

Материалы II Белорусско-Американской научно-практической конференции врачей и 14-й научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, посвященных 18-летию Чернобыльской катастрофы (13–15 апреля 2004 г., г. Гомель) / Сост. С.В. Жаворонок, А.Н. Лызиков, В.В. Аничкин, А.Л. Калинин. — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский институт», 2004. — Т. 4. — С. 37–38.

3. Jeng S.-F., Kuo Y.-R., Wei F.-Ch., Su Ch.-Y., Chien Ch.-Y. Total lower lip reconstruction with a composite a radial forearm-palmaris longus tendon

flap: a clinical series // *Plast Reconstr Surg.* — 2004. — V. 113(1). — P. 19–23.

4. Pribaz J.J., Meara J.G., Wright S. Lip and vermilion reconstruction with the facial artery musculomucosal flap // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2000. — V. 105 (3). — P. 864–872.

5. Satoshi Y., Shinya T., Yoriko T., Tadashi N., Kazunobu H., Hirofumi H., Syungo F., Masahiro U., Takahide K. Functional and aesthetic reconstruction of full-thickness cheek, oral commissure and vermilion // *J. Cranio-Maxillofacial Surgery.* — 2001. — V. 29. — P. 344–350.

Поступила 22.11.2004

УДК 613.632-06:616.314

К ВОПРОСУ ПРИМЕНЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т.И. Петрова-Соболь

Белорусский государственный медицинский университет

Автором дан краткий обзор использования материалов на основе целлюлозы в медицине. Изложены результаты собственных токсиколого-гигиенических исследований новых полимерных волокнистых материалов на основе целлюлозы для замещения мягких тканей в челюстно-лицевой хирургии. Установлено, что исследованные материалы являются химически стабильными, не вызывают процессов гидролитической деструкции и не обладают острой токсичностью *in vitro* с использованием спермы быка в качестве тест-объекта. Полученные положительные результаты проведенных исследований дают возможность дальнейшей оценки биологического действия материалов.

Ключевые слова: целлюлоза, полимерные материалы, санитарно-химические исследования, тест-объект, стоматология.

APPLICATION OF CELLULOSE-BASED MATERIALS IN MEDICINE

T.I. Petrova-Sobol

Belarus State Medical University

The author gives the brief review of use of materials on the basis of cellulose in medicine. Results own toxic-hygienic researches of new polymeric fibrous materials are stated on the basis of cellulose for replacement of soft fabrics in maxillofacial surgery. It is established, that the investigated materials are chemically stable, do not cause processes hydrolytic destruction and do not possess sharp toxicity *in vitro* with use of sperm of the bull as test-object. The received positive results of the lead researches enable the further estimation of biological action of materials.

Key words: cellulose, polymeric materials, sanitary-chemical researches, test-object, stomatology.

Целлюлоза относится к наиболее распространенным в природе полисахаридам и является основой клеточной стенки большинства растительных организмов. Регулярно попадая в желудочно-кишечный

тракт человека вместе с растительной пищей, она выполняет ряд важных функций.

В настоящее время целлюлоза и ряд ее производных находят широкое применение в медицине, пищевой, фармакологиче-

ской, бумажной и других отраслях промышленности [1].

Материалы на основе производных целлюлозы, входящие в класс физиологически активных полимеров, обладают преимуществами по сравнению с синтетическими полимерами, что обусловлено отсутствием в их макромолекуле структурных элементов, оказывающих нежелательное действие на организм [2, 3, 4]. Применение целлюлозы в медицине обусловлено комплексом ее уникальных свойств: химическая инертность, волокнистость, высокая механическая прочность, нерастворимость в воде.

Так, перспективным перевязочным материалом является монокарбоксилцеллюлоза (МКЦ), которая привлекает внимание благодаря своей повышенной абсорбционной способности. Монокарбоксилцеллюлоза не токсична, не вызывает заметной воспалительной и аллергической реакций тканей организма, оказывает стимулирующее влияние на пролиферативную функцию соединительной ткани, а также обладает кровоостанавливающими и антимикробными свойствами. При сравнительном изучении поглотительной и абсорбционной способности препаратов МКЦ и других перевязочных материалов выяснили, что поглотительная способность у них высокая за счет наличия пор и капилляров. Белковые компоненты (кровь, гной) образуют с МКЦ межмолекулярные связи с участием аминных, амидных, карбоксильных, гидроксильных групп. Результаты лечения повязками из МКЦ гнойных ран у крыс показали, что уже на следующий день начинается очищение от гнойного содержимого, уменьшается перифокальный отек и гиперемия, снижается температура тела. На фоне стихания воспаления активизируются регенерация ран, образование грануляционной ткани [5].

В настоящее время для лечения гнойных ран разрабатываются средства на основе МКЦ, оказывающие пролонгированное антимикробное действие. Кроме этого они должны обладать капиллярно-транспортными, сорбционными, антиадгезивными и защитными свойствами. Весь комплекс необходимых свойств невозможно совместить в одном перевязочном материале, однако это достигается много-

слойностью, многокомпонентностью либо структурной модификацией. В качестве сорбционно-активного компонента может использоваться монокарбоксилцеллюлоза, в частности, ее хлоргексидиновая соль. Она обладает выраженной поглотительной и адсорбционной способностью, а связь с хлоргексидином обуславливает антимикробные свойства [5]. При введении в МКЦ анестетика тримекаина и антисептика хлоргексидина получают новый полимерный материал (МКЦХТ), который обладает рядом преимуществ — большей продолжительностью антимикробного действия, более медленным развитием устойчивости к нему микрофлоры, меньшей возможностью развития сенсibilизации и обезболивающими свойствами. При оперативном лечении детей с врожденными расщелинами неба с использованием МКЦХТ послеоперационный период протекал значительно легче, быстрее нормализовалась температура, обезболивающее действие в течение 10 дней облегчало проведение перевязок до снятия швов, не было отмечено аллергических реакций, кровотечений. МКЦ с хлоргексидином и тримекаином на месте соприкосновения с раневой поверхностью на твердом небе превращается в пастообразную, эластичную массу, которая надежно укрывает рану от инфицирования и внешних воздействий, что исключает необходимость частых перевязок, ускоряет рост грануляционной ткани и эпителизацию ран. Также повязка оказывает выраженное противомикробное действие за счет высвобождения хлоргексидина по мере рассасывания.

Таким образом, выраженное пролонгированное противомикробное и обезболивающее действие повязки МКЦХТ в сочетании с кровоостанавливающим эффектом обосновывает целесообразность применения ее в хирургической стоматологии [6].

Соединения целлюлозы нашли применение в проктологии при лечении гнойных ран, язв, ожогов. Сорбенты на основе целлюлозы (мелкодисперсной КМЦ — гелевин, целлосорб, окисленной целлюлозы и ее модификаций) благодаря наличию большого количества функциональных групп ОН-, СООН- связывают белковый компонент биологической жидкости. Показаниями для их применения являются

раны с умеренной экссудацией в фазе воспаления. Механизм активной сорбции, обуславливающий эффективный отток раневого отделяемого, обеспечивает выраженное противовоспалительное, некролитическое, противоотечное и обезболивающее действие, предупреждает развитие суперинфекции в ране и создает благоприятные условия для протекания репаративных процессов [7].

В настоящее время внимание белорусских клиницистов привлекает возможность использования на практике окисленной целлюлозы и ее модификаций. Так, на кафедре челюстно-лицевой хирургии Белорусского государственного медицинского университета у 100 больных выполнены операции с применением материала «оксицеланим» с целью субпериостального восполнения дефекта передней стенки верхнечелюстной пазухи и для контурной пластики лица. При его экспериментально-клиническом изучении установлено, что «оксицеланим» обладает выраженными гемостатическими, остеогенными и противовоспалительными свойствами. Активизирует репаративные процессы в поврежденных тканях, способствует быстрому заживлению костной структуры. Позволяет предупредить послеоперационные воспалительные осложнения за счет пролонгированного выделения содержащихся в нем лекарственных средств (антибиотик гентамицин и иммуномодулятор тимоген), не вызывает аллергических реакций. Сам же материал рассасывается в течение 30–35 суток, что предотвращает избыточное образование фиброзной ткани [8]. Кроме того, пленки «оксицеланим» используются при проведении гинекологических операций для иммунокоррекции и интраоперационной профилактики гнойно-воспалительных осложнений [9].

Борисовским заводом медпрепаратов начат выпуск окисленной целлюлозы, модифицированной Е-аминокапроновой кислотой (торговое название «Поликапран»), которая является гемостатиком полифункционального действия и рассасывается через 20–30 дней [10].

В настоящее время Институтом общей и неорганической химии НАН Беларуси разрабатываются биоразлагаемые полимер-

ные, волокнистые материалы на основе целлюлозы для замещения мягких тканей. С целью решения вопроса о возможности проведения клинических испытаний нами проведены токсиколого-гигиенические исследования четырех образцов новых волокнистых материалов: 1. Чистая целлюлоза, 2. Атравматическое целлюлозное волокно, 3. Целлюлозное волокно, модифицированное полиэром, 4. Целлюлозное волокно, модифицированное полипропиленом.

Неотъемлемой частью оценки биологической безопасности изделия, согласно ГОСТ Р ИСО 10993.13-99 [11], является прогнозирование способности материала к деструкции.

Первым этапом нашей работы явились санитарно-химические исследования представленных образцов с использованием качественных и количественных методов анализа. Из методов качественной оценки возможности миграции исходных продуктов, технологических добавок использовали определение окисляемости водных вытяжек. Перманганатную окисляемость водных вытяжек определяли по методу Кубеля, который основан на окислении веществ, присутствующих в модельной среде, 0,01 н раствором перманганата калия в сернокислой среде.

Для гигиенической оценки волокнистых материалов, в том числе и целлюлозы определяли содержание сероуглерода и формальдегида, которые используются в качестве технологических добавок и могут присутствовать в виде побочных продуктов.

Изучаемые образцы имплантатов клали в контейнеры, заливали модельной средой (дистиллированная вода) в соотношении 1:10 и помещали в термостат при температуре $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. По истечении 3, 10 и 30 суток экспозиции водные вытяжки подвергались качественному и количественному анализу.

Результаты определения окисляемости свидетельствовали об отсутствии миграции органических соединений в водные вытяжки на протяжении месячного эксперимента. Содержание формальдегида и сероуглерода — потенциальных продуктов миграции в вытяжках не обнаруживалось.

Вторым этапом работы явилась оценка биологической активности вытяжек из волокнистого полимерного целлюлозного материала методом *in vitro* на половых клетках

млекопитающих. В качестве тест-объекта использована бычья сперма, сохраняемая до эксперимента в виде гранул в замороженном состоянии в жидком азоте, благодаря чему обменные процессы полностью приостанавливаются. Оттаивание спермы проводилось с максимальной скоростью при температуре +40°C с последующим прогреванием суспензии в течение 2–3 минут. О функциональном состоянии сперматозоидов судили по характеру движения и продолжительности периода движения, которые являются интегральным показателем их физиологического, биохимического и морфологического статуса. Индекс токсичности определяли на анализаторе АТ-2. В основе метода лежит анализ изменения зависимости показателя подвижности сперматозоидов от времени. Оценка показателя подвижности осуществляется путем подсчета изменений интенсивности светового потока при движении сперматозоидов через оптический зонд.

Оценка результатов испытаний осуществляется путем сравнения полученных значений индексов токсичности для исследованных образцов и допустимого (нормативного) интервала индекса токсичности. Испытуемый образец считается нетоксичным для целостного организма млекопитающих (т.е. не оказывающим общетоксического действия при однократном введении), если индекс токсичности соответствует 70–120%. В случае получения значений индекса токсичности меньше 70% и больше 120% образец признается токсичным (т.е. оказывающим общетоксическое действие на целостный организм млекопитающих при однократном введении).

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии токсичности 3-, 10- и 30-суточных водных вытяжек из изучаемых материалов.

Таким образом, биоразлагаемые полимерные волокнистые материалы на основе целлюлозы для замещения мягких тканей (чистая целлюлоза, атравматическое целлюлозное волокно, целлюлозное волокно, модифицированное полипропиленом или полиэфиром) являются химически стабильными, не вызывают процессов гидролитической деструкции и не обладают острой токсичностью *in vitro* с использовани-

ем спермы быка в качестве тест-объекта. Полученные положительные результаты проведенных исследований дают возможность дальнейшей оценки биологического действия материалов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медико-биологическая оценка пищевой целлюлозы и обогащенных ею продуктов питания: Автореферат дис... канд. мед. наук: 14.00.07 / Перм. гос. мед. академия. — Пермь, 1995. — 17с.
2. Смирнова Т.А., Юркитович Т.Л., Герасимович Г.Н., Капуцкий Ф.Н. Современные препараты на основе производных целлюлозы в клинической практике // Медицина 1996; 5(14). — С. 39—43.
3. Капуцкий Ф.Н., Юркитович Т.Л. Лекарственные препараты на основе производных целлюлозы. — Мн.: Университетское, 1989. — 111 с.
4. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство: Руководство для врачей. — М.: Медицина. — 1989. — 512 с.
5. Изучение антимикробных свойств целлюлозы и других полимерных материалов, модифицированных хлоргексидином / В.Е. Капуцкий, А.А. Адарченко, О.П. Собенчук, И.П. Красильников — Антибиотики и химиотерапия. — 1991. — № 3.
6. Корсак А.К. Возможности применения новых перевязочных материалов при лечении детей с врожденными расщелинами неба / А.К. Корсак, В.Е. Капуцкий // Новое в стоматологии. — 1997. — № 9.
7. Абаев Ю.К. Новый перевязочный материал для лечения гнойных ран. / Ю.К. Абаев, В.Е. Капуцкий, А.А. Адарченко // Здравоохранение. — 1995. — № 11.
8. Лунева Л.А. Окисленная целлюлоза «Оксицеланим» в качестве имплантационного материала в челюстно-лицевой хирургии. Л.А. Лунева, О.П. Чудаков. — Вестник РГМУ. — 2004. — № 3.
9. Опыт применения пленки «Оксицеланим» с целью интраоперационной профилактики гнойно-воспалительных осложнений в оперативной гинекологии / Никитин Д.А., Вербицкий В.С. // Стратегия развития экстренной медицинской помощи: Материалы науч.-практ.конф. посвящ. 25-летию гор.клинич. больницы скор. помощи. — Мн., 2003. — С. 377—379.
10. Вишневецкая Е.Е. Об эффективности нового препарата поликапрана в онкологической практике. Медицина. — 1996, 5 (14). — С. 35.
11. ГОСТ Р ИСО 10993.9-99. «Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции».