



**КонсультантПлюс**  
надежная правовая поддержка

"Методические указания к  
токсиколого-гигиеническому исследованию  
медицинских клеев, предназначенных для  
соединения мягких и костной тканей  
организма"  
(утв. Минздравом СССР 27.11.1985)

Документ предоставлен **КонсультантПлюс**

[www.consultant.ru](http://www.consultant.ru)

Дата сохранения: 24.09.2018

---

**Источник публикации**

"Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения", М., 1987

**Примечание к документу**

Взамен Методических указаний, утв. 26 марта 1979 года.

**Название документа**

"Методические указания к токсиколого-гигиеническому исследованию медицинских клеев, предназначенных для соединения мягких и костной тканей организма"  
(утв. Минздравом СССР 27.11.1985)

Утверждены  
Начальником Управления  
по внедрению новых  
лекарственных средств  
и медицинской техники  
Э.А.БАБАЯНОМ  
27 ноября 1985 года

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ  
К ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ  
МЕДИЦИНСКИХ КЛЕЕВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ СОЕДИНЕНИЯ  
МЯГКИХ И КОСТНОЙ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА**

Вводятся взамен утвержденных  
26 марта 1979 года

**1. ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К КЛЕЯМ ДЛЯ СОЕДИНЕНИЯ  
ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА**

1.1. Клей не должен оказывать раздражающего действия на месте введения и вызывать задержку репаративных процессов в тканях.

1.2. Клей не должен оказывать аллергенное и общетоксическое действие на организм.

1.3. Клей не должен оказывать токсическое действие на организм после стерилизации (если таковая предусматривается условиями применения).

**2. ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ**

2.1. Санитарно-химические [исследования](#).

2.2. Токсикологические исследования:

- [исследования](#) реакции окружающей ткани на имплантацию клея, исследование раздражающего действия и влияния на заживление ран;

- [изучение](#) аллергенного действия клеевой композиции;

- [изучение](#) общетоксического действия на организм.

**3. САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ**

**3.1. Определяемые химические соединения  
и используемые методы**

В модельной среде определяют наличие органических соединений интегральными методами по количеству окисляющихся и бромлирующихся веществ, рН, остаточные количества исходных продуктов синтеза, технологических добавок.

В случае если известны (либо предполагаются) продукты деструкции, проводится их определение (например, для клеев на основе эфиров цианакриловой кислоты определяются формальдегид, муравьиная кислота).

Для определения мигрирующих в модельные среды веществ используются спектроскопические, хроматографические, колориметрические, полярографические, титрометрические и другие методы исследования. Конкретные методики определения веществ описаны в ряде руководств, приведенных в приложении к настоящему сборнику (не приводится).

### 3.2. Условия приготовления вытяжек из клеевых композиций

Модельная среда - дистиллированная вода.

Соотношение веса образца к объему модельной среды 1:10 и 1:100 г/мл.

Примечание: второе разведение применяется при выраженной способности клея к набуханию и невозможности получения вытяжек при первом соотношении.

Экспозиция: 7, 14, 21, 30, 60 суток.

Температурный режим экстракции: 40 °С +/- 1,0 °С.

Режим приготовления вытяжек динамический: на каждом сроке вытяжки сливаются и анализируются. Тот же образец клеевой композиции заливается новой порцией модельной среды.

### 3.3. Оценка результатов санитарно-химических исследований

При обнаружении миграции в модельную среду веществ, токсикологические характеристики которых известны, в количествах выше порога хронического действия при пероральном введении (либо выше ДКМ веществ, мигрирующих из пластмасс, контактирующих с пищевыми продуктами) делается вывод о несоответствии клея гигиеническим требованиям, а дальнейшее исследование его не проводится.

Во всех остальных случаях (обнаружение уровней миграции ниже порога хронического действия веществ либо отсутствие достаточных данных о характере веществ, мигрирующих в модельную среду) проводятся токсикологические исследования.

## 4. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1. Исследование реакции окружающей ткани на имплантацию клеевой композиции (исследование раздражающего действия и влияния на заживление ран)

#### 4.1.1. Условия проведения экспериментов.

Опыты проводятся на белых крысах (самцах или самках).

Используются три группы животных: опытная, первая контрольная - ложная операция с введением клея МК-7, вторая контрольная - ложная операция.

В каждой группе по 15 животных при изучении клеевой композиции для мягких тканей и по 27 животных при исследовании костных клеев (по 3 животных на каждый срок наблюдения).

Сроки наблюдений: 3, 7, 14, 21, 30 суток, для костного клея дополнительно 60, 90, 150, 180 суток.

Доза клея: 100 мг/кг веса тела.

Наркоз: нембуталовый, доза 40 мг/кг.

Техника операции: подопытным крысам в области шеи делается продольный разрез кожи и мышц. В рану вводится клей, края мышечной раны смыкаются и зашиваются одним шелковым швом. Кожа зашивается также шелковой нитью. Контрольным животным первой группы проводится та же операция с введением клея МК-7. Во второй группе проводится та же операция без введения клея.

В указанные выше сроки эфиром умерщвляется по три крысы из каждой группы.

На исследование берут кусочек мышечной ткани в области, непосредственно прилегающей к

---

имплантированному клею. Проводится гистологическое изучение тканей, при котором определяют наличие раздражающего действия, характер репаративных процессов (скорость, наличие клеточных элементов, развитие гранулом инородного тела), скорость рассасывания клея.

Обязательными являются окраски гематоксилин-эозином (контроль общей реакции ткани) и окраска пикрофуксином по Ван-Гизону (контроль процесса развития коллагеновых волокон).

#### 4.1.2. Оценка результатов изучения тканевой реакции на имплантацию клея.

При обнаружении значительного воспаления, замедления репаративных процессов в сравнении с контролями, развития обширных гранулом инородного тела применение клеевой композиции запрещается, а дальнейшие исследования не проводятся.

### 4.2. Изучение аллергенного действия клеевой композиции

#### 4.2.1. Условия проведения экспериментов.

Опыты проводятся на морских свинках. Используются две группы животных: опытная и контрольная.

В каждой группе не менее 7 животных.

Клеевая композиция оперативным путем в дозе 100 мг/кг веса тела вводится в мышцу левого бедра (техника операции описана в [разделе 4.1.1](#)). Контрольным животным проводится ложная операция.

Через 14 дней повторяется та же процедура, но клеевая композиция имплантируется в мышцу правого бедра.

У животных до опыта, после первого и второго введения клеевой композиции исследуется реакция агломерации лейкоцитов.

#### 4.2.2. Оценка результатов изучения аллергической реакции на имплантацию клея.

При обнаружении аллергической реакции у подопытных животных применение клеевой композиции в медицинской практике запрещается, а дальнейшие исследования не проводятся.

### 4.3. Изучение общетоксического действия клеевой композиции

#### 4.3.1. Условия проведения экспериментов.

Вид животных: I - подопытная, II - контрольная с введением клея МК-7, III - контрольная "ложная операция".

Количество животных в группе - 10 голов.

Продолжительность экспериментов:

для клеев, соединяющих мягкие ткани, - 4 месяца,

для костных клеев - 8 месяцев.

Сроки наблюдения: до операции, через 2 недели, 1, 2, 4, а для костных клеев 8 месяцев и 6 месяцев после имплантации.

Клеи для соединения мягких тканей имплантируются внутрибрюшинно, клеи для костных тканей внутримышечно. Техника операции при внутримышечной имплантации описана в [разделе 4.1.1](#).

Техника внутрибрюшинной имплантации: под таким же наркозом ([п. 4.1.1](#)) крысам делается послойный разрез кожи, брюшных мышц и брюшины величиной в 1,5 см. По стенке брюшины вводится клеевая композиция. С правой стороны под визуальным наблюдением прослеживается процесс

---

---

полимеризации (5 мин.). По окончании полимеризации рана послойно зашивается шелковыми швами.

I контрольной группе животных вводится клей МК-7.

Контрольным - проводится оперативное вмешательство без введения клея.

У животных изучаются показатели состояния организма, характеризующие функции основных систем и органов: поведенческие реакции, общая реактивность, функции ЦНС, сердечно-сосудистой системы, белковый, углеводный, жировой обмен, состояние эндокринной системы, печени и почек. Рекомендуется использовать функциональные нагрузки для выявления скрытого периода развития интоксикации.

При наличии данных о миграции в модельную среду определенных химических соединений с известными токсическими свойствами, помимо перечисленных, исследуются те функции систем и органов, которые являются преимущественными точками приложения действия яда.

По окончании эксперимента проводятся макро- и микроскопические исследования следующих внутренних органов и тканей: печени, почек, сердца, селезенки, надпочечников, брюшины (для клеев, соединяющих мягкие ткани).

Оценивается общая гистоархитектоника внутренних органов (окраска гематоксилин-эозином), наличие жировой дистрофии (окраска Суданом-III), состояние волокнистых структур (окраска по Ван-Гизону).

#### 4.3.2. Оценка результатов.

Оценка результатов исследований проводится аналогично материалам для имплантации (методические указания, п. 5).

---