

УДК 677. 4.071.2.004.14.61

І.А. МЕЛЬНИК, В.Г. РЕЗАНОВА, М.В. ЦЕБРЕНКО, Н.М. РЕЗАНОВА, А.О. ГОТФРІД

Київський національний університет технологій та дизайну

О.А. ВІЛЬЦАНЮК

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**ПОЛІПРОПІЛЕНОВІ ХІРУРГІЧНІ МОНОНИТКИ З АНТИМІКРОБНИМИ
ВЛАСТИВОСТЯМИ**

Досліджено вплив бінарної добавки ВНТ/ПГТХ на властивості поліпропіленових монониток та оптимізовано склад композиції. Розроблено біологічно-активний шовний хірургічний матеріал пролонгованої дії з високими міцністю та еластичністю, який стерилізуються гострою парою або хімічними реагентами.

Ключові слова: поліпропіленові мононитки, нанодобавки, бактерицидність, міцність, еластичність

До середини ХХ століття у світовій хірургічній практиці в основному застосовувалися нитки із натуральних волокон рослинного (льон, бавовна, шовк) та тваринного походження (кетгут). Висока їх реактогенність, незначна міцність в мокрому стані, капілярність та фітильність зумовили активний пошук нових шовних матеріалів. З розвитком виробництва синтетичних волокон у хірургії стали використовувати поліамідні, поліефірні та поліпропіленові (ПП) нитки.

Довгий час їх вибирали із асортименту, призначеного для товарів народного вжитку або технічних виробів. Наявні в них домішки (каталізатори, стабілізатори, антиоксиданти) видаляли пранням або промивкою. У подальшому, з переходом на нову систему виробництва і контролю якості за стандартами GMP, шовні матеріали виробляються з високим рівнем чистоти на всіх технологічних переходах [1].

Об'єкти та методи дослідження

Серед шовних матеріалів, які нерозсмоктуються, найбільші переваги мають ПП мононитки, оскільки вони міцні, стійкі до ензимів тканин, неканцерогенні та біологічно інертні. Потреби медицини в широкому асортименті шовних матеріалів, а також високі вимоги, що пред'являються до їх властивостей, зумовили необхідність розробки спеціальних технологій модифікації. Важливим напрямком модифікації шовних матеріалів є створення біологічно-активних хірургічних ниток. В залежності від способу введення препарати можуть входити в структуру готової нитки як наповнювачі, бути на ній зафіксовані хімічними зв'язками, або нанесені за допомогою полімерних покриттів тощо. Оскільки, ПП є хімічно інертним, авторами [2] запропоновано одержувати хірургічні мононитки з підвищеною йонообмінною здатністю шляхом формування із розплаву суміші поліпропілен/полістирол та подальшим сульфуванням останнього хлорсульфоновою кислотою.

Отримані нитки насичують антибіотиками та ферментами, що забезпечує їм пролонговану антимікробну дію. З метою надання поліпропіленовим ниткам антибактеріальної та протигрибкової активності в розплав ПП на стадії формування вводять наповнювач – наночастинки срібла та міді.

Одночасне їх використання підвищує бактерицидну, антимікотичну та віруліцидну активність ниток у порівнянні з окремими речовинами [3]. В роботі [4] показано, що введення в структуру ПП монониток вуглецевих нанотрубок забезпечує їм підвищену міцність та початковий модуль, а також бактерицидну дію до ряду мікроорганізмів.

Об'єкти дослідження – поліпропіленові мононитки, модифіковані бінарними добавками полігексаметиленгуанідінхлорид/вуглецеві нанотрубки (ПГГХ/ВНТ). Мононитки формували на лабораторному стенді із гранул сумішей ПП/ПГГХ/ВНТ при температурі (Т) 190⁰С, з фільтрною витяжкою 1000%. Термоорієнтаційне витягування здійснювали при Т= 150⁰С з кратністю 8. Діаметр монониток складав 0,1; 0,2 мм. Для досліджень використовували ПП марки А-7 (ТУУ 24.1–32292929 – 003:2007) з показником текучості розплаву (7÷10) г/10 хв. Поліпропілен має дозвіл на використання в медичній промисловості. ПГГХ – бактерицидна речовина (ГОСТ 12.1.007) з середньою молекулярною масою 5000, яка переходить у в'язко-текучий стан при Т = 169⁰С. Друга добавка – тришарові вуглецеві нанотрубки (ТУ У 26.8 – 30969031-014-2007) з питомою поверхнею 340 м²/г і зовнішнім діаметром – (10 ÷ 20) нм. Вміст ВНТ змінювався від 0,1 до 1,5 мас. %, а ПГГХ – від 0,3 до 3,0 мас. %. Механічні характеристики монониток визначали на розривній машині РМ-3. Антимікробні властивості оцінювали за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів в міліметрах [5]. Для планування експерименту та оптимізації складу композиції ПП/ПГГХ/ВНТ застосовували симплексно-гратковий метод у псевдо-координатах [6,7]. При цьому вхідними змінними були: x_1 ; x_2 ; x_3 – відносні концентрації ПП, ПГГХ та ВНТ. Як вихідними параметрами вибрані: y_1 , y_2 – відносна міцність монониток при розриві і міцність у вузлі відповідно, y_3 – діаметр затримки росту мікроорганізмів *St.aureus*.

Постановка завдання

Незважаючи на значні успіхи, розробка нових видів шовних матеріалів залишається однією із важливих проблем хірургії. На сьогодні в Україні практично відсутні хірургічні нитки вітчизняного виробництва. Актуальним є питання створення матеріалів, які наблизилися б до властивостей тканин організму, зберігаючи при цьому стійкість до факторів зовнішнього впливу та механічних навантажень.

Мета даної роботи – модифікація поліпропіленових монониток з метою надання антимікробних та високих механічних властивостей.

Результати та їх обговорення

Відомо, що визначальними функціями хірургічного шва є забезпечення щільного і надійного з'єднання тканин та утримання їх у зафіксованому стані з постійною компресією на протязі всіх етапів заживлення ран. Міцність ниток у вузлі є основним параметром, який визначає надійність хірургічного шва. Цей показник закладено в нормативну документацію ЕРС (European Pharmacopoeia) та USP (US Pharmacopoeia). Механічні властивості ПП ниток, модифікованих вихідними нанотрубками, ПГГХ та бінарними добавками ВНТ/ПГГХ, наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Вплив концентрації ВНТ та ПГГХ на механічні властивості ПП монониток
(авторська розробка)

Вміст добавки ВНТ/ПГГХ, мас. %	Текс	Відносна міцність, МПа	Міцність, МПа		Видовження при розриві, %
			у петлі	у вузлі	
0/0	5,6	340	150	160	15,4
1,0/0	7,2	390	160	170	10,9
0/1,0	6,2	430	260	280	11,2
0,5/0,1	4,5	510	350	420	9,6
1,0/1,0	4,0	590	380	440	9,0
3,0/1,5	4,4	440	260	280	9,2

Як видно із табл., введення модифікуючих добавок сприяє підвищенню механічних характеристик монониток. Про покращення еластичності свідчить збільшення міцності ниток при розриві у петлі та вузлі. При цьому бінарні добавки є ефективнішими, ніж окремі компоненти. Підвищена еластичність ниток та низьке видовження забезпечують надійну фіксацію хірургічного вузла та покращують їх маніпуляційні властивості. Результати дослідження біологічної активності монониток, сформованих із трикомпонентних композицій ПП/ВНТ/ПГГХ, свідчать про їх бактерицидну дію на ряд мікроорганізмів та грибів (табл. 2).

Одночасне використання ВНТ і ПГГХ підвищує антимікробні та антимікотичні показники ниток в порівнянні з окремими компонентами. Так, бактерицидні властивості монониток, що містять 0,5 мас. % ВНТ або ПГГХ, слабо виражені, судячи з величин діаметрів зони затримки росту мікроорганізмів. При введенні 0,1 мас. % вуглецевих нанотрубок в суміш ПП/ПГГХ, яка містить 0,5 мас. % бактерицидної добавки, антимікробна дія модифікованих ниток різко зростає до всіх досліджених мікробів і грибів. Найбільший ефект досягається по відношенню до культури *St.aureus*.

Збільшення концентрації ПГГХ і ВНТ супроводжується підвищенням біологічної активності ниток.

Проведені експерименти показали, що зміна вмісту бінарної добавки ВНТ/ПГГХ та співвідношення компонентів є дієвим чинником регулювання механічних та антимікробних властивостей ПП монониток (табл.1, 2).

Таблиця 2. Вплив концентрації ПГГХ і ВНТ на антимікробні властивості ПП ниток
(авторська розробка)

Вміст ВНТ/ПГГХ, мас. %	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм						
	<i>S.aureus</i> ATCC	<i>S.aureus</i> ATCC	<i>E.coli</i> ATCC	<i>P.vulgaris</i> ATCC	<i>Ps.aeurog.</i> ATCC	<i>Ps.aeurog.</i> ATCC	<i>C.albicans</i> ATCC
	25923	6538	225922	4636	27853	9027	855/653
0/0,5	5,8	6,9	5,3	3,4	3,2	3,2	2,6
0,5/0	2,2	2,1	2,3	ріст	ріст	ріст	ріст
0,1/0,5	16,4	17,0	17,2	8,2	7,8	6,2	5,4
0,1/1,0	21,0	20,8	22,4	24,2	21,3	12,9	7,1
0,5/0,5	18,2	19,1	18,1	9,0	9,2	6,9	7,9
0,5/1,5	30,9	31,0	30,4	29,9	24,9	25,1	20,9
1,0/1,0	31,8	33,2	29,3	31,1	25,7	26,2	21,3

При цьому важливо зменшити концентрацію бактерицидної добавки у хірургічних нитках, оскільки ПГГХ відноситься до хлорвмісних малотоксичних речовин (4-й клас згідно з ГОСТ 12.1.007). Вміст нанодобавки (ВНТ) визначається, перш за все, можливістю її гомогенного диспергування в розплаві ПП та однорідного розподілу по довжині нитки. При плануванні експерименту постановку дослідів здійснювали в обмеженій ділянці факторного простору, оскільки є обмеження на концентрацію

окремих інгредієнтів композиції. Цю область вибрали, виходячи із раніше одержаних експериментальних даних. Для побудови робочого плану експериментальні точки розташовували у «вирізаний» ділянці факторного простору. Вершини симплексу приймали за самостійні інгредієнти суміші (так звані псевдо-компоненти). Записавши координати точок симплексної ґратки, отримали матрицю планування. З метою спрощення розрахунків вибрану ділянку трансформували у нову систему координат $(z_1, z_2, z_3, \dots, z_q)$, які підібрали із стандартного плану, а x -координати розраховували за матричним рівнянням [6]:

$$\begin{pmatrix} x_1^{(u)} \\ x_2^{(u)} \\ \vdots \\ x_q^{(u)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1^{(1)} & x_1^{(2)} & \dots & x_1^{(q)} \\ x_2^{(1)} & x_2^{(2)} & \dots & x_2^{(q)} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ x_q^{(1)} & x_q^{(2)} & \dots & x_q^{(q)} \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} z_1^{(u)} \\ z_2^{(u)} \\ \vdots \\ z_q^{(u)} \end{pmatrix} \quad (1)$$

План проведення експериментів у досліджуваній області факторного простору наведено в табл. 3.

Таблиця 3. Симплексно-ґратковий план (авторська розробка)

№ досліджу	План						Вихідні змінні		
	у псевдо-компонентах			робочий			y ₁	y ₂	y ₃
	z ₁	z ₂	z ₃	x ₁	x ₂	x ₃			
1	1	0	0	0,996	0,003	0,001	440	250	6,4
2	0	1	0	0,964	0,03	0,006	510	370	16,4
3	0	0	1	0,987	0,003	0,01	570	350	27,0
4	0,5	0,5	0	0,98	0,0165	0,0035	480	270	31,7
5	0,5	0	0,5	0,9915	0,003	0,0055	620	410	32,1
6	0	0,5	0,5	0,9755	0,0165	0,008	590	420	30,9
7	0,333	0,333	0,333	0,9823	0,012	0,0057	430	260	35,9

Як функцію відгуку $\hat{y} = f(x_1; x_2; x_3)$, що зв'язує вихідні параметри з величинами, які змінюються при проведенні дослідів, використали поліном неповного третього порядку:

$$\hat{y} = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{12} x_1 x_2 + \beta_{13} x_1 x_3 + \beta_{23} x_2 x_3 + \beta_{123} x_1 x_2 x_3, \quad (2)$$

де $\beta_i, \beta_{ij}, \beta_{ijk}$ – коефіцієнти поліному, причому $i \neq j \neq k = 1, 2, 3$.

Для визначення впливу бінарних добавок ВНТ/ПГТХ на властивості ПП монониток були проведені експерименти у відповідності з планом та визначені вихідні параметри. Числові значення коефіцієнтів поліному (2) розраховували методом найменших квадратів у матричній формі. У результаті одержана система рівнянь (3), яка є математичною моделлю, що описує досліджуваний процесу z -координатах.

$$\begin{aligned} y_1 &= 439,6z_1 + 509,4z_2 + 569,4z_3 + 20,0z_1z_2 + 460,1z_1z_3 + 320,0z_2z_3 - 4194,1z_1z_2z_3; \\ y_2 &= 249,3z_1 + 270,0z_2 + 374,5z_3 + 360,0z_1z_2 + 389,4z_1z_3 + 390,3z_2z_3 - 4453,6z_1z_2z_3; \\ y_3 &= 6,4z_1 + 16,4z_2 + 27,0z_3 + 81,2z_1z_2 + 24,2z_1z_3 + 36,9z_2z_3 + 96,5z_1z_2z_3; \end{aligned} \quad (3)$$

Створені регресійні рівняння перевіряли на адекватність, тобто на здатність моделі передбачити результати досліджень у деякій області з необхідною точністю. Для цього ставили додаткові експерименти у так званих контрольних точках, розраховували значення критерію Стюдента (t_p) для всіх вихідних змінних порівнювали його з табличними даними (t_T). У розрахунках довірчу ймовірність (p) приймали рівною 0,95, при цьому $t_T = 2,306$. Модель є адекватною, коли виконується співвідношення $t_p < t_T\{p; f\}$. Значення критерію Стюдента, визначені на основі експериментальних та розрахованих за моделлю (3) даних, складають від 0,027 до 1,418 для всіх досліджених вихідних параметрів, що свідчить про адекватність розробленої моделі. Ефективним методом вирішення задачі оптимізації процесів з великою кількістю відгуків є застосування узагальненої функції бажаності (D), запропонованої Харрінгтоном, величини якої знаходиться в межах інтервалу $[0...1]$ (0 – відповідає абсолютно непридатному відгуку, 1 – найкращому) [7]. Для розрахунку величини D встановлені значення відгуків (y) перетворювали на безрозмірну шкалу бажаності (d_i) для кожного вихідного параметру. Часткові функції бажаності визначали за допомогою експоненціальної залежності, попередньо задавши y' гірше та y' краще:

$$d = \exp[-\exp(-y')], \quad (4)$$

де y' – безрозмірне значення вихідної змінної.

Із всіх вихідних змінних, перетворених у безрозмірні значення шкали бажаності d , складається узагальнений показник D , який визначається як середнє геометричне часткових функцій бажаності [7].

Використавши для багатокритеріального пошуку оптимального складу композиції ПП/ПГХ/ВНТ узагальнюючу функцію D , методом сканування з кроком 0,01 розраховували вміст вихідних компонентів суміші у z -координатах, а потім за допомогою матричного рівняння (1) перейшли у x – систему.

При критерії бажаності $D = 0,8192$ визначене оптимальне співвідношення компонентів суміші для формування монониток складає, мас. %: ПП – 98,0; ВНТ – 0,7; ПГХ – 1,3, а компромісні значення відгуків, що характеризують високу якість модифікованих ниток, є такі: відносна міцність при розриві і міцність у вузлі складають 625 і 430 МПа відповідно, а діаметр зони затримки росту мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 25923 – 32,7 мм.

Із композиції оптимального складу напрацьовані лабораторні зразки монониток, досліджені їх властивості та проведені хірургічні внутрішньопорожнинні операції на щурах.

Встановлено, що шовні нитки монолітні, мають гладеньку поверхню, проявляють мінімальну травматичну дію при проходженні через тканини, не викликають запалень, а також алергії або гіперчутливості. Завдяки високій міцності та еластичності, вони проявляють хороші експлуатаційні характеристики, добре фіксують хірургічний вузол. Підвищення міцності дозволяє зменшити діаметр ниток і тим самим мінімізувати масу імплантованого полімеру, що зменшує ризик реакцій на стороннє тіло. Виконані дослідження підтвердили високу антимікробну та антимікотичну дію ПП монониток, що містять бінарну добавку ВНТ/ПГХ складу 0,7/1,3 мас. %. Встановлено, що в тканинах організму діаметри зон затримки росту досліджуваних мікроорганізмів складають (23,7 ÷ 32,4) мм. Утворення значної бактерицидної зони навкруги ниток є важливим, оскільки перекивається відстань між сусідніми швами на рані, що зменшує

ризик запалень. Розроблений шовний матеріал зберігає свою антимікробну активність по відношенню до культури *St.aureus* протягом 7-ми діб. Введення бінарної добавки ВНТ/ПГГХ підвищує стійкість поліпропіленових монониток до продуктів життєдіяльності організму. Так, міцність ниток – із вихідного ПП та модифікованих – після перебування протягом 6 місяців у тканинах організму зменшується 21 на 11% відповідно. Створені хірургічні нитки стерилізуються гострою парою або хімічними реагентами, зберігаючи при цьому стабільність вказаних вище властивостей.

Висновки

За допомогою симплексно-граткового методу проведено планування експерименту та оптимізовано склад композиції ПП/ВНТ/ПГГХ. Встановлено, що введення бінарної добавки ВНТ/ПГГХ дозволяє одержувати поліпропіленові мононитки, що поєднують високі міцність, еластичність та антимікробні властивості. Доклінічні випробування показали, що створено високоякісний шовний матеріал, впровадження якого в хірургічну практику сприятиме розробці нових високоефективних технологій хірургічних втручань і профілактики післяопераційних ускладнень та дозволить замінити імпорتنі аналоги на вітчизняні.

Список використаної літератури

1. Жуковский В.А. Проблемы и перспективы разработки и производства хирургических шовных материалов // Химические волокна. – 2008. – №3. – С. 31–37.
2. Пат. 1776100 С Российская Федерация, МКП D01F6/46, D01F11/04, D06M16/00, D06M101:20, A61L17/00 Способ получения биологически активнѣх хирургических нитей/ В.А. Жуковский, С.Ю. Коровичева, Н.И. Свердлова, А.А. Доморад, М.А. Волкова, Е.И. Блинова, Т.Н. Гаврилова, А.А. Клименков.– заявл. 03.05.1990; опубл. 09.01.1995.
3. Косінов М.В., Каплуненко В.Г., Патент України 27411U, МПК D01F1/10 Композиційна полімерна нитка з наночастинками срібла і міді. Опубл. 25.10.07.
4. Цебрєнко М.В., Резанова Н.М., Мельник І.А., Резанова В.Г., Вільцанюк О.А., Хуторянський М.О. Нанонаповнені поліпропіленові мононитки // Вісник КНУТД. – 2012. – №4. – С. 93–96.
5. Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Ширококов В.П. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Методичні рекомендації. – К.: Державний фармакологічний центр, 2004. – 39 с.
6. Зедгинидзе И.Г. Планирование эксперимента для исследования многокомпонентных систем. – М.: Наука, 1976. – 392 с.
7. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии – М.: Высшая школа, 1985. – 328 с.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2012

Полипропиленовые хирургические мононити с антимикробными свойствами

Мельник И.А., Резанова В.Г., Цебрєнко М.В., Резанова Н.М., Готфрид А.А.

Киевский национальный университет технологий и дизайна

Вильцанюк А.А.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Исследовано влияние бинарной добавки УНТ/ПГГХ на свойства полипропиленовых мононитей и оптимизировано состав композиции. Разработано биологически-активный шовный хирургический

материал пролонгированного действия с высокой прочностью и эластичностью, который стерилизуется острым паром или химическими реагентами.

Ключевые слова: полипропиленовые мононити, нанодобавки, бактерицидность, прочность, эластичность

Polypropylene surgical monothreads with antimicrobial properties

I. Melnik, V. Rezanova, M. Tsebrenko, N. Rezanova, A. Gottfried

Kyiv National University of Technologies and Design

A. Viltanyuk

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University

Influence of binary carbon nanotubes/polyhexamethylenegyanidinchloride additive on properties of polypropylene monothreads has been investigated. The composition of mixtures has been optimized. Biological-active suture surgical material of prolonged action with high strength elasticity has been created. This material is sterilized by acutesteam or by the chemical substances.

Keywords: polypropylene monofilament, nano additive, bactericidal, strength, elasticity.