

В.Е. Капуцкий, вед. науч. сотрудник БГУ; О.П. Собещук, ст. преподаватель

ПУТИ ПРИДАНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ВОЛОКНИСТЫМ ЦЕЛЛЮЛОЗНЫМ МАТЕРИАЛАМ

In this article the way of physical and chemical immobilization of amino compound chlorhexidine antiseptic on the nature cellulose is proposed. The preparation with different amount of antiseptic attached to cellulose have been received and their ability to prolong antimicrobial effect have been proved by microbiological way. The most effective way of sterilization of the received preparations for medical propose is the sterilize them by gamma-rays ($2,5 \cdot 10^4$ Grey).

Применение антимикробных веществ для борьбы с бактериальной инфекцией в хирургической практике, например промывании гнойно-инфицированных ран, дает только временный эффект, так как концентрация антимикробного вещества не может поддерживаться на постоянном достаточном уровне длительное время [1, 2]. То же относится к применению повязок, обработанных, пропитанных, смоченных антимикробными препаратами, смесями, растворами.

Для лечения гнойных ран предложено множество различных способов, но до сих пор эта задача остается весьма сложной и не до конца решенной [3]. Большое количество больных с острыми воспалительными заболеваниями, гнойными послеоперационными осложнениями [4], с одной стороны, а с другой – преобладание в ране микрофлоры, малочувствительной или вовсе не чувствительной к антибиотикам, заставляет искать новые способы терапии.

По мнению ряда специалистов, использование для профилактики и лечения гнойных и воспалительных осложнений только антибиотиков, даже при самых эффективных методах их введения, без учета защитных сил микроорганизма не является панацеей от последствий погрешностей хирургической техники, нарушений правил асептики и антисептики, неадекватной предоперационной подготовки.

В первой фазе раневого процесса (фаза воспаления) наиболее ценными являются антимикробные, капиллярно-дренажные и сорбционные свойства используемых при лечении перевязочных материалов и средств [5–7]. Однако традиционные целлюлозные ватно-марлевые перевязочные средства часто оказываются индифферентными к раневому процессу, а порой и ухудшают его течение [8].

Перевязочные средства на основе биологически активных полимерных материалов позволяют открыть новую эру в лечении ран [9–12]. Они позволяют вводить лекарственные средства непосредственно в гнойную рану. И главное – создавать терапевтически эффективную и постоянную их концентрацию в очаге гнойной инфекции. Идеальным способом местного лечения гнойного очага является непрерывное введение лекарственного вещества, что практически трудно достижимо. Перспективным может быть способ иммобилизации, введения лекарств в матрицу, обеспечивающую пролонгированную подачу препарата при однократном местном применении.

Ранее были изучены способы придания антимикробных свойств целлюлозным и другим материалам путем физической сорбции, а также химического присоединения различных противомикробных агентов (гексахлорофен, фурагин, йод, йодпирон, диоксидин, патамин, патапол, бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, медь, серебро, пенициллины, неомицин, полимиксин, стрептомицин, гентамицин и др.) [1, 2, 8, 11–12]; исследовались антимикробные характеристики продуктов присоединения, а также лечебные эффекты для гнойно-инфицированных ран.

Главным недостатком результатов является недостаточно широкий спектр антимикробной активности полученных полимерных препаратов, слабая пролонгированность антимикробного действия и проявление нередко побочного токсического действия. К тому же в большинстве случаев методы и способы получения заданных противомикробных материалов технологически сложны и трудно осуществимы на практике.

Целью исследований мы ставили упрощение способов придания антимикробных свойств волокнистым целлюлозным материалам, получение препаратов с более широким спектром антимикробного действия с одновременным наличием пролонгированности этого действия. В качестве антимикробных агентов исследована возможность применения аммониевых и четвертичных аммониевых соединений (ЧАС), обладающих достаточно высокой чувствительностью к бактериальной флоре и разрешенных к применению в медицине, или их модификаций, малорастворимых в водных биологических средах и достаточно хорошо растворимых в инертных органических или водно-органических системах.

Капиллярно-пористый целлюлозный волокнистый материал в виде марли медицинской либо хлопчатобумажной трикотажной ткани, предварительно отмытой приблизительно 0,3%-ным водным раствором гидроксида натрия, дистиллированной водой, затем примерно 0,5%-ным раствором соляной кислоты и, наконец, дистиллированной водой до нейтральной среды (в целях активации, т. е. перевода имеющихся небольших количеств карбоксильных групп в Н-форму) обрабатывается предварительно рассчитанным количеством раствора хлоргексидина-основания в водно-органической среде в течение 2–4 ч либо рассчитанным количеством раствора хлоргексидина биглюконата (ХГ) в течение 2–4 ч, затем обрабатывается рассчитанным эквивалентным количеством соляной кислоты в течение 1–2 ч. Для перевода введенного в структуру целлюлозного полимера ХГ в солевую форму ХГ·2 НСl, малорастворимую в воде и биологических секретах, были получены целлюлозно-волокнистые препараты с различным содержанием введенного ХГ 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 5,0 мас. %

На основании карбоксилсодержащих производных целлюлозы, путем ионообменной сорбции были получены хлоргексидинсодержащие препараты с химически присоединенным хлоргексидином.

Включенный таким образом в структуру целлюлозного материала антисептик хлоргексидин, благодаря очень малой растворимости в водных средах, постепенно отмывается из полученных антимикробных препаратов при их применении в лечебной практике и длительное время оказывает соответствующее антимикробное действие.

По поводу механизма связывания ХГ целлюлозными материалами можно сказать следующее.

1. Небольшое количество ХГ порядка 0,3–0,5 мас. % способно связываться при помощи образования химических связей (ионных) с участием amino- и иминогруппировок ХГ с карбоксильными группами целлюлозы.

2. Карбоксилсодержащие производные целлюлозы способны присоединять молекулы ХГ при помощи химических ионных связей, и поэтому возможно получить на их основе препараты с большим содержанием ХГ (до 20 мас. % и выше).

3. Большее количество ХГ возможно вводить в природную волокнистую целлюлозу при помощи физической сорбции; при этом возникают водородные связи между гидроксильными группами целлюлозы и $-NH_2$, $-NH$ группами ХГ. Принимается донорно-акцепторная модель этой связи – происходит смещение свободной пары электронов от донора (аминогруппы) к акцептору – водороду ОН-группы. Вследствие смещения центра тяжести электронного облака от атома Н к атому О, что частично «освобождает» S-орбиту атома Н для приема электронов $-NH_2$ группы.

Значительное увеличение силы связывания молекул ХГ целлюлозными макромолекулами достигается кооперативным характером образования этих водородных связей, т. е. одновременным образованием нескольких межмолекулярных связей в пределах одной молекулы ХГ, у которой имеется 10 шт. $-NH_2$, $-NH$ -групп.

Колоночным методом изучена динамика выхода ХГ из полученных препаратов. Концентрация ХГ определялась методом диффузии в агар с использованием чувствительных микроорганизмов.

В отношении одного из тест-объектов – *Staphylococcus aureus* (золотистого стафилококка) антимикробное действие продолжалось для ХГ образца на основе нативной целлюлозы, содержащего 0,2 мас. % ХГ при пропускании 10 мл изотонического раствора, для 0,5 мас. % ХГ – 21,5 мл, 1,0 мас. % – 60 мл, 2,0 мас. % ХГ – 120 мл и 5,0 мас. % ХГ – 330 мл.

Для ХГ-содержащих целлюлозных препаратов, являющихся солевыми соединениями хлоргексидина основания с карбоксилсодержащими целлюлозными материалами получены следующие результаты – для образца, содержащего 0,2 мас. % ХГ – 84 мл, 0,5 мас. % ХГ – 120 мл, 1,0 мас. % ХГ – 160 мл, 5,0 мас. % ХГ – 800 мл.

Приведенные результаты однозначно и убедительно свидетельствуют о наличии значительного пролонгированного антимикробного действия полученных антимикробных целлюлозных препаратов.

Полученные препараты были подвергнуты также разным способам стерилизации с целью выбора наиболее оптимального способа, при котором антисептик не теряет своей активности.

Были испытаны способы стерилизации, при которых достигается полное уничтожение микроорганизмов в материале. К ним относятся стерилизация сухожаровым способом в суховоздушном шкафу фирмы Sterilizing (при температуре 180° С 40 мин), стерилизация водяным насыщенным паром под давлением в стерилизаторе типа ГК-100-2 (при температуре 126° С, давлении 1,5 кг/см², 30 мин), стерилизация гамма-лучами (2,5·10⁴ Грей, или 2,5 МРАД).

Установлено, что все способы стерилизации в той или иной степени снижают эффективность антимикробного действия целлюлозных препаратов. Однако при гамма-лучевой стерилизации наблюдается меньшее разрушение антисептика, чем при сухожаровой стерилизации. Так, если в контроле антимикробная активность сохранялась при пропускании 330 мл изотонического раствора через образец с физически сорбированным антисептиком, то после гамма-лучевой стерилизации пролонгирование антимикробного действия составляет 200 мл, а при сухожаровой – 117 мл.

В меньшей степени антимикробная активность снижалась у образцов с химически связанным ХГ (хлоргексидиновая соль МКЦ). Известно, что при химическом связывании любых физиологически активных веществ полимерными носителями, как правило, наблюдается увеличение их устойчивости к различным разрушающим факторам (химические, термические, облучение).

Таким образом, антимикробная активность полученных целлюлозных материалов несущественно снижалась при гамма-облучении, поэтому этот способ является наиболее оптимальным способом стерилизации препаратов медицинского назначения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антимикробные материалы в медицине / В. С. Кошечев, Н.Н. Клемпарская, А.В. Седов и др.; Под ред. акад. АМН СССР Л.А. Ильина. – М.: Медицина, 1987. – 192 с.
2. Теория и практика местного лечения гнойных ран (Проблемы лекарственной терапии) / Под ред. проф. Даценко Б.М. – Киев: Здоров'я, 1995. – 383 с.
3. Адамян А.А., Лизанец М.Н., Добыш С.В. и др. // Вестник хирургии. – 1991. – № 7–8. – С. 37–41.
4. Новиков Ф.Г., Безлюда Н.П., Знаменский В.А. и др. // Военно-медицинский журнал. – 1987. – № 9. – С. 64–65.
5. Ерюхин И.А., Шляпников С.Н., Лебедев В.Ф., Симбирцев А.С. Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: Тез докл. II Междунар. конф. – М., 1995. – С. 30–31.

6. Адамян А.А. Там же. С. 21–22.
7. Адамян А.А. Синтетические полимеры медицинского назначения: Тез. докл. VIII Всесоюз. науч. симпозиума. – Киев, 1989. – С. 3–4.
8. Ефименко Н.А., Нуждин О.И. Применение сорбционных материалов в комплексном лечении гнойных ран (Обзор литературы) // Военно-медицинский журнал. – № 7. – С. 28–32.
9. Полимеры медицинского назначения: Сборник статей. – М.: Ин-т нефтехим. синтеза им. А.В. Толчьева. АН СССР, 1988. – 204 с.
10. Плате Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 296 с.
11. Журнал Всесоюз. хим. общ-ва им. Д.И. Менделеева. Сб. научных статей по проблеме создания биологически активных синтетических и других полимеров. – М.: Химия, 1985. – Т. 30. Вып. 4.
12. Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. Антимикробные полимеры. – СПб.: Гиппократ, 1993. – 261 с.