

С.Я. Ланина, Н.М. Каминская, Н.Е. Беняев, В.Ю. Суслова, М.С. Григорьевская

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ И МАТРИЧНЫХ ПОЛИМЕРОВ ПРИ СОЗДАНИИ РАДИАЦИОННО-ЗАЩИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Аннотация

Проведена идентификация и определены концентрации потенциально опасных в определенных количествах химических соединений, которые могут мигрировать из матричных полимеров (сверхвысокомолекулярного полиэтилена и полисульфона) и неорганических наполнителей (карбида бора и вольфрама). Установлено, что изученные материалы соответствуют санитарно-химическим требованиям, так как ни один используемый показатель не превысил допустимых значений.

На основании результатов изучения острой токсичности, раздражающего и сенсибилизирующего действия в условиях подострого токсикологического эксперимента, а также результатов экспрессных методов (гемолитическая активность, цитотоксичность) доказано отсутствие отрицательного воздействия материалов на организм экспериментальных животных, что позволило рекомендовать их для использования по назначению.

Эксплуатация предприятий ядерного топливного цикла и ликвидация последствий аварий на них, применение ионизирующих излучений в медицине и технике, развитие космических исследований привели к возникновению проблем, связанных с радиоактивным загрязнением, попаданием радиоактивных веществ в живые организмы и в среду их обитания (атмосферу, гидросферу, почву). В частности, актуальной задачей является защита обслуживающего персонала, работающего в радиационно-опасных условиях. Металлические материалы (свинец, вольфрам, железосвинцовые, боросвинцовые смеси и др.) малопригодны для создания средств индивидуальной защиты из-за высокой удельной массы. Применение полимерных материалов, наполненных твердыми неорганическими наполнителями, открывает возможность создания комбинированной защиты, обеспечивающей существенное уменьшение дозы облучения, действующей на персонал, находящийся в условиях высокого радиационного фона.

Для создания композиционных материалов нового поколения с целью защиты обслуживающего персонала от облучения предполагается использовать в качестве матричных полимеров сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ «Ticona GUR 4120») и полисульфон (ПС порошкообразный клеевой марки ПСК-1 по ТУ 6-06-46-90), а в качестве неорганических наполнителей – вольфрам с размерами частиц 0,03...1 мкм для защиты от наиболее опасных проникающих излучений (гамма, рентгеновское) и карбид бора (B_4C) с размерами частиц 0,1...10 мкм для нейтронной защиты и для поглотителя нейтронов.

Для оценки безопасности применения материалов, контактирующих с организмом человека, необходимо провести санитарно-химические и токсикологические исследования [1], [2]. В задачу санитарно-химических исследований входят: идентификация, определение концентрации потенциально опасных соединений и сопоставление их с допус-

тимыми уровнями. В токсикологическом эксперименте изучается воздействие материалов и изделий на организм экспериментальных животных.

Возможными продуктами миграции, в определенных концентрациях представляющими опасность для организма, являются альдегиды, спирты, растворители (СВМПЭ); бензол, фенол (ПС); бор (карбид бора); вольфрам и примеси других металлов, которые могут присутствовать в используемом сырье, а также попадать в материалы в процессе их переработки [3].

Порошок СВМПЭ вышеуказанной марки прошел всесторонние санитарно-химические и токсикологические исследования и был рекомендован для применения в эндопротезировании (для изготовления полимерной чаши в эндопротезах тазобедренного и коленного суставов) [4]. В связи с этим повторные исследования его проводились по укороченной программе с использованием ограниченного набора информативных показателей.

Исследования порошков СВМПЭ, ПС и карбида бора проводились при температуре $(37 \pm 1)^\circ C$ в течение 14 суток на фоне дистиллированной воды, а вольфрама – на фоне 0,9%-го раствора хлорида натрия (физиологического раствора) при соотношении массы порошка (M , г) к объему контактирующей модельной среды (V , мл) $M / V = 0,1 \text{ г} / 1 \text{ мл}$ [5]-[8].

Полимерные порошки изучались в «динамическом» режиме. Это означает, что по истечении 3, 7 и 14 суток вытяжки сливали и анализировали, а образцы заливали новой порцией модельной среды того же объема и термостатировали в тех же условиях соответственно еще четверо (7 – 3) и семь (14 – 7) суток. Надосадочную фракцию, содержащую взвешенные частицы, последовательно фильтровали через фильтры с размерами пор 20 и 0,8 мкм. В качестве контрольного раствора использовали дистиллированную воду или физиологический раствор, на которых готовили вытяжки и которые термостатировали в тех же условиях.

Таблица 1

Значения санитарно-химических показателей водных вытяжек из матричных полимеров

Используемые показатели	Значения показателей в 3-, 7-, 14-суточных вытяжках						Допустимое значение
	СВМПЭ «Ticona GUR 4120»			ПСК-1			
	3	7	14	3	7	14	
Изменение значения pH, ΔpH	0,13 ± 0,03	0,11 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,24 ± 0,04	0,12 ± 0,03	0,08 ± 0,01	±1,00
Содержание восстановительных примесей, ΔV, мл 0,01 М раствора Na ₂ S ₂ O ₃	0,12 ± 0,02	0,07 ± 0,01	< 0,02	0,21 ± 0,03	0,06 ± 0,01	< 0,02	1,00
Максимальное значение оптической плотности в интервале 220...360 нм, D, ед. О.П.	0,113 ± 0,009	0,092 ± 0,003	0,036 ± 0,002	0,271 ± 0,011	0,151 ± 0,006	0,079 ± 0,006	0,300
Концентрация формальдегида, мг/л	< 0,005	< 0,005	< 0,005	–	–	–	0,100
Концентрация ацетальдегида, мг/л	< 0,005	< 0,005	< 0,005	–	–	–	0,200
Концентрация фенола, мг/л	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,050
Концентрация бензола, мг/л	–	–	–	< 0,005	< 0,005	< 0,005	0,010

О санитарно-химических свойствах порошков судили по содержанию в вытяжках из них продуктов миграции с использованием набора интегральных показателей: изменение значения pH вытяжки по сравнению с контрольным (ΔpH); содержание восстановительных примесей (ΔV, мл); максимальное значение оптической плотности в области длин волн от 220 до 360 нм ультрафиолетового спектра (D, ед. О.П.). УФ-спектры регистрировались на спектрофотометре модели UV-mini 1240 фирмы «Shimadzu» (Япония). Вытяжки из СВМПЭ контролировались на содержание в них формальдегида и ацетальдегида, из ПС – на содержание бензола и фенола. Для количественного определения концентраций указанных соединений в водных вытяжках применялся метод обращеннофазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Измерения проводились на хроматографе модели LC-20 фирмы «Shimadzu». Для обеспечения необходимых селективности и чувствительности определения альдегида переводили в 2,4-динитрофенилгидразоны обработкой водных вытяжек 2,4-динитрофенилгидразином в условиях кислотного катализа [9].

Контроль содержания бора в водных вытяжках из карбида бора проводили с использованием флуориметрического метода анализа [10]. Измерения проводились на флуоресцентном анализаторе жидкости «Флюорат-02-2М» («Люмэкс», РФ), позволяющем регистрировать флуоресценцию в области спектра 350...375 нм при возбуждении в области 310...325 нм.

Для определения концентраций растворенных форм металлов (свинца, кадмия, железа, цинка, бария, меди, олова, хрома, алюминия, титана, мышьяка, вольфрама) в вытяжках использовали ме-

тод атомно-абсорбционной спектрометрии [11]. Измерения проводились на модульном спектральном аналитическом комплексе «КВАНТ-Z.ЭТА», предназначенном для экспрессного определения содержания металлов.

Для оценки токсичности изучаемых порошков использовали следующие экспресс-методы: изучение гемолитической активности при воздействии вытяжек из них на изолированные эритроциты кролика в опытах *in vitro*; цитотоксическое действие с определением индекса токсичности при воздействии на биологический тест-объект; исследование острой токсичности, а также изучение раздражающего и sensibilizing действия материалов в условиях подострого токсикологического эксперимента [12]-[15].

Изучение острой токсичности проводилось в эксперименте на 40 белых мышах, которым внутривенно однократно вводили водную вытяжку из порошков из расчета 50 мл/кг. Контрольным животным (10 голов) в том же режиме вводили дистиллированную воду. У подопытных и контрольных животных в течение всего срока наблюдения выявляли наличие внешних проявлений интоксикации (внешний вид, поведение, состояние шерстного покрова, двигательная активность), определяли массу тела. По окончании эксперимента животных забивали декапитацией, макроскопически оценивали состояние брюшины и внутренних органов, определяли органо-соматические показатели (ОСП).

Для изучения раздражающего и sensibilizing действия животных подопытной и контрольной групп (по 10 голов в каждой) предварительно sensibilizing вводили внутривенно вводимым вытяжек из всех четырех порошков и конт-

рольного раствора соответственно. По завершении инкубационного периода проводили эпикутантные аппликации с последующим проведением провокационной пробы для выявления немедленной аллергической реакции организма, а также гиперчувствительности замедленного типа. В течение всего эксперимента отмечали наличие или отсутствие раздражающего действия в месте введения вытяжек и контроля, а также на аппликационных участках кожи. О наличии сенсибилизирующего эффекта судили по кожной реакции, соотношению ОСП иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки), а также диагностической реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), позволяющей количественно оценить степень сенсибилизации [16], [17].

Как свидетельствуют результаты санитарно-химических исследований матричных полимеров, значения всех используемых интегральных показателей не превышали допустимые в течение всего периода наблюдения (табл. 1). Однако определяющими в оценке санитарно-химических свойств изучаемых материалов являются химические соединения, даже незначительное содержание которых в случае их миграции в контактирующую среду может представлять опасность в связи с высокой токсичностью. Поэтому их идентификации и количественному определению было уделено первоочередное внимание [2]. Для СВМПЭ такими соединениями в первую очередь являются альдегиды, а для ПС – фенол и бензол [3].

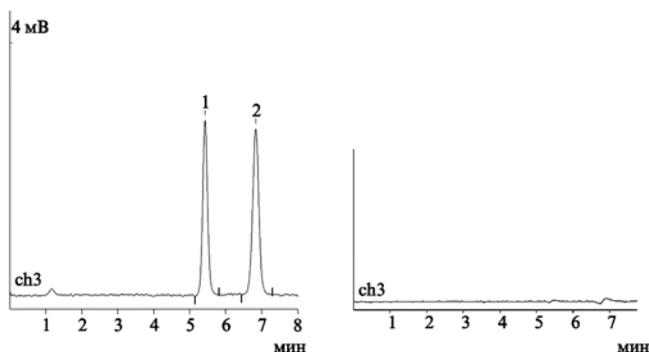


Рис. 1. Хроматограммы: слева – смеси водных растворов формальдегида с концентрацией 0,08 мг/л (пик 1, время удерживания 5,4 мин) и ацетальдегида с концентрацией 0,10 мг/л (пик 2, время удерживания 6,8 мин) после проведения дериватизации; справа – 3-суточной водной вытяжки из порошка СВМПЭ, полученной после дериватизации. Временных пиков удерживания альдегидов не обнаружено. Условия анализа: колонка «Hypersil» 150 x 4,6 мм с неподвижной фазой C18 (5 мкм), детектирование при 360 нм, подвижная фаза – 57,5%-ный водный ацетонитрил, скорость – 1 мл/мин, объем вводимой пробы – 20 мкл

В вытяжках из СВМПЭ альдегиды не были обнаружены в пределах чувствительности определения на всех сроках наблюдения (табл. 1). В качестве примера на рис. 1 представлены хроматограммы 3-суточных вытяжек из этого материала, на которых отсутствуют хроматографические пики,

соответствующие времени удерживания 2,4-динитрофенилгидразона формальдегида (5,4 мин) и 2,4-динитрофенилгидразона ацетальдегида (6,8 мин). В вытяжках из ПС ни фенол, ни бензол также не были обнаружены в пределах чувствительности определения (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что полимерные порошки СВМПЭ и ПС характеризуются достаточно высокой химической стабильностью.

Порошок карбида бора также отвечает санитарно-химическим требованиям. По данным флуориметрического метода анализа, в водных вытяжках из этого материала бор не был обнаружен в пределах чувствительности определения. Значения двух используемых интегральных показателей были меньше соответствующих допустимых (табл. 1).

В вытяжках из матричных полимеров (СВМПЭ, ПС) и карбида бора кадмий, свинец, медь, олово, хром, железо, цинк, мышьяк не были обнаружены в пределах чувствительности определения, которая была на 1-4 порядка ниже соответствующих допустимых значений.

14-суточные вытяжки из порошка вольфрама, приготовленные на 0,9%-ном растворе хлорида натрия, были в значительной степени закислены. Сдвиг значения рН этих вытяжек по сравнению с контрольным составил $\Delta\text{pH} = 5,01 \pm 0,04$. Он обусловлен миграцией из порошка остаточных количеств вольфрамовой кислоты, из которой получен вольфрам. Влияние остаточных количеств вольфрамовой кислоты на свойства наполненных нанокмозитов будет исследовано на следующих этапах разработки радиационно-защитных материалов, и при необходимости остатки кислоты могут быть нейтрализованы. По данным рентгеноструктурного анализа, полученным в Институте металлургии им. А.А. Байкова, других примесей в порошке вольфрама не обнаружено.

Изучение токсических свойств порошков с использованием экспресс-методов показало, что вытяжки из них не обладают гемолитической активностью (процент гемолиза в зависимости от образца был равен 0,52...1,50 % при допустимом значении не более 2,0 %). Экстракты не оказали отрицательного воздействия на жизнеспособность биологического клеточного тест-объекта (индексы токсичности изменялись от 76,0 до 111,0 % при норме 70...120 %).

В токсикологическом эксперименте не было отмечено случаев гибели животных, внешних проявлений интоксикации как в опыте, так и в контроле. Макроскопически состояние внутренних органов и брюшины в месте введения вытяжек соответствовало контролю и физиологической норме. Из полученных результатов следует, что статистически достоверных изменений массы тела и органо-соматических показателей у подопытных животных по сравнению с контрольной группой не выявлено.

Вытяжки из всех четырех порошков не обладали сенсибилизирующим действием, о чем свидетельствует отсутствие кожной реакции на аппликационных участках, а также в месте проведения

предварительной сенсibilизации и провокационной внутрикожной пробы, значение показателя РСЛЛ и соотношение ОСП иммунокомпетентных органов.

Результаты токсикологических исследований матричных полимеров, а также неорганических наполнителей с использованием экспрессных методов изучения острой токсичности, а также раздражающего и сенсibilизирующего действия материалов в условиях подострого токсикологического эксперимента свидетельствуют об отсутствии отрицательного воздействия их на организм экспериментальных животных.

Выводы

1. Матричные полимеры (порошок сверхвысокомолекулярного полиэтилена «Ticona GUR 4120» и полисульфон порошкообразный клеевой марки ПСК-1 по ТУ 6-06-46-90) характеризуются достаточно высокой химической стабильностью.

2. Порошок карбида бора по всем используемым показателям отвечает санитарно-химическим требованиям; в вытяжках из порошка вольфрама значение интегрального показателя ΔpH превысило допустимое, но это не оказало отрицательного воздействия на организм экспериментальных животных.

3. Изученные матричные полимеры и неорганические наполнители нетоксичны и могут быть использованы для создания и производства нанокompозитных радиационно-защитных материалов нового поколения.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы», государственный контракт от 15 июня 2011 г. № 16.513.11.3148.

Список литературы:

- Ланина С.Я., Сулова В.Ю., Беньяев Н.Е. Токсикологическая и биологическая безопасность медицинских изделий // Медицинская техника. 2012. № 3. С. 35-40.
- Латто В.Г., Ланина С.Я., Тимохина В.И. Токсиколого-гигиенический контроль полимеров и изделий медицинского назначения // Ж. Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева. 1985. Т. XXX. № 4. С. 461-465.
- ГН 2.3.3.972-00 Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами.
- Lanina S. Ya., Suslova V. Yu., Benyaev N. E., Pytskii I. S., Buryak A. K. Evaluation of the Chemical Risk Factor of Ultrahigh Molecular Weight Polyethylene and Hydroxyapatite Used in Endoprosthetic Replacement // Inorganic Materials: Applied Research. 2011. Vol. 2. № 5. PP. 482-487.
- ГОСТ Р 52770-2007 Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний.
- Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническому исследованию полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения». – МЗ СССР, 1987. С. 18-25.
- ГОСТ Р ИСО 10993.12-99 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и стандартные образцы.
- Ланина С.Я. и др. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения. Научный обзор. – М., 1982. С. 61-86.
- МУК 4.1.763-4.1.779-99 Определение химических соединений в биологических средах. – М., 2000. С. 68-76.
- ГОСТ Р 51210 – 98. Вода питьевая. Метод определения содержания бора.
- Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993 Оценка биологического действия медицинских изделий: Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции. Приложение В.2. Определение концентраций растворенных форм металлов методом атомно-абсорбционной спектроскопии (в пламени и электротермическая атомизация в графитовой печи).
- ГОСТ Р ИСО 10993-1-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования.
- ГОСТ Р ИСО 10993-4-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью.
- ГОСТ Р ИСО 10993-5-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы «in vitro».
- ГОСТ Р ИСО 10993-11-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследование общетоксического действия.
- Методические рекомендации. Постановка исследований по гигиенической регламентации состава терморезистивных полимерных композиций и многокомпонентных продуктов, обладающих сенсibilизирующим действием. – М., 1986.
- ГОСТ Р ИСО 10993-10-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследование раздражающего и сенсibilизирующего действия.

*Светлана Яковлевна Ланина,
канд. хим. наук, вед. научный сотрудник,
Надежда Михайловна Каминская,
ст. научный сотрудник, руководитель
группы токсикологических испытаний,
Негмат Ефремович Беньяев,
мл. научный сотрудник,
Вероника Юрьевна Сулова,
мл. научный сотрудник,
Мария Сергеевна Григорьевская,
мл. научный сотрудник,
Национальный научный центр
токсикологической и биологической
безопасности медицинских изделий,
г. Москва,
e-mail: negmat@inbox.ru*