

УДК 615.36+616-092.6

† Н.С. Скрипников, В.А. Костенко, Е.Н. Пронина, С.Н. Супруненко

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ХИРУРГИЧЕСКИХ НИТЕЙ****Украинская медицинская стоматологическая академия (г. Полтава)**

Актуальность темы. Необходимость создания фармакологически модифицированных хирургических шовных материалов (ХШМ) связана с невозможностью обеспечения больших концентраций системно вводимых лекарственных средств (ЛС) в очаге повреждения, ране вследствие местных расстройств кровообращения, наличия девитализированных тканей, скопления геморрагического экссудата, фибрина и т.п. [1,3]. В настоящее время разработаны и применяются в клинической практике ХШМ с антимикробным и цитотоксическим (для угнетения опухолевого роста) действием [3,12,29]. В последние годы за рубежом начались экспериментальные исследования репаративного действия РШМ с инкорпорированными факторами роста (в частности, эпидермальным и инсулиноподобным) [26], коллагеновых нитей с включением в их структуру культуры эмбриональных стволовых клеток [30].

Основная часть. Нами предложены ХШМ, модифицированные ЛС с антигипоксическими и антиоксидантными эффектами [14,15,16], что связано с необходимостью коррекции местной и общей гипоксии, связанной с ишемическими (при наложении

кровоостанавливающих зажимов и лигатур) и следующими за ними реперфузионными нарушениями, циркуляторными расстройствами в очаге раневого воспаления, массивными кровотечениями во время хирургической операции и др. Наиболее простым способом придания ХШМ фармакологических свойств является пассивная или активная импрегнация нитей в растворе ЛС непосредственно перед употреблением. При пассивной импрегнации проводится обыкновенное погружение ХШМ в раствор препарата, при этом связи между молекулами последнего и структурой нити не образуется, вследствие чего ЛС из нити выделяется в окружающую среду, то есть в ткани организма или в раствор и, таким образом, быстро теряет фармакологическую активность. Активная электрофоретическая импрегнация в зависимости от содержащегося в импрегнирующем растворе ЛС (антибиотика) в 1,5-9,0 раз эффективнее пассивной [20]. При активной импрегнации не только накапливается большее количество препарата в нити, но и образуются электростатические связи между ЛС и структурой ХШМ. Наиболее эффективным методом активной импрег-

нации хирургических нитей считается электролизная (эффективнее пассивной в 2,2-8,9 раза, активной – в 1,6-4,7 раза [13]), что связано с помещением ХШМ на поверхность электрода. Таким образом, нити приобретают дополнительный электрический заряд, который увеличивает связывание противоположного заряда ионов ЛС. К тому же концентрация препарата в приэлектродном пространстве в несколько раз выше, чем между электродами. Применение электролизной импрегнации ХШМ сукцинатсодержащими антигипоксантами (мексидолом, натрия сукцинатом) и этонием позволяет обеспечить нахождение ЛС в структуре нити в течение 6-7 сут после ее имплантации в межмышечные карманы передней брюшной стенки белых крыс [9]. При исследовании метаболического действия хирургических нитей из твердой оболочки спинного мозга крупного рогатого скота (биофила), модифицированных указанными ЛС, в эксперименте на белых крысах после нефротомии в первые недели послеоперационного периода существенно повышается активность биоэнергетических процессов (энергетический потенциал возрастает на 3-и сут на 8,2 и 24,5%, скорость фосфорилирующего дыхания на 18,1 и 29,6%, дыхательный контроль на 24,8 и 36,8%), снижается продукция активных форм кислорода митохондриальной электронотранспортной цепью (на 3-и сут – на 20,3 и 20,5%) [7,8,19]. По способности повышать энергетический обмен антигипоксантами, иммобилизованные на шовном материале,

распределяются следующим образом: мексидол > натрия сукцинат > этоний. Выявлено, что введение в составе биофила этония достоверно повышает после нефротомии биосинтез нуклеиновых кислот (через 24 ч – на 27,3%) и белка (через 24 ч – на 32,7%, через 3 сут – на 29,1%) [6]. Введение мексидола в составе ХШМ стимулирует энергетический метаболизм в тканях почек в послеоперационном периоде (на 14-е сут содержание АТФ возрастает на 23,0%, $P < 0,05$), активизирует репаративные процессы в сшитых структурах почек и уретры собак (на 7-е сут концентрация РНК повышается соответственно на 7,0 и 7,8%, $P < 0,05$). При проведении морфологических и морфометрических исследований выявлено, что введение сукцинатсодержащих антигипоксантов и этония в составе биофила ускоряет переход раневого воспаления на макрофагальномонокитарную и фибробластическую стадии. Введение мексидола и этония, иммобилизованных на нитях, стимулирует на 7-е сут послеоперационного периода пролиферацию фибробластов [10,18]. Ограничение этого процесса четким временным интервалом (7-14 сут) предупреждает развитие избыточных пролиферативных изменений, ведущих к формированию грубого волокнистого рубца и стриктур полых органов. Целесообразность стимуляции процесса заживления операционных ран детально обоснована. Этот вопрос тесно связан с проблемой выбора адекватных средств соединения тканей при оперативном вмеша-

тельстве. При этом основным условием считается обеспечение соответствия темпа рассасывания РШМ и скорости заживления раны, т.е. наступающая вследствие резорбции потеря прочности нити должна следовать за нарастанием биомеханической надежности тканевого рубца. Последняя обеспечивается коллагеновыми «мостиками», соединяющими края раны [24]. В этой связи до последнего времени отмечалось стремление разработчиков хирургических нитей замедлить скорость рассасывания нитей по отношению к заживлению, а длительные сроки резорбции рассматривались как достоинство РШМ [11,22,28]. Данный подход обогатил арсенал РШМ рядом синтетических нитей, созданных на основе полигликолевой, молочной кислот, парадиксана со временем рассасывания более 180 суток [23,28]. Однако нить как инородное тело все время своего пребывания в тканях поддерживает воспалительную реакцию, задерживает ее на моноцитарно-макрофагальной стадии, что не только увеличивает опасность гнойных осложнений, но и препятствует завершению фиброобразования и, следовательно, восстановлению прочности раневого рубца [4,5]. Для ослабления воспаления стремятся сделать нить как можно более биоинертной [28]. С другой стороны, наложенные на рану швы задерживают заживление не только за счет поддержания воспалительного процесса, но и вследствие нарушений естественных биомеханических условий в ране [25]. В

экспериментах с первичноотсроченным швом, когда на раннем этапе заживления швы отсутствовали, накопление коллагена в раневом рубце и прочность рубца на разрыв оказались более высокими, чем при первичном шве [5]. На основании этого сформировалась точка зрения, что наиболее приемлемым является применение нитей, рассасывание которых опережает заживление [5,17]. Для разрешения противоречия в требованиях к скорости рассасывания шовного материала необходимо обеспечить более быстрое, чем обычно, восстановление механической прочности раневого рубца, т.е. создать условия, при которых края раны удерживаются не швами, а собственными компонентами рубца [5,17]. Для решения этой проблемы до настоящего момента усилия исследователей ограничивались попытками создания РШМ с быстрым темпом резорбции (что обеспечило появление нового поколения синтетических нитей со сроком рассасывания до 60 суток — Dexon R, Vicryl Rapid) [21,27], или же поиском РШМ, продукты биодеградации которых могли бы стимулировать коллагеногенез (римин, биофил) [2,5,17]. Однако все эти подходы не позволяют четко прогнозировать фармакологическое действие ХШМ, что обосновывает необходимость регуляции процессов репарации поврежденных в ходе оперативного вмешательства тканей с помощью соответствующих ЛС.

Заключение. Выявленная нами высокая эффективность сукцинатсодержащих антигипоксантов (мексидола)

и этония, введенных в locus morbi в связанных с созданием нового составе ХШМ с быстрым темпом покалаения фармакологически активных резорбции (биофила), обосновывает хирургических нитей, стимулирующих перспективность научных исследований, заживление операционных ран.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров К.Р., Воленко Н.В., Васина Т.А., Сидорова И.В. Пролонгированное антибактериальное действие шовных материалов с полимерным покрытием // Антибиот. и химиотерапия. - 1991. - Т.36, №11. - С.37-40. – 2. Бабанин А.А., Коротко А.Ш., Гумеров Р.Х. Новая рассасывающаяся хирургическая нить «Биофил» // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: Мат. II Международ. конф. - Москва, 1995. - С.305-306. – 3. Биологично активни материяли в хирургията / Н.Б.Василев, А.Т.Атанасов, З.С.Дудунков и др. - София: Медицина и физкултура, 1986. - 175 с. – 4. Воленко А.В. Профилактика послеоперационных осложнений ран // Хирургия. - 1998. - №9. - С.65-68. – 5. Калнберз В.С., Кузмина И.В., Домбровска Л.Э. Реакция тканей на рассасывающиеся хирургические шовные материалы и ее практическое значение // Вестн. хир. - 1988. - №11. - С.130-131. – 6. Костенко В.А. Влияние модифицированной этонием хирургической нити из твердой мозговой оболочки на процессы внутриклеточной регенерации в почках белых крыс // Укр. журн. мед. техніки і технології. - 1998. - ?1-2. - С.50-53. – 7. Костенко В.О. Стан мітохондріального дихання та окиснювального фосфорилування у нирках білих щурів за умов гемічної гіпоксії та при застосуванні різного шовного матеріалу // Фізіол. журн. - 1998. - Т.44, ?1-2. - С.30-36. – 8. Костенко В.А. Влияние модифицированной сукцинатом хирургической нити из твердой оболочки мозга на энергетический метаболизм митохондрий почек белых крыс // Укр. биохим. журн. - 1998. - Т.70, ?6. - С.83-87. – 9. Костенко В.О. Фармакологічна регуляція окиснювальних і репаративних процесів в оперованих органах антигіпоксантами, іммобілізованими на хірургічних нитках: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Київ, 2002. – 32 с. – 10. Лігоненко О.В., Костенко В.О., Грін Л.В. Вплив нових шовних матеріалів, модифікованих антигіпоксантами, на динаміку морфологічних змін у паравульнарних тканинах оперованої нирки // Хірургія України. – 2002. - №2. – С.98-99. – 11. Михайлов И.И. Экспериментальное и клиническое обоснование к использованию отечественного хромированного кетгута с заданными сроками рассасывания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 1975. - 21 с. – 12. Модификация и стерилизация шовных хирургических нитей, их экспериментальная и клиническая проверка / О.А.Новикова, В.А.Луненок-Бурмакина, К.И.Кульчицкий и др. - Киев, 1990. - 49 с. – 13. Павилонис А.А. Новый способ приготовления импрегнированного антибиотиками хирургического шовного материала // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: Мат. II Международ. конф. - Москва, 1995. - С.343-344. – 14. Пат.25633 А України, МПК А61L17/00. Спосіб виготовлення біологічного шовного матеріалу, що розсмоктується / Конопля М.М., Романцев О.Ю., Проніна О.М., Костенко В.О., Черно В.С. (Україна). - ? 97041766; Заявл. 15.04.97. – 15. Пат.31268 А України, МПК А61L17/00. Спосіб одержання резорбтивного біологічно активного шовного матеріалу / Костенко В.О., Дубровина О.В., Фернібок О.В., Цєбржинський О.І. (Україна). - ?98074100; Заявл. 14.10.98; Оубл. 15.12.2000, Бюл. N7-II. – 16. Позитивне рішення про видачу патенту України на винахід, МПК А61L17/00. Спосіб одержання резорбтивного біологічно активного шовного матеріалу / Бабанін А.А., Скрипніков М.С., Супруненко С.М., Костенко В.О., Проніна О.М. (Україна). - ?2002076061; Заявл.22.07.2002. – 17. Проніна О.М. Морфофункціональний стан тканин органів сечовивідної системи при використанні хірургічних біологічних розсмоктувальних ниток: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Харків, 2001. - 32 с. – 18. Проніна Е.Н., Костенко В.А., Супруненко С.Н. Влияние хирургических нитей, модифицированных этонием, на количество фибробластов в тканях оперированных почек и мочевого пузыря собак // Вісн. морфології. - 2001. – Т.7, ?2. - С.258-260. – 19. Скрипніков М.С., Костенко В.О., Проніна О.М. Вплив різних розсмоктувальних шовних матеріалів на вміст

макроергічних сполук в оперованих нирках собак // Одеський мед. журн. - 2000. - ?1. - С.18-19. – 20. Электрофоретическая импрегнация кетгута антибиотиками группы пенициллина: Методические рекомендации / Павилонис А.А., Вайчювенас В.А., Вашкялис В.Б. и др. - Каунас, 1985. - 17 с. – 21. Aderriotis D., Sandor G.K. Outcomes of irradiated polyglactin 910 Vicryl Rapide fast-absorbing suture in oral and scalp wounds // J. Can. Dent. Assoc. - 1999. -V. 65, №6. - P. 345-347. – 22. Buric L. Surgical suture materials. - Prague: Leciva, 1991. - 137 p. – 23. Davis + Geck: Product catalogue. - Danbury, Connecticut, American Cyanamid Company, 1993. - 64 p. – 24. Forrest L. Current concepts of soft connective tissue wound healing // Brit. J. Surg. - 1983. - V.70, №3. - P.133-140. – 25. Forrester J.C. Sutures and wound repair // Wound healing and wound infection. Theory and surgical practice. - N.Y., 1980. - P.194-207. – 26. Jann H.W., Stein L.E., Slater D.A. In vitro effects of epidermal growth factor or insulin-like growth factor on tenoblast migration on absorbable suture material // Vet. Surg. - 1999. - V. 28, №4. - P. 268-278. – 27. Niessen F.B., Spauwen P.H., Kon M. The role of suture material in hypertrophic scar formation: Monocryl vs. Vicryl-rapide // Ann. Plast. Surg. - 1997. - V. 39, №3. - P. 254-260. – 28. Suture materials: educational program. - Davis & Geck, American Cyanamid Co., 1994. – 29. Tsunoda A., Shibusawa M., Tsunoda Y. et al. Implantation on the suture material and efficacy of povidone-iodine solution // Eur. Surg. Res. - 1997. - V.29, №6. - P.473-480. – 30. Young R.G., Butler D.L., Weber W. et al. Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for Achilles tendon repair // J. Orthop. Res. - 1998. - V.16, №4. - P.406-413.

УДК 615.36+616-092.6

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ НОВОГО ПОКОЛІННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ХІРУРГІЧНИХ НИТОК

Скрипніков М.С., Костенко В.О., Проніна О.М., Супруненко С.М.

Резюме. У статті проаналізовано дані літератури й узагальнено результати власних досліджень авторів за проблемою створення фармакологічно активних хірургічних ниток, приведено методи іммобілізації лікарських засобів на хірургічному шовному матеріалі, відзначається висока ефективність застосування хірургічних ниток, модифікованих сукцинатвмісними антигіпоксантами та етонієм. Зроблено висновок про перспективність наукових досліджень, пов'язаних зі створенням нового покоління фармакологічно активних хірургічних ниток, що стимулюють загоєння операційних ран.

Ключові слова: фармакологічно активні хірургічні шовні матеріали, рановий процес, регуляція загоєння операційних ран.

UDC 615.36+616-092.6

THE METHODOLOGICAL APPROACHES TO DEVELOPMENT OF NEW PHARMACOLOGICALLY ACTIVE SURGICAL THREADS

Skripnikov N.S., Kostenko V.A., Pronina YE.N., Suprunenko S.N.

Summary. The article represent the literary review and 1generalized results of our researches on a problem of creation of pharmacologically active surgical threads are generalized, the methods of an immobilization of pharmaceuticals on surgical suture material. High effect of application of surgical threads modified with succinate-containing antihypoxants and aethonium is marked. We arrive at the conclusion about perspectiveness of futher scientific researches connected with the creation of new pharmacologically active surgical threads stimulating the healing of surgical wounds.

Key words: pharmacologically active surgical suture materials, wound process, regulation of wound healing.

Стаття надійшла 17.12. 2002 р.