© Лутковський Р.А., Резанова Н.М., Плаван В.П., Вільцанюк О.А.

УДК: 677. 4.071.2.004.14.61

Лутковський Р.А., Резанова Н.М.[1], Плаван В.П[1]., Вільцанюк О.А.
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна), Київський національний університет технологій та дизайну (вул. Немировича-Данченка 2, м. Київ, 01011, Україна)[1]

ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ НАНОМОДИФІКОВАНИХ ПОЛІПРОПІЛЕНОВИХ МОНОНИТОК З АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ СІТЧАСТИХ ІМПЛАНТАТІВ ТА ХІРУРГІЧНОГО ШОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Резюме. *Досліджено вплив бінарної добавки вуглецеві нанотрубки та полігексаметилен хлориду (ВНТ/ПГГХ) на властивості поліпропіленових монониток та оптимізовано склад композиції. Розроблено біологічно-активні мононитки з антимікробними властивостями пролонгованої дії з високими міцністю та еластичністю, які зберігають свої властивості при стерилізації різними методами і можуть бути використані як хірургічний шовний матеріал та сировина для виготовлення сітчастих алотрансплантатів для пластики гриж живота.*

Ключові слова: *наномодифіковані поліпропіленові мононитки, механічні властивості, антимікробна активність, хірургічний шовний матеріал, сітчасті імплантати для пластики гриж живота.*

Вступ

Проблема пластики та з'єднання тканих залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургії. Стрімкий розвиток хірургії характеризується збільшенням об'єму оперативних втручань, розробкою нових видів оперативних втручань, які потребують використання нових видів матеріалів для пластики та з'єднання тканин [3]. Тому розробка таких матеріалів залишається однією із важливих проблем хірургії [4]. На сьогодні в Україні практично відсутні хірургічні нитки та сітчасті імплантати вітчизняного виробництва. Тому актуальним залишається питання створення матеріалів, які наблизилися б до властивостей тканин організму, зберігаючи при цьому стійкість до факторів зовнішнього впливу та механічних навантажень, мали б антимікробну активність і могли б бути використаними як в якості хірургічного шовного матеріалу так і як сировина для виготовлення сітчастих імплантатів.

Нами розроблені поліпропіленові нитки модифіковані вуглецевими нанотрубками та антисептиком полігексаметиленгуанідинухлоридом.

Мета дослідження - обгрунтування оптимального складу наномодифікованих поліпропіленових монониток з антимікробними властивостями ДЛЯ виготовлення сітчастих імплантатів та хірургічного шовного матеріалу.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були поліпропіленові (ПП) мононитки, модифіковані бінарними добавками полігексаметиленгуанідінхлорид/вуглецеві нанотрубки (ПГГХ/ВНТ).

Мононитки формували на лабораторному стенді із гранул сумішей ПП/ПГГХ/ВНТ при температурі (Т) 190°С, з фільєрною витяжкою 1000%. Термоорієнтаційне ви-

тягування здійснювали при Т=150°С з кратністю 8. Діаметр монониток складав 0,1; 0,2 мм. Нитки з такими діаметрами найчастіше застосовуються в хірургії як шовний матеріал та для виробництва сітчастих ендопротезів. Модифікуючі добавки вводили в розплав ПП на лінії грануляції полімерів ЛГП - 25. Для досліджень використовували поліпропілен 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. Полігексаметиленгуанідінхлорид - бактерицидна речовина (ГОСТ 12.1.007) з середньою молекулярною масою 5000, яка переходить у в'язко-текучий стан при Т=169°С. 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 [2]. Для планування експерименту та оптимізації складу композиції ПП/ПГГХ/ВНТ застосовували математичне моделювання з використанням симплексно-граткового методу у псевдо-координатах [1, 5]. При цьому вхідними змінними були: x_1; x_2; x_3 - відносні концентрації ПП, ПГГХ та ВНТ. Як вихідними параметрами вибрані: y_1 і y_2 - відносна міцність монониток при розриві і міцність у вузлі відповідно, y_3 - діаметр зони затримки росту мікроорганізмів S.aureus.

Результати. 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 EPC (European Pharmacopea) та USP (US Pharmacopea). Механічні властивості ПП ниток, модифікованих вихідними нанотрубками, ПГГХ та бінарними добавками ВНТ/ПГГХ, наведені в табл. 1. Як видно із таблиці 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 те що вони мають антимікробну дію по відношенню до основних збудників гнійно-запальних процесів та протигрибкову дію по відношенню до грибів роду Candida (табл. 2).

Таблиця 1. Вплив концентрації ВНТ та ПГГХ на механічні властивості ПП монониток.

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

Одночасне використання ВНТ і ПГГХ підвищує антимікробні та протигрибкові показники ниток в порівнянні з окремими компонентами. Так, антимікробні властивості монониток, що містять 0,5 мас.% ВНТ або ПГГХ, про що свідчать діаметри зони затримки росту мікроорганізмів. При введенні 0,1 мас.% вуглецевих нанотрубок в суміш ПП/ПГГХ, яка містить 0,5 мас.% ПГГХ, антимікробна дія модифікованих ниток різко зростає до всіх досліджуваних мікроорганізмів і грибів, при цьому найбільша антимікробна активність спостерігалась по відношенню до культури S.aureus. Збільшення концентрації ПГГХ і ВНТ супроводжувалося підвищенням антимікробної та протигрибкової 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). При цьому важливо моментом є зменшення концентрацію антисептика в мононитках, 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.

Отримані дані були підтверджені методом математичного моделювання. При плануванні експерименту за допомогою математичного моделювання 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 "вирізаній" ділянці факторного простору. Вершини симплексу приймали за самостійні інгредієнти суміші (так звані псевдо-компоненти). Записавши координати точок симплексної гратки, отримали матрицю планування. З метою спрощення розрахунків вибрану ділянку трансформували у нову систему координат (z_1, z_1 z_1... z_q), які підібрали із стандартного плану, а х-координати розрахували за матричним рівнянням [5]:

Таблиця 2. Вплив концентрації ПГГХ і ВНТ на антимікробні та протигрибкові властивості ПП ниток.

Вміст ВНТ/ПГГХ, мас.%	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм						
	S.aureus ATCC 25923	S.aureus ATCC 6538	E.coli ATCC 225922	P.vulgaris ATCC 4636	Ps.aeurog. ATCC 27853	Ps.aeurog. ATCC 9027	C.albicans ATCC 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

Таблиця 3. Симплексно-гратковий план.

№ досліду	План						Вихідні змінні		
	у псевдо-компонентах			робочий					
	z_1	z_2	z_3	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_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

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

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

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

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

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

Для визначення впливу бінарних добавок ВНТ/ПГГХ на властивості ПП мононитоk були проведені експерименти у відповідності з планом та визначені вихідні параметри. Числові значення коефіцієнтів поліному (2) розраховували методом найменших квадратів у матричній формі, за допомогою створеної програми в середовищі Delphi мовою Object Pascal. У результаті одержана система рівнянь (3), яка є математичною моделлю, що описує досліджуваний процес у z-координатах.

$y_1 = 439,6z_1 + 509,4z_2 + 569,4z_3 + 20,0z_1z_2 + 460,1z_1z_3 + 320,0z_2z_3 - 4194,1z_1z_2z_3;$

$y_2 = 249,3z_1 + 270,0z_2 + 374,5z_3 + 360,0z_1z_2 + 389,4z_1z_3 + 390,3z_2z_3 - 4453,6z_1z_2z_3;$

$y_3 = 6,4z_1 + 16,4z_2 + 27,0z_3 + 81,2z_1z_2 + 24,2z_1z_3 + 36,9z_2z_3 + 96,5z_1z_2z_3.$ (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 Стьюдента (t_p) для всіх вихідних змінних та 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 Стьюдента, 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 Харрингтоном, величини якої знаходиться в межах інтервалу [0, 1] (0 - відповідає абсолютно непридатному відгуку, 1 - найкращому).

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 [5].

Використавши для багатокритеріального пошуку оптимального складу композиції ПП/ПГГХ/ВНТ узагальнюючу функцію D, методом сканування з кроком 0,01 розрахували 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; ПГГХ - 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 Встановлено, що розроблені нитки монолітні, мають гладеньку поверхню, проявляють мінімальну травматичну дію при проходженні через тканини та мають високу біоінертність Завдяки високій міцності та еластичності, вони проявляють хороші експлуатаційні характеристики, добре фіксують вузол. Підвищення міцності дозволяє зменшити діаметр ниток і тим самим мінімізувати масу імплантованого в тканини полімеру, що зменшить прояви реакції тканин на стороннє тіло та має велике значення при використанні сітчастих імплантатів для лікування гриж живота Виконані дослідження підтвердили високу антимікробну та протигрибкову дію ПП монониток, що містять бінарну добавку ВНТ/ПГГХ складу 0,7/1,3 мас.%, а зони затримки росту мікроорганізмів достатні для того щоб перекрити відстань між сусідніми швами в рані та комірками січастих імплантатів і відповідно зменшити ризик виникнення післяопераційних гнійних ускладнень. Створені хірургічні нитки добре стерилізуються в автоклаві та окисом етилену зберігаючи при цьому стабільність вказаних вище властивостей.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. За допомогою математичного моделювання, з використанням симплексно-граткового методу, проведено планування експерименту та визначено оптимальний склад композиції з поліпропілену, вуглецевих нанотрубок та антисептика полігексаметилену хлориду для виготовлення наномодифікованих мононитоk з антимікробними властивостями.

2. Встановлено, що введення бінарної добавки ВНТ/ПГГХ в співвідношенні 0,7/1,3 мас.% дозволяє одержувати поліпропіленові мононитки, що поєднують високі міцність, еластичність та антимікробні властивості. які можуть бути використані в якості хірургічного шовного матеріалу та сировини для виготовлення сітчастих імплантатів.

Проведені дослідження 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 імпортні аналоги на вітчизняні, що потребує подальшого вивчення.

Список літератури

1. Ахназарова С.Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии /С.Л. Ахназарова, В.В. Кафаров - М.: Высшая школа, 1985. - 328с.
2. Волянський Ю.Л. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Методичні рекомендації /Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков. - К.: Державний фармакологічний центр, 2004. - 39с.
3. Гостищев В.К. Нить Плюс Игла. Шовный материал в общехирургической практике.Руководство для врачей /Гостищев В.К., Евсеев В.А. - М.АМА- Пресс,2012.- 188 С.
4. Жуковский В.А. Проблемы и перспективы разработки и производства хирургических шовных материалов /В.А. Жуковский //Химические волокна. - 2008. - №3. - С.31-37. - ISSN 0023-1118.
5. Зедгинидзе И.Г. Планирование эксперимента для исследования многокомпонентных систем /И.Г. Зедгинидзе - М.: Наука, 1976. - 392с.

Лутковский Р.А., Резанова Н.М., Плаван В.П., Вильцанюк А.А.

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА НАНОМОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫХ МОНОНИТЕЙ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАТОВ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА.

Резюме. *Исследовано влияние бинарной добавки углеродные нанотрубки и антисептика полигексаметингуанидинахлорид (УНТ/ПГГХ) на свойства полипропиленовых мононитей и оптимизировано состав композиции. Разработаны биологически-активные мононити с антимикробными свойствами пролонгированного действия с высокой прочностью и эластичностью, которые сохранят свои свойства при стерилизации разными методами и могут быть использованными в качестве хирургического шовного материала и сырья для изготовления сетчатых имплантатов для пластики грыж живота*

Ключевые слова: *наномодифицированные полипропиленовые мононити, механические свойства, антимикробная активность, шовный материал сетчатые имплантаты для пластики грыж живота.*

Lutkovskiy R.A., Rezanova N.M., Plavan V.P., Viltsaniuk O.A.

BASIS OF OPTIMAL NANOMODIFIED POLYPROPYLENE MONOFILAMENTS WITH ANTIMICROBIAL PROPERTIES FOR CREATION OF MESH IMPLANTS AND SURGICAL SUTURE MATERIALS

Summary. *The research showed influence of binary carbon nanotubes and polyhexamethyleneguanidine chloride (CNT/PHMC)*

on the properties of polypropylene monofilament and optimization structure of the composition. It was developed biologically active monofilament with antimicrobial properties, prolonged high strength and elasticity, which retain their properties at different sterilization methods. New type monofilament can be used as surgical suture material and raw material for the manufacture of plastic mesh allografts for abdominal hernias treatment.

Key words: *nanomodified polypropylene monofilaments, mechanical properties, antimicrobial activity, surgical suture, mesh implants for abdominal hernias plastic.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І.В.

Стаття надійшла до друку 20.12.2016 р.

Лутковський Руслан Анатолійович - к.мед.н., доцент кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)5794364
Резанова Наталія Михайлівна - к.тех.н., ст.наук.співроб., провідний науковий співробітник кафедри прикладної екології, технологій полімерів та хімічних волокон Київського національного університету технологій та дизайну; +38(095)9334934
Плаван Вікторія Петрівна - д.тех.н., професор, завідувач кафедри прикладної екології, технологій полімерів та хімічних волокон Київського національного університету технологій та дизайну; +38(067)2504985
Вільцанюк Олександр Афанасійович - к.мед.н., доцент кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)7093442