

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ

На правах рукопису

ШЕКЕРА Олег Васильович

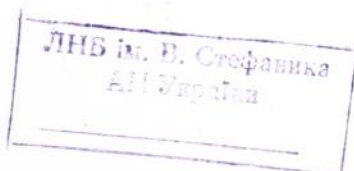
Регулювання часу біодеструкції поліуретанів
шляхом впливу на них γ -опромінення

02.00.10. - Біоорганічна хімія, хімія природних
та фізіологічно активних речовин

02.00.06. - Хімія високомолекулярних сполук

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ - 1994





00778422 (U)

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у відді

хімії високомолекулярних сполук Національної Академії Наук
УкраїниНауковий керівник: доктор біологічних наук,
професор Г.О.ПхакадзеОфіційні опоненти: доктор хімічних наук
В.В.Шевченко
доктор біологічних наук,
професор С.О.КудіновПровідна установа: Фізико-хімічний інститут
ім. О.В.Богатського НАН УкраїниЗахист відбудеться "25" *листопада* 1994 р. на за-
сіданні спеціалізованої вченої ради Д 016.65.01 в Інституті
біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою:
253094, Київ, Мурманська, 1.З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту
біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.Автореферат розісланий 25 жовтня 1994 р.Вчений секретар
спеціалізованої ради*Д.М.Федоряк*

Д.М.Федоряк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Створення синтетичних полімерних матеріалів, що зазнають біодеструкції, є одним з найважливіших напружків в хімії медичних полімерів.

Серед полімерних матеріалів, що застосовуються для ендопротезування, досить перспективними є поліуретани (ПУ). Дослідження біохімічних процесів і клітинних реакцій на границі полімер-тканина та гістотоксичності показали, що цей клас полімерів є біосумісним, що пов'язується з наявністю у складі ПУ уретанових груп, які подібні за хімічною будовою до пептидних (амідних) груп білків.

Однією з важливих задач для ПУ, що використовуються як імплантати тимчасової дії, є знаходження способів регулювання строків біодеструкції. Раніше у відділі біосумісних полімерів було показано, що строки біодеструкції ПУ можна регулювати наступними хімічними шляхами: введенням в головний ланцюг полімера легкогідролізуючих фрагментів та природних сполук; надання ПУ здатності "саморуїнуватися" в організмі; активацією клітинного шляху біодеструкції. Але й на сьогодні проблема регулювання часу біодеструкції ПУ є досить важливою і далеко не вичерпаною.

Полімерні імплантати, що знаходяться в контакт з організмом, повинні відповідати певним обов'язковим вимогам медико-біологічного характеру, головними з яких є відсутність токсичного та бластоогенного впливу на організм.

Завершуючим етапом, що обумовлює застосування полімерних матеріалів в медицині, є їх стерилізація. Як було встановлено у відділі біосумісних полімерів, при стерилізації ПУ імплантатів γ -опроміненням стерилізуючою дозою ($2,5 \cdot 10^4$ Гр)

остання не чинить помітних змін щодо властивостей ПУ і надійно забезпечує їх стерильність. В той же час, опромінення ПУ дозами, що перевищують стерилізаційну, супроводжувалося деструкцією; приводило до зменшення часу розпаду опромінених хірургічних ниток в організмі, що свідчить про принципову можливість застосування γ -опромінення для направленої зміни строків біодеструкції ПУ. Але до останнього часу питання про використання опромінення для зміни швидкості деструкції ПУ імплантатів, на відміну від хімічних способів регулювання біодеструкції, детально не вивчене. В зв'язку з цим, було актуальним дослідити можливості направленої регулювання часу біодеструкції ПУ шляхом впливу на них γ -опромінення.

Ступінь дослідженості тематики. Пріоритет дослідження біодеструкції ПУ належить відділу біосумісних полімерів ІХВС НАН України, яким керує док.б.н., професор Г.О.Пікакадзе. Дана робота є логічним продовженням циклу робіт по дослідженню можливостей створення біодеструкуючих ПУ імплантатів, що характеризуються різним часом дії.

Мета роботи та задачі дослідження. Мета роботи полягала в дослідженні можливостей направленої регулювання строків біодеструкції поліуретанів шляхом впливу на них γ -опромінення. В зв'язку з цим вирішувались наступні задачі:

1. Синтез ПУ, що відрізняються складом та будовою.
2. Дослідження впливу γ -опромінення на фізико-хімічні властивості ПУ та строки їх біодеструкції *in vivo*, а також на стан морфології поверхні та надмолекулярну організацію опромінених полімерних імплантатів в процесі їх біодеструкції; визначення первинної гістотоксичності синтезованих ПУ до і після їх γ -опромінення.

Наукова новизна. В результаті проведених досліджень вперше запропоновано спосіб, що дає змогу направлено змінювати строки біодеструкції ПУ шляхом впливу на них певних доз γ -опромінення. Встановлені закономірності щодо біодеструкції опромінених ПУ *in vivo*. Показано, що з ростом дози γ -опромінення від $1 \cdot 10^5$ до $3 \cdot 10^5$ Гр процес біодеструкції прискорюється як для лінійних, так і для сітчастих ПУ. Для регулювання біодеструкції лінійних ПУ можуть бути використані дози, що перевищують $3 \cdot 10^5$ Гр. Швидкість біодеструкції ПУ визначається дозою γ -опромінення та хімічною будовою вихідного полімеру.

Вперше отримано новий ароматичний діазоціанат, на основі якого було синтезовано ПУ медичного призначення, що характеризується підвищеною гідролітичною та термічною стійкістю, відсутністю токсичного впливу на організм тварини. Показано, що γ -опромінення веде до зміни його властивостей. Це дає змогу рекомендувати γ -опромінення як шлях до створення на основі полімерних імплантатів тривалої дії - ендопротезів тимчасової дії, що може бути використане при подальших наукових дослідженнях з даної проблеми.

Практична значимість роботи. В результаті проведених досліджень показана принципова можливість використання γ -опромінення для направленої зміни строків біодеструкції ПУ імплантатів. Це дає можливість модифікувати вже існуючі ПУ, що застосовуються в хірургії, в напрямку регулювання строків їх біодеструкції.

Дослідження ПУ з метою визначення їх токсичного впливу на організм показали, що продукти деструкції опромінених і неопромінених полімерних зразків, не є гістотоксичними і мо-

жуть бути рекомендовані для використання в експериментальній біології та медицині як матеріали для виготовлення ПУ імплантатів різного часу дії.

Апробація роботи. Результати дисертації були викладені на 8-му Всес. наук. симп. "Синтетичні полімери медичного призначення" (Київ, 1989), 9-му Всес. наук. симп. "Синтетичні полімери мед. призначення" (Звенигород, 1991), 7-й Респ. конф. з високомолекулярних сполук (Рубіжне, 1991).

Публікації. Основний зміст дисертаційної роботи відображено в чотирьох публікаціях. Отримано пріоритетний номер № 93010009 по заявці на винахід на видачу Патента України: "1,4-Біс(4-ізоціанатофенокси)тетрафторбензол як мономер для отримання поліуретанів, що мають підвищену гідролітичну та термічну стійкість", а також пріоритетний № 93033731 по заявці на винахід на видачу Патента Росії: "1,4-Біс(4-ізоціанатофенокси)тетрафторбензол в качестве мономера для получения полиуретанов, обладающих повышенной гидролитической и термической устойчивостью".

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 129 сторінках машинописного тексту. Робота складається зі вступу, трьох глав, списку літератури, що містить 130 посилань на роботи вітчизняних та зарубіжних авторів, 17 рисунків, 8 таблиць.

Конкретний особистий внесок дисертанта. Експериментальна частина роботи виконана дисертантом особисто.

Методологія, методи дослідження. Синтез ПУ, що відрізняються складом та будовою, проводили форполімерним способом /Снегірьов, Ліпатов, 1983/. Фізико-механічні дослідження синтезованих ПУ здійснювали за допомогою розривної машини ЗМ-40 /НДР/, ДТА та ІЧ-спектрокопії; густину шматки отрим-

тих ПУ визначали методом набухання /Флорі, Реннер, 1950/. γ -Опромінення ПУ зразків проводили за допомогою кобальтової установки ^{60}Co УК-120000 і УК-250000. Надмолекулярну організацію досліджуваних ПУ проводили методом малокутового рентгенівського розсіювання; дослідження морфології поверхні ПУ зразків проводили за допомогою електронного мікроскопа УЕМБ-100В. Для вивчення процесу біодеструкції *in vivo*, ПУ зразки були імплантовані в організм експериментальних тварин /білі щури/ на певні проміжки часу. Для визначення гістотоксичності ПУ використовувався експрес-метод оцінки токсичності витяжки із полімерних матеріалів в культурі клітин фібробластів /Галатенко, Яценко, 1986/.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

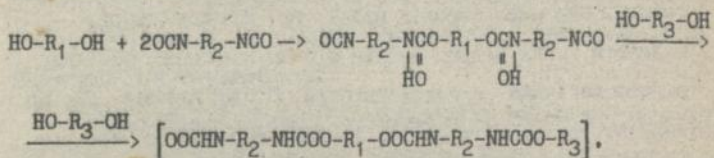
У вступі розкрито стан проблеми, актуальність та важливість питань, що становлять предмет дослідження. Висвітлено мету роботи, наведено перелік задач, які захищає автор.

В першій главі подано аналіз фізико-хімічних, біохімічних та морфологічних закономірностей біодеструкції ПУ, що відрізняються складом та будовою, розглянуто шляхи біодеструкції ПУ клейової композиції КЛ-3. Розкриті особливості деструкції ПУ, до складу яких входять природні сполуки (сахари, амінокислоти, олігопептиди), а також механізм біодеструкції самодеструкуючої ПУ композиції, що містить в собі фермент. Висвітлені питання пов'язані із стерилізаційною обробкою полімерних матеріалів для медицини. Показана доцільність та переваги застосування γ -опромінення для стерилізації виробів медичного призначення. Обґрунтовано можливість використання γ -опромінення для направленої регуляції строків біодеструкції ПУ.

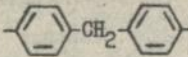
У другій главі описані вихідні сполуки та речовини, які використовувались в експерименті, їх очистка та ідентифікація. Наведені методики синтезу об'єктів дослідження, а також фізико-хімічні та біологічні методи, якими користувались при виконанні роботи.

В третій главі, що складається з шести розділів, викладено результати власних досліджень з приводу можливості направленого регулювання строків біодеструкції ПУ шляхом впливу на них γ -опромінення.

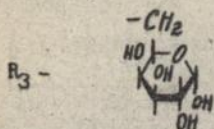
Синтез та властивості ПУ. Синтез лінійних полімерів (ПУ-1, ПУ-2, ПУ-3) проводили двостадійно. Спочатку взаємодією олігоефіргліколя (R_1) з діізоціанатом (R_2) отримували олігоефірдіізоціанат - форполімер з реакційноздатними кінцевими групами. Потім проводили реакцію поліконденсації форполімеру з подовжувачем полімерного ланцюга (R_3), що відображено відповідною схемою:



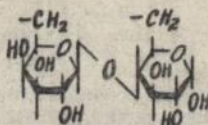
де $R_1 - \left[-(\text{CH}_2)_4\text{-O} \right]_n$ - залишок поліокситетраметиленгліколю (ПТМГ);

$R_2 -$  - залишок 4,4-дифенілметандіізоціанату (ДМДІ);

$R_3 - -\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$ - залишок 1,4-бутандіолу (1,4-БД);



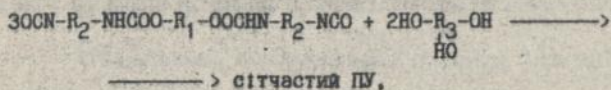
- залишок галактози;



- залишок лактози.

Хімічний склад та фізико-хімічні властивості синтезованих лінійних ПУ подано в табл. I, з якої видно, що ПУ мають показники міцності на розрив та відносного подовження, що коливаються від 8 до 20 МПа та 2290-2720 % відповідно, а також значення характеристичної в'язкості, що лежать в межах 0,038-0,052 м³/кг.

Синтез сітчастих полімерів (ПУ-4, ПУ-5, ПУ-6) проводили взаємодією відповідного олигофірдіізоціанату із зшивачем полімерного ланцюга (R₃) за відповідною схемою:



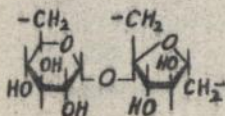
де R₁ - $\left[-(\text{CH}_2)_4\text{-O} \right]_n$ - залишок ПТМГ;

$-(\text{CH}_2)\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\left[\text{OCO}-(\text{CH}_2)_4\text{-OCO}-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2 \right]_n$ - залишок полідиметиленглікольадипінату (ПДЕГА);

R₂ - $-(\text{CH}_2)_6-$ - залишок гексаметилендіізоціанату (ГМДІ);

$-2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_3-$ - залишок 2,4-толуїлендіізоціанату (ТДІ);

R₃ - $-\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_3-$ - залишок триметилпропану (ТМІ);



- залишок сахарози.

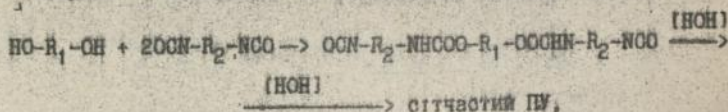
Таблиця І.

Характеристика лінійних поліуретанів

| Шифр зразка, склад полі- мера | Вміст азоту, (%) | | Характеристична в'яз- кість, (м ³ /кг) | Інтервал плавлен- ня, (°C) | Міц- ність на роз- рив, (МПа) | Від- носне подов- ження (%) |
|-------------------------------------|---------------------|----------------|--|-------------------------------------|--|---|
| | знай- дено | вир- хувано | | | | |
| ПУ-1 (ПТМГ, ДМДІ, галактоза) | 3,60 3,62 | 3,54 | 0,044 | 250-265 | 20 | 2430 |
| ПУ-2 (ПТМГ, ДМДІ, лактоза) | 3,64 3,60 | 3,63 | 0,052 | 264-278 | 13 | 2720 |
| ПУ-3 (ПТМГ, ДМДІ, І,4-БД) | 4,08 4,11 | 4,12 | 0,036 | 160-175 | 8 | 2290 |

Хімічний склад та фізико-хімічні властивості сітчастих ПУ подано в табл. 2, з якої видно, що полімери мають показники міцності на розрив та відносного подовження, що лежать в межах 3,2-8 МПа і 520-2840 % відповідно.

Нами вперше було отримано сітчастий полімер (ПУ-7), що пропонується для використання в ендопротезуванні як імплантат тривалої дії. Синтез ПУ-7 проводили одностадією взаємодією олігофуртлікола (R_1) з діізоціанатом (R_2) та подальшим затвердінням синтезованого форполімеру вологою повітря:

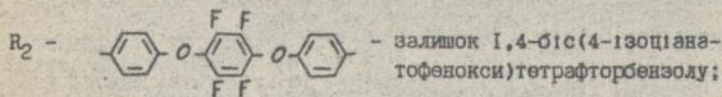


де R_1 - $\left[-(CH_2)_4-O \right]_n$ - валіон ПТМГ;

Таблиця 2.

Характеристика сітчастих поліуретанів

| Шифр зразка, склад полі- мера | Вміст азоту, (%) | | Густина зшивки, $\left[\frac{\nu}{V} \cdot 10^4\right]$ | Міц- ність на роз- рив, (МПа) | Відносне видов- ження, (%) |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------|---|---|-------------------------------------|
| | знай- дено | вираху- вано | | | |
| ПУ-4 (ПДЕГА, ГМДІ, ГМП) | 2,91 2,82 | 2,98 | 8 | 3,2 | 520 |
| ПУ-5 (ПТМГ, ТДІ, ГМП) | 3,92 3,88 | 4,02 | 140 | 9 | 970 |
| ПУ-6 (ПДЕГА, ГМДІ, сахароза) | 2,80 2,76 | 2,87 | — | 4 | 2840 |



1,4-Біс(4-ізоціанатофенокси)тетрафторбензол, на основі якого отримано ПУ, одержували фосгенуванням відповідного діаміну. Властивості та спосіб синтезу діізоціаната та ПУ-7 в літературі не описані. Синтезований полімер (ПУ-7) має показники міцності на розрив та відносного подовження 19,0 МПа і 630 % відповідно.

Будова синтезованих ПУ та діізоціанату доведена даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії.

Вплив γ -опромінення на фізико-механічні властивості ПУ та строки біодеструкції *in vivo*. Синтезовані ПУ були досліджені у вигляді плівок, які були опромінені дозами $5 \cdot 10^4$, $1 \cdot 10^5$, $2 \cdot 10^5$ та $3 \cdot 10^5$ Гр. Вибір даних доз γ -опромінення обу-

мовлений проведеними дослідженнями по гістотоксичності опроміненних полімерних зразків, які показали відсутність їх токсичної дії на організм, а також тим, що в опроміненних ПУ ще зберігаються міцнісні показники, що дозволяє імплантувати плівки опроміненних полімерів в організм тварини.

Проведеними дослідженнями встановлено, що γ -опромінення як лінійних, так і сітчастих зразків ПУ вище зазначеними дозами веде до зміни їх фізико-механічних властивостей, що проявляється в зниженні показників міцності на розрив та відносного подовження (Рис. 1, а,б). Так, для зразків лінійних полімерів ПУ-1 і ПУ-2, опроміненні дозою $3 \cdot 10^5$ Гр, значення міцності на розрив склали 54 і 69 % відповідно по відношенню до неопроміненних зразків. Для сітчастих зразків полімерів ПУ-5, ПУ-6, опроміненні дозою $3 \cdot 10^5$ Гр, значення міцності на розрив склали 23 і 36 % відповідно по відношенню до неопроміненних зразків полімерів. Із малюнків видно, що γ -опромінення ПУ дозами, що не перевищують $1 \cdot 10^5$ Гр, приводить до незначних змін їх фізико-механічних властивостей. Ймовірно, що для зміни строків біодеструкції ПУ необхідно використовувати дози γ -опромінення, що перевищують $1 \cdot 10^5$ Гр. Оскільки, як показують проведені дослідження, в межах доз γ -опромінення $1 \cdot 10^5$ - $3 \cdot 10^5$ Гр, відбуваються значні зміни вище зазначених властивостей опроміненних ПУ зразків.

Падіння значень механічних характеристик в опроміненних ПУ, як відомо, є наслідком протікання в макромолекулі досліджених полімерів одночасно двох конкуруючих радіаційно-хімічних процесів: деструкції та зшивання. Вірогідно, що така поведінка опроміненних лінійних та сітчастих ПУ визначається як природою вище згаданих радіаційних ефектів, так і хімічною будовою вихідного полімеру.

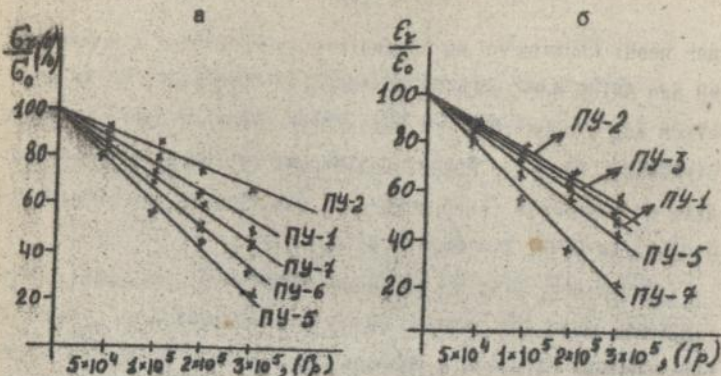


Рис. 1. Вплив γ -опромінення на механічні властивості ПУ зразків: а - відносна зміна міцності на розрив опромінених ПУ; б - зміна відносної деформації опромінених зразків ПУ в залежності від дози γ -опромінення.

Про те, що поряд з деструкцією в опромінених зразках лінійних полімерів (ПУ-1, ПУ-2, ПУ-3) відбувається і процес вшивання, свідчить утворення ними не розчинної гелі-фракції в диметилформаміді, та збільшення густини полімерів відносно до дози γ -опромінення. Збільшення густини пов'язане з ростом кристалічності в опромінених лінійних ПУ, що також спостерігалось по розсіюванню рентгенівського випромінювання. Можливо, що протіканням паралельно з деструкцією реакцій вшивання, які відбуваються в опромінених лінійних ПУ, і пояснюється їх відносна стійкість до дії γ -опромінення в порівнянні з опроміненими сітчастими зразками ПУ (Рис. 1, а, б). З рисунків також видно, що внаслідок γ -опромінення відбувається деструкція фторованого сітчастого ПУ-7, що проявляється в падінні фізико-механічних характеристик полімеру. Це

дає певні сподівання на можливість використання γ -опромінення для зміни властивостей полімерного матеріалу, що пропонується для використання як ендопротез тривалої дії, з метою отримання на його основі полімерних імплантатів тимчасової дії, що може бути використане в майбутньому для створення біодеструкуючих полімерних матеріалів.

Внаслідок того, що основним процесом біодеструкції ПУ є гідроліз, було досліджено вплив γ -опромінення на гідроліз синтезованих ПУ зразків. Параметрами процесу гідроліза були міцнісні показники. Проведеними дослідженнями встановлено, що γ -опромінення полімерних зразків, вище вказаними дозами, підсилює їх гідроліз, що проявляється в зниженні показників міцності на розрив опромінених ПУ зразків в порівнянні з неопроміненими. Деструкція полімерних зразків в модельному агресивному середовищі пропорційна дозі γ -опромінення, що прямо вказує на можливість регулювання строків біодеструкції ПУ шляхом дії на них γ -опромінення.

Для вивчення впливу γ -опромінення на зміну часу біодеструкції ПУ плівки полімерних зразків, опромінених дозами $1 \cdot 10^5 - 3 \cdot 10^5$ Гр, були імплантовані в організм експериментальних тварин на різні строки (від 14 діб до 3-х місяців). Об'єктами дослідження були плівки лінійного (ПУ-2) і сітчастого (ПУ-4) полімерів. Параметрами процесу біодеструкції були міцнісні показники імплантованих ПУ зразків.

Проведеними дослідженнями встановлено, що при імплантації зразків ПУ-4, останні зазнають біодеструкції, що виявляється у зниженні показників міцності на розрив (Табл. 3/).

Як видно з даних, наведених в таблиці, значення міцності на розрив зразків полімеру до імплантації їх в організм тварин і опромінених дозами $1 \cdot 10^5 - 3 \cdot 10^5$ Гр зменшились на

Таблиця 3.

Вплив γ -опромінення на відносну розривну міцність
ПУ-4 при імплантації in vivo

| Доза γ -опромінення, (Гр) | Відносна розривна міцність | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------|--------------|
| | До імплантації | Після імплантації, (днів) | | |
| | | 21 | 30 | 90 |
| Неопромінені зразок | 100 | 83,2 | 79,7 | 79,2 |
| $1 \cdot 10^5$ | 73,8 | 50,5 | 31,7 | 20,3 |
| $2 \cdot 10^5$ | 24,8 | 22,8 | 16,3 | 15,8 |
| $3 \cdot 10^5$ | 14,4 | Розпадається | Розпадається | Розпадається |

26,2; 75,2 і 85,6 % відповідно по відношенню до неопромінених і неімплантованих зразків ПУ.

В той же час, перебування опромінених ПУ імплантатів в організмі тварин приводить до значного зменшення їх міцнісних властивостей, що свідчить про збільшення швидкості біодеструкції опромінених ПУ /Табл. 3/. Так, для неопромінених зразків ПУ, імплантованих строком на 3 тижні, показники міцності на розрив знизились на 16,8 % по відношенню до неімплантованих і неопромінених зразків ПУ. Для зразків, опромінених дозами $1 \cdot 10^5$ і $2 \cdot 10^5$ Гр, значення міцності на розрив знизились на 49,5 і 77,2 % відповідно по відношенню до неімплантованих зразків, або на 32,7 і 60,4% відповідно в порівнянні з неопроміненими зразками ПУ імплантованих на той же строк. Після імплантації плівки полімеру за період 90 днів міцнісні властивості неопромінених зразків знизились на 20,8 % по відношенню до неопромінених і неімплантованих зразків. Показники міцності на розрив ПУ, опромінених дозами

$1 \cdot 10^5$ і $2 \cdot 10^5$ Гр, імплантованих на той же строк, знизились на 79,7 і 84,2 % відповідно в порівнянні з неімплантованими і неопроміненими зразками, або на 58,9 і 63,4 % відповідно в порівнянні з неопроміненими імплантованими зразками ПУ. γ -Опромінення полімерних зразків дозою $3 \cdot 10^5$ Гр та вплив рідких середовищ організму учинили на ПУ імплантати глибоку деструктивну дію, що не дозволило визначити їх міцнісні властивості на протязі всього строку імплантації. Тоді як зразки ПУ, опромінені дозою $3 \cdot 10^5$ Гр, що не підлягали імплантації, мали значення міцності на розрив рівне 14,4 % від неопроміненого зразка (Табл. 3). Звичайно, що подальше збільшення дози γ -опромінення буде приводити до ще більш значного зменшення механічних властивостей ПУ імплантатів. Отже, сітчасті зразки ПУ, опромінені дозами, що перевищують $3 \cdot 10^5$ Гр, не можуть бути використані як полімерні імплантати тимчасової дії, оскільки в них будуть відсутні необхідні міцнісні характеристики, які забезпечували б виконання полімерним імплантатом певних функцій в організмі.

Зменшення міцності на розрив опромінених зразків ПУ після перебування їх в організмі тварин, в порівнянні з неопроміненими, свідчить про більш інтенсивну біодеструкцію ПУ імплантатів, що були підвержені дії γ -опромінення. Збільшення швидкості біодеструкції опромінених ПУ в організмі тварин відбувається внаслідок деструкції полімерів в результаті дії на них γ -опромінення, а також за рахунок активної діяльності рідких середовищ і тканин організму.

При вивченні впливу γ -опромінення на здатність ПУ імплантатів підлягати біодеструкції було також встановлено, що шівки лінійного полімеру ПУ-2, опромінені дозами $1 \cdot 10^5$ - $3 \cdot 10^5$ Гр, зазнають біодеструкції в більшій мірі, ніж ті ім-

плантати, що не підлягали дії γ -опромінення (Рис. 3). З рисунка видно, що для неопромінених зразків полімеру, імплантованих строком на три місяці, значення міцності на розрив знизилась на 12 % по відношенню до неімплантованих ПУ, що свідчить про біодеструкцію ПУ імплантатів і узгоджується з результатами раніше проведених досліджень. В той же час, для зразків ПУ, опромінених дозою $3 \cdot 10^5$ Гр і імплантованих строком на 3 місяці, значення міцності на розрив знизилась на 35 % по відношенню до неопромінених і неімплантованих зразків, або на 23 % по відношенню до неопромінених ПУ зразків імплантованих на той же строк.

Слід відмітити, що в лінійних ПУ імплантатах, опроміненіх дозою $3 \cdot 10^5$ Гр, ще зберігаються відносно високі значення міцності на розрив /Рис. 3/. Останнє свідчить про те, що для зміни строків біодеструкції лінійних ПУ імплантатів можуть бути використані дози γ -опромінення, що перевищують $3 \cdot 10^5$ Гр. З ростом дози γ -опромінення від $1 \cdot 10^5$ до $3 \cdot 10^5$ Гр процес біодеструкції прискорюється як для сітчастих, так і для лінійних ПУ імплантатів /Табл. 3, Рис. 3/.

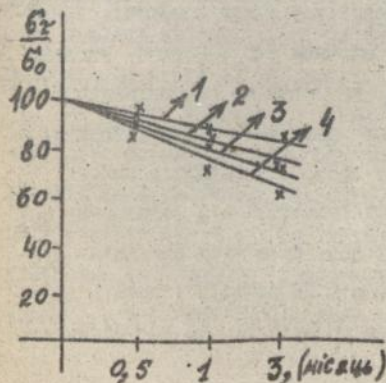


Рис. 3. Вплив γ -опромінення на відносну зміну міцності півок ПУ-2 при імплантації in vivo: 1 — неопромінений зразок; 2 — зразок, опромінений дозою $1 \cdot 10^5$ Гр; 3 — $2 \cdot 10^5$ Гр; 4 — $3 \cdot 10^5$ Гр.

Така поведінка опромінених ПУ *in vivo* обумовлена радіаційно-хімічними процесами (деструкція, зшивання), що відбуваються в ПУ при дії на них γ -опромінення, і визначається дозою γ -опромінення та хімічною будовою вихідного полімеру.

Отже, проведеними дослідженнями встановлено, що γ -опромінення приводить до зменшення строків біодеструкції ПУ імплантатів. Використання γ -опромінення для направленої зміни строків біодеструкції ПУ дасть можливість модифікувати вже існуючі ПУ матеріали, що використовуються в цілях ендопротезування, в напрямку отримання полімерних імплантатів з регульованими строками біодеструкції.

Вплив γ -опромінення на стан морфології поверхні та надмолекулярну організацію ПУ. Електронно-мікроскопічними дослідженнями стану морфології поверхні неопромінених зразків ПУ-4 до імплантації їх в організм тварин встановлено, що ПУ зразки характеризуються відсутністю на поверхні помітних слідів гетерогенності, за виключенням ланцюгових агрегатів, що складаються з окремих крапкових включень розміром 0,005 - 0,1 мкм. На мікрорівні можна розрізнити дискретну періодичність, яка також представлена крапковими елементами.

γ -Опромінення ПУ зразків дозами $1 \cdot 10^5$ - $3 \cdot 10^5$ Гр викликає в них досить помітні морфологічні зміни поверхні, характер яких визначається в появі значних (до 1-2 мкм) ущільнених включень. Слід відмітити, що ступінь гетерогенності та виступаючі частини мікрорельєфу поверхні більш виражені у опромінених ПУ зразків, ніж на поверхні неопромінених.

Перебування опромінених ПУ імплантатів в середовищі організму тварин протягом певних проміжків часу викликає руйнування (ерозію) поверхневих шарів ПУ зразків і носить диференційований характер. Так, для зразків ПУ, що не підлягали

дії опромінення і імплантованих строком на 21 добу, стан морфології поверхні представлений пологими поглибленнями, що може бути класифіковано як початкова форма ерозії. В той же час, руйнування поверхневих шарів опромінених зразків ПУ в організмі тварин відбувається інтенсивніше ніж у неопромінених і характеризується утворенням і розширенням углиб ПУ імплантатів сітки мікроканалців і тріщин. Така поведінка опромінених ПУ імплантатів *in vivo*, на відміну від неопромінених, свідчить про більшу глибину руйнування їх поверхневих шарів, спричинену дією γ -опромінення на ПУ.

Знаходження ПУ імплантатів в організмі тварин строком 1 місяць викликає ще більш інтенсивне руйнування їх поверхні, що свідчить про подальшу біодеструкцію імплантатів. Так, для зразків ПУ, опромінених дозою $1 \cdot 10^5$ Гр, мікрорел'єф поверхні визначається наявністю сітки дефектів, які стають більш широкими, ніж у неопромінених ПУ зразків. Подальше γ -опромінення ПУ зразків дозами $2 \cdot 10^5$ та $3 \cdot 10^5$ Гр і імплантованих на той же строк веде до того, що на поверхні імплантату сітка мікроканалців стає стає більш розвинутою і характеризується чітко вираженими та окресленими мікротріщинами. Морфологічний аналіз ПУ зразків, імплантованих строком на 3 місяці, показав, що процеси ерозії пройшли до більш глибоких шарів, і можна зазначити, що на цей час завершилось руйнування поверхневих шарів ПУ імплантатів.

На основі отриманих даних встановлено, що збільшення швидкості біодеструкції опромінених ПУ імплантатів, в порівнянні з неопроміненими, відбувається за рахунок деструкції ПУ внаслідок дії на них γ -опромінення. Останнє обумовлює утворення на поверхні опроміненого імплантату, в результаті взаємодії з рідким середовищем та тканинами організму, більш

глибокої і чітко вираженої системи різноманітних поглиблень, виступів, мікротріщин. Це збільшує площу контакту ПУ з організмом, що веде до підсилення біодеструкції опромінених ПУ зразків по відношенню до неопромінених. Наявність на поверхні ПУ імплантату мікрodefектів сприяє більшому проникненню активного середовища і сполучної тканини організму углиб ПУ імплантату, що викликає активну діяльність макрофагів та гігантських клітин чужерідних тіл, що в кінцевому результаті приводить до збільшення швидкості біодеструкції опромінених ПУ імплантатів, по відношенню до неопромінених.

Аналогічні результати були отримані і для зразків ПУ-2.

Проведені дослідження по вивченню дії γ -опромінення на здатність ПУ імплантатів підлягати біодеструкції дозволяють припустити наступний механізм руйнування поверхні ПУ:

1. Утворення виступів та поглиблень на поверхні опромінених ПУ зразків. 2. Утворення та ріст кількості і щільності мікроканалів, мікротріщин; збільшення глибини їх проникнення углиб ПУ імплантату, що сприяє утворенню сітки мікрodefектів і внаслідок цього руйнування підлеглої ерозії поверхневого шару ПУ.

Дослідження надмолекулярної організації опромінених зразків полімерів ПУ-2 і ПУ-3 показали, що γ -опромінення викликає зміни в надмолекулярній структурі зазначених ПУ. Крива для неопроміненого зразка ПУ-3 є типовою для частково-кристалічних полімерів і характеризується слабо вираженим малокутовим максимумом в області $0,55^\circ$. Такий характер кривих розсіювання ПУ, поряд з аморфною фазою, свідчить про їх двофазну структуру, що є наслідком їх сегментної будови.

Опромінення ПУ плівок дозою $2,5 \cdot 10^4$ Гр приводить до збільшення інтенсивності розсіювання в початковій частині

кривої до кутів розсіювання порядку $0,6-0,7^\circ$, що пояснюється збільшенням різниці електронної густини між кристалічною і аморфною фазами. Даний ефект відбувається, напевне, за рахунок зменшення електронної густини аморфних областей, а також внаслідок розупорядочення структурних надмолекулярних утворень, що відбуваються в результаті деструкції ПУ при їх γ -опроміненні. Поряд з деструкцією в опроміненіх ПУ зразках відбуваються і процеси зшивання, що, очевидно, сприяє росту міжкристалітної відстані і розміру самих кристалітів; веде до зменшення різниці електронної густини між кристалічними і аморфними областями за рахунок зменшення електронної густини в кристалічній області. Остання тенденція виявляється в пониженні інтенсивності малокутового розсіювання в області кутів $0,2-0,7^\circ$.

Для зразків ПУ-2, опроміненіх дозами $5 \cdot 10^4 - 3 \cdot 10^5$ Гр і імплантованих на 3 місяці, різниця електронної густини між кристалічними і аморфними фазами зменшується із збільшенням дози опромінення, що приводить до відповідної зміни кривих малокутового розсіювання. Область перехідного шару збільшується з ростом дози опромінення. Такі зміни, як показали проведені дослідження, обумовлені реакціями деструкції та зшивання внаслідок впливу на ПУ γ -опромінення, а також за рахунок активної діяльності рідких середовищ та тканин організму, що і визначає зменшення часу біодеструкції опроміненіх ПУ імплантатів по відношенню до неопроміненіх.

Отже, на основі проведених досліджень встановлено, що γ -опромінення ПУ імплантатів сприяє підсиленню їх біодеструкції, що дозволяє направлено регулювати строки біодеструкції ПУ.

Визначення гістотоксичності ПУ. Проведеними досліджен-

ними встановлено, що полімерні зразки ПУ /опромінені і неопромінені/ є нетоксичними. Враховуючи досить високий рівень чутливості і надійності методу культури тканин, можна рекомендувати досліджені ПУ для використання в ендспротезуванні як ПУ імплантати, що характеризуються різним строком дії.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що за допомогою певних доз γ -опромінення можна направлено регулювати строки біодеструкції поліуретанів. Це дає можливість модифікувати вже існуючі поліуретанові імплантати, що застосовуються в медицині, в напрямку зміни строків їх біодеструкції шляхом впливу на полімери γ -опромінення.

2. Показано, що внаслідок γ -опромінення в поліуретанах відбуваються радіаційно-хімічні процеси (головним чином деструкція, зшивання), які обумовлюють зміну фізико-механічних властивостей та поведінку полімерів *in vivo*. Виявлено, що характер таких змін визначається хімічною будовою вихідного полімеру.

3. Показано, що γ -опромінення як лінійних, так і сітчастих поліуретанів, дозами до $1 \cdot 10^5$ Гр суттєво не впливає на їх властивості.

γ -Опромінення сітчастих поліуретанів дозами більшими за $3 \cdot 10^5$ Гр приводить до значного зниження їх фізико-механічних властивостей, що не дозволяє використовувати такі поліуретани для імплантації. Для регулювання процесу біодеструкції лінійних поліуретанів можуть бути використані дози γ -опромінення в більш широких межах.

З ростом дози γ -опромінення від $1 \cdot 10^5$ до $3 \cdot 10^5$ Гр процес біодеструкції прискорюється як для лінійних, так і для

сітчастих поліуретанів.

4. Методом електронної мікроскопії встановлено, що γ -опромінення веде до зміни стану морфології поверхні поліуретанів. Показано, що внаслідок деструкції на поверхні опромінених зразків полімерів з'являється система мікротріщин, каналів та поглиблень. Останнє обумовлює збільшення площі контакту полімера з тканинами організму, що сприяє більш глибокому проникненню в імплантат рідких середовищ організму, що в поєднанні зі зміною структури поліуретану визначає збільшення швидкості біодеструкції опромінених імплантатів по відношенню до неопромінених.

5. Методом рентгенографічного аналізу показано, що вихідні лінійні поліуретани характеризуються мікрофазовим розділенням компонентів, що є наслідком їх сегментної будови. Встановлено, що γ -опромінення веде до зміни надмолекулярної організації поліуретанів. Останнє впливає на поведінку полімерів *in vitro* та *in vivo* сприяючи зменшенню часу біодеструкції опромінених полімерів.

6. Вперше синтезовано новий ароматичний фторвмісний діізоціанат як мономер для отримання поліуретанів. На його основі одержано поліуретан, що характеризується підвищеною гідролітичною і термічною стійкістю, відсутністю токсичного впливу на організм тварини і може бути використаний як імплантат тривалої дії. Виявлено, що шляхом дії γ -опромінення можна регулювати строки біодеструкції поліуретанів.

7. Методом культури тканин показано, що синтезовані полімери, до і після впливу на них γ -опромінення, є нетоксичними і можуть бути рекомендовані для використання в біології і медицині як поліуретанові імплантати різного часу дії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ПО ТЕМІ

ДИСЕРТАЦІЇ

1. Луговська Г.Г., член-кор. НАНУ Лебедев Є.Б., Коноплицька О.Л., Шекера О.В., Грібеняк Н.М. Вплив γ -опромінення на надмолекулярну організацію сітчастого поліуретану // Доп. АН УРСР.- 1991.- № 6.- С. 122-124.

2. Шекера О.В., Луговська Г.Г., член-кор. НАНУ Лебедев Є.Б., Пхакадзе Г.О. Вплив γ -опромінення на деструкцію поліуретанів // Доп. АН України.- 1992.- № 5.- С. 119-121.

3. Шекера О.В., Мищенко Н.И., Луговская Г.Г., Лохоня О.А., Мнышенко Т.И., Пхакадзе Г.А. Исследование биодеградации имплантированных полиуретанов, подвергнутых γ -облучению // Докл. АН Украины.- 1993.- № 6.- С. 142-146.

4. Шекера О.В., Язловицкий А.Е., Пархоменко П.И., Луговская Г.Г., Бородин А.Е., Пхакадзе Г.А. 1,4-Бис(4-изоцианатофенокси)тетрафторбензол в качестве мономера для получения полиуретанов, обладающих повышенной термической и гидролитической устойчивостью // Заявка на изобретение на выдачу Патента Украины.- Приоритетный № 93010009, от 17.12.92 г.

5. Шекера О.В., Язловицкий А.В., Пархоменко П.И., Луговская Г.Г., Бородин А.Е., Пхакадзе Г.А. 1,4-Бис(4-изоцианатофенокси)тетрафторбензол в качестве мономера для получения полиуретанов, обладающих повышенной термической и гидролитической устойчивостью // Заявка на изобретение на выдачу Патента России.- Приоритетный № 93033731, от 30.06.93 г.

6. Шевченко А.С., Бородин А.Е., Шекера О.В. Саморазрушающиеся полимерные композиции // Тез. докл. 8-го Всес.науч. симп. "Синтетические полимеры медицинского назначения", Киев, 1989.- С. 132-134.

Шекера О.В. Регулирование времени биодеструкции полиуретанов путем воздействия на них γ -облучения. Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям: 02.00.10. - биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ; 02.00.06. - химия высокомолекулярных соединений. Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев, 1994.

Защищаются 6 научных работ, содержащих методы синтеза и исследования регулирования биодеструкции полиуретанов. В результате проведенных исследований установлено, что путем воздействия на полимеры γ -облучения можно направлено регулировать сроки их биодеструкции. Это даст возможность модифицировать уже используемые в медицине полиуретаны в направлении получения биодеструктируемых материалов.

Shekera O.V. Regulation of time of biodegradation of polyurethanes by γ -radiation (manuscript).

Dissertation submitted in fulfilment of requirements for a Scientific degree of Candidate of Sciences (Chemistry) in the fields of: 02.00.10.- Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances; 02.00.06.- Macromolecular Chemistry. Institute of Bioorganic Chemistry and PetroChemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 1994.

Six scientific works are defended which include synthesis methods and investigation on regulation of polyurethane biodestruction. It was established that the time of polyurethane biodegradation may be controlled by γ -radiation. This offers a possibility to modify the existing polymers for medical applications so as to obtain biodegradable polyurethane implantates.

Ключові слова: поліуретани, біодеструкція, γ -опромінення.

Полісано к печати 18.10.94 Зак. 2238 тираж 110
размножено Г'ВЦ Мінстата України 001

AB 31.082