

Экспериментальное обоснование эффективности раневой адсорбирующей повязки на основе наноструктурированного графита

Рязанцева Н.В.¹, Хандорин Г.П.², Хасанов О.Л.³, Дубов Г.И.², Штейнле А.В.⁴, Мазин В.И.², Штейнле Л.А.⁴, Чечина О.Е.¹, Раткин А.В.¹

The experimental basis for the effectiveness of the wound adsorbing bandage based on nanostructural graphite

Ryazantseva N.V., Khandorin G.P., Khasanov O.L., Dubov G.I., Shteinle A.V., Mazin V.I., Shteinle L.A., Chechina O.Ye., Ratkin A.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Томский атомный центр, г. Томск

³ Томский политехнический университет, г. Томск

⁴ Томский военно-медицинский институт, г. Томск

© Рязанцева Н.В., Хандорин Г.П., Хасанов О.Л. и др.

Инфекционные осложнения ранений и травм являются актуальной проблемой в хирургии. В связи с этим одной из важнейших задач сегодня выступает изыскание новых средств предупреждения развития инфекции в ране, ускоряющих процессы очищения от некротических тканей и усиливающих регенерацию. Особенно актуальной является проблема разработок повязок для первой фазы раневого процесса, когда необходимо обеспечить сорбирующее, антимикробное, некролитическое и обезболивающее защитные действия. В результате проведенного исследования создан макет нового перевязочного средства для лечения экссудирующих ран. Разработанная адсорбирующая повязка с сорбционным слоем на основе графитовых частиц (расширенная форма интеркалированного соединения фторированного графита) в эксперименте при лечении сочетанных огнестрельных костно-артериальных повреждений конечностей показала высокую ранозаживляющую и дренирующую активность.

Ключевые слова: раны, инфекционные осложнения ранений и травм, раневой процесс, экссудация, адсорбирующая повязка, перевязочное средство, интеркалянты, фториды, терморасширенный фторид графита.

The infectious complications of injuries and wounds are the actual problem of surgery. One of the most important tasks for today is the investigation of new remedies to prevent from the infectious process and to accelerate purifying processes from necrotic tissues in the wound and to intensify the wound regeneration. In this connection, to guarantee sorbing, antimicrobial, necrolitic and anesthetic protective actions is necessary to develop the first stage wound process bandage. As a result of the doctors' and scientists' team-work investigation a new dressing model for treating exuding wounds has been made. In the experiment this adsorbing bandage with the sorption level based on graphite particles (thermo broadened form of fluorinated graphite intercalated compound) has shown the high wound healing and drainage activity in treating associated gunshot bone-arterial injuries of extremities.

Key words: wounds, infectious complications of injuries and wounds, wound process, exudation, adsorbing bandage, dressing, intercalates, fluoride, thermo broadened graphite fluoride.

УДК 616.13J-001.5.-089.84:620.3

Кто покрывает рану только снаружи антисептической повязкой, тот совершит только половину дела, и притом самую незначительную...

Н.И. Пирогов

Введение

Профилактика и борьба с инфекционными осложнениями ранений и травм приобрели сегодня характер острой проблемы. Инфекции в ране сопровождаются удлинением сроков лечения, приводят к многолетней или пожизненной

инвалидности (часто в трудоспособной возрастной группе населения), увеличению материальных затрат. В решениях многочисленных хирургических форумов постоянно подчеркивается, что одной из важнейших задач является изыскание новых средств предупреждения развития инфекции в ране, ускоряющих процессы очищения от некротических тканей и стимулирующих регенерацию [5, 6, 11, 12]. Среди более чем 150 перевязочных средств, начиная от ватно-марлевой повязки и заканчивая современными интерактивными повязками, нет идеального [1, 3].

Сегодня имеется возможность в качестве основного компонента раневой адсорбирующей повязки использовать наноструктурированный терморасширенный графит — мелкодисперсный углеродный материал, образующийся при быстром термическом разложении интеркалятов фторида графита с легколетучими веществами. В результате термического нагрева интеркалированных соединений фторированного графита толщина его чешуек увеличиваются в 300 раз и более. Образуется наноструктурированный графитовый материал, имеющий длину частичек до 5–6 мкм, с толщиной графеновых слоев 1–10 нм и размером пор от 1 нм до 10 мкм, удельную площадь поверхности не менее 500–600 м²/г и адсорбционную способность до 8 000–26 000% по отношению к жидкостям. Материал прочно фиксирует в межслоевых порах поглощенное раневое отделяемое. Исключается десорбция экссудата, ухудшаются условия вегетирования микрофлоры, а воздухо- и паропроницаемость сорбционного слоя поддерживают сбалансированный воздухообмен и уровень влажности раневой среды.

Интеркалированные соединения фторированного графита (ИСФГ) — это соединения включения слоистого типа характеристического состава $C_xF \cdot zR$, где z — стехиометрический коэффициент; R — различные классы органических и неорганических веществ, молекулы которых интеркалированы в межслоевые пространства слоистой фторграфитовой матрицы C_xF ($x > 1$). Получают ИСФГ в основном низкотемпературным (до 100 °С) газофазным фторированием природного графита сильными фторокислителями — фторга-

логенами ClF_3 , ClF_5 , BrF_3 , BrF_5 , JF_7 . Предпочтительное использование ИСФГ состава $C_xF \cdot yJF_5 \cdot zJF_7$, где JF_5 — восстановленная форма JF_7 после фторирования графита, для приготовления расширенной формы графита обусловлено тем, что фториды йода из известных фторгалогенов химически наименее агрессивные вещества, а образующийся при термическом разложении ИСФГ элементный йод обладает дезинфицирующим действием.

Цель настоящего исследования — создание раневой адсорбирующей повязки с высокой сорбционной способностью, позволяющей эффективно, длительно (до нескольких суток) и активно эвакуировать раневое отделяемое, обеспечивая только вертикальный дренаж без проникновения на кожные покровы для исключения мацерации, и способной длительно фиксировать раневое отделяемое в сорбционном слое.

Для достижения цели коллективом авторов была создана раневая адсорбирующая повязка (заявка на патент РФ № 2009117067/15 (023431) с приоритетом от 4 мая 2009 г.). Повязка состоит из слоя проницаемого материала, находящегося в контакте с раневой поверхностью, прилегающего к нему сорбционного слоя, а также внешнего сорбционного слоя. Сорбционный слой повязки организован из наноструктурированного графита — графитовых частиц, представляющих собой расширенную форму интеркалированного соединения фторированного графита [3], полученного термическим разложением интеркалированных соединений на основе окисленной графитовой матрицы с гетероатомами фторгалогенов — фторидов йода [9, 10].

Материал и методы

Эффект от применения заявляемой раневой повязки изучен в ходе экспериментов по оптимизации лечения сочетанных огнестрельных костно-сосудистых повреждений конечностей на 36 беспородных собаках: исследуемая и контрольная группы включали по 18 собак. Исследование выполнено в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и

других научных целей. Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.), Федеральным законом о защите животных от жестокого обращения от 01.01.1997 г., а также Директивой 86/609 ЕЭС, основанной на тексте соглашения «Dr. Robert Hubrecht, Current EU Legislation Controlling Animal Experiments». Модель сочетанного костно-артериального огнестрельного повреждения бедра получали выстрелом из пистолета «Марголин» (СССР) патронами калибра 5,6 мм с экспансивной пулей «Ковбой-410». Для остановки наружного кровотечения после пальцевого прижатия артерии через 6–8 с накладывали кровоостанавливающий жгут, спустя 1–1,5 ч после ранения начинали первичную хирургическую обработку [7, 8]. Закрытие ран в послеоперационном периоде у животных исследуемой группы осуществляли закрываемыми раневыми повязками. В контрольной группе применялись ватно-марлевые повязки с водорастворимой мазью. Повязки в обеих группах меняли ежедневно.

Для приготовления раневой повязки порцию порошка от 0,015 до 0,055 г расширенного графита помещали в оболочку в виде подушечки.

Раневой процесс на 1–12-е сут послеоперационного периода у всех животных исследовали с помощью мазков-отпечатков. Предметные стекла с исследуемым материалом высушивали на воздухе до исчезновения влажного блеска, фиксировали в метиловом спирте 5 мин, высушивали и окрашивали по Нохту.

Для оценки восстановления анатомии и функции сегмента конечности после сочетанного огнестрельного костно-артериального повреждения на 1, 15, 30, 60, 90, 120-е сут и через 1 год проводили морфологические и лучевые исследования.

Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для каждого анализируемого показателя вычисляли выборочное среднее значение \bar{X} и стандартное отклонение σ . Достоверность различий анализировали с помощью непараметрического критерия Фридмана, с расчетом коэффициента конкордации Кендала при дисперсионном анализе

повторных измерений. Для оценки достоверности различий несвязанных выборок применяли U -критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе подушечки раневых повязок на всех перевязках послеоперационного периода отделялись от раневых поверхностей безболезненно и без усилий. Поверхности подушечек всех раневых повязок со стороны ран были влажными, но сохраняли целостность. Наружные поверхности всех подушечек раневых повязок были абсолютно сухими и сохраняли белый цвет. Масса подушечек с экссудатом на 1-е сут после операции увеличивалась более чем в 50 раз — с $(0,035 \pm 0,003)$ до $(2,735 \pm 0,480)$ г ($p < 0,001$). Мацерация кожных покровов отсутствовала. Бинты оставались чистыми и сухими.

В контрольной группе ватно-марлевые повязки обильно промокали раневым отделяемым, которое подтекало под повязки и вызывало мацерацию кожных покровов. Все повязки исчерпывали свой сорбционный потенциал в первые часы после наложения, прилипали к ранам. Конечноности у собак контрольной группы были отечны и болезненны при пальпации. Перевязки были травматичны по сравнению с исследуемой группой, поэтому животные нуждались в обезболивании.

Результаты цитологических исследований подтвердили высокую эффективность предложенных раневых повязок с сорбционным слоем из порошка расширенного графита по сравнению с ватно-марлевыми повязками. Некротический тип цитогамм у всех животных в исследуемой группе отсутствовал.

В исследуемой группе в 1–2-е сут из форменных элементов превалировали эритроциты и единичные лейкоциты без признаков деструкции. Микрофлора не определялась. Палочкоядерные лейкоциты составили $(1,11 \pm 0,10)\%$, сегментоядерные — $(88,12 \pm 0,43)\%$, моноциты — $(1,90 \pm 0,19)\%$, лимфоциты — $(2,92 \pm 0,18)\%$. Деструкция лейкоцитов составила менее 25%. Единичная микрофлора в состоянии активного фагоцитоза. Длительность дегенеративно-воспалитель-

Рязанцева Н.В., Хандорин Г.П., Хасанов О.Л. и др. Экспериментальное обоснование эффективности раневой адсорбирующей...

ного типа цитогрaмм составила 2 сут. Воспалительный и воспалительно-регенераторный типы цитогрaмм укладывались в 3–5 сут. На 6-е сут половине животных исследуемой группы были наложены первичные отсроченные швы. У другой половины на 6–8-е сут происходил переход во вторую фазу раневого процесса – регенерации, поэтому в этот срок были наложены вторичные ранние швы. Вторичные поздние швы не применялись.

В контрольной группе в 1-е–3-и сут из форменных элементов преобладали эритроциты, лейкоциты встречались единично. Деструкция лейкоцитов составила 35%. Микрофлора единичная, в состоянии завершеногo фагоцитоза. Палочкоядерные лейкоциты составили $(1,31 \pm 0,12)\%$, сегментоядерные – $(87,11 \pm 0,13)\%$, моноциты – $(1,21 \pm 0,12)\%$, лимфоциты – $(2,99 \pm 0,15)\%$. Этот период соответствовал дегенеративно-воспалительному типу цитогрaмм. На 4–6-е сут раневой процесс характеризовался воспалительным типом, на 7–9-е воспалительно-регенераторным, а к 10–12-м сут раневой процесс соответствовал регенераторному типу цитогрaмм. Все раны были ушиты вторичными поздними швами на 9–12-е сут.

Лучевые методы диагностики выявили на фоне сохранения кровотока в бедренных артериях животных исследуемой и контрольной групп слабое развитие коллатералей, длительные сужения бедренных артерий и пролонгированные увеличения скорости кровотока в них в контрольной группе. Это подтвердило затяжной характер восстановления кровообращения в сегментах конечностей у животных контрольной группы по сравнению с исследуемой. Морфологические исследования бедренных артерий и костей выявили восстановление их анатомии и функции [7, 8].

Таким образом, сорбционный слой повязки из наноструктурированного графита обеспечивает эффективный вертикальный дренаж, не позволяет раневому отделяемому проникать на кожные покровы, создает благоприятные условия течения раневого процесса – скорейшего перехода в фазу регенерации; повязка является воздухо- и паропроницаемой.

Заключение

Исследование раневой адсорбирующей повязки с сорбционным слоем на основе наноструктурированного графита показало ее высокую ранозаживляющую активность. Это открывает перспективы и является основанием для проведения комплексного исследования и разработки по созданию опытно-промышленного образца нового перевязочного средства с целью последующей регистрации изделия медицинского назначения в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и внедрению нового перевязочного средства в клиническую практику.

Исследование выполнено в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 гг.» (ГК № 02.513.11.3434).

Литература

1. Абаев Ю.К. Хирургическая повязка. Минск: Беларусь, 2005. 150 с.
2. Зиатдинов А.М. Строение и свойства нанографитов и их соединений // Рос. хим. журн. 2004. Т. XLIII, № 5. С. 5–11.
3. Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран // Хирургия. 2006. № 2. С. 39–46.
4. Лечебная повязка с активированным углем и серебром ACTISORB [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.athene.ru>
5. Селезнёв С.А., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б., Курьгин А.Н. Травматическая болезнь и ее осложнения. СПб.: Политехника, 2004. 414 с.
6. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 512 с.
7. Штейнле А.В., Хандорин Г.П., Гаврилин Е.В. и др. Чрескостный остеосинтез и нанотехнологии в лечении сочетанных огнестрельных костно-артериальных повреждений // Сиб. мед. журн. 2009. Т. 24, Вып. 1, № 2. С. 45–54.
8. Штейнле А.В., Рязанцева Н.В., Гаврилин Е.В. и др. Чрескостный остеосинтез и нанотехнологии в лечении сочетанных огнестрельных костно-венозных повреждений конечностей // Сиб. мед. журн. 2009. Т. 24, Вып. 1, № 3. С. 92–102.
9. Hatwi A., Daoud M., Cousseins J.C. // Synth. Met. 1988. V. 26, № 1. P. 89–98.
10. Hatwi A., Daoud M., Djurado D. et al. // Synth. Metals.

1991. V. 44. P. 75–83.
11. **Murray G.J.L.** The Global Burden of Disease 2000 project: aim, methods and data sources. [revised]. Geneva: World Health Organisation,

2001 (GPE Discussion Paper № 36).
12. **The World Health Report 2001.** Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization, 2001.

Поступила в редакцию 03.09.2009 г.

Утверждена к печати 01.10.2009 г.

Сведения об авторах

Н.В. Рязанцева – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины СибГМУ (г. Томск).

Г.П. Хандорин – д-р техн. наук, профессор, директор некоммерческого партнерства «Томский атомный центр» (г. Томск).

О.Л. Хасанов – д-р техн. наук, профессор, зав. кафедрой «Наноматериалы и нанотехнологии», директор Наноцентра ТПУ (г. Томск).

Г.И. Дубов – зам. директора по научной работе некоммерческого партнерства «Томский атомный центр» (г. Томск).

А.В. Штейнле – канд. мед. наук, доцент, полковник мед. службы, старший преподаватель кафедры хирургии ТВМИ (г. Томск).

В.И. Мазин – канд. техн. наук, сотрудник некоммерческого партнерства «Томский атомный центр» (г. Томск).

Л.А. Штейнле – зав. клинической лабораторией лабораторного отделения клиник ТВМИ (г. Томск).

О.Е. Чечина – канд. мед. наук, руководитель научно-образовательного центра молекулярной медицины СибГМУ (г. Томск).

А.В. Ратькин – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Штейнле Александр Владимирович, тел. 8-913-885-9431, e-mail: steinle@mail.tomsknet.ru