

**ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА
С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ***Т. Н. Акентьева, С. В. Лузгарев, Т. В. Глушкова, Ю. А. Кудрявцева***CHEMICAL MODIFICATION OF SURGICAL SUTURE MATERIAL TO PREVENT
ARTERIAL THROMBOSIS***T. N. Akentyeva, S. V. Luzgarev, T. V. Glushkova, Yu. A. Kudryavtseva*

На отдаленные результаты хирургического вмешательства, и в частности, реконструктивные операции на сердце и сосудах, значительное влияние оказывает шовный материал. Несмотря на большой выбор шовного материала, на рынке отсутствуют нити с направленным антитромботическим действием. С целью повышения тромборезистентных свойств шовного материала наиболее перспективным способом является нанесение биодеградируемого покрытия на основе биополимера класса полиоксиканоатов и нефракционированного гепарина методом химической прививки. Антитромботическое покрытие полипропиленовой нити обеспечено за счет создания химически активного промежуточного слоя. Исследование прививки гепарина к субстрату методами инфракрасной спектроскопии диффузного отражения и сканирующей электронной микроскопии показало его равномерное расположение и прочное удержание на поверхности нити.

Suture material has significant influence on remote results of surgical intervention, and in particular, in reconstructive operations on heart and vessels. Despite the great choice of suture material in the market, there are no threads with directed antithrombotic effect. With the purpose of increasing thromboresistant properties of suture material, the most promising method is the application of biodegradable coating based on polyhydroxyalkanoate biopolymer and non-fractionated heparin by the method of chemical grafting. Antithrombotic coating of polypropylene thread is achieved through the creation of reactive intermediate layer. The study of grafting of heparin onto substrate by the methods of diffuse reflectance infrared spectroscopy and scanning electron microscopy showed uniform location and strong holding of heparin on the surface of the thread.

Ключевые слова: шовный материал, тромбоз, антитромботическое покрытие, химическая прививка, полимер, гепарин.

Keywords: suture material, thrombosis, antithrombotic coating, chemical grafting, polymer, heparin.

С каждым годом в России увеличивается число реконструктивных операций на различных сосудистых бассейнах, и в частности, отмечается значительный рост артериальных реконструкций на нижних конечностях [7]. Наиболее частым осложнением данных операций является тромбоз сосудистого протеза – до 45 % [1]. К шовным материалам в сосудистой хирургии предъявляются особые требования. Одним из наиболее важных требований является отсутствие проникновения нити в просвет сосуда и ее соприкосновения с протекающей кровью, однако избежать этого практически невозможно. При этом нарушение целостности участка эндотелия артерии пациента в области шва и наличие нити, выступающей в просвет сосуда, превращают зону анастомоза в очаг тромбообразования, что является серьезной проблемой в сосудистой хирургии [2 – 4]. В настоящее время рынок шовных материалов представлен различными модификациями, например, нитями с антибактериальным или противовоспалительным эффектом [6]. При этом шовный материал с тромборезистентными свойствами в арсенале сосудистых хирургов отсутствует.

Цель исследования: оценить возможность модифицирования поверхности полипропиленовой нити гепарином при помощи химической прививки с целью повышения тромборезистентных свойств шовного материала.

Экспериментальная часть

Материал и методы исследования: в настоящей работе использовали нить из полипропилена толщиной 3/0. Для нанесения покрытия на поверхность нити применяли сополимер полигидроксibuтират/оксидивалериат (ПГБВ) с молекулярной массой 280 кДа, синтезированный в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г. К. Скрыбина РАН (г. Пущино, Московская область) и раствор (0,5 %) нефракционированного гепарина («Белмедпрепараты», Беларусь). Для прочной прививки гепарина к полимеру использовался дополнительный подслой полиметакрилоилхлорида, химически привитый к полимерной нити и имеющий в своем составе активные группы, которые могут реагировать и образовывать с гепарином прочные ковалентные связи. Для его создания использовался метакрилоилхлорид (хлорангидрид метакриловой кислоты) квалификации «ч» (ТУ 6-09-14-2270-89, очищен перегонкой при пониженном давлении). В качестве инициатора прививки в модифицирующий раствор ПГБВ была введена очищенная перекись бензоила (ПБ) (ГОСТ 14888-78), или динитрил азо-бис-изомасляной кислоты (ДАК) (ТУ-6-09-3840-74), в количестве 2 % от веса ПГБВ. Прививка метакрилоилхлорида к ПГБВ проводилась из газовой фазы при нагревании. Прививка гепарина на модифицированную поверхность осуществлялась из его раствора в бикарбонатном буфере при пониженной температуре. После его прививки нити промывались дис-

тиллированной и сушились в вакууме над P₂O₅ при комнатной температуре в течение 2 суток.

Исследование прививки гепарина к субстрату проводили методом спектроскопии диффузного рассеяния при помощи ИК Фурье-спектрометра «Bruker Vertex 80v» (Германия). Для увеличения площади исследуемой поверхности образцов модифицированная нить плотно навивалась на двухслойную пластинку из толстой алюминиевой фольги с размерами 0,5 x 2,0 см так, чтобы образовался полностью закрытый нитью участок с размерами 0,5 x 0,5 см.

Качество нанесенного покрытия оценивали при помощи сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе Hitachi-S3400N (Япония).

Обсуждение результатов

Уже более 30 лет в литературе описаны технологии радиационно-химической прививки гепарина к поверхности различных полимеров с целью повышения их гемосовместимости [5]. Для этого полимерный субстрат модифицировался с помощью привитой со-

полимеризации с метакрилоилхлоридом, который в последующем реагировал с гепарином с образованием прочных ковалентных сложноэфирных связей. Однако используемый для этого радиационный метод с помощью γ -излучения является технически сложным, небезопасным и малоприменимым для крупного производства. Наиболее перспективным методом является химическое инициирование привитой сополимеризации метакрилоилхлорида.

Прививка активного подслоя, имеющего в своем составе активные хлорангидридные группы, проводилась путем радикальной прививки в присутствии инициаторов (ПБ или ДАК). При нагревании данные соединения разлагаются на активные частицы – радикалы (рис. 1 а и б), которые реагируют с полимерной матрицей (ПГБВ), дегидрируя ее с образованием макро-радикалов (рис. 2).

В дальнейшем макро-радикалы реагируют с метакрилоилхлоридом с образованием привитого сополимера (рис. 2).

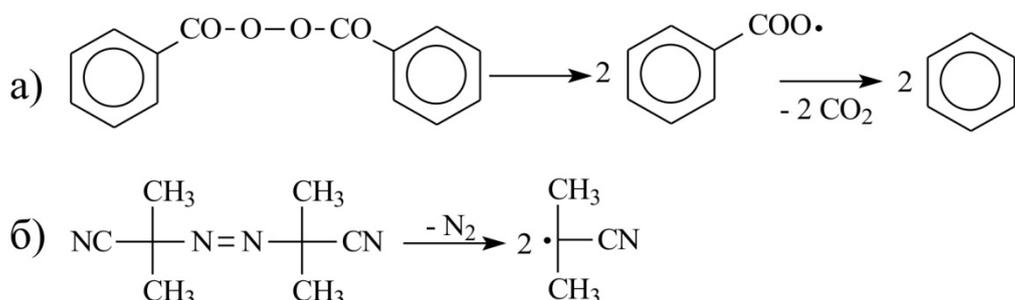


Рис. 1. Образование радикалов при нагревании: а) перекиси бензоила (ПБ), б) динитрила азо-бис-изомасляной кислоты (ДАК)

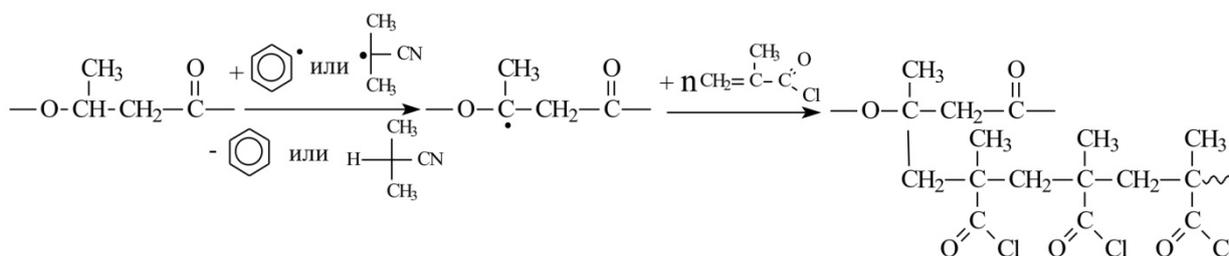


Рис. 2. Образование привитого сополимера ПГБВ-метакрилоилхлорид

Полимерный субстрат, модифицированный с помощью привитой сополимеризации с метакрилоилхлоридом, в последующем реагировал с гепарином с образованием прочных ковалентных сложноэфирных связей (рис. 3).

Исследование прививки гепарина к субстрату проводили при помощи метода инфракрасной спектроскопии диффузного рассеяния, который широко используется для изучения поверхности различных объектов [8; 9]. Данный метод позволяет получить достоверную информацию об изменениях состава поверхности образца без негативного на него воздействия.

Как видно из приведенного спектра (рис. 4), отчетливо наблюдается ряд отличий между шовным

материалом, модифицированным с гепарином, и исходной полипропиленовой нитью, покрытой ПГБВ, а именно:

а) увеличение поглощения в области 3400 – 3000 см⁻¹, что связано с появлением большого числа гидроксильных групп привитого гепарина;

б) в дополнение к общему пику при 1740 – 1720 см⁻¹ (характерный пик карбоксильной эфирной группы ПГБВ) появляются новые пики при 1696 см⁻¹ – поглощение кислотных карбоксильных групп - COOH гепарина и полиметакриловой кислоты, связанных водородной связью, и пик при 1637 см⁻¹ – поглощение карбоксилатной группы – COO⁻ гепарина и полиметакриловой кислоты.

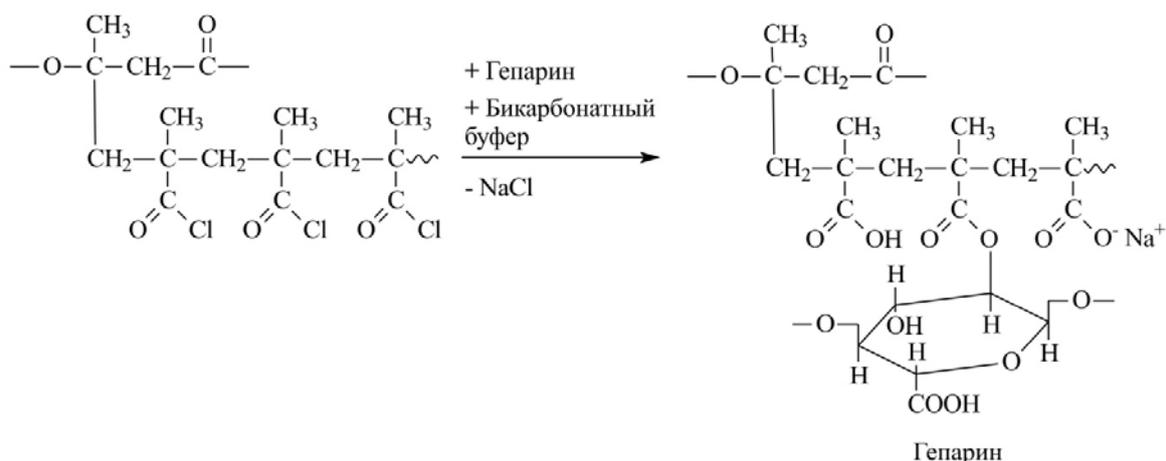


Рис. 3. Прививка гепарина на поверхность модифицированной полипропиленовой нити

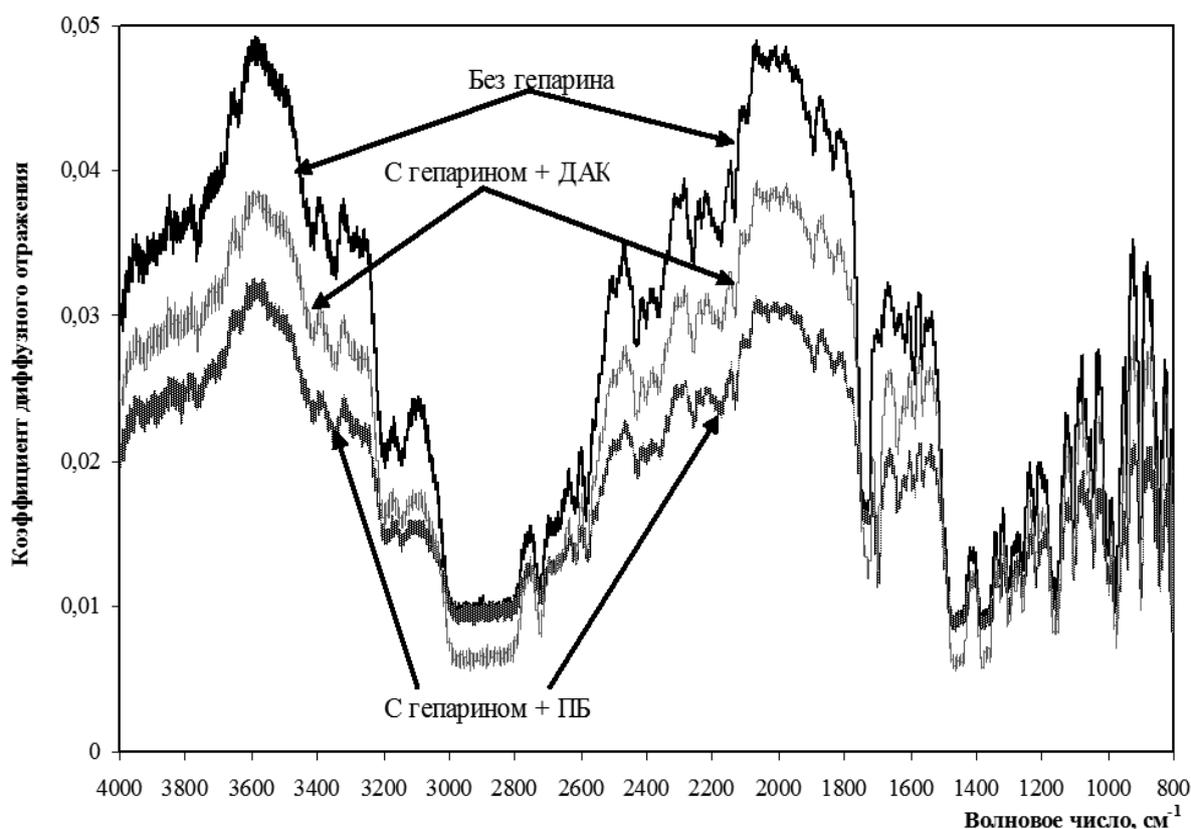


Рис. 4. Спектры диффузного отражения образцов модифицированного шовного материала в инфракрасном диапазоне

Данные отличия подтверждают прививку гепарина к поверхности полимера. При этом оба инициатора – динитрил азобисизомасляной кислоты и перекись бензоила – примерно равноценны по своим свойствам в реакции прививочной сополимеризации.

Изучение влияния модификации на структуру поверхности полипропиленовой нити было проведено методом сканирующей электронной микроскопии. Поверхность немодифицированной полипропилено-

вой нити имеет отчетливую продольную ребристость, обусловленной ее вытяжкой при формовании (рис. 5а). Нанесение на нить тонкого и равномерного слоя ПГБВ толщиной не более 4 мкм делает ее поверхность гладкой (рис. 5б). После химической модификации и нанесения гепарина поверхность нити приобрела равномерную губчатую структуру (рис. 5в), вследствие образования нового полимерного слоя с прочно привитым гепарином.

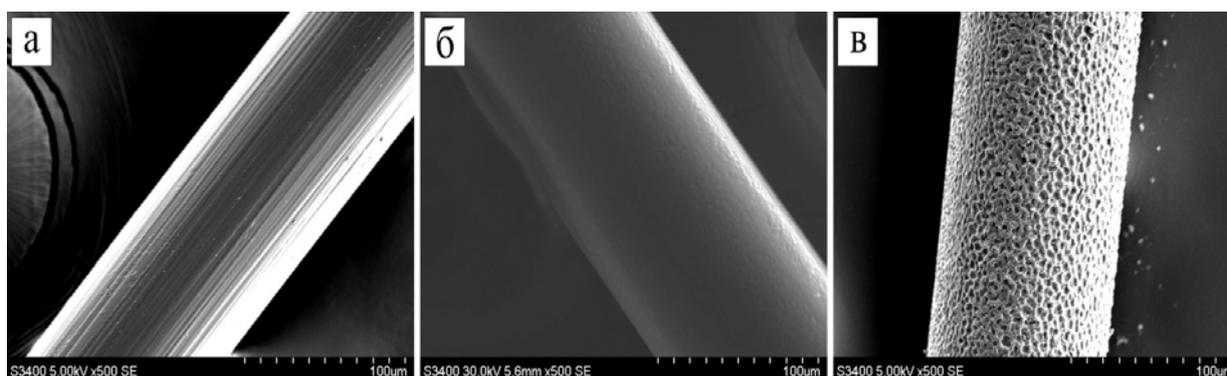


Рис. 5. Сканирующая электронная микроскопия поверхности шовного материала:
 а – немодифицированная нить; б – нить + ПГБВ;
 в – нить + ПГБВ + модифицирующий слой + гепарин. Увеличение – 500 раз

Заключение

Таким образом, полученные результаты демонстрируют перспективность выбранного направления. На поверхности полипропиленовой нити возможно создание био- и гемосовместимого покрытия на основе

биodeградируемого полимера и гепарина. Технология химической прививки позволяет прочно и эффективно закрепить антикоагулянт на поверхности модифицированной нити, что будет способствовать повышению тромборезистентности шовного материала.

Литература

1. Барбараш Л. С., Иванов С. В., Журавлева И. Ю., Ануфриев А. И., Казачек Я. В., Кудрявцева Ю. А. 12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2006. Т. 12. № 3. С. 91 – 97.
2. Белоярцев Д. Ф., Тимина И. Е. Ближайшие результаты реконструкций внутренней сонной артерии рассасывающимся шовным материалом // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2003. Т. 9. № 4. С. 79 – 88.
3. ГОСТ Р ИСО 10993-4-2009. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью. Введ. 2010-09-01. М.: Стандартинформ, 2010. 27 с.
4. Курьянов П. С. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008. Т. 14. № 4. С. 146 – 150.
5. Маклакова И. А., Валуев Л. И., Чупов В. В., Платэ Н. А., Беломестная З. М., Севастьянов В. И., Валуева Т. А., Мосолов В. В. А. с. 1114039 СССР. Способ получения гемосовместимых полимеров. № 3610125/05; заявл. 29.06.83; опубл. 10.01.98 // *Изобретения*. 1998. № 1(II). С. 458.
6. Плечев В. В., Евсюков А. А., Козленко Р. П., Абдрашитов Х. З., Мурысева Е. Н., Альмухаметов М. А. Опыт применения шовного материала «Абактолат» с пролонгированным антибактериальным действием в кардиохирургии // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003. Т. 5. Приложение 1. С. 30 – 31.
7. Покровский А. В., Гонтаренко В. Н. Состояние сосудистой хирургии в России в 2012 году // *Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов*. М., 2013. Режим доступа: <http://angiolsurgery.org/society/report/-2012/index.pdf> (дата обращения: 10.10.2014).
8. Adapa P., Karunakaran S., Tabil L., Schoenau G. Potential Applications of Infrared and Raman Spectromicroscopy for Agricultural Biomass // *Agricultural Engineering International: the CIGR Ejournal* [Official website]. 2009. Vol. XI. P. 1081. Режим доступа: <http://www.cigrjournal.org/index.php/Ejournal/article/viewFile/1081/1151> (accessed: 10.10.2014).
9. Workman J., Jr. *The Handbook of Organic Compounds, Three-Volume Set, 1st Edition. NIR, IR, R, and UV-Vis Spectra Featuring Polymers and Surfactants*. Academic Press: Boston, 2000. 1493 p.

Информация об авторах:

Акентьева Татьяна Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов НИИ КПССЗ СО РАМН, t.akentyeva@mail.ru.

Tatyana N. Akentyeva – Junior Research Associate at the Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease.

Лузгарев Сергей Валентинович – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии КемГУ, polymer@kemsu.ru.

Sergey V. Luzgarev – Candidate of Chemistry, Assistant Professor at the Department of Organic Chemistry, Kemerovo State University.

Глушкова Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов НИИ КПССЗ СО РАМН, bio.tvg@mail.ru.

Tatyana V. Glushkova – Candidate of Biology, Research Associate at the Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease.

Кудрявцева Юлия Александровна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией новых биоматериалов НИИ КПССЗ СО РАМН, kudrua@cardio.kem.ru.

Yuliya A. Kudryavtseva – Doctor of Biology, Head of the Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease.

Статья поступила в редколлегию 15.10.2014 г.