації фібробластів і неоваскуляризації [31]. Колагеновий матрикс гідрофільний, з гарною білково-клітинною взаємодією, але його недоліками крихкість, швидка біодеградація, що створює труднощі з підтримкою бажаної форми при повільній репарації [23,32–33]. Негативним чинником є також ризик передачі вірусів та їх складових від донора [34].

Методологія оцінки замінника ТМО передбачає: характеристику фізичних властивостей (міцність на розтягнення, спроможність швів, кут змочування (контактний кут),  $\zeta$ -потенціал), цитологічних (клітинна культура, тест на цитотоксичність (МТТ-тест), конфокальна лазерна сканувальна мікроскопія, сканувальна електронна мікроскопія) і вивчення біосумісності (проведення експерименту з макро- та мікроскопічною (гістологічною) оцінкою за спеціальними методиками (забарвлення трихромом за Массоном) [35]. Характеристику репаративних процесів визначають гістологічними та мікроскопічними методами. Однак у доступній літературі ми не виявили фізичних методів дослідження, які дають змогу підтвердити формування нової тканини ТМО. Одним з таких методів можна вважати інфрачервону спектроскопію (ІЧ-спектроскопія). Інфрачервона спектроскопія виявилася важливим інструментом для вивчення біологічних молекул (білків, ліпідів, вуглеводів і нуклеїнових кислот). Цей метод дає змогу ідентифікувати окремі молекули та характеризувати зміни їх хімічної структури. Розширюються можливості застосування ІЧ-спектроскопії для вивчення біологічних об'єктів [36].

**Мета:** на основі аналізу літературних джерел обґрунтувати доцільність застосування біополімерних плівок на основі колагену для пластики твердої мозкової оболонки, виявити і проаналізувати в експерименті здатність зазначеного матеріалу до біодеградації за допомогою методів світлооптичної мікроскопії та інфрачервоної спектроскопії, вивчити можливість

застосування біополімерних плівок на основі колагену для пластики твердої мозкової оболонки в умовах експерименту.

### Матеріали і методи

Дослідження проведене на щурах. Тварин утримували за природної змінності циркадного світлового циклу. Годували збалансованим комбінованим кормом *ad libitum*. Хірургічна частина експерименту і виведення тварин з експерименту проведені з дотриманням принципів біоетики, регламентованих Директивою 2010/63/ЄС «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» (2010) та Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Проведення дослідження схвалене Комітетом з біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» (протокол №18 від 10.06.2016 р.).

Для проведення хірургічної процедури відібрано 13 тварин віком 12 міс з масою тіла 200–250 г, яким після краніотомії та нанесення пенетраційної травми мозку проведено пластику ТМО колагеновою плівкою. Тварин розподілили на три групи: першу (n=5) – для

гістологічного дослідження, другу (n=5) – для молекулярного дослідження, контрольну (без застосування колагенової плівки) (n=3).

Операцію проводили під загальним знеболюванням: внутрішньом'язово вводили розчин ксилазину (Sedazin, Biowet, Польща, 15 мг/кг маси тіла) та кетаміну (Calipsol, Gedeon Richter, Угорщина, 70 мг/кг маси тіла). Всі хірургічні маніпуляції проводили у стерильних умовах з використанням стерильних матеріалів. Після ретельного видалення шерстистого покриву голови і дезінфекції 10% розчином бетадіну (Betadine, Egis, Угорщина) виконували розріз по середній лінії та оголювали кістки склепіння черепа. Формували трепанаційний отвір (вікно) розміром 4 × 7 мм у правій тім'яній ділянці за допомогою високооборотного дреля. Розмір трепанаційного вікна ретельно контролювали. Кістковий клапоть обережно відсепарували від підлеглої ТМО і видаляли. Під ТМО обережно, щоб не пошкодити мозок, заводили голку від інсулінового шприца, трохи підіймали ТМО і розсікали хрестоподібно від середини отвору до його кутів. Оголювали поверхню мозку, вкритую якою мозковою оболонкою (ММО), і проводили пенетрацію кори головного мозку голкою розміром G 18 на глибину 2 мм. Таким чином моделювали тяжку ЧМТ з вогнищем геморагії [37].

Клапоть ТМО укладали на місце без ушивання, з діастазом між краями. Поверх них розташовували колагенову плівку. Кістковий клапоть на місце не укладали. Таким чином було змодельовано декомпресивну трепанацію черепа (**Рис. 1-3**). Після забезпечення гемостазу рану ретельно ушивали, при цьому кістковий клапоть на місце не укладали. Рана повторно обробляли розчином бетадіну. Проводили антибіотикопрофілактику (цефтріаксон внутрішньом'язово в дозі 20 мг/кг маси тіла) [38].

Тварини виводили з експерименту на 21-шу добу під наркозом 0,1% кетаміну (2 мл).

Після виведення тварини з експерименту тканини із зони операції вилучали для гістологічного дослідження (єдиним блоком). Проводили забарвлення гематоксиліном та еозином за стандартними методиками.

Методом ІЧ-спектроскопії (спектрометр Bruker IFS 66) проаналізовано спектри поглинання ТМО, рубцевої тканини та полімерної колагенової плівки у



**Рис. 1.** Сформоване трепанаційне вікно (1-й етап). Стрілкою вказана поверхня твердої мозкової оболонки. Макропрепарат



**Рис. 2.** Нанесення травми (2-й етап). Пенетрація мозку. Макропрепарат



**Рис. 3.** Плівку укладено поверх клаптів твердої мозкової оболонки (3-й етап). Макропрепарат

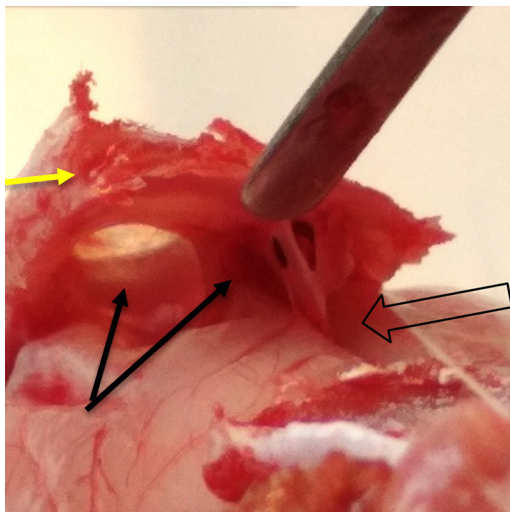
широкому спектральному діапазоні (3400–800  $\text{cm}^{-1}$ ) і визначено набір спектроскопічних маркерів для аналізу. Найінформативнішою для аналізу є область поглинання амідних зв'язків Амід I та Амід II у діапазоні 1750–1480  $\text{cm}^{-1}$ .

### Результати та обговорення

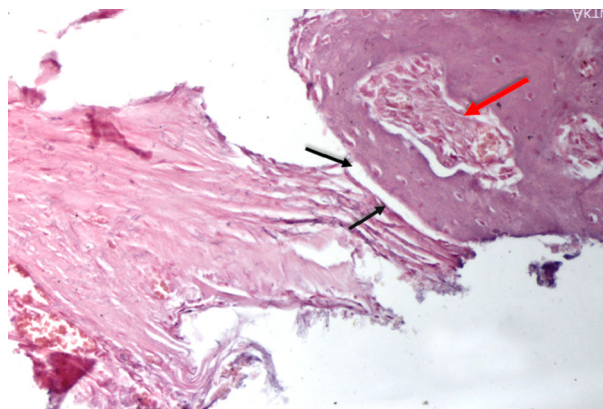
Після виведення тварини з експерименту розсікали шкіру на голові по середній лінії. Зону операції в ділянці трепанаційного вікна оцінювали на наявність зрощень між шкірою, поверхнею ТМО і корою мозку. Візуально залишки плівки не виявляли, поверхня ТМО в зоні та поза зоною трепанації візуально не відрізнялися, спостерігали зрощення по периферії кісткового вікна. Зрощень у просвіті трепанаційного вікна не виявлено. Потім кістки склепіння черепа відділяли від його основи (Рис. 4) і забирали матеріал для молекулярного дослідження (ІЧ-спектроскопії): клаптики ТМО по периферії кісткового вікна, на межі між

залишками полімерної плівки та неушкодженої «материнської» оболонки. Для гістологічного дослідження вилучали блок тканин із зони операції (ділянку мозку, кістки черепа та його оболонки).

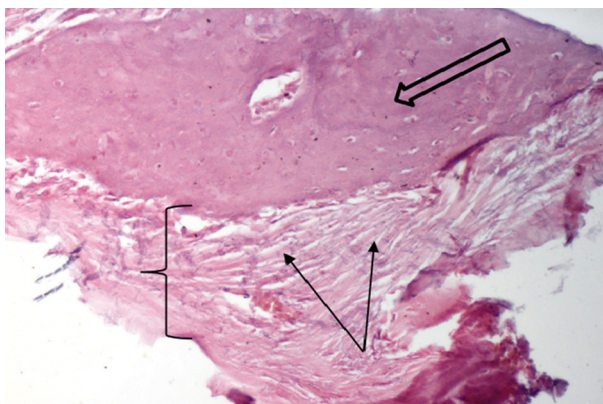
При гістологічному дослідженні виявлено характерні структурні зміни будови в місці експериментального застосування біоматеріалу: колагеновий імплантат через 3 тиж мав ознаки розшарування (біодеградації) на волокна і заміщення сполучною тонковолокнистою фіброзною тканиною (Рис. 5), краї імплантату щільно зростаються з ТМО і внутрішніми шарами кісток черепа внаслідок активації клітин окістя. Наслідком операційної травми (термічної дії високооборотного дреля при трепанації черепа на тонку кісткову тканину) можна пояснити явища резорбції кістки по периметру кісткового дефекту (Рис. 6), а в прилеглий мозковій тканині – явища перичелюлярного набряку як безпосередньо в ділянці penetрації мозку, так і на відстані від неї, а також скупчення гіперпластично активованих астроцитів довкола зони травми. Крім того, відзначено наявність локальних підгострих запальних інфільтратів (лімфоцити, моноцити, макрофаги) і зони крововиливів (Рис. 7).



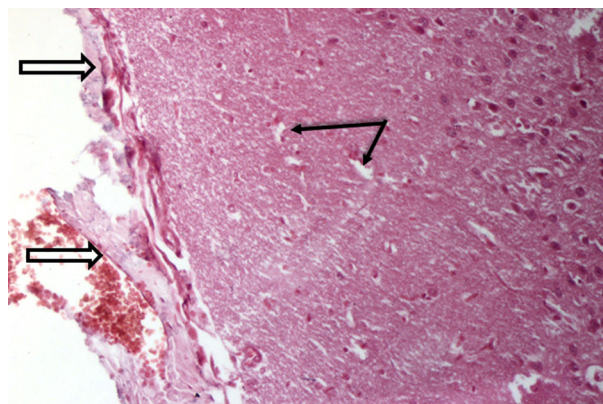
**Рис. 4.** Друга група після пластики колагеном, 21-ша доба експерименту. Жовта стрілка – кістки склепіння черепа, прозора стрілка – серповидний відросток, чорні стрілки – рубцево-спайкова тканина по периферії трепанаційного вікна. Макропрепарат



**Рис. 6.** Перша група, 21-ша доба. Ділянки деградації волокон колагену і заміщення тонкою фіброзною тканиною (стрілки). Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$



**Рис. 5.** Перша група, 21-ша доба. Ділянки розм'яктування колагену (дужка) і заміщення сполучною тонковолокнистою фіброзною тканиною (стрілки). Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$



**Рис. 7.** Перша група, 21-ша доба. Ділянки пластики твердої мозкової оболонки (біла стрілка – колагеновий імплант), м'якої мозкової оболонки (чорна стрілка) і прилеглих шарів кори мозку (набряк). Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

Дослідження за допомогою ІФ-спектроскопії. Коливальна спектроскопія є ефективним і високоточним інструментом для аналізу біологічних молекул і тканин та ефективно використовується зокрема для вирішення багатьох прикладних завдань медицини. У нас є позитивний досвід використання коливальної спектроскопії для дослідження ефективності клітинної терапії при хронічному запаленні ахілового сухожилля [39]. Основною перевагою цього методу є специфічність молекулярних спектрів та їх конформаційна чутливість. Існує чітка залежність характеристик ІЧ-спектрів від будови молекул, що ґрунтується на характеристичності нормальних коливань для певних хімічних зв'язків та їх комбінацій, молекулярних груп у молекулі та різних просторових структур.

Молекулярні коливання будь-якої білкової молекули можуть бути описані у термінах коливань молекулярних груп, які входять до складу пептидного зв'язку, а саме валентне С=О, валентне С - N, валентне N - H, деформаційне ОСN, деформаційне

CNH, крутильне С-N, деформаційні коливання С=О і N-H. Усі ці коливання сильно змішані та перекриваються, утворюючи декілька характеристичних для білкової молекули смуг - амід А (3300  $\text{cm}^{-1}$ ), амід В (3080  $\text{cm}^{-1}$ ), амід І (1650  $\text{cm}^{-1}$ ), амід ІІ (1545  $\text{cm}^{-1}$ ), амід ІІІ- ІV [40,41] (Рис. 8).

Для рубцевої тканини є характерною наявність смуги С=О коливань в області 1739  $\text{cm}^{-1}$ , відсутність плеча в області 1667  $\text{cm}^{-1}$  (1667  $\text{cm}^{-1}$  та 1653  $\text{cm}^{-1}$  у контролі, лише 1653  $\text{cm}^{-1}$  у рубці), за рахунок цього смуга Амід І у рубці значно звужується та спостерігається низькочастотний зсув смуги Амід ІІ (із 1555  $\text{cm}^{-1}$  у контролі до 1548  $\text{cm}^{-1}$  у рубці). Ці особливості дають змогу відрізнити рубцеву тканину від інтактної ТМО.

За результатами аналізу коливальних спектрів показано, що зразки тканини з місця травми за спектральними характеристиками близькі до контрольної ТМО протилежної півкулі тварини і статистично значуще відрізняються від рубцевої тканини тварини контрольної групи (Рис. 9), тому

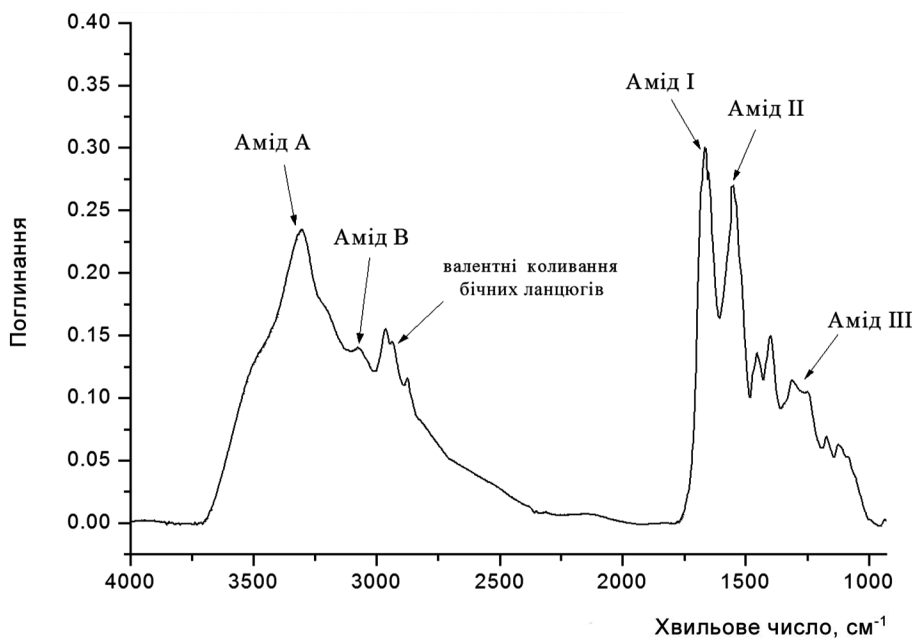


Рис. 8. Характеристичні смуги поглинання білка в інфрачервоному діапазоні

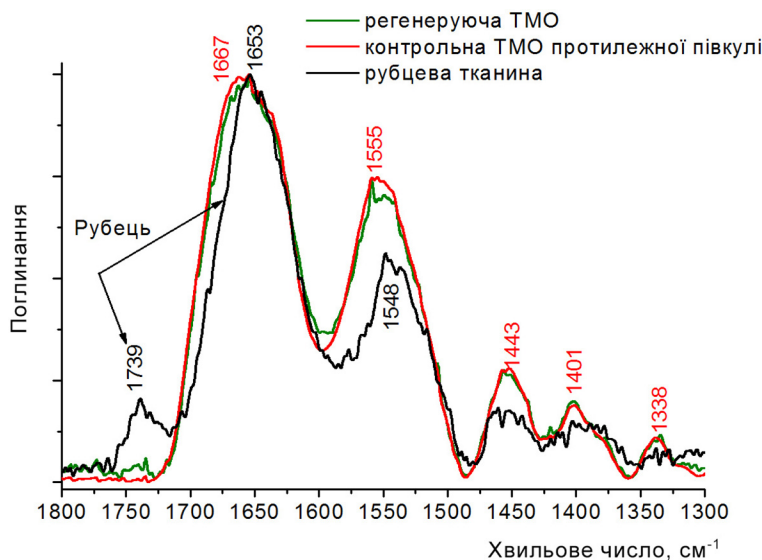


Рис. 9. Спектри поглинання зразків тканин твердої мозкової оболонки в інфрачервоному діапазоні

можна стверджувати, що використання колагенових плівок сприяє регенерації ТМО і запобігає утворенню рубця [42,43].

Отримані нами дані довели, що біополімерні імплантати є ефективними для відновлення цілісності ТМО і продемонстрували здатність до біодеградації із заміщенням власною сполучною тканиною.

### Висновки

Підтверджено здатність колагенових плівок до біодеградації через 3 тиж після пенетраційної черепно-мозкової травми у щурів в експерименті.

Дані інфрачервоної спектроскопії і морфологічні дані свідчать про те, що на межі між колагеновим імплантатом і нативною твердою мозковою оболонкою відбуваються процеси регенерації твердої мозкової оболонки, а не формування рубцевої тканини.

Отримані дані теоретично обґрунтовують можливість застосування колагенових замінників для пластики дефектів твердої мозкової оболонки.

### Розкриття інформації

#### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Етичні норми

Всі процедури, виконані піддослідним тваринам, відповідають підзаконним й етичним нормам та схвалені комітетом з питань етики наукової установи, на базі якої проведено дослідження.

#### Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

### References

- Protasoni M, Sangiorgi S, Cividini A, Culivaris GT, Tomei G, Dell'Orbo C, Raspanti M, Balbi S, Reguzzoni M. The collagenic architecture of human dura mater. *J Neurosurg.* 2011 Jun;114(6):1723-30. doi: 10.3171/2010.12.JNS101732. PMID: 21294622.
- MacEwan MR, Kovacs T, Osburn J, Ray WZ. Comparative analysis of a fully-synthetic nanofabricated dura substitute and bovine collagen dura substitute in a large animal model of dural repair. *Interdisciplinary Neurosurgery.* 2018 Sep 1;13:145-50. doi: 10.1016/j.inat.2018.05.001.
- Grotenhuis JA. Costs of postoperative cerebrospinal fluid leakage: 1-year, retrospective analysis of 412 consecutive nontrauma cases. *Surg Neurol.* 2005 Dec;64(6):490-3, discussion 493-4. doi: 10.1016/j.surneu.2005.03.041. PMID: 16293457.
- Kumar A, Maartens NF, Kaye AH. Evaluation of the use of BioGlue in neurosurgical procedures. *J Clin Neurosci.* 2003 Nov;10(6):661-4. doi: 10.1016/s0967-5868(03)00163-2. PMID: 14592612.
- Kehler U, Hirdes C, Weber C, Spuck S, Tronnier V, Kundt G, Piek J. CSF leaks after cranial surgery—a prospective multicenter analysis. *Innovative Neurosurgery.* 2013 Feb 1;1(1):49-53. doi: 10.1515/ins-2012-0002.
- Matula C, Kjærsgaard L, Di Ieva A. Watertight dural closure in brain surgery: a simple model for training. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2014 May;75(3):241-5. doi: 10.1055/s-0033-1342928. PMID: 23681920.
- Abuzayed B, Kafadar AM, Oguzoglu SA, Canbaz B, Kaynar MY. Duraplasty using autologous fascia lata reinforced by on-site pedicled muscle flap: technical note. *J Craniofac Surg.* 2009 Mar;20(2):435-8. doi: 10.1097/scs.0b013e31819b968f. PMID: 19326487.
- Rosen CL, Steinberg GK, DeMonte F, Delashaw JB Jr, Lewis SB, Shaffrey ME, Aziz K, Hantel J, Marciano FF. Results of the prospective, randomized, multicenter clinical trial evaluating a biosynthesized cellulose graft for repair of dural defects. *Neurosurgery.* 2011 Nov; 69 (5):1093-103; discussion 1103-4. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182284aca. PMID: 21670715.
- Sabatino G, Della Pepa GM, Bianchi F, Capone G, Rigante L, Albanese A, Maira G, Marchese E. Autologous dural substitutes: a prospective study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Jan;116:20-3. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.11.010. PMID: 24300745.
- Berjano R, Vinas FC, Dujovny M. A review of dural substitutes used in neurosurgery. *Crit Rev Neurosurg.* 1999 Jul 28;9(4):217-222. doi: 10.1007/s003290050136. PMID: 10436210.
- Schmalz P, Griessenauer C, Ogilvy CS, Thomas AJ. Use of an absorbable synthetic polymer dural substitute for repair of dural defects: a technical note. *Cureus.* 2018 Jan;10(1):e2127 doi: 10.7759/cureus.2127. PMID: 29607275; PMCID: PMC5875978.
- Narotam PK, Van Dellen JR, Bhoola K, Raidoo D. Experimental evaluation of collagen sponge as a dural graft. *Br J Neurosurg.* 1993;7(6):635-41; doi: 10.3109/02688699308995092. PMID: 8161425.
- Pettorini BL, Tamburrini G, Massimi L, Paternoster G, Caldarelli M, Di Rocco C. The use of a reconstituted collagen foil dura mater substitute in paediatric neurosurgical procedures – Experience in 47 patients *Br J Neurosurg.* 2010 Feb;24(1):51-4. doi: 10.3109/02688690903386991. PMID: 20158353.
- Esposito F, Cappabianca P, Fusco M, Cavallo LM, Bani GG, Birolì F, Sparano A, de Divitiis O, Signorelli A. Collagen-only biomatrix as a novel dural substitute. Examination of the efficacy, safety and outcome: clinical experience on a series of 208 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 Apr;110(4):343-51. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.12.016. PMID: 18242823.
- Birolì F, Esposito F, Fusco M, Bani GG, Signorelli A, de Divitiis O, Cappabianca P, Cavallo LM. Novel equine collagen-only dural substitute. *Neurosurgery.* 2008 Mar;62(3 Suppl 1):273-4; discussion 274. doi: 10.1227/01.neu.0000317404.31336.69. PMID: 18424997.
- Caroli E, Rocchi G, Salvati M, Delfini R. Duraplasty: our current experience. *Surg Neurol.* 2004 Jan; 61(1):55-9. doi: 10.1016/s0090-3019(03)00524-x. PMID: 14706380.
- Danish SF, Samdani A, Hanna A, Storm P, Sutton L. Experience with acellular human dura and bovine collagen matrix for duraplasty after posterior fossa decompression for Chiari malformations. *J Neurosurg.* 2006 Jan;104(1 Suppl):16-20. doi: 10.3171/ped.2006.104.1.16. PMID: 16509475.
- Horaczek JA, Zierski J, Graewe A. Collagen matrix in decompressive hemicraniectomy. *Neurosurgery.* 2008 Jul;63(1 Suppl 1):ONS176-81; discussion ONS181. doi: 10.1227/01.neu.0000335033.08274.1c. PMID: 18728597.
- Yamada K, Miyamoto S, Nagata I, Kikuchi H, Ikada Y, Iwata H, Yamamoto K. Development of a dural substitute from synthetic bioabsorbable polymers. *J Neurosurg.* 1997 Jun;86(6):1012-7. doi: 10.3171/jns.1997.86.6.1012. PMID: 9171181.
- Litvack ZN, West GA, Delashaw JB, Burchiel KJ, Anderson VC. Dural augmentation: part I-evaluation of collagen matrix allografts for dural defect after craniotomy *Neurosurgery.* 2009 Nov;65(5):890-7; discussion 897. doi: 10.1227/01.NEU.0000356970.22315.BC. PMID: 19834401.
- Parenteau-Bareil R, Gauvin R, Berthod F. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications. *Materials.* 2010 Mar;3(3):1863-87. doi: 10.3390/ma3031863
- McCall TD, Fults DW, Schmidt RH. Use of resorbable collagen dural substitutes in the presence of cranial and spinal infections-report of 3 cases. *Surg Neurol.* 2008 Jul;70(1):92-6; discussion 96-7. doi: 10.1016/j.surneu.2007.04.007. PMID: 18262619.
- Sekhar LN, Mai JC. Dural repair after craniotomy and the use of dural substitutes and dural sealants. *World Neurosurg.* 2013 Mar-Apr;79(3-4):440-2. doi: 10.1016/j.wneu.2011.12.062. PMID: 22381295.
- Tanzer ML, Kimura S. Phylogenetic aspects of collagen structure and function. In: Nimni ME, editor. *Collagen.* Boca Raton: CRC Press; 2018. P. 25-40.
- Pachence JM. Collagen-based devices for soft tissue repair. *J Biomed Mater Res.* 1996 Spring;33(1):35-40. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199621)33:1<35::AID-JBM6>3.0.CO;2-N. PMID: 8734072.

26. Nimni ME, Harkness RD. Molecular structures and functions of collagen. In: Nimni ME, editor. Collagen. Boca Raton: CRC Press; 1988. P. 10-48.
27. Zerris VA, James KS, Roberts JB, Bell E, Heilman CB. Repair of the dura mater with processed collagen devices. Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2007 Nov;83(2):580-8. doi: 10.1002/jbm.b.30831. PMID: 17465025.
28. Ramshaw JA, Vaughan PR, Werkmeister JA. Applications of collagen in medical devices. Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications. 2001 Feb 25;13(01):14-26. doi: 10.4015/S1016237201000042.
29. Medina MA. Capsule Granulation Tissue Harvested From Abdominal Region Used as Dural Autologous Graft. Insights in Neurosurgery. 2017;1(3):21. <https://www.researchgate.net/publication/320433891>
30. Schick B, Wolf G, Romeike BF, Mestres P, Praetorius M, Plinkert PK. Dural cell culture. A new approach to study duraplasty. Cells Tissues Organs. 2003;173(3):129-37. doi: 10.1159/000069469. PMID: 12673095
31. Narotam PK, van Dellen JR, Bhoola KD. A clinicopathological study of collagen sponge as a dural graft in neurosurgery. J Neurosurg. 1995 Mar;82(3):406-12. doi: 10.3171/jns.1995.82.3.0406. PMID: 7861218.
32. Narotam PK, Qiao F, Nathoo N. Collagen matrix duraplasty for posterior fossa surgery: evaluation of surgical technique in 52 adult patients. Clinical article. J Neurosurg. 2009 Aug;111(2):380-6. doi: 10.3171/2008.10.JNS08993. PMID: 19199453.
33. Stendel R, Danne M, Fiss I, Klein I, Schilling A, Hammersen S, Pietilae T, Jänisch W, Hopfenmüller W. Efficacy and safety of a collagen matrix for cranial and spinal dural reconstruction using different fixation techniques. J Neurosurg. 2008 Aug;109(2):215-21. doi: 10.3171/JNS/2008/109/8/0215. PMID: 18671632.
34. Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med. 1997 Dec 18;337(25):1821-8. doi: 10.1056/NEJM199712183372508. PMID: 9400041.
35. Deng K, Yang Y, Ke Y, Luo C, Liu M, Deng Y, Tian Q, Yuan Y, Yuan T, Xu T A novel biomimetic composite substitute of PLLA/gelatin nanofiber membrane for dura repairing. Neurol Res. 2017 Sep;39(9):819-829. doi: 10.1080/01616412.2017.1348680. PMID: 28701072.
36. Stuart BH. Infrared Spectroscopy of Biological Applications: An Overview. Encyclopedia of Analytical Chemistry. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 Jun 15; doi: 10.1002/9780470027318.a0208.pub2.
37. Purushothuman S, Marotte L, Stowe S, Johnstone DM, Stone J. The Response of Cerebral Cortex to Haemorrhagic Damage: Experimental Evidence from a Penetrating Injury Model PLoS One. 2013;8(3):e59740. doi: 10.1371/journal.pone.0059740. PMID: 23555765; PMCID:PMC3605910/
38. Tsybaliuk V, Tretyak I, Gatskiy A. [The research of sciatic nerve combined plastics efficiency at it's large defect by it's functional recovery quantification in rats in experiment]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2012;(3):48-51. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.60846.
39. Kostrub OO, Blonskyy RI. [Cell therapy for degenerative tendon damage]. Kyiv: Zdorovya. 2011. Ukrainian.
40. Susie G. [IR spectra of biological macromolecules and model compounds]. In: Volkenstein MV, editor. [The structure and stability of biological macromolecules]. Moscow: Mir; 1973. p. 487-537. Russian.
41. Goormaghtigh E, Cabiaux V, Ruyschaert JM. Determination of soluble and membrane protein structure by Fourier transform infrared spectroscopy. I. Assignments and model compounds. Subcell Biochem. 1994;23:329-62. doi: 10.1007/978-1-4615-1863-1\_8. PMID: 7855877.
42. Goormaghtigh E, Ruyschaert JM, Raussens V. Evaluation of the information content in infrared spectra for protein secondary structure determination. Biophys J. 2006 Apr 15;90(8):2946-57. doi: 10.1529/biophysj.105.072017. PMID: 16428280; PMCID: PMC1414549.
43. Movasaghi Z, Rehman S, ur Rehman DI. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues. Applied Spectroscopy Reviews. 2008 Feb 1;43(2):134-79. doi: 10.1080/05704920701829043.