

Князюк А.С.¹, Бонцевич Д.Н.¹, Поликарпов А.П.², Пригожаева Л.М.², Шевченко Н.И.³

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Kniaziuk A.¹, Bontsevich D.¹, Polikarpov A.², Prigozhaeva L.², Shevchenko N.³

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

³ The Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Способ получения нового антибактериального хирургического шовного материала

The way of producing a new antibacterial surgical suture material

Резюме

В статье представлены результаты исследования физических и антибактериальных свойств нового биологически активного (антибактериального) хирургического шовного материала на основе полипропилена, модифицированного с помощью метода радиационной прививочной полимеризации акриловой кислоты и иммобилизации на нем антибиотика левофлоксацина. Выявлено, что полученные хирургические нити обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении *E. coli*, однако использование метода предоблучения с его необходимостью использования относительно высоких доз облучения приводит к заметному снижению прочности нитей.

Ключевые слова: шовный материал, радиационная прививочная полимеризация, антибактериальные свойства, физические свойства, акриловая кислота.

Resume

The article presents the results of investigating physical and antibacterial properties of new biologically active (antibacterial) surgical suture material on basis of polypropylene, modified by the method of radiation inoculative polymerization of acrylic acid and immobilizing antibiotics levofloxacin on it. It is revealed that the produced surgical sutures have a marked antibacterial activity towards *E. coli*, but applying the preradiation method with its relatively high radiation doses results in reducing the hardness of sutures.

Keywords: suture material, radiation inoculative polymerization, antibacterial properties, physical properties, acrylic acid.

■ ВВЕДЕНИЕ

Основной метод соединения тканей при хирургических манипуляциях – наложение хирургического шва [1–3]. Качество, химический состав и структура шовного материала, безусловно, влияют на успешность заживления раны [2–4]. Развитие современной хирургии требует создания шовных материалов, являющихся наиболее рациональными в конкретной хирургической ситуации.

Большую популярность приобретает монофиламентный нерасасывающийся шовный материал, так как обладает значительными преимуществами в отношении биосовместимости, атравматичности и устойчивости к инфицированию. Чаще используются полипропиленовые монофиламентные нити [3, 5].

Шовный материал, остающийся в организме после операции, – инородное тело, которое в послеоперационном периоде может обуславливать нагноение ран, образование абсцессов, перикультевых инфильтратов, становится причиной тромбозов и перитонитов. Среди всех инфекционных осложнений, развивающихся у хирургических пациентов, на долю инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) приходится около 40%. В структуре причин послеоперационной летальности ИОХВ составляют до 77% всех случаев [4–6].

Применение в медицинской практике шовного материала с местным антибактериальным воздействием на окружающие ткани позволяет значительно снизить частоту ИОХВ и ускоряет выздоровление пациентов. Учитывая очевидный терапевтический и экономический эффект, потребность стационаров в шовном материале с антибактериальными свойствами будет только возрастать [6–8].

В то же время многие авторы отмечают высокую чувствительность современных возбудителей ИОХВ к фторхинолоновой группе антибиотиков [9].

Однако возможности непосредственной иммобилизации биомолекул и биологически активных веществ на поверхности полипропиленовых мононитей ограничены ее гидрофобностью, а также постоянством физической и химической структуры исходного материала.

Подходящими свойствами для иммобилизации биологически активных веществ обладают гидрогели – высоко набухающие в воде полимеры и сополимеры на основе акриламида, акриловой и метакриловой кислот и других мономеров.

В связи с этим более перспективный подход – модификация исходной поверхности с помощью набора физических и химических методов путем создания на ней гидрофильного биосовместимого слоя с последующей или одновременной иммобилизацией биомолекул и биологически активных веществ. Радиационно-индуцированная прививочная полимеризация как нельзя лучше подходит для этой цели [10–12].

Радиационно-привитые биосовместимые гидрогели получают на основе производных акриламида, акриловой и метакриловой кислот в присутствии сшивающих агентов для создания трехмерной структуры или используют метод взаимопроникающих сеток путем последовательной полимеризации мономеров различной природы или полимеризации мономеров в растворе другого полимера [11–15].

■ ЦЕЛЬ

Получить новый биологически активный (антибактериальный) шовный материал, исследовать зависимость физических и антибактериальных свойств полученных нитей от способа модификации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве хирургической шовной нити были использованы монофиламентные нити из полипропилена условного номера 2/0: 3 метрического размера (диаметр 0,3–0,349 мм).

Для придания новых свойств шовные нити модифицировали с помощью метода радиационной прививочной полимеризации: метода предоблучения γ -лучами ^{60}Co с последующей прививочной полимеризацией акриловой кислоты и метода прямого облучения нитей в растворе мономера.

В данной статье описаны свойства нитей, полученных методом предоблучения γ -лучами ^{60}Co с последующей прививочной полимеризацией акриловой кислоты. Прививочную полимеризацию акриловой кислоты проводили из водного раствора в присутствии сульфата железа (II) или соли Мора. В последующем данные нити вымачивали в растворе левофлоксацина либо ципрофлоксацина, неприсоединившийся антибиотик экстрагировали холодной дистиллированной водой, затем нити сушили в течение суток при температуре 25 °С. Стерилизацию нитей проводили в газовой камере окисью этилена.

С целью определения оптимальных режимов процесса радиационной прививки было изучено влияние дозы облучения на физические и антибактериальные свойства полипропиленовых мононитей. Было изготовлено 3 образца модифицированного шовного материала: 1-й – нить, модифицированная при дозе облучения 30 кГр, 2-й – 45 кГр; 3-й – 60 кГр. Контролем являлась немодифицированная монофиламентная нить из полипропилена.

Испытание нитей на прочность

Механическое исследование включало определение прочности нитей при растяжении ($F_{\text{разр}}$), в том числе с узлами, в сухом и влажном состоянии, до и после модификации. Определение указанных характеристик проводили на автоматизированном испытательном стенде ComTen 94C (Cole Parmer Instrument co.), предназначенном для высокоточного определения механических характеристик полимерных материалов при статическом нагружении. Испытания прочности модифицированных нитей в узле производились по ГОСТ 396–84 «Нити хирургические шелковые крученые нестерильные. Технические условия». Использовались сухие нити и мокрые, предварительно выдержанные не менее 1 ч в чашке Петри в воде.

Фрикционные испытания

При проведении фрикционных испытаний регистрировали усилие, необходимое для страгивания ($F_{\text{стр}}$) и протягивания ($F_{\text{прот}}$) шовной нити по сухой и мокрой замшевой поверхности образца выделанной кожи как имитатору живой биоткани.

Испытания проводили следующим образом: между захватами в горизонтальном положении крепили цилиндрическую оправку диаметром 40 мм, обернутую лоскутом замшевой кожи длиной 18 см. После закрепления конца нити в подвижном захвате испытательной машины производили один оборот вокруг оправки, а ко второму концу нити подвешивали груз массой 50 г. Скорость нагружения составляла 100 мм/мин. При исследовании мокрых нитей замша также смачивалась. На компьютере фиксировали диаграмму перемещение – усилие, по диаграмме определяли измеряемые величины.

Жесткость при кручении (С), т.е. способность сопротивляться сгибанию, измеряли посредством крутильного маятника с длиной петли 100 мм. На петлю нити с помощью крючка подвешивали легкий круглый диск, который и представляет собой крутильный маятник. Он начинал раскручиваться в противоположную сторону под действием обратимых деформаций нити, затем повторно закручивался и раскручивался. Кручения постепенно затухали. Длительность второго периода раскручивания (t) измеряли по секундомеру, жесткость вычисляли относительно жесткости нити с длительностью второго периода в 100 с по формуле:

$$C = 10\,000 / t^2.$$

С целью изучения антибактериального эффекта нити подвергали бактериологическому исследованию. О степени выраженности антибактериальной активности судили по диаметру (D) (в миллиметрах) зоны задержки роста на плотной питательной среде Мюллер – Хинтон тест-культуры E. coli ATCC (American Type Culture Collection) 25 922 $1,5 \times 10^6$ вокруг образцов нитей.

Во всех случаях для получения одной экспериментальной точки исследовали 10 кусков нити, а результаты подвергались компьютерной обработке с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Анализировался состав рядов полученных значений и выполнялась проверка на нормальность распределения выборок с помощью критерия Shapiro – Wilk's. Для анализа количественных признаков использовались методы описательной статистики. Учитывая, что числовые параметры подчинялись закону нормального распределения, для описания количественных данных были рассчитаны: среднее арифметическое, стандартная ошибка среднего при доверительной вероятности (p=0,95). Для выявления различий между группами по количественным признакам использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при p<0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Зависимость физических свойств полученных нитей от дозы радиационного облучения при использовании метода предоблучения представлены в табл. 1.

Говоря о травматичности шовного материала, большое внимание уделяется силе трения и жесткости. Сила страгивания – это сила, которая должна быть приложена к нити для того, чтобы та начала движение через ткань. Сила протягивания – это сила, которая

Таблица 1

Результаты исследования физических свойств полипропиленовых мононитей при разных условиях модификации

Доза облучения при модификации	Жесткость, С, отн. ед. при $p=0,95$	Разрывная прочность, $F_{\text{разр}}$, кг при $p=0,95$		Исследование на трение при $p=0,95$			
		простая нить	нить с двойным узлом	сухое		мокрое	
				$F_{\text{стр.}}$, кг	$F_{\text{прот.}}$, кг	$F_{\text{стр.}}$, кг	$F_{\text{прот.}}$, кг
Контроль	277,8±3,6	3,17±0,05	2,83±0,13	0,42±0,01	0,39±0,03	1,84±0,07	1,84±0,07
30 кГр	330,6±2,1	2,50±0,09	2,38±0,05	0,38±0,03	0,35±0,03	1,61±0,02	1,61±0,02
45 кГр	331,2±2,3	2,11±0,05	1,98±0,05	0,35±0,03	0,30±0,02	1,36±0,04	1,36±0,04
60 кГр	356,7±2,7	1,79±0,05	1,66±0,04	0,35±0,02	0,29±0,03	1,33±0,03	1,33±0,03

должна быть приложена к нити после ее страгивания и необходимая для продолжения движения через ткани. Силы протягивания и страгивания, необходимые для продвижения нити, зависят от поверхностных свойств нити.

При проведении фрикционных испытаний была выявлена тенденция к снижению показателей трения при увеличении дозы облучения. Усилия страгивания и протягивания нитей в сухом состоянии достоверно уменьшались ($p<0,05$) с увеличением мощности дозы до 45 кГр. Характеристики трения нитей, модифицированных при мощности дозы в 60 кГр, достоверно не отличались ($p>0,05$) от нитей, модифицированных при мощности дозы в 45 кГр.

Так как нить при операции находится чаще всего во влажном состоянии, то трение нити во влажном состоянии является более важным показателем. Для полипропиленовых нитей установлено, что сила страгивания во влажном состоянии равна силе протягивания. Это означает, что во влажном состоянии нити начинают движение плавно без рывка. Поэтому усилие страгивания и протягивания у нитей, модифицированных при мощности дозы в 30 кГр, одинаково и составляло 1,61 кг, что достоверно меньше ($p<0,05$) трения неизмененного аналога (усилие страгивания и протягивания составили 1,84 кг – снижение на 12,5%). Отмечено последующее снижение показателей трения при увеличении мощности дозы до 1,36 кг при дозе 45 кГр и до 1,33 кг при 60 кГр.

Жесткость нити после модификации достоверно ($p<0,05$) увеличивалась с 277,8 относительных единиц до 330,6 относительных единиц (на 19%) (для нитей, модифицированных при мощности дозы в 30 кГр). Максимальное увеличение жесткости отмечалось у нитей, модифицированных при мощности дозы в 60 кГр, – 356,7 относительных единиц.

Разрывная прочность модифицированных нитей в свободном состоянии достоверно ($p<0,05$) прогрессивно уменьшалась при увеличении мощности дозы, используемой при модификации. Разрывная прочность исходной нити составляла 3,17 кг, а после модификации с использованием дозы в 30 кГр – 2,5 кг (снижение на 21%), при использовании мощности дозы в 45 кГр – 2,11 кг (снижение на 33,4% от исходной), а при 60 кГр – 1,79 кг (снижение на 43,5% от исходной).

Прочность нитей с узлом также достоверно ($p<0,05$) прогрессивно уменьшалась при увеличении мощности дозы, используемой при мо-

дификации. Разрывная прочность нити-прототипа с узлом составляла 2,83 кг, а после модификации с использованием дозы в 30 кГр – 2,38 кг (снижение на 16%), при использовании мощности дозы в 45 кГр – 1,98 кг (снижение на 30% от исходной), а при 60 кГр – 1,66 кг (снижение на 41% от исходной).

Снижение прочности модифицированной нити – прогнозируемая ситуация. Это связано с тем, что для придания нити антибактериальных свойств при модификации было использовано радиационное облучение нитей с разрывом связей в полипропилене и фиксацией на эти места акриловой кислоты. Все это, конечно, уменьшает прочность шовного материала.

Модификация нитей методом предоблучения γ -лучами ^{60}Co с последующей прививочной полимеризацией акриловой кислоты и иммобилизацией на них левофлоксацина либо ципрофлоксацина позволяет получить хирургическую нить, обладающую выраженным антибактериальным эффектом [16]. В то же время вытяжки из нового хирургического шовного материала не оказывали токсического воздействия на половые клетки крупного рогатого скота и не обладали гемолитическим действием в отношении 10%-й взвеси эритроцитов человека [17, 18].

Все образцы модифицированных нитей обладали антибактериальной активностью в отношении *E. coli* без достоверных отличий (табл. 2).

Таким образом, применение метода предоблучения с его необходимостью использования относительно высоких доз облучения – от 30 кГр и выше приводит к заметному падению прочности нитей. В связи с этим мы также применяли метод прямого облучения нитей в растворе мономера, который позволяет использовать дозы ниже 30 кГр.

■ ВЫВОДЫ

1. С помощью метода радиационной прививочной полимеризации акриловой кислоты к облученным γ -лучами нитям из полипропилена разработан новый хирургический шовный материал, обладающий биологической (антимикробной) активностью.
2. По данным исследований *in vitro* полученные хирургические нити обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении *E. coli*.
3. Применение метода радиационной прививочной полимеризации при предварительном облучении полимерного хирургического материала с его необходимостью использования относительно высоких доз облучения – от 30 кГр и выше – приводит к заметному падению прочности нитей, в связи с чем требует модернизации и дальнейших исследований.

Таблица 2

Результаты исследования зависимости антибактериальных свойств от дозы облучения нитей

Доза облучения при модификации нити	Зона задержки роста, D, мм
30 кГр	40±0,9
45 кГр	41,1±0,9
60 кГр	42,2±0,6

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Mil'kov B. (1991) *Soedinenie tkanej v hirurgii* [Bonding of tissues in surgery]. Chernovcy: Redakcionno-izdatel'skij otdel oblpolnigrafizdata. (in Russian).
2. Buyanov V., Egiev V., Udotov O. (2000) *Hirurgicheskij shov* [Surgical suture]. Grafik Grupp. (in Russian).
3. Bajchorov E., Dubovoj L., Pasechnikov A. (1999) *Sovremennyy shovnyj material, primenyaemyj v hirurgii* [The modern suture material used in surgery]. *Zdorov'e – sistemnoe kachestvo cheloveka. Stavropol'*, pp. 328–334.
4. Eryuhin I., Gel'fand B., Shlyapnikov S. (2003) *Hirurgicheskie infekcii* [The surgical infection]. St. Peterburg: Piter. (in Russian).
5. Abaev Yu. (2003) *Ranevaya infekciya v hirurgii* [Wound infection in surgery]. Minsk: Belarus. (in Russian).
6. Justinger C., Moussavian M.R., Schlueter C., Kopp B., Kollmar O., Schilling M.K. (2009) Antibiotic coating of abdominal suture and wound infection. *Surgery*, vol. 145, pp. 330–334.
7. Katz S., Izhar M., Mirelman D. (1981) Bacterial adherence to surgical sutures. A possible factor in suture induced infection. *Ann Surgery*, vol. 194, pp. 35–41.
8. Alfonso J., Pereperez S., Canoves J., Martinez M., Martin Moreno J. (2007) Are we really seeing the total cost of surgical site infection? *A Spanish study. Wound Repair Regen*, vol. 15, pp. 474–481.
9. Nichitajlo M., Medveckij E., Bulik L. (2011) *Antibiotikorezistentnost' vozбудitelej intraabdominal'nyh infekcij* [Antibiotic resistance of pathogens intra-abdominal infections]. *Klinicheskaya hirurgiya*, no 4, pp. 65–70. (in Russian).
10. Hoffman A. (1995) Biomedical applications. *Advanced radiation chemistry research: current status. IAEA. Vienna*, pp. 117–127.
11. Kabanov V., Aliev R., Kudryavtsev Val. N. (1991) Present status and development trends of radiation-induced graft polymerization. *Rad Phys Chem*, vol. 37, pp. 175–192.
12. Misra G., Gil E., Lowe T. (2009) In the biomedical arena. *Polymer grafting and crosslinking*, pp. 145–176.
13. Shataeva L., Kuznecova N., El'kin G. (1979) *Karboksil'nye kationity v biologii* [Carboxyl cation in biology]. Leningrad: Nauka, p. 286. (in Russian).
14. Krul' L., Polikarpov A. (1990) *Uspehi v sinteze privityh materialov metodami radiacionnoj privochnoj polimerizacii* [Advances in the synthesis of graft materials by radiation graft polymerization]. *Uspehi himii*, vol. 5, pp. 807.
15. Prigozhaeva L., Polikarpov A., Shunkevich A. (2005) *Vliyanie nebol'shikh dobavok bifunkcional'nyh somonomerov na reakciju privivki akrilovoj kisloty k polipropilenovym voloknam* [Effect of small additions of bifunctional comonomers grafting reaction of acrylic acid to polypropylene fibers]. *Vesci NAN Belarusi Ser. him Navuk*, no 3, pp. 46–49.
16. Kniaziuk A., Shevchenko N., Bonceвич D. (2013) *Issledovanie dlitel'nosti antibakterial'noj aktivnosti modifitsirovannogo hirurgicheskogo shovnogo materiala. Proceedings of the Neotlozhnaya medicina. 110-letiyu BSMP (Gomel', Belarus, 29 marta 2013) (eds. Z.A. Dundarov, L.I. Shvidler), Gomel': GomGMU, pp. 40–42.*
17. Kniaziuk A., Bonceвич D. (2013) *Issledovanie toksicheskogo vozdejstviya antibakterial'nogo shovnogo materiala. Proceedings of the Aktual'nye problemy mediciny (Gomel', Belarus, November 14–15, 2013) (eds. A.N. Lyzikov), Gomel': GomGMU, 2014, no 2, pp. 129–131.*
18. Kniaziuk A., Kalinina N. (2014) *Issledovanie toksicheskogo vozdejstviya novogo antibakterial'nogo shovnogo materiala. Proceedings of the Aktual'nye voprosy hirurgii: XV s"ezd hirurgov (Brest, Belarus, October 16–17, 2014) (eds. A.S. Karpickogo), Brest: Al'ternativa, p. 40.*

Поступила в редакцию 16.02.2015

Контакты: aknyazyuk@yandex.ru

(Князюк Андрей Степанович – ассистент кафедры хирургических болезней №3 с курсами сердечно-сосудистой хирургии и урологии Гомельского государственного медицинского университета)