

Перспективы применения полимерного композиционного материала на основе вискозы в имплантологии

Белорусский государственный медицинский университет

Изложены данные собственных токсиколого-гигиенических исследований нового полимерного композиционного материала на основе целлюлозы для замещения мягких тканей в челюстно-лицевой хирургии. Полученные положительные результаты свидетельствуют о перспективности использования материала в клинической практике.

Ключевые слова: вискоза, полимерные материалы, санитарно-химические, токсикологические исследования, тест-объект, имплантация морфометрия, стоматология.

На протяжении ряда лет на кафедре гигиены труда БГМУ проводятся исследования по токсиколого-гигиенической экспертизе отечественных имплантационных материалов в рамках ГНТП «Лечебные и диагностические технологии, раздел «Стоматология и челюстно–лицевая хирургия» для решения вопроса о возможности проведения клинических испытаний. Перспективными для имплантологии являются материалы на основе производных вискозы, которые относятся к физиологически активным полимерам и обладают рядом преимуществ по сравнению с синтетическими полимерами [1]. Целлюлоза (вискоза) и ее производные широко применяются в медицине в качестве перевязочных материалов при лечении гнойных ран, язв, ожогов в проктологии, общей хирургии и стоматологии, гинекологии [2,3,4].

Материалы и методы

Проведена токсиколого-гигиеническая оценка нового полимерного композиционного материала на основе вискозы, модифицированного полипропиленом (ПКМ)-разработчик ИОНХ НАН Б.

Исследования проведены в соответствии с требованиями отдельных частей ГОСТ Р ИСО 10993 – 99 «Оценка биологического действия медицинских исследований», требованиями EN 30993 – 6 «Биологическая оценка медицинских изделий. Испытания на предмет локальных явлений после имплантации» с использованием методических подходов, предложенных сотрудниками кафедры на основе многолетнего опыта исследований [Киев].

На начальном этапе исследования определяли степень гидролитической деструкции ПКМ в 3, 10 и 30 суточных водных вытяжках по содержанию формальдегида, сероуглерода, капролактама, диметилтерифталата, метанола и этиленгликоля - потенциальных продуктов миграции с использованием газохроматографических и фотоколориметрических методов.

Острую токсичность определяли методом *in vitro* и на теплокровных животных. В

качестве тест - объекта использована бычья сперма. Оценку полученных *in vitro* результатов производили путем сравнения значений индексов токсичности для исследованного образца и допустимого интервала индекса токсичности (70%-120%). Параметры острой токсичности для белых крыс и мышей изучены при внутрибрюшинном введении водной вытяжки из ПКМ в дозе 50 мл/кг массы тела. О способности материала к кумуляции судили по результатам подострого опыта при 14-кратном внутрибрюшинном введении вытяжек из расчета 50 мл/кг.

Раздражающее действие ПКМ на кожу определяли на кроликах - альбиносах двумя методами: путем аппликаций водных вытяжек на выстриженные участки кожи спины и при внутрикожном введении в объеме 0,2 мл. Ирритативное действие моделировали путем внесения 1-2 капель водных вытяжек в нижний конъюнктивальный свод глаза кроликов.

Сенсибилизирующее действие ПКМ выявляли на белых мышах путем однократного введения в основание хвоста 0,1 см³ вытяжки с полным адьювантом Фрейнда (ПАФ) в соотношении 0,7 / 0,3; контроль - ПАФ / физиологический раствор. О формировании в организме лабораторных животных гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) – клеточноопосредованного IV типа гипериммунного ответа судили по внутрикожному тесту опухания лапы, реакцией РСЛЛ выявляли цитотоксический II тип иммунного ответа.

Для оценки общетоксического действия в хроническом эксперименте и степени биосовместимости ПКМ с тканями организма проведена имплантация материала в мышечную ткань бедра белых крыс. Хирургическое вмешательство проводили в асептических условиях с применением анестезии. Забор материала для проведения клинко-биохимических и патоморфологических исследований проводили через 1, 2 и 4 месяца. О способности материала стимулировать перекисное окисление липидов судили по определению следующих показателей: малонового альдегида, битирозина, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, супероксиддисмутазы, глутатиона восстановленного, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы и белка по Лоури в гомогенатах печени.

Гистологические препараты готовили по стандартным методикам с окраской гематоксилин – эозином, по методу Ван – Гизон и суданом III. Морфометрические исследования препаратов печени по измерению удельной площади порталных трактов проведены на аппарате «Биоскан».

Полученные данные обработаны статистически с использованием компьютерной программы «Stadia 3-11» по критерию t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты санитарно-химических исследований свидетельствует об отсутствии процессов гидролитической деструкции материала, что указывает на его химическую стабильность и разрешает проведение токсикологических исследований по оценке биологического действия ПКМ.

При определении токсичности материала *in vitro* индекс токсичности находился в пределах от 98,3 % до 118,6%, что указывает на отсутствие токсических свойств 3,10 и 30 суточных водных вытяжек из ПКМ. Клинические симптомы интоксикации и летальные исходы при однократном внутрибрюшинном введении водной вытяжки из ПКМ белым мышам и крысам из расчета 50 мл/кг не зарегистрированы, что не позволило рассчитать среднесмертельные дозы. При вскрытии животных спустя 24 часа после введения вытяжки макроскопических изменений и признаков нарушения гемодинамики в паренхиматозных органах не обнаружено, как и статистически достоверных различий в массовых коэффициентах внутренних органов животных опытной и контрольной групп. Следовательно, водная вытяжка из ПКМ является малотоксичной и не представляет опасности острых отравлений, при этом видовая чувствительность отсутствует.

При 14-ти кратном внутрибрюшинном введении вытяжки в дозе 50 мл/кг не отмечено симптомов интоксикации и гибели животных, что не позволило рассчитать коэффициент кумуляции. Со стороны периферической крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула крови) и мочи (белок, мочевины, альфа амилаза, хлориды) через 3 и 14 суток после введения ПКМ не выявили существенных изменений. При анализе биохимических показателей сыворотки крови (общий белок, мочевины, глюкоза, хлориды, липиды, АЛТ, АСТ) статистически достоверных различий по сравнению с контролем не установлено. Массовые коэффициенты внутренних органов (печень, почки, селезенка, сердце) подопытных животных соответствовали показателям контрольной группы, при этом структурные изменения в гистологических срезах не обнаружены. Таким образом, водная вытяжка из ПКМ при 14- кратном внутрибрюшинном введении крысам не обладает кумулятивным действием по смертельным эффектам и изменениям функционального состояния организма.

Функциональных изменений кожных покровов по индексам первичного и суммарного раздражения не обнаружено. Изменения со стороны слизистой оболочки глаз, склеры и кожи век при закапывании вытяжки из ПКМ в нижний конъюнктивальный свод глаза кроликов отсутствовали. Результаты изучения сенсibiliзирующего действия вытяжки ПКМ указывают на практически полную его алергобезопасность.

При имплантации ПКМ в мышечную ткань бедра белых крыс на протяжении 4 месяцев общее состояние животных оставалось удовлетворительным без внешних проявлений признаков интоксикации. Масса тела экспериментальных животных нарастала синхронно. Близки к контролю цифровые значения суммационно-порогового показателя в опытной группе, характеризующие состояние центральной нервной системы.

При проведении статистической обработки результатов гематологических, биохимических исследований и показателей перекисного окисления липидов спустя 1, 2 и 4 месяца после имплантации печени, не выявлено достоверных различий между опытной и контрольной группами. Изменения со стороны массовых коэффициентов внутренних органов во все сроки отсутствовали.

Длительная имплантация материала не вызвала макроскопически видимых изменений внутренних органов. Заметных морфологических изменений в структуре печени не отмечено; гистоархитектоника не нарушена, междольковая соединительная ткань развита неравномерно, границы долек можно определить по расположению порталных трактов с триадами (междольковые артерия, вена и желчный проток). У отдельных животных как опытной, так и контрольной групп наблюдали слабую полиморфноклеточную инфильтрацию единичных порталных трактов с примесью гемопозитических элементов, местами стазы лимфоцитов и лейкоцитов, что нельзя связывать с токсическим действием вводимых вытяжек.

Со стороны почек сохранено послойное строение; канальцевый эпителий окрашивается однородно и без различий в контрольных и опытной группах; гломерулярный аппарат выглядит неизменным; в некоторых случаях подэпителиально в стенке лоханки выявлялись небольшие полиморфноклеточные инфильтраты с преобладанием гемопозитических элементов.

Незначительные клеточные инфильтраты в строении печени и почек регистрировались как в опытных группах, так и в контроле, что может отражать реакцию на различные средовые воздействия (режим содержания, температурный микроклимат, особенности рациона питания).

Препараты срезов селезенки опытной и контрольной групп имели сходную морфологическую картину: четко сформированные лимфоидные фолликулы с разделением на Т – и В – зависимые зоны, умеренный гемосидероз в красной пульпе, единичные и мелкие группы мегакариоцитов.

При анализе структуры слоев поперечного среза сердца через оба желудочка выявлено: эпикард представлен рыхлой соединительной тканью с проходящими в ней ветвями коронарных артерий и вен; эндокард в виде тонкого соединительнотканного слоя; кардиомиоциты разнонаправленные, широкие поля волокон с незначительными изменениями (I степень), строма без клеточной инфильтрации.

Таким образом, во все сроки имплантации ПКМ гистоструктура внутренних органов выглядела нормальной, имевшиеся клеточные инфильтраты в печени и почках в равной степени обнаруживались как в опытной, так и в контрольной группах. Морфометрия удельной площади порталных трактов показала отсутствие статистически достоверных различий в опытной группе по сравнению с контролем, что свидетельствует об отсутствии токсических свойств материала в хроническом эксперименте.

Особый интерес представляла реакция мягких тканей, окружающих имплантат, в разные сроки, как показатель биологической совместимости. Так, спустя месяц после имплантации вокруг материала обнаруживалась тонкая капсула с диффузным прорастанием соединительной тканью и неравномерным клеточным распределением (местами капсула отечная рыхлая, а местами более зрелая с густым расположением большого количества гигантских клеток типа клеток «инородных тел»). Через 2

месяца продолжалась резорбция материала и замещение его «молодой» рыхлой соединительной тканью, местами отмечалась тенденция к формированию лимфоидных фолликулов, выраженная гигантоклеточная реакция. К 4 месяцам имплантат находился в хорошо сформированной капсуле, наблюдалось значительное разобщение его волокон и замещение соединительной тканью приблизительно на 50 %. с небольшим количеством гигантских клеток. Воспалительная реакция тканей, окружающих имплантат, практически не определялась.

Выводы:

1. Водная вытяжка из полимерного композиционного материала на основе вискозы не представляет опасности острого отравления и относится к малоопасным соединениям (IV класс опасности по ГОСТу 12.1.007-76 «Вредные вещества»), не обладает раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз. Кумулятивные и сенсибилизирующие свойства не выявлены.

2. Полимерный композиционный материал на основе вискозы при 4-х месячной имплантации в мягкие ткани бедра белых крыс не обладает общетоксическим действием, является биосовместимым с окружающими тканями и обладает способностью замещаться соединительной тканью.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности использования нового полимерного композиционного материала на основе вискозы в клинической практике.

1. Смирнова Т.А., Юркштович Т.Л., Герасимович Г.Н., Капуцкий Ф.Н. Современные препараты на основе производных целлюлозы в клинической практике // Медицина 1996; 5(14). – С. 39-43.

2. Изучение антимикробных свойств целлюлозы и других полимерных материалов, модифицированных хлоргексидином / В.Е. Капуцкий, А.А. Адарченко, О.П. Собенчук, И.П. Красильников – Антибиотики и химиотерапия. – 1991. – №3. – С

3. Абаев Ю.К. Новый перевязочный материал для лечения гнойных ран. / Ю.К. Абаев, В.Е. Капуцкий, А.А. Адарченко // Здоровоохранение. – 1995. – №11.

4. Опыт применения пленки «Оксицеланим» с целью интраоперационной профилактики гнойно-воспалительных осложнений в оперативной гинекологии / Никитин Д.А., Вербицкий В.С. // Стратегия развития экстренной медицинской помощи: Материалы науч.- практ. конф. посвящ. 25-летию гор. клинич. больницы скор. помощи. – Минск, 2003. – С. 377-379.