УДК 616.381-003.215:615.273.5:677.46

Герасимов Д.А., Новикова Н.В., Липатов В.А., Тельнов А.Н.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ И СТЕПЕНИ БИОДЕГРАДАЦИИ НОВЫХ ОБРАЗЦОВ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Резюме: *Все образцы гемостатических губок на основе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) после проведения у животных аутопсии были подвергнуты количественной оценке - срок биодеградации в днях, масса фрагмента при неполной биодеградации (если обнаружена макроскопически) в миллиграммах и качественным оценкам, где оценивалась степень биодеградации мембраны, наличие её наиболее значимых изменений по разработанной балльной шкале. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением методик описательной и вариационной статистики. В ходе исследования было выявлено, что губки КМЦ различаются между собой. На эти различия оказывают влияние включенные в состав губки химические вещества, придающие материалу дополнительные свойства и, следовательно, влияющие на полноту и время биодеградации губки. Все гемостатические губки являются растворимыми.*

Ключевые слова: *полимерные имплантаты, хирургия, биодеградация, гемостаз, кровотечения, паренхиматозные органы.*

Gerasimov D.A., Novikova N.V., Lipatov V.A., Tel'nov A.N.

THE EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF DYNAMICS AND DEGREE BIODEGRADATIONS OF NEW EXEMPLARS OF HEMOSTATIC IMPLANTS ON THE BASIS OF CELLULOSE GLICOLLIC ACID

Summary. *All exemplarsof absorbable gelatin sponges on the basis of cellulose glycolic acid (CGA) after carrying out at animals of autopsy were subjected to a quantitative assessment – biodegradation term in days, the mass of a fragment at inexact biodegradation (if it is found macroscopically) in milligrams and to quality standards where extent of biodegradation of a membrane, existence of its most significant changes on the developed mark scale was estimated. Statistical processing of the received results was carried out with application of techniques of a descriptive and variation statistics. During research it was revealed that sponges of CGA differ among themselves. On these distinctions the chemicals included in sponges in structure giving to material padding properties and, therefore, influencing completeness and time of biodegradation of a sponge affect. All absorbable gelatin sponges are soluble.*

Keywords: *polymeric implants, surgery, biodegradation, hemostasis, bleedings, parenchymatous organs.*

Введение. Остановка кровотечения продолжает оставаться важнейшей проблемой современной хирургии, несмотря на развитие фармакологии и технологии. В связи с этим разработка эффективных гемостатических препаратов, в частности средств местного действия, представляется важной проблемой современной медицины [1]. В подавляющем большинстве травм паренхиматозных органов возникает вопрос об объеме оперативного вмешательства. При повреждении селезенки возникает вопрос о ее удалении. Таким образом, очевидно, что после удаления селезенки в отдаленном послеоперационном периоде на фоне подавления некоторых показателей иммунного статуса происходит заметный рост условно-патогенной флоры у больных [2].

Применение синтетических имплантатов, кровоостанавливающих губок, нашло широкое распространение в практической хирургии. Тенденции развития современной хирургии тяготеют к манипуляциям, максимально сохраняющим или восстанавливающим органы, на которых они производятся. Это создает необходимость поиска новых материалов, которые будут соответствовать данным требованиям.

Большинство полимеров, используемых для производства имплантатов, являются биоинертными (полиэтилен, полипропилен и др.) и не разлагаются в естественных биосредах

в течение длительного времени. Это требует определенных мер по снижению их отрицательного влияния на организм [5].

У новых препаратов на основе коллагена – Пентафарма, фибрин-коллагеновой пасты – скорректированы такие отрицательные свойства, как адгезия к влажным предметам, сложность фиксации к ране швами (вследствие хрупкости), высокая стоимость. Продолжительное и эффективное воздействие на раневой процесс оказывают препараты на основе того же коллагена Комбутек-2 и Дигиспон. В последнее время часто применяется гемостатик Тахокомб [3].

Сравнительно недавно стали использоваться гели и губки на основе целлюлозы. Они являются биологически инертными, при этом оказывают только местное воздействие, что позволяет предотвратить адгезию, снизить местное воспаление и неблагоприятные иммунные реакции, соответственно уменьшить отек тканей и улучшить их регенерацию, сократить сроки заживления при улучшении его качества, значительно уменьшить вероятность осложнений отдаленного послеоперационного периода [7, 8].

Можно предполагать, что по мере создания новых препаратов сфера эффективного применения кровоостанавливающих средств местного действия будет расширяться, заменяя традиционно хирургические манипуляции при остановке кровотечения аппликационной процедурой [4, 6].

Несмотря на все более широкое применение полимерных материалов в хирургии, их влияние на макроорганизм, при достаточно большом количестве проведенных исследований, изучено не до конца. Представление же о сроках и степени биодеградации этих материалов до сих пор не полное и малоизученное.

Цель исследования: изучить степень и скорость биодеградации новых образцов гемостатических губок на основе КМЦ при их подкожной имплантации.

Материалы и методы. В качестве материала исследования применялись кровоостанавливающие губки на основе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) (ОАО «Линтекс», Ленинградская область, г. Санкт-Петербург), следующих серий: серия 1 (состав: губка КМЦ); серия 2 (состав: губка КМЦ, с добавлением аминокапроновой кислоты); серия 3(состав: губка КМЦ, с добавлением аминоуксусной кислоты).

В качестве объектов исследования использовались половозрелые крысы – альбиносы самцы, одинакового возраста, содержащихся в условиях вивария Курского государственного медицинского университета.

Все эксперименты выполнялись с учетом требований к гуманному обращению с животными. Животным, находящимся под общим наркозом, проводили срединную лапаротомию с рассечением кожи и клетчатки до апоневроза и в образовавшийся «карман» помещали образец кровоостанавливающей губки. После выведения животного из эксперимента проводили аутопсию на сроках 7, 14, 30 дней, с последующим забором материала для исследования с целью определения полноты биодеградации гемостатических губок. В таблице 1 представлено распределение экспериментального материала по сериям.

Таблица 1

Распределение экспериментального материала по сериям

Сроки выведения / **Серии губокКМЦ**	**7 дней**	**14 дней**	**30 дней**
	Количество крыс		
Серия 1	10	10	10
Серия 2	10	10	10
Серия 3	10	10	10

При вскрытии крыс был произведен забор образцов имплантированных губок, каждый из них был подвергнут балльной оценке по следующим критериям. Количественные: 1.

Срок биодеградации (в днях). 2. Масса фрагмента при неполной биодеградации (если обнаружена макроскопически) в миллиграммах. Качественные: оценивалась степень биодеградации мембраны, наличие её наиболее значимых изменений (консистенция, спаянность, фрагментация) по разработанной балльной шкале. Все вышеперечисленные параметры оценивались визуально и пальпаторно. Шкала балльной оценки динамических изменений качественных параметров губок представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамическая балльная оценка качественных характеристик губок КМЦ

Баллы	**Консистенция (К)**
0 баллов	снижение эластичности и упругости выражено более чем в 2 раза
1 балл	снижение эластичности и упругости не превышает более чем в 2 раза
2 балла	эластичность и упругость мембраны соответствует образцу
Спаянность (С)	
0 баллов	отделяется беспрепятственно
1 балл	отделение от клетчатки затруднено
2 балла	отделение от клетчатки невозможно без нарушения целостности
Фрагментация (Ф)	
0 баллов	разрушение мембраны более 50% площади мембраны
1 балл	краевое разрушение мембраны не более 50% её площади
2 балла	фрагментация отсутствует

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением методик описательной и вариационной статистики. Производился расчет средних величин (средних арифметических, моды и медианы), стандартных отклонений и средних ошибок средних. Для определения достоверности отличий средних применяли множественные сравнения Ньюмена-Кейлса, Тьюки, Даннета; а так же непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия средних арифметических при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Состояние животных после операции было удовлетворительным, объективных признаков заболеваний не замечено. Случаев гибели животных также отмечено не было.

Анализируя полученный материал, мы не обнаружили каких либо патологических реакций со стороны окружающей клетчатки, которые могли бы повлиять на динамику биодеградации губок и ее интерпретацию. Во время аутопсии губку или её фрагменты извлекали из раны и проводили необходимые замеры по критериям.

В ходе проведения исследования, у животных каждой серии на каждом сроке оценивали биодеградацию по разработанным критериям. Каждая из серий губок имеет свои сроки биодеградации, причем все используемые нами серии губок к четвертой неделе полностью лизировались.

На рисунке 1 представлена динамика изменения массы губок КМЦ в течение всего срока наблюдения.

Рис. 1. Динамика биодеградации губок КМЦ и изменение их массы во времени.

Таблица 3

Оценка свойств губок КМЦ (M±m)

Образец	Число образцов	Масса (мг)	Консистенция (баллы)	Спаянность (баллы)	Фрагмента-ция (баллы)
КМЦ	10	91,8±1,69	0,4±0,16	0,2±0,13	0,3±0,15
КМЦ с аминока-проновой кислотой	10	356,3±4,79*	0,8±0,13*	0,7±0,15*	0,8±0,13*
КМЦ с аминоук-сусной кислотой	10	190,7±1,04*	1,5±0,16*	1,6±0,16*	1,4±0,16*

* – наличие статистически значимых отличий средней арифметической по критерию Манна-Уитни ($p<0,05$).

В итоге, исходя из данных эксперимента, можно сказать, что каждая из гемостатических губок на основе КМЦ имеет свои особенности, как по срокам биодеградации, так и в динамике изменения массы, что наглядно было показано выше. Данные различия по вышеприведенным критериям имеют статистически значимый характер ($p<0,05$). Вероятно, эти особенности являются следствием лекарственной модификации имплантатов. Вносимое для придания дополнительных функций, вещество влияло на конформацию полимерных молекул, изменяя свойства изделия, в том числе его растворимость.

Выводы.

1. При имплантации кровоостанавливающей губки КМЦ в ткани во всех случаях выявлено статистически значимое различие ($p<0,05$) сроков биодеградации между экспериментальными группами, на это оказывают влияние физические свойства материала губки.
2. В ходе динамического наблюдения выявлено, что к началу второй недели образцы первой и второй групп полностью растворились, а образцы третьей группы лишь к концу второй недели эксперимента. В свою очередь на 30-е сутки ни один из образцов не был выделен, что говорит об их полной биодеградации. Это дает основание предположить, что используемые нами губки обладают разной плотностью и структурой материала.
3. По результатам исследования также выявлено, что губка КМЦ достаточно быстро лизировалась, а губки КМЦ с добавлением аминокапроновой кислоты и аминоуксусной кислот соответственно, - медленнее. На эти различия оказывают влияние включенные в состав изделия химические вещества, придающие материалу дополнительные свойства и, следовательно, влияющие на полноту и время биодеградации.

Литература:

1. Аппликационное средство гемостаза при капиллярно-паренхиматозном кровотечении / Г.Г. Белозерская [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 9. – С.24-27.
2. Ахаладзе Г.Г. Применение препаратов фибринового клея в гепатопанкреатобилиарной хирургии [Электронный ресурс] // Consilium-medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей – 2002. Т. 04, №6 – Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/02_06/320/shtml (25.03.2005).
3. Балонно-компрессионный метод гемостаза при повреждении паренхиматозных органов / М.Ф. Черкасов, В.Н. Ситников, В.А. Саркисян, М.В. Турбин // Хирургия. – 2005. – №3. – С. 49-51.
4. Биокомпозитные гемостатики местного действия / Р.К. Абоянц [и др.] // Материалы третьего Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. – М.: 1996. – С. 5.
5. Биоразлагаемые полимеры в центре внимания [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.newchemistry.ru/letter.php?n_id=1164&cat_id=&sword=Биоразлагаемые_полимеры_в_центре_внимания (9.12.2014).
6. Гасанов М.Т. Итоги трехлетнего экспериментального изучения новой гемостатической композиции // Тезисы докладов XLVI итоговой студенческой научной конференции. – М.: 1996. – С. 14.
7. Липатов В.А. Перспектива применения полимерного гидрогеля для профилактики и лечения трубно-перетониального бесплодия / В.А. Липатов, А. П. Пугачева, С.В. Пономарева // Материалы Третьей международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине». – Курск, 2010.
8. Сравнительная оценка гемостатической активности новых аппликационных средств при травмах и операциях на печени и селезенке в эксперименте / А.Н. Майстренко [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 2. – С. 19-26.