

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА

**Кочетова Л.В., Василеня Е.С., Пахомова Р.А., Крапетян Г.Э., Назарьянц Ю.А.**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: gavrilenko\_kate@mail.ru*

Исследована возможность использования в хирургии моножилых нитей, изготовленных экструзией из расплава полимера 3-гидроксимасляной кислоты. Доказана пригодность нитей из полигидроксипропионата для ушивания мышечно-фасциальных ран, наложения однорядного межкишечного анастомоза на экспериментальных животных (крысы линии Vistar) в количестве 30 штук. Таким образом, результаты экспериментальных исследований нитей из полигидроксипропионата для выполнения ручного П-образного серозно-мышечно-подслизистого кишечного шва выявили отсутствие признаков перитонита и несостоятельности соустья, незначительно выраженное образование спаек в зоне вмешательства, отсутствие воспалительной реакции кишечной стенки на нить. Это позволяет положительно оценить предварительные результаты применения нитей полигидроксипропионата для формирования кишечного шва и требует дальнейших исследований, в частности, микробной проницаемости, механической прочности и клинических испытаний.

Ключевые слова: полигидроксипропионат, мышечно-фасциальные и кишечные швы, рассасывающийся шовный материал.

## EXPERIMENTAL REASONS FOR USE OF THE BIODEGRADED SUTURAL MATERIAL

**Kochetova L.V., Vasilenya E.S., Pakhomova R.A., Krapetyan G.E., Nazaryants Yu.A.**

*Federal state-funded educational institution of the higher education "Krasnoyarsk state medical university of a name of professor V.F. Voyno-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: gavrilenko\_kate@mail.ru*

The possibility of use in surgery of the monovein threads made by extrusion of fusion of polymer of 3-hydroxybutyric acid is investigated. Suitability of threads from a poligidroksipropionat for an ushivaniye of muscular and fascial wounds, applying of a one-row interintestinal anastomosis is proved. Thus, results of pilot studies of threads from a poligidroksipropionat for performance of a manual P-shaped serous and muscular and submucous intestinal seam taped lack of symptoms of peritonitis and an incompetence of an anastomosis, slightly expressed formation of commissures in an intervention zone, lack of inflammatory reaction of an intestinal wall to thread. It allows to assess positively preliminary results of use of threads of a poligidroksipropionat for formation of an intestinal seam and demands further researches, in particular, of microbial permeability, mechanical durability and clinical tests.

Keywords: polyhydroxybutyrate, musculo fascial and intestinal seams, the resolving sutural material.

Стремительно развиваются новые направления, такие, как диагностика и терапия, реконструктивная хирургия, включая технологии клеточной и тканевой инженерии. Развитие последних невозможно без внедрения в клиническую практику новых функциональных биоматериалов и высокотехнологичных изделий на их основе [7, 9, 12, 16, 18, 20].

Современные новинки биотехнологий успешно реализованы сегодня в области клеточной медицины, биохимии высоких молекулярных соединений, биофизики и общей хирургии [4, 8, 10, 11, 12].

Эффективность лечения многих заболеваний и восстановительные процессы утраченных функций организма принадлежат в настоящее время открытиям новейшей

биоинженерии. Учеными разработаны уникальные реконструктивные биоматериалы, позволяющие значительно повысить уровень и качество жизни пациентов [5, 14, 17].

Особое значение в сфере общей хирургии приобретают биodeградируемые ультратонкие матрицы, которые представляют собой термопластичные полимеры, совместимые с организмом человека. Их использование становится все более актуальным в области трансплантологии, тканевой и клеточной медицины во всех высокоразвитых странах мира [13, 16, 19, 20].

Несмотря на существующее изобилие полимерных материалов различного происхождения, специалисты испытывают дефицит в изделиях, обладающих такими важнейшими свойствами, как биосовместимость и биodeградация [6, 15, 19].

Хирургия также относится к той области медицины, в которой внедрение новых биodeградируемых изделий и имплантатов занимает одно из ключевых мест и является основой в развитии реконструктивно-восстановительных, пластических, органосохраняющих и малоинвазивных технологий, которые на сегодняшний день признаны приоритетными [3, 7, 10, 12, 15].

Поиски новых хирургических шовных материалов не теряют актуальности. В последнее время на смену самого распространенного и длительно применяемого биodeградируемого шовного материала – кетгута приходят более прочные и длительно функционирующие хирургические нити из синтетических резорбируемых материалов, которые разрушаются *in vivo* в сроки, соответствующие репаративному процессу тканей. По мере заживления тканей такие нити постепенно замещаются новообразованной тканью, что способствует повышению прочности шва. Для изготовления резорбируемых хирургических нитей используют полимеры гликолевой кислоты (“Dexon”), сополимеры гликолевой и молочной кислот (“Vicryl”), сополимеры гликолевой кислоты и триметилкарбоната (“Maxon”).

Поиск биосовместимых резорбируемых материалов для нанесения полимерных покрытий на синтетические шовные нити и разработка полностью резорбируемых хирургических нитей активно разрабатывается в настоящее время.

Биологические полигидроксиалканоаты и их качества определяются:

- Характером взаимодействия с клетками человеческого организма.
- Особенности протекания регенераторных процессов.
- Реакцией тканей на внедрение биоматериала.

Физико-химические параметры ПГА:

По свойствам термопластичности полигидроксиалканоаты похожи на синтетические виды полимеров, таких как полиэтилен, полипропилен и т.п.

Механические свойства видов ПГА:

- Упругость и твердость.
- Эластичность (резиноподобные качества).
- Вязкие жидкости.
- Степень кристаллизации материала меняется по прохождении времени.

Стерилизация материалов ПГА возможна любыми традиционными способами:

- сухая обработка нагреванием (170 градусов);
- автоклавирование в дезинфицирующем растворе (120 градусов);
- воздействие ультрафиолетом и гамма-облучением;
- очистка через стерильный, пористый фильтр (поры 0,2 мкм);
- химическая обработка – 70 % спирт как очищающий реагент;
- ЕТО – использование газа оксид этилена (время 3-7 дней).

Важным показателем для идеальной биологической совместимости полимерных материалов является структура их поверхности из полилактида (шероховатость, фазовый и химический состав). Понятие «полимер» состоит из двух основ – «поли», что значит много, и «мера» – единица. Таким образом, полимер представляет собой сложную структурированную молекулу, состоящую из большого количества различных элементов.

Механизм разложения зависит в значительной мере от особенностей структуры полимера, кислотности среды в зоне имплантации нити, температуры, вида соединяемых тканей, солевого состава и др. химических и физиологических воздействий. Так, в определенных условиях некоторые ферменты влияют на скорость разложения типичных гидролизующихся полимеров – полигликолевой кислоты и сополимера гликолевой и молочной кислот [3, 5, 7, 18].

Распад нитей происходит как за счет химических и ферментативных процессов, так и в результате проникновения тканей в пустоты и трещины. Дальнейшее превращение биоразлагаемых нитей (потеря прочности, фрагментация, гомогенизация, полная резорбция макрофагами и рубцевание шовных каналов) протекают замедленно и для разных материалов могут оканчиваться в сроки до 360 суток. Чем быстрее происходит гидролиз химических связей, тем благоприятнее условия для образования соединительной капсулы вокруг нити и тем тоньше эта капсула [1, 6, 8, 12, 20].

**Цель работы** – обоснование метода использования шовного материала на основе полимера 3-гидроксимасляной кислоты для ушивания мышечно-фасциальных ран и формирования кишечных анастомозов.

**Материалы и методы**

Моножильные волокна изготовлены экструзией из расплавов полимера 3-гидроксимасляной кислоты, синтезированных по технологии Института биофизики СО РАН. Волокна использованы для ушивания мышечно-фасциальных ран, наложения однорядного энтероэнтероанастомоза.

Экспериментальным животным (крысы линии Vistar) на правом бедре выполняли продольный разрез кожи и мышцы длиной 2 см, на мышцу накладывали три шва из ПГБ (общая длина 3,0–3,5 см), кожу ушивали шелком.

В группе сравнения (контроль) использовали кетгут, метрический размер 2. Возможность использования волокон из ПГБ для наложения кишечного шва исследовали на беспородных собаках обоего пола весом от 12 до 20 кг.

Животные были распределены на 2 группы. В первую группу или группу сравнения было включено 8 животных, которым был выполнен энтероэнтероанастомоз «конец в конец» с помощью однорядного П-образного серозно-мышечно-подслизистого шва. В качестве шовного материала был использован широко распространенный Vicril 3.0 с атравматичной иглой. Вторую исследуемую группу составили 9 животных, где аналогичный анастомоз был выполнен с помощью нитей ПГБ.

Изучение общей реакции тканей на ПГБ нити проводили гистологическими методами. Определение толщины фиброзной капсулы (ФК) и рядности фибробластов (РФ) в ней проводили по морфометрическому методу В.П. Яценко (Яценко с соавт., 1986).

### **Результаты и обсуждение**

Изучены особенности местной тканевой реакции организма экспериментальных животных на различные виды шовных нитей, наиболее часто используемых в клинической практике: комбинированные нити, содержащие волокна из сополимера лактида и гликолида («Викрил»), нити «Капрофил», а также на мононити из ПГА, разработанные в рамках настоящего исследования.

Экспериментально обоснована возможность использования нити из ПГА для формирования кишечных анастомозов, произведена сравнительная оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости в зависимости от вида шовного материала.

На основании исследований получены данные о выраженности макрофагальной реакции, возникающей в тканях организма на разные виды шовного материала, а также изучена и количественно оценена активность процессов локального ангиогенеза.

Нити из ПГБ, аналогично кетгуту, надежно удерживали края ран мышечно-фасциального разреза в течение всего послеоперационного периода. Заживление ран у всех экспериментальных животных происходило первичным натяжением. На протяжении всего срока наблюдения ни у одного животного не обнаружено явлений отторжения нитей,

расхождения, инфицирования швов и других осложнений.

Микроскопическая картина в месте имплантации ПГБ нитей на 7-е сутки после операции характеризовалась незначительным отеком тканей вокруг имплантированных нитей и единичными тонкими зонами некроза. Нити были окружены преимущественно макрофагами и лимфоцитами, а также нейтрофилами и фибробластами.

Через 2 недели признаки воспаления уменьшились, незначительная отечность тканей вокруг всех имплантатов сохранялась; в зоне воспаления по-прежнему встречались лейкоцитарные клетки; отмечено начало формирования вокруг имплантатов фиброзных капсул. Реакция тканей вокруг нитей из ПГБ по силе воспаления была значительно менее выражена по сравнению с реакцией на кетгут.

Через 8 недель гистологическая картина тканей в зоне имплантации экспериментальных и контрольных нитей оставалась практически без изменений, равно как и толщина капсул и их клеточный состав. В зоне, окружающей нити, по-прежнему регистрировали большое количество активных макрофагов. Толщина ФК вокруг кетгута на этом сроке, несмотря на признаки его деструкции, достигла  $514.21 \pm 12.01$  мкм. Пучки коллагеновых волокон в ФК вокруг кетгута были гораздо толще и занимали практически весь объем капсулы.

Спустя 16 недель после имплантации вокруг нитей из ПГБ зафиксировано значительное истончение капсул, их средняя толщина сократилась до  $54,09 \pm 3,28$  при рядности фибробластов (РФ) на уровне  $4,64 \pm 0,37$ ; количество активных макрофагов в тканях, примыкающих к имплантанту, по-прежнему оставались на высоком уровне. Толщина ФК вокруг кетгута на этом сроке, несмотря на признаки его деструкции, достигла  $514.21 \pm 12.01$  мкм.

Через 24 недели после операции отмечена дальнейшая инволюция фиброзных капсул вокруг ПГБ, при этом ТК уменьшились до  $33,73 \pm 2,05$  мкм соответственно. В капсулах преобладали зрелые коллагеновые волокна, по-прежнему присутствовали активные фагоцитирующие макрофаги. В месте имплантации кетгута, несмотря на активную деструкцию (к 4 мес. он не определялся в тканях), плотные капсулы сохранялись.

Через 16 и 24 недели после имплантации кетгута ТК составили, соответственно,  $342,00 \pm 9,68$  и  $272,14 \pm 4,11$  мкм.

Дальнейшее наблюдение за состоянием тканей у животных, которым были имплантированы экспериментальные нити из ПГБ, показало, что существенных изменений в состоянии имплантированных нитей не произошло.

Спустя 9 мес. после операции неблагоприятных явлений в зоне имплантации не произошло. Толщина капсулы вокруг нитей у отдельных животных составляла 20–40 мкм.

Имплантанты были окружены здоровыми тканями из вновь сформированных волокон, которые были ориентированы вокруг полимерной нити.

Через 12 мес. фиброзной капсулы вокруг имплантантов практически не наблюдали. В непосредственной близости с полимерной нитью, по ее окружности, а также в примыкающих тканях по-прежнему фиксировали значительное количество моно- и полиядерных макрофагальных клеток. На этом сроке, несмотря на присутствие полимерной нити в мышечной ткани животных, отрицательной реакции тканей на инородное тело не зафиксировано.

Морфологические методы исследования тканей в зоне кишечного анастомоза включали макроскопическое описание и гистологическую характеристику препаратов.

Макроскопически (по данным аутопсии) через 100 суток оценивали наличие выпота, выраженность спаечного процесса в свободной брюшной полости, внешний вид энтероэнтероанастомоза, его проходимость, наличие рубцовых изменений в зоне наложения кишечных швов.

При аутопсии все анастомозы были проходимы и состоятельны, признаков местного и распространенного перитонита не отмечено ни у одного из животных.

В первой группе у всех животных в области соустья выявлен умеренный спаечный процесс, с вовлечением в процесс сальника и брыжейки тонкой кишки с наличием плотных, плоскостных спаек. У одного животного первой группы при разделении спаечного конгломерата в зоне анастомоза произошла десерозация участка тонкой кишки, непосредственно прилегающего к зоне анастомоза. У 2-х животных была отмечена умеренно выраженная рубцовая деформация в месте наложения анастомоза. Нити Викрила четко визуализировались.

У животных второй группы спаечный процесс был значительно менее выражен. Макроскопически в зоне анастомозов отмечалось незначительное утолщение кишечной стенки, рубцовой деформации в месте выполнения кишечного шва выявлено не было, нити ПГБ не визуализировались.

При анализе морфологических препаратов зоны анастомозов у животных обеих групп получены схожие результаты.

На уровне анастомоза определялась созревающая грануляционная ткань, представленная сосудами капиллярного типа, определялись фибробласты, эпителиальные, плазматические клетки, лимфоциты, эозинофилы и единичные лейкоциты. Смещения слоев стенки кишки не выявлено. Эта картина соответствовала срокам формирования анастомоза (100 дней) и может свидетельствовать о том, что процесс регенерации находился в стадии

завершения. Определялись сформированные сосуды, гладкомышечные клетки, соединительная ткань, разрезы сосудов, нервные клетки и тонкий слой мезотелия.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований нитей из ПГБ для выполнения ручного П-образного серозно-мышечно-подслизистого кишечного шва выявили отсутствие признаков перитонита и несостоятельности соустья, незначительно выраженное образование спаек в зоне вмешательства, отсутствие воспалительной реакции кишечной стенки на нить.

Это позволяет положительно оценить предварительные результаты применения нитей ПГБ для формирования кишечного шва и требует дальнейших исследований, в частности, микробной проницаемости, механической прочности и клинических испытаний.

Успешные результаты внедрения созданных полимеров стали научным феноменом в лечении многих хирургических заболеваний! Благодаря развитию высоких биотехнологий и прогрессивному мировоззрению наших врачей, использование биологических матриц в России становится все более актуальным методом лечения сложных травматических повреждений.

Развитие современной науки в области биотехнологий привело к эффективному применению высокомолекулярных полимеров различной природы происхождения. Это позволило охватить широкий диапазон ценных методик лечения в различных направлениях медицины.

Открыли для современной хирургии новый, более совершенный уровень фундаментальных основ и профессиональных знаний о взаимодействиях материалов с тканями человека.

### Список литературы

1. Жоголев К.Д. Изучение влияния препаратов хитина и хитозана на течение раневого процесса / К.Д. Жоголев, В.Ю. Никитин, Ю.И. Буланьков // Актуальные проблемы гнойно-септических инфекций. – СПб., 1996. – С. 36-37.
2. Карапетян Г.Э. Использование аскорбата хитозана в мембранном дренировании гнойных ран: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Э. Карапетян. – Красноярск, 2005. – 25 с.
3. Каскаев А.В. Перспективы применения современных раневых покрытий у ожоговых больных / А.В. Каскаев, Д.В. Черданцев, И.Н. Большаков // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 2 (68). – С. 3-6.
4. Коган А.С. Лечение гнойных ран некрэктомией и иммобилизованными протеолитическими ферментами / А.С. Коган, Л.К. Куликов, С.А. Морозов // Хирургия. –

1984. – № 11. – С. 54-58.

5. Костюченко Б.М. Активное хирургическое лечение гнойной раны / Б.М. Костюченко, В.А. Карлов, И.М. Медетбеков. – Нукус: Каракалпакстан, 1981. – 207 с.
6. Кузин М.И. Общие принципы лечения гнойных ран / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко, И.И. Колкер // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 8. – С. 45-49.
7. Ляпунов Н.А. Создание ассортимента препаратов для местного лечения ран / Н.А. Ляпунов, Л.А. Блатун, Б.М. Даценко // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: матер. междунар. конф. – М., 1995. – С. 33-35.
8. Максимова Н.М. Свойства диализной мембраны из слоя амниотической оболочки плаценты человека / Н. М. Максимова, Г. М. Сычев // Вопросы офтальмологии: сб. научн. тр. – Красноярск, 1989. – С. 133-140.
9. Минченко А.Н. Раны. Лечение и профилактика осложнений / А.Н. Минченко. – СПб.: СпецЛит., 2003. – 207 с.
10. Назаренко Г.И. Рана. Повязка. Большой: рук-во для врачей и медсестер / Г.И. Назаренко, И.Ю. Сугурова, С.П. Глянцев. – М.: Медицина, 2002. – 472 с.
11. Накабаяси Н. Полимеры медицинского назначения, используемые для разделения и диффузии веществ. Полимеры медицинского назначения: пер. с яп. / Н. Накабаяси. – М.: Медицина, 1981. – 67 с.
12. Новикова Н.Ф. Новые возможности лечения трофических язв, ран кожи и мягких тканей, пролежней и свищей / Н.Ф. Новикова, В.Н. Мордовцев, Т.В. Паренькова // Consilium medicum. Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 6–8.
13. Пономарев А.Ю. Изучение эффективности угольных сорбционных повязок для санирования гнойных ран / А.Ю. Пономарев, В.А. Черкасов, М.Ф. Болотова // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: матер. междунар. конф. – М., 1995. – С. 64.
14. Светухин А.М. Гнойная хирургия: современное состояние проблемы. – 50 лекций по хирургии / А.М. Светухин, Ю.А. Амирасланов. – М.: Медиа Медика, 2003. – 428 с.
15. Создание самоклеющихся лечебных повязок / М.В. Мулюкина, А.А. Моисеева, Л.Д. Табаргук и др. // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: матер. междунар. конф. – М., 1995. – С. 37-38.
16. Туманов В.П. Методическое руководство по лечению ран / В.П. Туманов, Г.С. Герман. – М.: Пауль Хартманн, 2000. – 123 с.
17. Шамова Е.С. Заживление кожи при использовании раневых покрытий на основе



коллаген-хитозанового комплекса/ Е.С. Шамова, И.Н. Большаков, Н.С. Горбунов, С.М. Насибов // Сибирское медицинское обозрение. – 2003. – № 4 (29). – С. 25-27.

18. Шишацкая Е.И. Экспериментальное исследование деградируемых биополимеров нового класса для пластики костных дефектов и остеомиелитических полостей/ Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, А.А. Шагеев, И.В. Камендов, С.И. Старосветский, В.А. Хоржевский, Ю.А. Назарьянц, А.А. Шумилова, Р.А. Пахомова, М.Н. Кузнецов, Е.С. Василеня // Московский хирургический журнал. – 2012. – № 6. – С.22-31.

19. Meylan G., Tschantz P. //Ann. de Chirurgie. – 2001. – V. 126, no. 5. – P. 459–462.

20. Mi F.L., Shyu S.S., Wu Y.B. et al. //J. Biomater. – 2001. – V. 22, no. 2. – P. 165–173.