



<https://doi.org/10.15407/polymerj.45.01.015>
УДК 678.54.64

Н.А. ГАЛАТЕНКО,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,
e-mail: galatenkonataliia@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5961-5750

Р.А. РОЖНОВА,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна,
e-mail: rozhnovarita@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3284-3435

О.О. АСТАПЕНКО,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна,
ORCID: 0000-0002-2168-9439

В.О. МАЛАНЧУК,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна,
ORCID: 0000-0001-8111-0436

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ ПОЛІУРЕТАНОВІ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ КІСТКОВО ПЛАСТИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА

Розглянута проблема щодо наукових пошуків у вирішенні питань вибору фіксаторів для остеосинтезу при лікуванні хворих із переломами та деформаціями кісток лицевого скелета, які потребують реконструктивно-відновних оперативних втручань. Наведено літературні дані щодо використання різних видів матеріалів для остеосинтезу та встановлено, що актуальним напрямом сучасної науки та практичної медицини є розробка нових біологічно активних композиційних матеріалів для виготовлення накісткових пластин для остеосинтезу, які б відповідали основним вимогам кісткової хірургії: біосумісність, міцність, гнучкість, здатність до біодеградації, стимуляція тканинної регенерації та пролонгована лікувальна дія. Для вирішення зазначеної проблеми запропоновано використання фіксуючих конструкцій для остеосинтезу на основі біодеградабельного епоксиполіуретанового (ЕПУ) композиційного матеріалу біоактивної дії (ЕПУ-ГАП-ЛЕВ). Біологічна активність якого забезпечується наявністю в складі ЕПУ композиту наповнювачів гідроксиапатиту та левамізолу. Наведено репрезентативні результати фізико-механічних, фізико-хімічних та медико-біологічних досліджень, які передували клінічним випробуванням композиційного матеріалу ЕПУ-ГАП-ЛЕВ у вигляді накісткових пластин для остеосинтезу. Згідно з отриманими результатами, композиційний матеріал ЕПУ-ГАП-ЛЕВ нетоксичний, біосумісний і біоактивний, здатний до біодеградації та пролонгованого вивільнення левамізолу, має необхідні характеристики міцності (міцність при вигині 27,1 МПа, міцність при розриві 24 МПа, відносне подовження при розриві 5,3 МПа), що зробило можливим виготовлення фіксаторів для остеосинтезу в щелепо-лицевій ділянці та дало змогу рекомендувати їх для клінічного використання. В клініці для 76 пацієнтів із переломами лицевого черепа було використано полімерні пластини з гвинтами, які виготовлені з композиції ЕПУ-ГАП-ЛЕВ. Наведено приклад клінічного використання накісткових пластин для остеосинтезу виготовлених з ЕПУ-ЛЕВ-ГАП, і встановлена їх відповідність медичному призначенню, ефективність при хірургічному лікуванні переломів щелепо-лицевої ділянки в зонах, які не зазнають значного жувального навантаження, а також при біомеханічних стабільних переломах.

Ключові слова: епоксиполіуретан, левамізол, гідроксиапатит, остеосинтез, композиція, накісткові пластини, імплантат, біологічна активність.

Цитування: Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Астапенко О.О., Маланчук В.О. Біологічно активні поліуретанові композиції для кістково пластичних операцій лицевого скелета. *Полімерний журнал*. 2023. 45, № 1. С. 15—26. <https://doi.org/10.15407/polymerj.45.01.015>

Вступ

Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури свідчить про необхідність наукових пошуків у вирішенні питань вибору фіксаторів для остеосинтезу при лікуванні хворих із переломами та деформаціями кісток лицевого скелета, які потребують реконструктивно-відновних оперативних втручань.

Остеосинтез – це оперативне сполучення кісткових уламків та їх міцна фіксація за допомогою різних матеріалів. Метою остеосинтезу є забезпечення міцної фіксації співставлених кісткових фрагментів до її повного зрощування. Один зі шляхів остеосинтезу – накістковий остеосинтез, який виконують за допомогою фіксаторів – пластин різної довжини, ширини, форми і товщини, в котрих зроблені отвори. Через отвори пластину сполучають із кісткою за допомогою гвинтів.

Зазвичай, в щелепно-лицевій хірургії для остеосинтезу використовують титанові пластини, які після консолідації кісткових фрагментів за-

лишаються в місці імплантації на все життя. Але останнім часом ставиться під сумнів можливість залишати титанові фіксатори у зв'язку з небажаними побічними ефектами, до яких належать: обмежування зрощення кістки; домішки в титані можуть викликати відхилення радіаційних променів при променевої терапії пухлин, а також викликають артефакти магнітно-резонансної томографії, що призводить до труднощів візуалізації для моніторингу регенерації тканин; можливий канцерогенний вплив деяких легуючих домішок металів; теплопровідність титану та його реакція на температуру навколишнього середовища; відчуття імплантів пацієнтами та в деяких випадках небажання пацієнтів залишати металеві фіксатори [1, 2].

Втім, накопичення клінічного досвіду на основі методів доказової медицини засвідчило, що в значному відсотку випадків жорстка первинна фіксація кісткових уламків металевими (в тому числі титановими) фіксаторами для остеосинтезу не гарантує стовідсоткове одужання пацієнтів.

Таблиця 1. Порівняльні властивості металів, кераміки та біодеградабельних полімерів з кісткою, механічні властивості та біодеградація [3]

	Модуль, ГПа	Міцність, МПа	Подовження, %	Загальна втрата міцності, місяць	Час деструкції, місяць
Кістка	70–40	90–120			
Метал та кераміка					
Сплав титану	110–127	900	10–15	немає	немає
Нержавіюча сталь	180–205	500–1000	10–40	немає	немає
Магній	41–45	65–100	-	<1	0,25
Гідроксиапатит	80–110	500–1000	-	>12	>24
Трикальційфосфат	-	154	-	1-6	<24
Деструкуючі полімери					
Полігліколева кислота (PGA)	7,0	340–920	15–20	1	від 6 до 12
Полі(L-молочна кислота) (PLLA)	2,7	80–500	5–10	3	>24
Полі(D,L-лактид-ко-гліколід)кислота	2,0	40–55	3–10	1	від 1 до 12
Полі(ε-капролактон) (ПКЛ)	0,4	20–40	300–500	>6	>24
Поліуретан на основі ПКЛ та поліетиленоксиду (ПЕО)	0,01–0,001	1–50	>500	від 1 до >6	від 6 до >24

Такі результати сприяли появі методу остеосинтезу з використанням біодеградабельних пластин і шурупів різної товщини та конфігурації, котрі після закінчення певного терміну розкладаються. Біодеградабельні матеріали, призначені для відновлення кісток, можуть бути різного походження, але всі вони повинні метаболізуватися в організмі, не залишаючи слідів після виконання свого призначення, бути біосумісними або викликати негативну реакцію, не пропорційну їх корисному ефекту. Вони повинні легко набувати бажаної форми, мати прийнятний термін придатності та легко стерилізуватися.

Пристрої, що біодеградують, повинні мати належні механічні властивості (наприклад, міцність, еластичність), які повинні поступово зменшуватись під час деструкції, щоб поступово передавати механічні навантаження на новоутворену кістку.

Біодеградабельні пластини не видаляють після консолідації кісткових фрагментів. Необхідно зауважити, що біодеградабельні пластини не є повною альтернативою титановим. Інколи титанові пластини замінити неможливо. Наприклад, при важких травмах, оскольчатих переломах доцільно використовувати титанові пластини. Нижня щелепа зазнає дуже великого навантаження, тому основний матеріал – титан.

Використання біодеградабельних пластин можливо на тих ділянках, які піддаються тільки статичному навантаженню в ділянках верхньої та середньої зони лица. Існує багато матеріалів, які розглядаються як потенційні кандидати для створення біодеградабельних імплантатів. На сьогодні існує три основні групи таких матеріалів, які можуть бути використані для остеосинтезу: металевий магній і його сплави, кальцієво-фосфатна кераміка, та полімери на основі гліколевої й молочної кислот і їх мономерів, полікапролактон і поліуретан (табл. 1).

Порівнюючи фізико-механічні властивості та здатність до біодеградації основних видів матеріалів для остеосинтезу (табл. 1) можна сказати, що чим кращі механічні властивості біодеградабельного полімерного пристрою, тим повільніше відбувається його розкладання. На це, очевидно, впливає форма виробу, площа його поверхні та пористість, яка може

бути бажаною або результатом обробки [3].

α -Полігидроксикислоти – одні з найбільш широко досліджених біодеградабельних синтетичних полімерів, використовуються в ортопедії з 1960-х років. Серед α - полігидроксикислот або аліфатичних полієфірів найкраще вивчені полігліколіди (PGA), полілактиди (PLA) та їх кополімери. Ці полімери були схвалені FDA для кількох медичних застосувань, і переважна більшість комерційних біодеградабельних фіксуючих пристроїв базується на них [3]

Проте, незважаючи на позитивні відгуки про біорезорптивні системи фіксації на основі полімерів і кополімерів молочної та гліколевої кислот, ряд авторів повідомили про ускладнення, з якими вони зіткнулися у своїх дослідженнях [4, 5].

Тому актуальним напрямом в області створення полімерних матеріалів медичного призначення є розробка нових біологічно активних композиційних матеріалів, які можуть бути використані для виготовлення імплантатів кісткової тканини у вигляді накісткових пластин для остеосинтезу для кістково пластичних операцій лицевого скелета, які б відповідали основним вимогам кісткової хірургії: біосумісність, міцність, гнучкість, здатність до біодеградації, стимуляція тканинної регенерації, пролонгована лікувальна дія.

Експериментальна частина

Співробітниками відділу полімерів медичного призначення ІХВС НАНУ спільно з науковцями кафедри щелепо-лицевої хірургії НМУ ім. О.О. Богомольця розроблено біологічно активну біодеградабельну епоксиполіуретанову (ЕПУ) композицію, з якої були виготовлені накісткові пластини та гвинти для остеосинтезу. Такі фіксуючі конструкції після консолідації та мінералізації кісткових фрагментів біодеградують, не чинячи негативного впливу на організм людини. До того ж розроблені накісткові пластини стимулюють тканинну регенерацію, володіють місцевою пролонгованою лікувальною дією. Використання пластин з біодеградабельних матеріалів дає змогу уникнути негативних факторів, які виникають при використанні металевих конструкцій, а також повторного оперативного втручання для їх видалення [2].

Як матеріал при створенні нових фіксувальних елементів використовували реакційноздатні олігомер-олігомерні та олігомер-полімерні суміші, що містять уретанові фрагменти. Цим композиціям властиві значні фізико-механічні показники, можливість регулювання еластичністю, великий робочий діапазон температур, стійкість до вібродинамічних навантажень, термоударів, значна робота руйнування та ін. [6].

Наші дослідження ґрунтуються на досягненнях попередніх років авторів робіт [7, 8] щодо синтезу та досліджень фазового розділення епоксиполіуретанових систем.

Була розроблена технологія отримання епоксиполіуретанового полімерного композиційного матеріалу для пластики кісткової тканини, яка полягала в синтезі ЕПУ основи та введенні до її складу наповнювачів гідроксиапатиту та левамізолу [2, 9, 10].

Технологія отримання полімерного композиційного матеріалу для пластики кісткових тканин полягає в тому, що до форполімеру з кінцевими ізоціанатними групами на основі поліоксипропіленгліколю (ПОПГ) з молекулярною масою $M_m=1500$ або суміші Лапролів 1052 ($M_m=1000$) та Лапролу 2102 ($M_m=2000$) та 2,4-2,6- толуїлендіізоціанату (ТДІ) додають епоксидно-діанову смолу (ЕД-20) і 1,4- бутандіол (БД), в кількості, яка відповідає мольному співвідношенню ПОПГ: ТДІ:БД=(5–6):(11–13):(4–6). Синтез проводять до повного зникнення ізоціанатних груп. В отриману суміш вводять біологічно активні наповнювачі левамізол і гідроксиапатит. На останньому етапі отримання композиційного матеріалу додають амінний отверджувач епоксидної складової – продукт взаємодії полі-

меризованих етерів лляної олії із поліетиленполіамінами. Суміш ретельно перемішують і виливають у спеціальні форми із фторопласту, в яких отримують пластини заданої глибини, які являють собою жорсткий, міцний, жовтий з білим відтінком матеріал, питома вага якого становить 1180–1250 кг/м³.

Епоксиполіуретанова основа в незатвердненому стані являє собою реакційну суміш епоксидного олігомеру, поліуретану й епоксиполіуретанового кополімеру, який є компатибілізатором епоксидної та поліуретанової складових.

Поєднання в одному матеріалі фрагментів різних полімерних сполук дало можливість отримати композиційний матеріал, властивості якого істотно відрізняються від властивостей окремих складових. Епоксидна складова забезпечує високу міцність матеріалу, поліуретанова складова знижує крихкість і зумовлює біосумісність, епоксиполіуретановій кополімер, що утворюється при синтезі, стає компатибілізатором при фазовому поділі, і таким чином, сприяє покращенню фізико-механічних властивостей матеріалу.

Вибір складу композиційного матеріалу зумовлений тим, що поліуретани широко використовують у медицині за рахунок їх високої біосумісності, яка зумовлена близькістю уретанової групи до пептидної групи білка [11]. Відомо їх використання як засобів для пластики кісткової та м'яких тканин [12–14].

Використання гідроксиапатиту – неорганічної складової кісткової тканини як наповнювача, зумовлене його відомою біоактивною дією, здатністю стимулювати кісткову регенерацію у складі поліуретанового носія [2, 15–18].

Як лікарський препарат використовували

Таблиця 2. Фізико-механічні властивості ЕПУ композицій

№	Склад полімерного композиційного матеріалу (ЕПУ), мас. ч.				Міцність при вигині (σ_p), МПа	Прогинання зразка при руйнуванні, мм	Міцність при розриві (σ_p), МПа	Відносне подовження при розриві (ϵ_p), %	Твердість за Шором
	Поліуретан	Епоксидно-діанова смола	ГАП, мас. %	ЛЕВ мас. %					
1	100	–	20	6	0,4	–	6,5	540	65–74
2	50	50	–	–	36,8	7,3	23,1	7,2	94–98
3	50	50	20	–	32,3	7,4	23,5	8,0	94–98
4	50	50	20	6	27,1	11,9	24,0	5,3	93–97

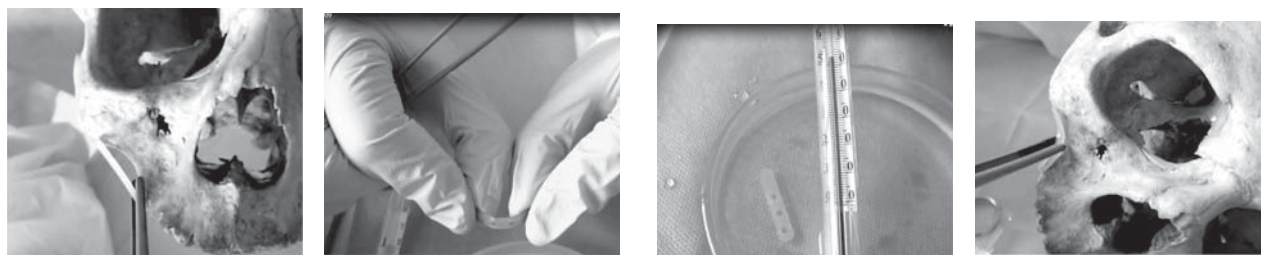


Рис. 1. Етапи адаптації накісткової пластини ЕПУ-ГАП-ЛЕВ до поверхні вилично-альвеолярного гребня [2]

левамізол – імуномодулятор, оскільки встановлено його вплив у складі поліуретану на репаративні процеси регенерації, можливість регулювання інтенсивності клітинного шляху біодеградації з одночасним заміщенням вискодиференційованими структурами [14, 19].

Полімерні біорезорбтивні матеріали для виготовлення накісткових пластин і гвинтів для остеосинтезу повинні мати фізико-механічні показники, близькі до таких у кістки. Накісткові фіксатори для остеосинтезу у вигляді мініпластин і гвинтів, резорбуючись, мають поступово передавати навантаження на кістку, що запобігає її остеопорозу й атрофії.

Враховуючи зазначене, було досліджено фізико-механічні властивості полімерної композиції ЕПУ-ГАП-ЛЕВ, з якої планували виготовляти накісткові пластини та гвинти для остеосинтезу (табл. 2) [2, 20].

Як видно з табл. 2, проведення синтезу поліуретану в середовищі епоксидно-діанової смоли приводить до оптимізації фізико-механічних властивостей композиції – до підвищення фізико-механічних властивостей полімерного композиційного матеріалу та його деформаційних властивостей.

Згідно з отриманими результатами, введення в полімерну композицію гідроксиапатиту (20 мас. %) і левамізолу (6 мас. %) привело до збільшення міцності при розриві на 0,9 МПа, при цьому спостерігали зменшення показника міцності при вигині в порівнянні з ЕПУ в 1,4 раза і в порівнянні з ЕПУ-ГАП в 1,2 раза. Проте, показник прогинання зразка при руйнуванні для композиції ЕПУ-ГАП-ЛЕВ збільшився на 4,5 мм у порівнянні з ЕПУ-ГАП, тобто в 1,6 раза, і на 4,6 мм у порівнянні з ЕПУ – в 1,63 раза.

Ці дані свідчать про те, що введення до складу епоксиуретанової матриці гідроксиапа-

титу і левамізолу привело до незначної зміни міцнісних властивостей розробленого композиційного матеріалу (зменшення міцності при вигині, підвищення міцності при розриві). При цьому збільшувалася його деформація (прогин) при вигині, тобто матеріал ставав більш еластичним, що не заважало виготовляти з нього накісткові пластини і гвинти для остеосинтезу з міцністю, достатньою для адекватного утримання кісткових фрагментів.

Крім вище зазначених властивостей матеріал ЕПУ-ГАП-ЛЕВ має ще одну особливість. При нагріванні зразка ЕПУ-ГАП-ЛЕВ у вигляді накісткової пластини для остеосинтезу (наприклад, пластини розмірами 20x5x1 мм) до температури 50–55 °С впродовж 3–4 хвилин він був здатний набути форму відповідної поверхні, тобто такі пластини інтраопераційно можна адаптувати до будь-якої кісткової поверхні (рис. 1).

Отже, за результатами фізико-механічних випробувань було зроблено такі висновки [2]:

- регулюванням співвідношень поліуретан-епоксидного олігомеру, гідроксиапатиту і левамізолу можна отримувати матеріал із регульованими фізико-механічними властивостями;
- фізико-механічні властивості отриманого полімеру наближаються до властивостей кістки, тому процеси регенерації кісткової тканини при використанні фіксаторів із полімеру відбуваються за більш фізіологічних умов;
- під час загоєння кісткової рани виключається «ефект механічного шунта»; властивості матеріалу ЕПУ-ГАП-ЛЕВ дають змогу адаптувати інтраопераційно виготовлені з нього накісткові пластини для остеосинтезу до будь-якої поверхні без зміни їхніх фізико-хімічних і фізико-механічних властивостей;
- властивості накісткових пластин для остеосинтезу, виготовлених із ЕПУ-ГАП-ЛЕВ,

Таблиця 3. Відносне подовження при розриві зразків епоксиполіуретанових композицій після інкубації в біологічному середовищі 199

Склад композиції	Відносне подовження, %						
	0	30 діб	90 діб	180 діб	1 рік	1,5 роки	2 роки
ЕПУ	7,2	7,8	9,6	11,1	10,0	9,6	8,4
ЕПУ-ГАП	8,0	7,2	8,0	8,4	7,8	6,6	6,0
ЕПУ-ГАП-ЛЕВ	5,3	4,7	6,0	7,7	6,5	5,0	0

дають можливість рекомендувати їх для фіксації кісткових фрагментів при переломах у ділянках, які не схильні до значних біомеханічних навантажень, зокрема при переломах верхньої і середньої ділянок лицевого черепа та біомеханічно сприятливих переломах нижньої щелепи.

При створенні композиційних матеріалів медичного призначення з метою використання як імплантаційних матеріалів важливо визначити їх здатність до біодеградації для прогнозування поведінки полімерного матеріалу в організмі людини.

Біодеградацію оцінювали за зміною фізико-механічних показників (міцність при розриві, відносне подовження) поліуретанової композиції трьох видів (епоксиполіуретанова композиція без наповнювачів – ЕПУ; епоксиполіуретанова композиція з гідроксиапатитом – ЕПУ-ГАП; епоксиполіуретанова композиція з гідроксиапатитом і левамізолом – ЕПУ-ГАП-ЛЕВ). Як середовище інкубації було використано біологічне середовище 199 (БС 199) [2, 21].

За результатами фізико-механічних випробувань після інкубації ЕПУ зразків впродовж 1 міс. у БС 199 міцність при розриві зменшувалася на 5 %, при цьому спостерігалася й незначне зменшення відносного подовження, що свідчить про початок процесів біодеградації (табл. 3). Після інкубації впродовж 3 міс. міцність при розриві ЕПУ зразків зростала, при цьому відносне подовження збільшувалося ($\epsilon = 12-15\%$), спостерігалася деяка еластифікація полімерного матеріалу. Нелінійна залежність міцності зразків від терміну їх інкубації може бути зумовлена перерозподілом водневих зв'язків під впливом модельного середовища, що могло привести до утворення більш впорядкованої структури. Після 6 міс. інкубації в БС 199 встановлено, що показники міц-

ності зразків знижувалися на 28 %, однак залишалися на достатньо високому рівні протягом 2-ох років експозиції і становили 12,5 МПа.

Згідно з отриманими результатами (рис. 2), введення до складу епоксиполіуретану ГАП і ЛЕВ як наповнювачів приводило до інтенсивнішого перебігу процесу біодеградації, починаючи з 6 міс. інкубації. Для зразків епоксиполіуретанових композиційних матеріалів, що містять гідроксиапатит (ЕПУ-ГАП), зниження міцності при розриві через 180 діб становило 27 % для композицій, які містять гідроксиапатит і левамізол (ЕПУ-ГАП-ЛЕВ). Необхідно відмітити, що при інкубації впродовж 2-ох років в біологічному середовищі залишалася невелика кількість матеріалу ЕПУ-ГАП-ЛЕВ у вигляді дрібних фрагментів, тобто композит практично повністю біодеградував. Для композиції ЕПУ-ГАП зниження міцності при розриві впродовж такого самого терміну становило 89,4 %, що свідчить про дещо уповільнений перебіг біодеградації в порівнянні з контролем зі зразками ЕПУ композиційних матеріалів, які містять ГАП і ЛЕВ. Інтенсивніший перебіг біодеградації композицій ЕПУ-ГАП-ЛЕВ

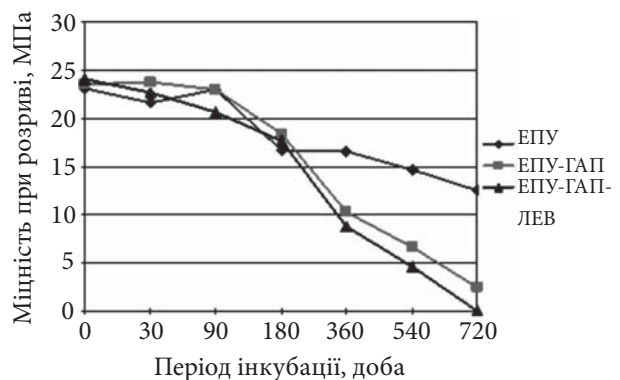


Рис. 2. Зміни фізико-механічних властивостей зразків епоксиполіуретанових композицій після інкубації в БС 199

порівняно з ЕПУ–ГАП може бути пов’язаний, поряд із вимиванням ГАП із полімерної матриці внаслідок її набухання у водному середовищі, з вивільненням ЛЕВ, що спричиняє більше розрихлення композиційного матеріалу та швидшу резорбцію.

Отже, помітної біодеградації зразків з епоксиполіуретанової композиції протягом 6 міс. не виявлено, що свідчить про збереження ними необхідних фізико-механічних властивостей, достатніх для консолідації відламків кісток лицевого черепа. Отримані результати мають важливе значення для створення фіксуючих конструкцій з достатніми фізико-механічними характеристиками з метою остеосинтезу в щелепно-лицевій ділянці, які після виконання своєї функції резорбуються.

На підставі даних літератури про позитивний вплив ЛЕВ на процеси регенерації ушкоджених тканин при місцевому застосуванні [13, 14, 19], можна припустити, що іммобілізований на полімерному носії ЛЕВ за умов ранового дефекту буде опосередковано впливати на репаративну регенерацію в тканинах, посилюючи її гомеостатичний характер і нормалізуючи патологічні відхилення від стереотипної динаміки.

Запропонована нами поліуретанова композиція ЕПУ–ГАП–ЛЕВ, яка за фізико-хімічними властивостями може бути основою для виготовлення кісткових фіксаторів для остеосинтезу, містить 6 мас. % ЛЕВ, що не перевищує його місцевої терапевтичної дози (до 500 мкг/мл).

З метою подальшого використання розроблених композицій в медичній практиці, а саме – реконструктивно-відновній хірургії кісток щелепо-лицевої ділянки (ЩЛД), була вивчена динаміка вивільнення ЛЕВ із матеріалу ЕПУ–ГАП–ЛЕВ у БС 199. Згідно з отриманими результатами (рис. 3), за 72 доби вимивання зі зразків епоксиполіуретанових композицій ЕПУ–ГАП–ЛЕВ поступово вивільняється близько 22,4 % ЛЕВ. Динаміка вивільнення ЛЕВ *in vitro* із матеріалу ЕПУ–ГАП–ЛЕВ свідчить про те, що в БС 199 щодобово зі зразків виділяється 0,3 % ЛЕВ від загальної кількості, що становить $93,8 \pm 0,001$ мкг/мл. При цьому в перші три фази регенерації кісткової тканини (до 18 діб) зі зразків вивільняється більше ЛЕВ ($223 \pm 0,001$ мкг/мл), що важливо для профілактики ускладнень гнійно-запального характеру

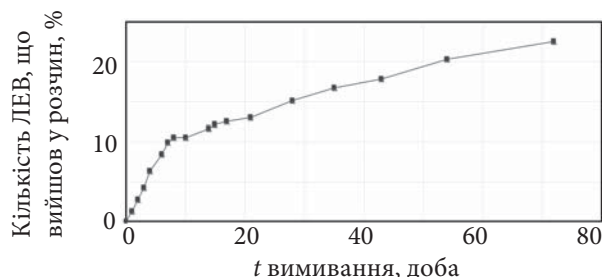


Рис. 3. Динаміка вивільнення левамізолу з епоксиполіуретанових композицій ЕПУ–20ГАП–6ЛЕВ за умов *in vitro*

та впливу на остеогенез у цей період. З часом кількість вивільненого ЛЕВ у БС 199 зменшується [2, 22–24].

Результати, отримані в експерименті, дали підставу припустити, що в тканинах під час консолідації кісткових фрагментів підтримувалася певна концентрація ЛЕВ, що знижувало ризики ускладнень гнійно-запального характеру в післяопераційному періоді, прискорювало зрощення перелому, скорочувало терміни та підвищувало ефективність лікування хворих із переломами та деформаціями кісток лицевого черепа, які потребують хірургічного лікування [2].

Для оцінки біосумісності були проведені комплексні медико-біологічні випробування на відповідність розроблених матеріалів вимогам міжнародного стандарту ISO 10993 (Біологічне оцінювання медичних виробів), які пред’являються виробам для медицини [25–27].

Згідно з отриманими результатами, епоксиполіуретановий композиційний матеріал для виготовлення конструкційних деталей для остеосинтезу біосумісний та відповідає вимогам, які пред’являються до імплантаційних матеріалів.

На підставі проведених комплексних досліджень, у тому числі медико-біологічних випробувань, було встановлено, що розроблений полімерний композиційний матеріал ЕПУ–ГАП–ЛЕВ нетоксичний, біосумісний, біоактивний, здатний до біодеградації та має необхідні характеристики міцності, що зробило можливим виготовлення фіксаторів для остеосинтезу в щелепо-лицевій ділянці та дозволило рекомендувати їх для клінічного використання.

Першим кроком стала розробка способу остеосинтезу з використанням розробленого

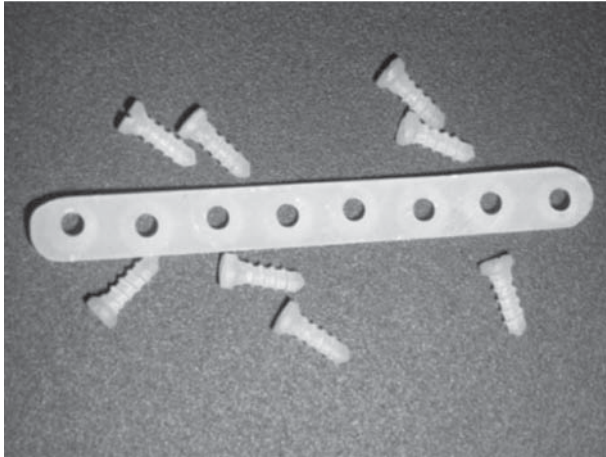


Рис. 4. Фото біодеградуєчих біоактивної дії ЕПУ-ГАП-ЛЕВ накісткових пластин і гвинтів

нами матеріалу [2, 9, 10]. Було виготовлено конструктивні деталі для остеосинтезу, а саме накісткові мініпластини, гвинти та піни. Спосіб остеосинтезу передбачає фіксацію кісткових фрагментів накістковими і внутрішньо-кістковими елементами, виготовленими з біорезорбтивного біоактивного ЕПУ-ГАП-ЛЕВ матеріалу, при лікуванні переломів і деформацій, усуненні дефектів кісток лицевого черепа.

Накісткові пластини та гвинти, виготовлені методом фрезерування за типовими формами, розроблено для використання переважно при лікуванні переломів кісток лицевого черепа (рис. 4, 5). При усуненні кісткових дефектів із

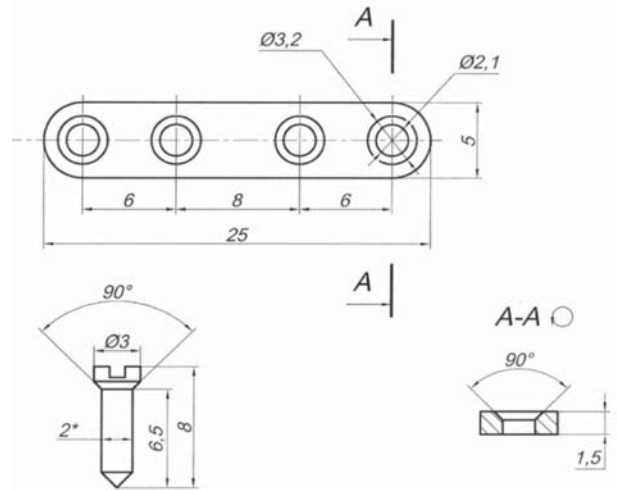
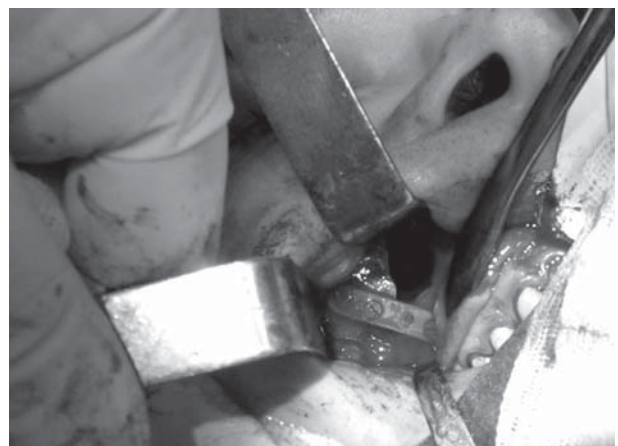


Рис. 5. Приклад креслення основних габаритних розмірів накісткових ЕПУ-ГАП-ЛЕВ пластин і гвинтів для остеосинтезу

використанням аутотрансплантатів передбачено проведення фіксації останніх внутрішньо-кістковими гвинтами або пінами, виготовленими з запропонованого матеріалу. Проведення хірургічних втручань із метою усунення деформацій кісток лицевого черепа може передбачати використання як стандартних фрезерованих фіксаційних елементів (гвинти, пластини, піни), так і індивідуалізованих імплантатів із ЕПУ-ГАП-ЛЕВ матеріалу, виготовлених методом лиття.



а



б

Рис. 6. Хворий С., 30 років. Діагноз: травматичний перелом правої виличної кістки зі зміщенням. Етапи операції: а – полімеростеосинтез у ділянці вилично-лобного шва резорбтивною накістковою пластиною та гвинтами ЕПУ-ГАП-ЛЕВ; б – полімеростеосинтез у ділянці вилично-альвеолярного гребня резорбтивною накістковою пластиною та гвинтами ЕПУ-ГАП-ЛЕВ

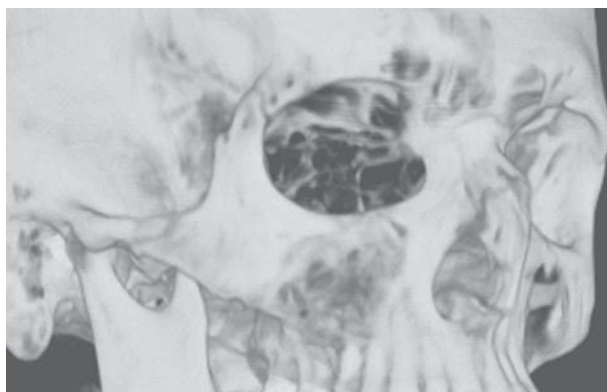
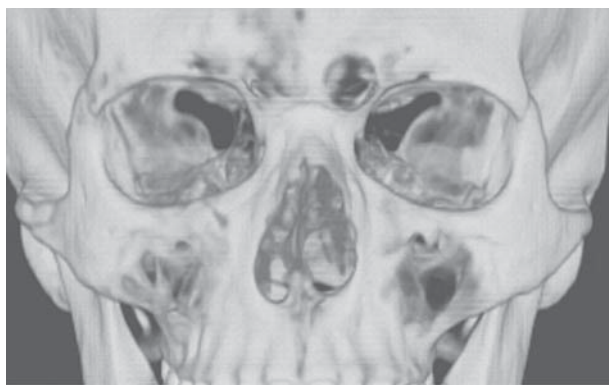


Рис. 7. КТ 3D пацієнта С., 30 років. Діагноз: травматичний перелом правої виличної кістки зі зміщенням (стан через 6 міс. після операції – репозиція, полімеростеосинтез ЕПУ–ГАП–ЛЕВ правого виличного комплексу)

Отримані позитивні результати комплексних експериментальних досліджень, зокрема медико-біологічних випробувань, дали підставу для використання фіксаторів ЕПУ–ГАП–ЛЕВ (рис. 4) в клінічній практиці.

В клініці для 76 пацієнтів із переломами лицевого черепа було використано полімерні пластини з гвинтами, які виготовлені з композиції ЕПУ–ГАП–ЛЕВ шляхом фрезерування, згідно з кресленнями основних параметрів, пристроїв для остеосинтезу (рис. 5) під час остеосинтезу для фіксації кісткових фрагментів [28, 29].

Клінічний приклад використання біорезорбтивних поліуретанових пластин біоактивної дії при переломах виличної кістки зі зміщенням [2].

Хворий С., 30 років, ЩЛВ КМКЛ №12.

Діагноз: травматичний перелом правої виличної кістки зі зміщенням. Виконано операцію – репозиція, полімеростеосинтез ЕПУ–ГАП–ЛЕВ правого виличного комплексу (рис. 6).

Під ендотрахеальним наркозом проведено розріз шкіри та підшкірної клітковини в проекції латерального краю правої орбіти. Скелетовано зовнішню поверхню кісткової поверхні в ділянці перелому. Проведено репозицію правої виличної кістки. Кісткові фрагменти зафіксовано полімерною резорбтивною пластиною та гвинтами (ЕПУ–ГАП–ЛЕВ) (рис. 6а). Проведено розріз слизової оболонки та окістя по верхній перехідній складці справа. Скелетовано передню стінку верхньої щелепи. Виявлено фрагментацію передньої стінки верхньощелепного синуса. Проведено санацію

гайморової порожнини. Фрагменти кістки в стані репозиції зафіксовано полімерною резорбтивною пластиною та гвинтами (ЕПУ–ГАП–ЛЕВ) (рис. 6 б).

У верхньощелепну пазуху через нижній носовий хід введено катетер для промивання останньої в післяопераційному періоді розчинами антисептиків. Рани зашито кетгуттом і поліамідною ниткою.

У післяопераційному періоді хворому було призначено стандартну протизапальну терапію. Післяопераційний період пройшов без ускладнень. На третю добу після операції пацієнт відчув позитивну динаміку відновлення чутливості в правій підочній ділянці та в ділянці верхніх зубів. На 5 добу визначався залишковий післяопераційний набряк у ділянці оперативного втручання. Рентген-контроль положення кісткових фрагментів виличного комплексу свідчив про правильне положення

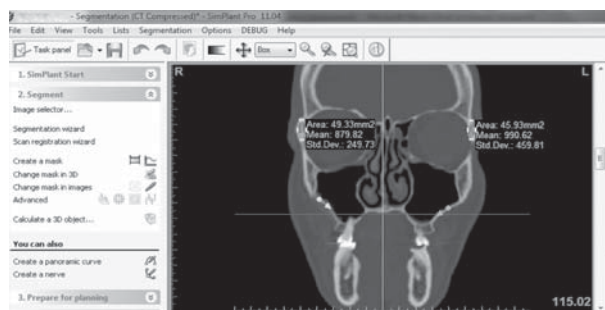


Рис. 8. МСКТ хворого С., 30 років. Діагноз: травматичний перелом правої виличної кістки зі зміщенням (стан через 6 міс. після операції – репозиція, полімеростеосинтез ЕПУ–ГАП–ЛЕВ правого виличного комплексу)

останніх. Знято шви. Пацієнт виписаний із відділення в задовільному стані.

Щомісяця хворий проходив контрольний огляд. Через 6 міс. після операції обстеження свідчило про повну реабілітацію пацієнта (обличчя симетричне, явища запалення в ділянці оперативного втручання відсутні, диплопія відсутня, відкривання рота вільне, чутливість тканин у ділянці інервації правого підчочномого нерва відновилася). Полімерна пластина в ділянках остеосинтезу не пальпувалася.

Через 6 міс. проведено контрольну КТ 3D лицевого черепа. Констатовано повне анатомічне відновлення ураженої ділянки (рис. 7). Показники мінеральної щільності 879 ± 124 НУ кісткового регенерату в ділянці полімеростеосинтезу ЕПУ-ГАП-ЛЕВ наближались до показників мінеральної щільності 951 ± 132 НУ неуразеної кістки з симетричного боку, що свідчило про своєчасність усіх етапів регенерації кісткової тканини, зокрема мінералізації та перебудови (рис. 8).

Порівняння показників мінеральної щільності кісткової тканини в ділянці полімеростеосинтезу та симетричної неуразеної ділянки (на цьому зрізі МСКТ показники мінеральної щільності кісткової тканини в ділянці полімеростеосинтезу становлять $879,82$ НУ проти $990,62$ НУ на неуразеній ділянці).

Позитивні результати клінічних досліджень у ранні та віддалені терміни свідчать про ефективність і перспективність застосування полімерних (у тому числі ЕПУ-ГАП-ЛЕВ) мініпластин при хірургічному лікуванні переломів виличного комплексу зі зміщенням. Усі пацієнти, яким під час операції використовували полімерні фіксатори, завдяки правильному плануванню лікування досягли повної реабілітації.

Отже, застосування запропонованих нами біорезорбтивних біоактивної дії фіксаторів для остеосинтезу, а саме накісткових пластин і гвинтів (ЕПУ-ГАП-ЛЕВ), запобігає ряду ускладнень післяопераційного періоду, а також дає змогу уникнути повторної операції з видалення фіксатора.

Висновки

Розглянуті літературні дані щодо використання матеріалів різних видів для остеосинтезу

дали змогу встановити, що розробка нових біологічно активних композиційних матеріалів для виготовлення накісткових пластин для остеосинтезу на основі епоксиполіуретанових композиційних матеріалів є актуальним напрямом сучасної науки та медичної практики.

В результаті проведених комплексних фізико-механічних, фізико-хімічних і медико-біологічних випробувань розроблено біологічно активну біодеградабельну епоксиполіуретанову композицію ЕПУ-ГАП-ЛЕВ для виготовлення фіксуючих конструкцій для остеосинтезу. Згідно з отриманими результатами, композиційний матеріал ЕПУ-ГАП-ЛЕВ нетоксичний, біосумісний, біоактивний, здатний до біодеградації та пролонгованого вивільнення левамізолу, має необхідні характеристики міцності (міцність при вигині $27,1$ МПа, міцність при розриві 24 МПа, відносне подовження при розриві $5,3$ МПа), що уможливило виготовлення фіксаторів для остеосинтезу в щелепо-лицевій ділянці та дало змогу рекомендувати їх для клінічного використання. За результатами клінічних випробувань накісткові пластини для остеосинтезу, виготовлені з ЕПУ- ГАП – ЛЕВ, відповідають медичному призначенню, ефективні при хірургічному лікуванні переломів щелепно-лицевої ділянки в зонах, які не зазнають значного жувального навантаження, а також при біомеханічних стабільних переломах. Фіксуючі конструкції для остеосинтезу, виготовлені з ЕПУ композиції, після консолідації та мінералізації кісткових фрагментів біодеградують, не впливаючи на організм людини. Розроблені пластини стимулюють тканинну регенерацію та мають місцеву пролонговану лікувальну дію. Використання пластин з біодеградабельних матеріалів дає змогу уникнути негативних факторів, що виникають при використанні металевих конструкцій, а також повторного оперативного втручання для їх видалення. Результати виконаної роботи дають підставу запропонувати нові підходи до лікування пацієнтів із переломами та деформаціями кісток лицевої ділянки черепа, сформулювати висновки і дати рекомендації щодо впровадження їх у практичну охорону здоров'я.

REFERENCES

1. Ungersboeck A., Geret V., Pohler O. et al. Tissue reaction to bone plates made of pure titanium: a prospective, quantitative clinical study. *J. Mat. Sci. Mat. in Med.*, 1995, **6**, no. 4: 223–229. <https://doi.org/10.1007/BF00146860>.
2. Galatenko N.A., Malanchuk V.O., Rozhnova R.A., Astapenko O.O., Rudenchik T.V. Biologically active polyurethane compositions for bone tissue endoprosthesis. *Naukova Dumka*, Kyiv, 2020: 231. ISBN 978-966-00-1784-9.
3. Eglin D., Alini M. Degradable polymeric materials for osteosynthesis: tutorial. *European Cells & Materials*, 2008, no. 16: 80–91. <https://doi.org/10.22203/eCM.v016a09>.
4. Cordevener F.W., Rozema F.R., Soziasse et al. Poly(96L/4D-Lactide) implants for repair of orbital floor defects: an in vitro study of the material properties in a simulation of the human orbit, *J. Mat. Sci. Mat. in Med.*, 1995, **6**, no. 10: 561–568. <https://doi.org/10.1007/BF00121279>.
5. Bergsma J.E., Rozema F.R., Bos R.R.M. Biocompatibility and degradation mechanisms of predegraded and non-predegraded poly(lactide) implants: an animal study, *J. Mat. Sci. Mat. in Med.*, 1995, **6**, no. 12: 715–724. <https://doi.org/10.1007/BF00134307>.
6. Galatenko N.A., Kuksin A.M., Rozhnova R.A., Astapenko O.O. Polyurethane-epoxy compositions with movement of mechanical power for reconstructive operations in cleft-facial surgery. *Dop. NAS of Ukraine*, 2007, no. 3: 142–147.
7. Horichko E.Y., Kuksin A.M., Horichko V.V., Nesterov A.E., Muzhev V.V., Lebedev Ye.V. Kinetics of the step-growth polymerization of epoxide in the presence of the linear polyurethane. Effect of the phase separation of components. *Reactive and Functional Polymers*, 1997, **33**, no. 2–3: 351–357. [https://doi.org/10.1016/S1381-5148\(97\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S1381-5148(97)00074-6).
8. Muzhev V.V., Lebedev Ye.V., Nesterov A.E., Kuksin A.M. Synthesis of i-phase separation of epoxyurethane systems. *J. Composite polymer. Materials (Ukr)*, 2003, **25**, no. 2: 95–101.
9. Patent UA № 13318U. Galatenko N.A., Kuksin A.M., Astapenko O.O., Rozhnova R.A., Malanchuk V.O. A polymer composite material for bone tissue plastics. *Bull. 3/2006*, Publ. 15.03.2006.
10. Patent UA № 79557 C2. Kuksin A.M., Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Astapenko O.O. Process for the preparation of polymer composite material. *Bull. 9/2007*, Publ. 25.06.2007.
11. Lipatova T.E., Pkhakadze G.A. *Polymers in endoprosthesis*. Naukova dumka, Kyiv 1983.
12. Lebedev, Ye.V., Galatenko, N.A., Rozhnova, R.A., Kulesh, D.V. Serial production of domestic bioactive glue for medical purposes. *Sci. innov.* 2016, **12**, no. 1: 54–57. <https://doi.org/10.15407/scine12.01.054>.
13. Patent US 5474779A. Bufius N., Galatenko N. Compositions for aiding in the regeneration of tissue with a prolonged immunomodulating effect. *Publ.* 12.12.1995.
14. Galatenko N., Rozhnova R. *Biologically active polymeric materials for medicine*. Naukova dumka, Kyiv 2013 (Rus): ISBN 978-966-00-1265-3.
15. Seok Jin Jang Se Eun Kim, Tae Sung Han, Juk Sik Son, Seong Soo Kang, Seok Hwa Choi. Bone regeneration of hydroxyapatite with granular form of porous scaffold in canine alveolar sockets. *In vivo*, 2017, **31**, no. 3: 335–341. <https://doi.org/10.21873/invivo.11064>.
16. Rozhnova R., Kebuladze I., Galatenko N. Bioactive polyurethane implants with hydroxyapatite. *Key Engineering Materials*, 2000, **192–195**: 693–696. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.192-195.693>.
17. Sultan M. Hydroxyapatite/polyurethane composites as promising biomaterials. *Chem. Pap.*, 2018, **72**: 2375–2395. <https://doi.org/10.1007/s11696-018-0502-y>.
18. Ślósarczyk A, Kowalczewski J, Paszkiewicz Z, Marczak D. Application of porous composite hydroxyapatite-TCP implants in orthopaedic surgery. *Chirurgia Narzadow Ruchu i Ortopedia Polska*, 2008, **73**, no. 3: 196–200. PMID: 18847026.
19. Galatenko N.A., Pkhakadze G.A., Bufius N.N., Savitskaya Ye.S. The possibility of enhancing tissue regeneration by increasing the degree of differentiation of cellular elements under conditions of tissue defect. *Biopolymers and cells*. (Rus.), 1989, no. 4: 35–41. <https://doi.org/10.7124/bc.0000D9>.
20. Malanchuk V.O., Astapenko O.O., Galatenko N.A., Rozhnova R.A. The results of the study of the physical and mechanical properties of a biodegradable polymer used in reconstructive surgery of the bones of the maxillofacial region. *Bulletin problems of biology and medicine (Rus.)*, 2013, **2**, no. 100: 304–308.
21. Malanchuk V.O., Astapenko O.O., Halatenko N.A., Rozhnova R.A. The research of biodegradation of a composite material used in reconstructive and reparative surgery of maxillofacial area. *Lik Sprava (Ukr.)*, 2013, no. 6: 83–88.
22. Astapenko O.O. Justification of the use of fixing devices made of biodegradable material of bioactive action in reconstructive and restorative surgery of the maxillofacial area. *Visn. Stomatology (Ukr.)*, 2015, no. 1: 62–69.
23. Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Malanchuk V.O., Astapenko O.O. Biologically degradable material based on epoxy-polyurethane compositions as a carrier of medical substances. *Plastic, reconstructive and aesthetic surgery (Ukr.)*, 2014, no. 1–2: 46–50.
24. Malanchuk V.O., Astapenko O.O., Galatenko N.A., Rozhnova R.A. Динаміка вивільнення левамізолу із зразків

- епоксиполіуретанової композиції in vitro. Вісн. стоматології. 2013, **83**, no. 2: 15–19.
25. *Astapenko O.O., Lytovchenko N.M., Kostiuk T.M., Shynchukovskiy I.A.* The application of constructions made from biodegradable material with bioactive action in reconstructive surgery of maxillofacial area. *Clinical Dentistry (Ukr.)*, 2020, no. 4: 5–18. <https://doi.org/10.35339/ekm.2019.85.04.14>.
26. *Galatenko N.A., Malanchuk V.A., Astapenko E.A., Rozhnova R.A., Kuksin A.M.* Toxicology-hygienic estimation of biodegraded bioactive bone plates for osteosynthesis. *Rep. Nat. Acad. Sci. of Ukraine (Ukr.)*, 2008, no. 6: 149–152.
27. *Galatenko N.A., Malanchuk V.A., Astapenko E.A., Rozhnova R.A., Kuksin A.M.* Results of the study of histotoxicity of samples of biodegradable polymer plates by tissue culture. *Plastic, reconstructive and aesthetic surgery (Ukr.)*, 2008, no. 1: 38–41.
28. *Astapenko O.O.* Surgical Treatment of the Zygomatic Complex Fractures' with the Use of Various Fixation Devices: Features Osteosynthesis in the Zygomatic-Alveolar Crest.. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine (Ukr.)*. 2015, **2**, no. 2(119): 15–20.
29. *Malanchuk V.A., Astapenko E.A.* The results of surgical treatment of patients with fractures and deformations of the bones of the facial skull with the use of various fixators for osteosynthesis. *Bulletin of Dentistry (Ukr.)*, 2014, **89**, no. 4: 39–44. 12.02.2023

Received 12.02.2023

N.A. Galatenko,

Institute of Macromolecular Chemistry of NAS of Ukraine, 48 Kharkivske shose, Kyiv, 02155, Ukraine

e-mail: galatenkonataliia@gmail.com

R.A. Rozhnova,

Institute of Macromolecular Chemistry of NAS of Ukraine, 48 Kharkivske shose, Kyiv, 02155, Ukraine

e-mail: rozhnovarita@gmail.com

O.O. Astapenko,

O.O. Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine

V. O. Malanchuk,

O.O. Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine

BIOLOGICALLY ACTIVE POLYURETHANE COMPOSITIONS FOR BONE PLASTIC OPERATIONS OF THE FACIAL SKELETON

The problem of scientific investigations in the selection of fixators for osteosynthesis in treating ailments with fractures and deformities of the facial skeleton bones, which will require reconstructive surgery, is considered. Literature data on the use of various types of materials for osteosynthesis are given. It was established that the development of new biologically active composite materials for the production of bone plates for osteosynthesis, which would meet the basic requirements of bone surgery: biocompatibility, strength, flexibility, ability to biodegrade, stimulation of tissue regeneration and prolonged therapeutic action, is an urgent direction of modern science and practical medicine. To solve this problem, the use of fixation structures for osteosynthesis based on biodegraded epoxy polyurethane (EPU) composite material with bioactive action (EPU-HAP-LEV) is proposed. Biological activity is ensured by the presence of hydroxyapatite and levamisole fillers in the EPU composite. Representative results of physical-mechanical, physical-chemical, and medical-biological studies, which preceded clinical trials of the composite material EPU-HAP-LEV in the form of osseous plates for osteosynthesis, are given. According to the obtained results, the EPU-HAP-LEV composite material is non-toxic, biocompatible and bioactive, capable of biodegradation and prolonged release of levamisole, has the necessary strength characteristics (flexural strength - 27.1 MPa, tensile strength - 24 MPa, relative elongation at break 5.3 MPa), which made it possible to manufacture fixators for osteosynthesis in the maxillofacial area and allowed to recommend them for clinical use. In the clinic, 76 patients with facial skull fractures were treated with polymer plates with screws, which are made of the EPU-HAP-LEV composition. An example of the clinical use of bone plates for osteosynthesis made of EPU-LEV-HAP is presented and their compliance with the medical purpose, effectiveness in the surgical treatment of maxillofacial fractures in areas that do not bear a significant masticatory load, as well as in biomechanically stable fractures is established.

Keywords: epoxy polyurethane, levamisole, hydroxyapatite, osteosynthesis, composition, bone plates, implant, biological activity.