

## К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ОСОБЕННОСТЕЙ НОВЫХ ДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОЧНЫХ ИМПЛАНТОВ ДЛЯ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

© *Инархов М.А.<sup>1</sup>, Липатов В.А.<sup>2</sup>, Затолокина М.А.<sup>3</sup>, Ярмamedов Д.М.<sup>2</sup>, Лазаренко С.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра общей хирургии, <sup>2</sup> кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, <sup>3</sup> кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии  
Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [inarxov.m@mail.ru](mailto:inarxov.m@mail.ru)

Наиболее частым осложнением в послеоперационном периоде при операциях на органах желудочно-кишечного тракта является несостоятельность кишечного шва (11% от общего количества осложнений). С целью решения этой актуальной проблемы продолжается поиск и разработка новых полимерных материалов для укрепления линии швов. Целью исследования стало изучение физико-механических свойств и особенностей новых образцов полимерных мембран, используемых для укрепления и герметизации толстокишечных швов. Полученные результаты исследования микрорельефа, степени адгезии, темпов деградации и других свойств новых полимерных пленочных мембран позволяют предопределить эффективность применения изучаемых имплантов в абдоминальной хирургии.

**Ключевые слова:** полимерные мембраны, деградация имплантов, адгезия мембран, физико-химические свойства, спаечная болезнь, манипуляционные свойства.

### STUDY ON THE PROBLEM OF PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES AND FEATURES OF NEW DEGRADABLE POLYMER FILM IMPLANTS FOR SURGERY ON ABDOMINAL ORGANS

*Inarkhov M.A.<sup>1</sup>, Lipatov V.A.<sup>2</sup>, Zatolokina M.A.<sup>3</sup>, Yarmamedov D.M.<sup>2</sup>, Lazarenko S.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Department of General Surgery, <sup>2</sup> Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, <sup>3</sup> Department of Histology, Embryology, Cytology of Kursk State Medical University, Kursk

The most common complication of the gastrointestinal organs being operated on in the postoperative period is the failure of intestinal suture (11% of the total number of complications). In order to solve this urgent problem, new polymeric materials to reinforce a suture line are being developed. The aim of the research was to study the physical and mechanical properties and characteristics of newly designed polymeric membranes used to strengthen and seal colorectal sutures. The results of investigating the microrelief, the degree of adhesion, degradation rates, and other properties of new polymer film membranes allow predetermining the effectiveness of applying the implants studied in abdominal surgery.

**Keywords:** polymer membranes implant degradation, membrane adhesion, physical-chemical properties, adhesive disease, handling properties.

Ранняя несостоятельность кишечного шва при формировании толстокишечных анастомозов является актуальной проблемой современной хирургии. После абдоминальных операций в раннем послеоперационном периоде количество осложнений составляет от 19 до 25%, из них 11% относятся к несостоятельности кишечных швов [1].

Ввиду актуальности проблемы продолжается поиск способов и средств, повышающих прочность и герметичность кишечных швов. Одним из перспективных направлений в решении этой задачи является использование различных барьерных средств на основе полимеров. Среди таковых значимое место занимает использование полимерных мембран, фиксация которых к стенке кишки осуществляется разными способами (клеевые растворы, порошки, наложение швов) [3]. Важным преимуществом использования полимерных имплантов данной экспериментальной работы является возможность бесшовной фиксации к нару-

жной стенке толстого кишечника за счет высокой степени адгезии, таким образом создавая барьер между линией шва и другими органами брюшной полости, при этом не травмируя стенку толстого кишечника. К основным свойствам полимерных пленочных имплантов относятся характер адгезии, микрорельефа, темпов деградации и др.

Среди всех аспектов изучения качества полимерных пленочных имплантов (ППИ) одним из наиболее значимых является изучение их физико-механических свойств и особенностей [2]. Манипуляционные свойства, эластичность, прочность, безопасность применения – все эти свойства крайне важны для хирурга, так как они будут являться основой эффективности при использовании имплантов. Таким образом, изучение физико-механических свойств и особенностей полимерных мембран на ранних этапах является неотъемлемой частью исследования имплантов прежде чем использовать их при оперативных вмешательствах.

Цель исследования: в сравнительном аспекте изучить физико-механические свойства и особенности новых образцов полимерных пленочных имплантов для операций на органах брюшной полости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве материала для исследования были использованы 9 образцов полимерных пленочных имплантов (ППИ), разработанных ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург) под номерами 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79. Все образцы ППИ изготовлены на основе полимеров карбоксиметилцеллюлозы и отличались друг от друга технологией изготовления (температурный режим, химические агенты, время высушивания и т.д.).

Оценку степени адгезии, характера микрорельефа и электропроводности исследуемых образцов проводили сканирующим зондовым микроскопом (СЗМ) «NT-MDT Solver Next» под управлением программы Image Analyses 3.0 (рисунок 1). При изучении использовали кантелеверы фирмы NT-MTD NSG01-A и NSC-19. Исследование проводили на базе ООО МИП «Междисциплинарный нанотехнологический центр», г. Курск.

Для оценки степени адгезии имплантов использовали методику атомно-силовой спектроскопии (АСС – спектроскопия), суть которой заключается в анализе силового взаимодействия поверхности мембраны со сканирующим зондом. Сканирование поверхности мембраны происходит за счет осуществления контакта зонда с имплантом (подвод) и прерывания контакта с последним (отвод). Вычисления силовой адгезии ППИ определяли по площади в различных точках соприкосновения датчика с поверхностью полимерной мембраны, в итоге получали график кривых «подвод-отвод». С помощью токовой спектроскопии определяли степень электропроводности имплантов [4].

Пленки исследовали в двух агрегатных состояниях: нативном (сухом) и через 30 минут после обработки 0,9% физиологическим

раствором (NaCl). Материал фиксировали на подложку с помощью двустороннего углеродного скотча. В программе Image Analyses 3.0. проводили оценку силы адгезии после анализа кривой спектроскопии «подвод-отвод». Силу адгезии (F) рассчитывали по закону Гука [6]. Для оценки характера рельефа определяли среднее отклонение от изолинии в 100 произвольных точках [7]. Для выявления значимой корреляционной связи между показателями степени адгезии и характера микрорельефа использовали коэффициент ранговой корреляции Пирсона.

Затем проводили исследование с целью изучения динамики и темпа деградации образцов ППИ с помощью разработанной методики в экспериментальных условиях *in vitro*. В нативном состоянии определяли толщину полимерной мембраны электронным микрометром iGaging 0-1"/0.00005". Массу импланта измеряли с помощью торсионных весов. Проводили расчет объема и плотности исходя из полученных данных. 100 равных частей размером 2×1 см каждого из 9 образцов полимерных пленочных имплантов, помещали в 900 пробирок, содержащих по 25 мл 0,9% раствора NaCl. Пробирки термостатировали при постоянной температуре 37°C. После по 10 пробирок каждого образа ППИ на разных временных промежутках изымали из термостата в соответствии с установленными временными критериями (3 мин., 30 мин., 1 ч, 15 ч, 1 сут., 3 сут., 7 сут., 10 сут., 14 сут. и 21 сут.), фиксируя изменения формы и агрегатного состояния каждого полимерного импланта. Проводили оценку степени деградации мембраны, наличие ее наиболее значимых изменений (размягчение, утолщение и фрагментация) по разработанной балльной шкале (таблица 1).

При статистической обработке полученных данных в качестве основной методики определения уровня статистической значимости отличий использовался метод доверительных интервалов (t) при допустимом уровне  $p \leq 0,05$  для экспериментальных медико-биологических исследований [5].

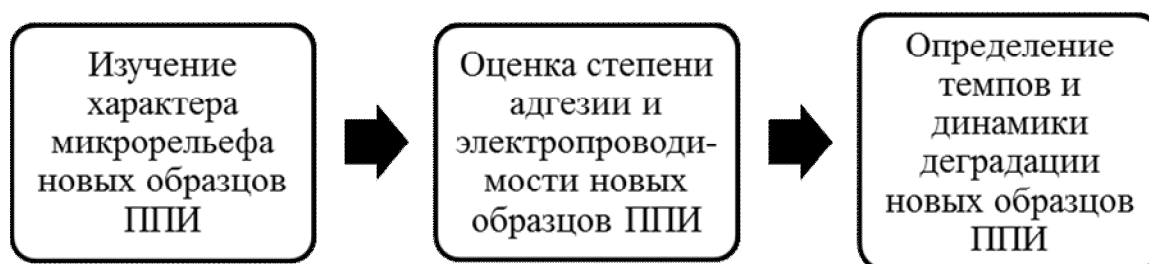


Рис. 1. Дизайн исследования новых образцов полимерных пленочных имплантов.

Таблица 1

## Балльная оценка качественных характеристик полимерных пленочных имплантов

Качественная характеристика	Баллы и их характеристика		
	0	1	2
Размягчение	Отсутствие эластичности и упругости мембраны	Снижение эластичности и упругости мембраны	Эластичность и упругость мембраны соответствует интактному образцу
Агрегатное состояние	Мембрана полностью перешла в жидкое состояние	Переходное состояние мембраны из твердого в жидкое – гелеобразное	Твердое агрегатное состояние мембраны
Фрагментация	Разрушение или деформация всей площади мембраны	Краевое или частичное разрушение или деформация мембраны	Фрагментация отсутствует

Таблица 2

## Значения характера рельефа поверхности образцов полимерных пленочных имплантов при атомно-силовой микроскопии, нм

№ образца		Степень шероховатости поверхности ППИ (нм)	
		Нативное состояние	NaCl 0,9%
70	M ± m	17,8 ± 1,75 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	12,70 ± 0,82 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	1,09	0,51
71	M ± m	85,28 ± 1,16 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	58,50 ± 1,26 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	0,72	0,79
72	M ± m	46,90 ± 1,28 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	7,10 ± 0,73 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	0,80	0,46
74	M ± m	279,90 ± 8,62	129,80 ± 2,04
	t	5,34	1,27
75	M ± m	43,90 ± 1,79 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	9,20 ± 0,63 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	1,11	0,39
76	M ± m	181,70 ± 1,9	22,30 ± 0,82
	t	1,21	0,51
77	M ± m	187,4 ± 2,27	45,80 ± 1,13
	t	1,41	0,70
78	M ± m	46,80 ± 1,31 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	21,20 ± 0,78 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	0,82	0,49
79	M ± m	98,40 ± 1,77	54,10 ± 0,87
	t	1,10	0,54

Примечание:<sup>74, 76, 77, 79</sup> – наличие статистически значимых отличий средних значений между образцами полимерных мембран в одном агрегатном состоянии. M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение, t – доверительный интервал.

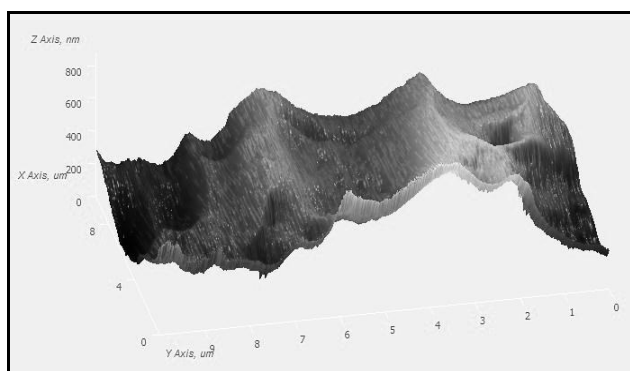
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

При сравнительной оценке микрорельефа разных полимерных мембран в нативном состоянии выявлено, что у разных образцов ППИ определяется различный характер шероховатости поверхности. Так, образцы № 70, 72, 75 и 78 обладают незначительной шероховатостью (более «гладкая» поверхность в сравнении с остальными имплантатами), образцы ППИ 71 и 79 – средней, а образцы ППИ 74, 76 и 77 обладают самой выраженной степенью шероховатости в сравнении с другими образцами мембран, что было подтверждено

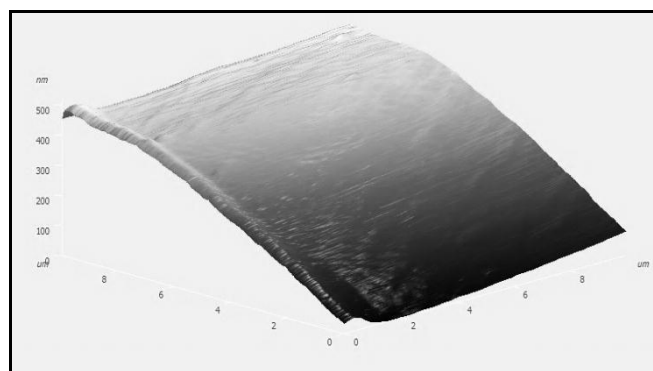
наличием статистически значимых отличий полученных средних значений (таблица 2).

В ходе дальнейших исследований было доказано, что все образцы полимерных мембран являются гидрофильными и при контакте с жидкостью «набухают», увеличиваясь в объеме, при этом выраженность их рельефа значительно уменьшается – поверхность импланта становится более «гладкой» в сравнении с нативным состоянием образца (результаты атомно-силовой микроскопии).

На рисунке 2А для наглядного примера представлен образец № 74 в нативном состоянии со значительной шероховатостью поверхности по данным атомно-силовой микроскопии.



А.



Б.

Рис. 2. А – скан образца 74 полимерного пленочного имплантата в нативном состоянии в режиме латеральных сил при атомно-силовой микроскопии. Б – скан образца 74 полимерного пленочного имплантата после контакта с 0,9% раствором NaCl в режиме латеральных сил при атомно-силовой микроскопии.

Таблица 3

Результаты исследования силы адгезии образцов полимерных мембран по данным атомно-силовой спектроскопии, нН

№ образца		Сила адгезии ППИ (нН)	
		Нативное состояние	NaCl 0,9 %
70	M ± m	7,60 ± 0,69 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	4,50 ± 0,70 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	0,43	0,44
71	M ± m	16,2 ± 1,03 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	2,07 ± 0,70 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	0,64	0,16
72	M ± m	25,60 ± 0,96 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	8,9 ± 0,73 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	0,60	0,46
74	M ± m	98,80 ± 1,68	50,30 ± 1,49
	t	1,05	0,93
75	M ± m	4,50 ± 0,52 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	1,85 ± 0,32 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	0,33	0,20
76	M ± m	78,80 ± 1,39	56,10 ± 1,85
	t	0,87	1,15
77	M ± m	64,90 ± 1,37	49,40 ± 1,71
	t	0,85	1,06
78	M ± m	13,9 ± 0,73 <sup>74, 76, 77, 79</sup>	3,46 ± 0,40 <sup>74, 76, 77, 79</sup>
	t	0,46	0,25
79	M ± m	96,7 ± 1,05	48,40 ± 2,36
	t	0,66	1,47

Примечание: <sup>74, 76, 77, 79</sup> – наличие статистически значимых отличий средних значений между образцами полимерных мембран в одном агрегатном состоянии. М – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение, t – доверительный интервал.

Для сравнения на рисунке 2Б изображен тот же образец, но после взаимодействия с физиологическим раствором – шероховатость поверхности образца практически отсутствует.

При изучении силы адгезии образцов полимерных мембран, возникающей между зондом и образцом, которая была оценена по кривым спектроскопии «подвод-отвод», выявлено, что все образцы в различной степени обладают способностью к адгезии (таблица 3). В результате, самой высокой силой адгезии обладают образцы 74, 76, 77 и 79.

При анализе корреляционной зависимости (рисунок 3) между силой адгезии и рельефом поверхности изучаемых образцов ППИ в нативном

состоянии и после контакта с изотоническим 0,9% раствором NaCl было выявлено наличие слабой положительной корреляционной связи ( $r=0,27$ ). Самые высокие показатели силы адгезии образцов соответствуют образцам, поверхность которых имеет высокие значения степени шероховатости, и напротив – низкие показатели адгезии совпадают с образцами с гладкой поверхностью рельефа. Следовательно, степень адгезии мембраны зависит от характера рельефа поверхности имплантата.

В ходе изучения физико-механических свойств полимерных мембран доказано, что все образцы ППИ являлись диэлектриками. Эти данные позволяют предполагать наличие изолирую-

щего компонента, дополняющего барьерный эффект полимерной мембраны за счет отграничения поврежденных или воспаленных тканей зоны оперативного вмешательства, и соответственно предотвращать электротаксическое перемещение органов брюшной полости, в частности большого сальника с развитием спаечного процесса в брюшной полости.

Изучая темпы деградации выявлено, что образцы ППИ переходят в жидкое агрегатное состояние на различных сроках. Некоторые образцы обладают максимально высокими темпами деградации. Например, образец 70 полностью разрушается уже на первые сутки эксперимента, а образец 79 разрушается на третьи сутки. Средней скоростью деградации обладают образцы 71, 72, 75, 78 – до 7-х суток, образец 77 – до 10-х суток. Образцы 74 и 76 полностью деградировали только на 14-е сутки исследования.

При анализе изменений этих показателей объема и плотности всех образцов было выявлено,

что значения повышаются в разной степени с первой минуты термостатирования и начинают снижаться за 1 сут. до полной деградации полимерной мембраны, что объясняет гидрофильность полимерных мембран и их набухание при контакте с жидкостями. Так, например, образец ППИ 74 уже через 3 минуты от начала эксперимента значительно увеличивается в объеме (от 0,49 до 0,9 мм<sup>3</sup>), и только к 14-м суткам значения объема постепенно начинают убывать.

Результаты изменений качественных характеристик полимерных имплантов с помощью балльной динамической оценки представлены в таблице 4. Изменения агрегатного состояния образцов ППИ были различными – образцы 74 и 77 наиболее длительно оставались в полутвердом начальном состоянии, сохраняя свои физические и прочностные свойства, тогда как образец 79 достаточно быстро перешел из твердого в гелеобразное, а затем в жидкое агрегатное состояние.

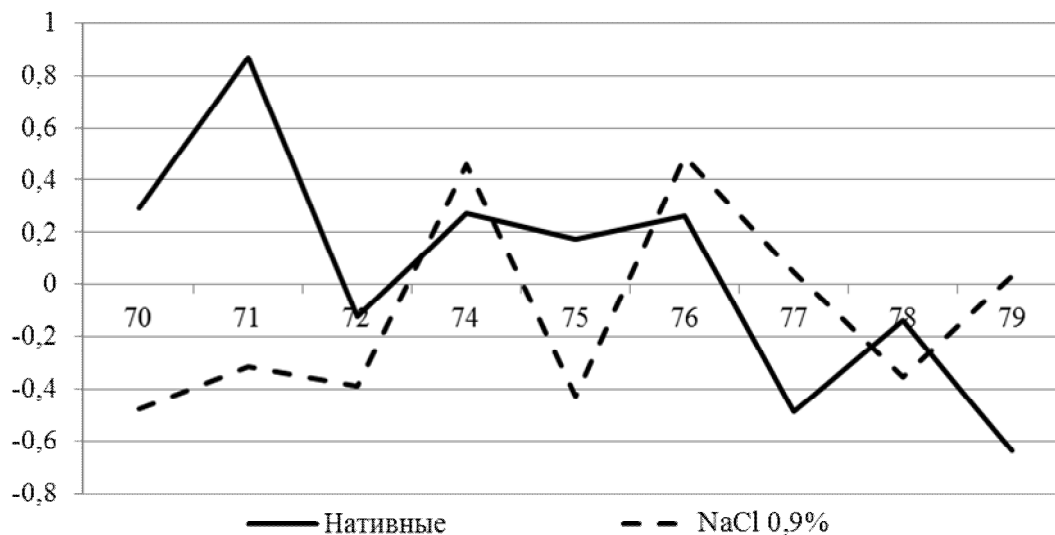


Рис. 3. Значения коэффициента корреляции при анализе корреляционной зависимости между силой адгезии и рельефом поверхности образцов полимерных пленочных имплантов в нативном состоянии и после контакта с 0,9% раствором NaCl.

Таблица 4

Результаты балльной оценки качественных характеристик образцов полимерных пленочных имплантов при изучении скорости деградации

№ образца	Нативное состояние	Временной критерий									
		3 мин.	30 мин.	1 час.	15 час.	1 сут.	3 сут.	7 сут.	10 сут.	14 сут.	21 сут.
70	5,9	5,0	4,5	4,2	4,2	2,5	1,6	0,7	0,0	0,0	0,0
71	5,9	5,3	4,6	4,7	4,9	3,6	2,8	1,5	0,0	0,0	0,0
72	5,9	5,5	4,5	4,3	4,7	4,8	3,5	2,3	0,8	0,0	0,0
74	5,9	5,1	4,6	4,3	4,6	5	3,7	2,5	1,8	1,9	0,0
75	5,8	5,1	4,6	4,1	3,9	3,2	2,5	1,3	0,4	0,0	0,0
76	6,0	6,0	6,0	5,8	5,5	5,5	5,0	4,3	2,0	1,9	0,8
77	6,0	5,9	5,6	5,6	5,3	4,8	3,8	2,6	2,2	0,8	0,3
78	5,9	5,1	4,5	4,2	3,8	3,7	2,3	1,0	0,5	0,0	0,0
79	5,5	4,9	4,2	3,9	1,9	1,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0

Результаты ранжирования полученных данных исследования (в баллах)

№ образца	Деградация	Адгезия	Рельеф	Электропроводимость	Сумма баллов
70	7	5	5	1	18
71	4	5	3	1	13
72	2	5	4	1	12
74	1	1	1	1	4
75	5	5	4	1	15
76	1	1	2	1	5
77	2	1	2	1	6
78	1	3	4	1	9
79	1	2	3	1	7

В заключении исследования было проведено ранжирование полученных результатов (таблица 5). Одним из основных свойств изучаемых образцов ППИ является сила адгезии, благодаря которой возможно бесшовным способом фиксировать имплант к стенке полого органа, не используя дополнительного шовного материала и других средств. Поэтому высокие значения адгезии являются обязательными при выборе импланта для дальнейших исследований. Так как в ходе изучения физико-механических свойств образцов ППИ была выявлена прямая зависимость степени адгезии от выраженности шероховатости рельефа поверхности полимерной мембраны, то высокие значения микрорельефа имплантов также станут основополагающими при выборе определенного образца.

Темпы деградации образцов ППИ указывают на срок присутствия мембраны в брюшной полости. Если время деградации не превышает 2-х суток, то такой образец нельзя использовать при операциях на органах брюшной полости, так как короткий срок пребывания импланта в зоне оперативного вмешательства не создаст благоприятных условий для регенерации тканей органа. Поэтому предпочтение нужно отдавать образцам ППИ с длительным сроком деградации – не менее 7 сут., так как именно через такой промежуток времени наступает регенерация тканей полого органа в брюшной полости с формированием прочного соединительно-тканного рубца в зоне оперативного вмешательства, после чего в присутствии барьерного эффекта полимерной мембраны нет необходимости.

В результате проведенного ранжирования по совокупности наименьших баллов для дальнейших исследований были выбраны образцы 74, 76 и 77 (таблица 5).

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Изученные образцы полимерных мембран обладают различной степенью шероховатости

микрорельефа поверхности, при этом после контакта образцов с жидкостями выраженность шероховатости значительно (на 60-80%) уменьшается за счет их увеличения в объеме (эффект «набухания»).

2. Полимерные пленочные импланты обладают высокой степенью адгезии, которая коррелирует со степенью шероховатости их поверхности, что во время операции позволит бесшовным способом зафиксировать мембрану на необходимой поверхности органа или ткани.

3. Все образцы полимерных мембран обладают разными сроками деградации – образцы 70 и 79 полностью разрушаются уже к 3-м суткам, а образцы 74 и 76 обладают медленным темпом деградации (до 14 сут.).

4. По результатам анализа и ранжирования для дальнейших исследований были выбраны образцы 74, 76 и 77, так как именно они в большей степени отвечают необходимым критериям для импланта, используемого в дальнейшем с целью профилактики послеоперационной несостоятельности кишечных швов и других осложнений в абдоминальной хирургии.

Таким образом, с целью создания благоприятных условий для регенерации тканей необходимо, чтобы образец обладал: высокой степенью адгезии, что позволит бесшовным способом фиксировать его на поверхности органа; длительным сроком деградации, так как только длительное присутствие полимерной мембраны в зоне оперативного вмешательства окажет за счет барьерного эффекта положительное действие на восстановление травмированных тканей; имплант должен полностью рассасываться, что будет исключать потребность в повторном оперативном вмешательстве по его извлечению из брюшной полости, однако темпы деградации мембраны должны быть не менее 7 суток, так как именно такой промежуток времени требуется для регенерации тканей органа брюшной полости с

формированием прочного соединительнотканного рубца в зоне оперативного вмешательства.

Таким образом, в результате анализа и ранжирования полученных данных, в ходе первого этапа изучения образцов полимерных пленочных имплантов для дальнейших исследований были выбраны образцы 74, 76 и 77, так как именно эти образцы в большей степени отвечают всем вышеуказанным требованиям в сравнении с остальными имплантатами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Красильников Д.М., Николаев Я.Ю., Миннуллин М.М., Абдульянов А.В. Экспериментальный анализ причин несостоятельности швов желудочно-кишечного тракта при изолированном повреждении тонкой кишки и при сопутствующем остром панкреатите [Электронный ресурс] // Электр. науч.-практич. журнал «Креативная онкология и хирургия». – 2011. – № 1. – Режим доступа: <http://eoncolog.com/e-ksperimentalny-j-analiz-prichin-nes>, свободный (18.05.2016).
2. Липатов В.А., Инархов М.А., Ярмamedов Д.М., Лысанская К.В. Морфологические и физико-механические свойства полимерных пленчатых имплантатов в опытах *in vitro* // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 1. – С. 129-133.
3. Миронов В.Л. Основы сканирующей зондовой микроскопии : учебное пособие – 1-е изд. – Н. Новгород: Российская академия наук, Институт физики микроструктур, 2004 – 114 с.
4. Стародубцева М.Н., Воронаев Е.В., Петренёв Д.Р., Мицура В.М., Егоренков Н.И. Асм-диагностика патологии эритроцитов на основе физико-механического образа клеточной поверхности // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 2 (44). – С. 99-104.
5. Bebu I., Luta G., Mathew Th., Agan B. Generalized Confidence Intervals and Fiducial Intervals for Some Epidemiological Measures // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2016. – Vol. 13, N 6. – pii: E605. – doi: 10.3390/ijerph13060605.
6. Ebner A., Schillers H., Hinterdofren P. Normal and pathological erythrocytes studied by atomic force microscopy // Atomic force microscopy in biomedical research: method and protocols, methods in molecular biology. – 2011. – Vol. 736. – P. 223-241. – doi: 10.1007/978-1-61779-105-5\_15.
7. Starodubtseva M.N., Yegorenkov N.I., Nikitina I.A. Thermo-mechanical properties of the cell surface assessed by atomic force microscopy // Micron. – 2012. – Vol. 43, N 12. – P. 1232-1238.