



УДК 616.314:541.64:678.02

© 2008

Н. А. Галатенко, В. А. Маланчук, Е. А. Астапенко, Р. А. Рожнова,
А. Н. Куксин

Токсиколого-гигиеническая оценка биodeградируемых биоактивных на костных пластин для остеосинтеза

(Представлено академиком НАН Украины В. П. Кухарем)

Complex toxicological-hygienic studies of biodestructive bone miniplate samples for osteosynthesis composed of polyurethane co-polymer with epoxide hydroxyapatite and immunomodulator (levamisole-containing oligomer) are carried out. The results indicate the safety of the developed bone miniplate material, which allows us to recommend its usage as a fixing device for fractured bone fragments in oral and maxillofacial surgery.

Полимерные материалы и композиты на их основе нашли широкое применение в медицине, и в частности в травматологии и челюстно-лицевой хирургии [1–4]. Композиции на основе полиуретана широко используются для замещения костных дефектов благодаря своей биосовместимости. Нами разработан биodeградируемый биоактивный композитный материал на основе сополимера полиуретана и эпоксидного олигомера с заданными прочностными характеристиками, из которого стало возможным изготовление на костных пластин для остеосинтеза [5, 6].

В настоящем сообщении приведены результаты комплексных токсиколого-гигиенических исследований образцов биodeструктурируемых на костных пластин на основе сополимера полиуретана с эпоксидным олигомером, содержащим в качестве наполнителя гидроксиапатит и иммуномодулятор левамизол. Левамизол, как известно [7, 8], позволяет регулировать интенсивность клеточного пути биodeструкции полиуретана, а также стимулирует тканевую регенерацию и дифференциацию клеточных элементов, которые участвуют в остеогенезе с проявлением в месте имплантации стойкого лечебного действия. Гидроксиапатит выполняет двойную роль в композиции: наполнителя, который, с одной стороны, повышает физико-механические свойства материала, а с другой — является неорганической составляющей костной ткани [9]. Это обуславливает высокую биоактивность и совместно с полиуретановой составляющей обеспечивает биосовместимость композиционного материала.

Для исследований были взяты образцы в виде пластин толщиной 1–2 мм, площадь которых рассчитывали соответственно методикам оценки. Исследования проводили согласно

“Методичним вказівкам по токсиколого-гігієнічним дослідженням полімерних матеріалів і виробів на їхній основі медичного призначення” МЗ України, 1998 г.

Первым этапом токсикологических испытаний было снятие санитарно-химических показателей в вытяжках из образцов. Вытяжки готовили из расчета 0,1 г/см³ дистиллированной воды. Время экспозиции 3–7 сут. В вытяжках определяли общее количество мигрирующих в модельную среду веществ восстановительного характера, величину рН вытяжки, которая характеризует их кислотность или основность. Определение рН проводили на универсальном ионометре ЭВ-74 путем сравнения значений рН вытяжки и рН дистиллированной воды. Одновременно определяли количество органических примесей, основываясь на измерении величины светопоглощения в диапазоне волн от 220 до 300 нм испытуемого раствора, который сравнивался с контрольным.

Анализ результатов санитарно-химических исследований (табл. 1) свидетельствует о том, что материал наконечных пластин по своим показателям не превышает гигиенических уровней и отвечает требованиям “Методичних вказівок по токсиколого-гігієнічним дослідженням полімерних матеріалів і виробів на їхній основі медичного призначення”, 1998 г.

Обязательными показателями для образцов материалов, которые контактируют с внутренними средами организма, является степень их раздражающего и sensibilizing действия.

Изучение раздражающего действия проводили на кроликах породы Шиншилла. Животные были разделены на две группы по 5 особей в каждой: контрольную и опытную. Животным в опытной группе в конъюнктивальный мешок закапывали по 3 капли трехсуточный вытяжки в течение 5 дней, животным контрольной группы — по 3 капли дистиллированной воды. На протяжении всего периода исследования гиперемия, отек слизистой и роговицы глаз не обнаружены.

Изучая sensibilizing действие материала, эксперимент проводили на белых беспородных крысах. В опытной группе использовали 20 животных на каждый срок введения вытяжек, в контрольной группе — 10 животных. Животным опытной группы на предварительно выстриженную боковую поверхность размером 3 × 3 см вводили 1, 3, 7, 14-суточные вытяжки в количестве 1 мл до образования “пуговки” размером в среднем 1,6 × 1,6 см. Крысам контрольной группы аналогичным образом вводили дистиллированную воду в количестве 1 мл. Наблюдения и замеры “пуговок” проводились в течение 10 сут. В течение первых суток наблюдения размеры “пуговок” постепенно уменьшались и к третьим суткам наблюдения как в опыте, так и в контроле следы “пуговок” не обнаруживались. Гистологические исследования не выявили воспалительной реакции в месте введения, что говорит об отсутствии раздражающего и sensibilizing действия вытяжек из материала наконечных пластин.

Таблица 1. Результаты санитарно-химических исследований вытяжек из образцов наконечных пластин

Показатель	Исследуемый материал						Гигиенический регламент (допустимые уровни)
	Образец № 1		Образец № 2		Образец № 3		
	3 сут	7 сут	3 сут	7 сут	3 сут	7 сут	
Изменение рН	0,70	0,70	0,75	0,80	0,70	0,80	≤ ±1,0
Восстановительные примеси, см ³	0,50	0,60	0,50	0,60	0,60	0,70	≤ 1,0
Органические примеси, усл. ед.	0,12	0,14	0,15	0,18	0,17	0,19	≤ 0,3

Таблица 2. Влияние вытяжек из наcostных пластин на активность трансаминаз в сыворотке крови крыс (мкмоль/(мг·ч)) через 2 мес. от начала введения вытяжки, $n = 4$, $M \pm m$

Аспаратаминотрансфераза		Аланинаминотрансфераза	
Норма	Вытяжка из пластины	Норма	Вытяжка из пластины
2,8	2,9	3,7	2,2
2,1	2,6	1,9	2,0
2,2	3,0	2,7	2,4
2,1	2,7	2,8	2,6
$2,3 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,2$

Таблица 3. Влияние вытяжек из наcostных пластин на содержание общего белка в сыворотке крови, мг белка на мл сыворотки, $M \pm m$

Норма	Вытяжка из пластины
63	71
85	73
80	76
80	79
$77,0 \pm 5,0$	$74,5 \pm 2,7$

Таблица 4. Показатели периферической крови подопытных животных по сравнению с контролем через 1 мес. от начала введения вытяжки из пластин

Срок наблюдений	Группа животных	Морфологические показатели периферической крови		
		Нв, %	тыс./мм ³	млн/мм ³
Фон	Опыт	12,1	13,75	4,41
		0,84	5,43	0,44
		0,26	1,72	0,12
	Контроль	12,13	14,42	4,48
		1,17	4,94	0,37
		0,37	1,56	0,12
1 мес.	Опыт	13,18	10,75	3,89
		0,45	2,34	0,32
		0,14	0,63	0,11
	Контроль	13,66	13,21	4,45
		0,74	3,54	0,33
		0,23	0,12	0,10

Общетоксическое действие материала оценивали при внутрижелудочном введении вытяжек из образцов наcostных пластин. Белым крысам ежедневно в течение месяца с помощью зонда проводили внутрижелудочное введение трехсуточных вытяжек из расчета 20 мл/кг массы тела. Контрольным животным в том же режиме вводили дистиллированную воду. Обследование животных проводили через 1, 2 и 4 недели от начала введения вытяжек из пластин. В течение эксперимента у животных изучали динамику массы тела, состояние периферической крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин), реактивность организма, поведенческие реакции. Проводили макро- и микроскопические исследования печени, почек, желудка, селезенки и кишечника.

Согласно результатам исследования, показатели активности трансаминаз как в контроле, так и при воздействии вытяжек из наcostных пластин были в пределах нормы (табл. 2). Содержание белка в сыворотке крови подопытных животных (табл. 3) также не имели значительных отличий от контроля.

Общее состояние подопытных животных весь период исследования оставалось удовлетворительным. Животные не теряли в массе, охотно поедали корм, состояние слизистых и шерстных покровов оставалось нормальным. Основные показатели периферической крови через 1 мес. после затравки были в пределах нормы (табл. 4).

Гистологические исследования печени, почек, желудка, селезенки и кишечника показали, что от начала введения вытяжка из пластин не оказывала влияния на гистологические и метаболические особенности этих органов.

Таким образом, результаты токсиколого-гигиенических исследований дают возможность сделать вывод о безвредности материала разработанных на костных пластин и позволяют рекомендовать данное изделие для проведения клинических испытаний в практике челюстно-лицевой хирургии. В дальнейшем разработанное изделие должно быть зарегистрировано в МОЗ Украины и разрешено к широкому применению в медицине.

1. Горелова Н. В. Губчатый синтетический аллопласт поролон как материал для заполнения костных полостей // Эксперим. хирургия и анестезиология. – 1996. – № 2. – С. 7–12.
2. Pkhakadze G., Grigorieva M., Gladir I., Motov V. Biodegradable polyurethanes // J. Mater. Sci.: Mater in Med. – 1996. – 7. – P. 265–267.
3. Bos Rudolf Robrt Maria. Poly (L-lactide) Osteosynthesis development of bioresorbable bone plates and screw. – Groningen, 1989. – 93 p.
4. Pat. 5, 474, 779 USA. Composition of Aidig in the Regeneration of tissue with a prolonged immunomodulation effect / N. Bufius (USA), N. Galatenko (Ukr.). – Publ. 12.12.1995.
5. Декл. пат. Україна № 13318, МПК C09K 3/32. Полімерний композиційний матеріал для пластики кісткових тканин / Н. А. Галатенко, А. М. Куксін, О. О. Астапенко, Р. А. Рожнова. – Опубл. 15.03.2006, Бюл. № 3.
6. Галатенко Н. А., Куксін А. М., Рожнова Р. А., Астапенко О. О. Поліуретан-епоксидні композиції з підвищеними механічними властивостями для реконструктивних операцій в щелепно-лицьовій хірургії // Доп. НАН України. – 2007. – № 3. – С. 142–147.
7. Галатенко Н. А., Нечаева Л. Ю., Храновский В. А. Разработка биодеструктурируемых композиций для эндопротезирования с пролонгированным выходом иммуномодулятора // Докл. АН Украины. – 1994. – № 9. – С. 143–147.
8. Пхакадзе Г. А., Терещенко Л. Т., Галатенко Н. А., Коломийцев А. К. Клеточный путь биодеструкции полиуретанов и его регуляция // Биосовместимость. – 1993. – 1, № 1. – С. 33–41.
9. Рожнова Р. А., Гриценко В. П., Савицька О. С., Галатенко Н. А. Полімерна композиція з біокерамікою на основі поліуретану для пластики кісткової тканини // Тези доп. VII Укр. конф. з високомолекулярних сполук, 24–26 вересня 1996 р. – Київ, 1996. – С. 76.

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев
Национальный медицинский университет
им. А. А. Богомольца, Киев

Поступило в редакцию 18.10.2007