

УДК 677.027

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПЕРЕВЯЗОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ С АНТИМИКРОБНОЙ ОТДЕЛКОЙ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

¹Джанпаизова В.М., ¹Ташменов Р.С., ²Токсанбаева Ж.С.,

¹Аширбекова Г.Ш., ¹Толганбек Н.Н.

¹Южно-Казахстанский государственный университет им. М. Ауэзова, Шымкент;

²Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, e-mail: vasmir1@mail.ru

В статье представлены результаты апробации лечения инфицированных ран различного происхождения бактерицидными текстильными перевязочными материалами. Исследования показали, что экологически чистая, ресурсосберегающая технология придания тканевому материалу для медицинских целей устойчивой способности ингибировать активность микроорганизмов и способствовать заживлению ран путем закрепления на поверхности волокон антимикробных препаратов на основе наночитрата серебра обеспечивает защитные свойства, а биогенные микроэлементы способствуют процессам грануляции ран и быстрому заживлению ран. Поэтому для получения многофункциональных перевязочных материалов использованы для отделки препараты на основе нанокарбоксилатов серебра, которые обладают самым широким спектром антимикробного действия. Установлено, что перевязочные материалы специального многофункционального назначения, помимо фиксирующих функций, гемостатического действия, способствуют сдерживанию распространения патогенных микроорганизмов во внешней среде, а также обеспечивают локализацию раневой инфекции с сокращением сроков лечения. Результаты эксперимента показывают, что рана под перевязочным материалом, обработанным специальными растворами, заживает быстрее, чем открытая рана, поскольку перевязочный материал не только защищает рану от инфекции, но и способствует созданию благоприятной среды для быстрого процесса заживления.

Ключевые слова: перевязочный материал, антимикробные свойства, структура волокна, наночитрат серебра, отделка, придание, модифицирование

MULTIFUNCTIONAL WOOLING MATERIALS WITH ANTIMICROBE FINISH AND THEIR APPLICATION IN MEDICINE

¹Dzhanpaizova V.M., ¹Tashmenov R.S., ²Toksanbaeva Zh.S.,

¹Ashirbekova G.Sh., ¹Tolganbek N.N.

¹M. Auezov South Kazakhstan State University, Shymkent;

²South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, e-mail: vasmir1@mail.ru

The article presents the results of testing the treatment of infected wounds of various origins with bactericidal textile dressings. Studies have shown that environmentally friendly, resource-saving technology of giving the tissue material for medical purposes a stable ability to inhibit the activity of microorganisms and promote wound healing by fixing on the surface of the fibers of antimicrobial preparations based on silver nanocitrate provide protective properties, and biogenic trace elements contribute to the processes of granulation of wounds and rapid wound healing. Therefore, to obtain a multifunctional dressing materials used to finish the preparations on the basis of monocarboxylates silver, which possess the broadest spectrum of antimicrobial action. Found that dressings of a special multi-purpose, in addition to the locking functions, hemostatic actions help contain the spread of pathogens in the environment, and also provide localization of the wound infection by reducing the duration of treatment. The results of the experiment show that the wound under the dressing material treated with special solutions heals faster than with an open wound, since the dressing material not only protects the wound from infection, but also contributes to the creation of a favorable environment for a rapid healing process.

Keywords: dressing material, antimicrobial properties, fiber structure, silver nano-citrate, finishing, imparting, modifying

В настоящее время на потребительском рынке востребованы многофункциональные перевязочные материалы с широким спектром специальных свойств, которые можно получить, изменяя структуру и свойства сырья, а также приданием лечебных свойств текстильной отделкой.

В работе [1, 2] отмечено, что наиболее перспективными перевязочными материалами являются текстильные материалы, пропитанные водными растворами органических солей биоцидных и эссенциальных микроэлементов. Особенно интересны

и перспективны разработки медицинских изделий на основе природных антибактериальных и биологически активных веществ.

С целью поиска оптимального состава новых модифицированных раневых повязок для лечения гнойных ран и трофических язв ранее были изучены антимикробные свойства различных синтезированных карбоксилатов металлов (никель, цинк, железо, кобальт, медь, серебро).

Результаты анализа препаратов [3], применяемых для придания текстильным материалам антибактериальных свойств, по-

казали, что антибактериальные препараты, содержащие карбоксилаты серебра, обладают высокой антимикробной активностью, широким спектром антибактериального действия, а при этом отсутствием деструктивного воздействия на материалы и экологическую безопасность.

Серебро обладает выраженными бактерицидными, противовоспалительными, вяжущими свойствами. Его применение при лечении ран обеспечивает раневую асептику. Катионы серебра стимулируют активность ряда ферментов, повышают интенсивность окислительного фосфорилирования в клетках мозга. К серебру не развивается устойчивость микроорганизмов, в отличие от антибиотиков [4].

Анализ научно-технической информации по вопросам придания перевязочным материалам антимикробных свойств показал, что препараты на основе серебра обладают самым широким спектром действия, при этом индифферентны к резидентной микрофлоре человека, что позволяет рекомендовать разработку препаратов на основе нанокарбоксилата серебра для специальной отделки. Отделка этими препаратами обеспечивает защитные свойства, препятствующие проникновению чужеродной, переходящей микрофлоры, в основном состоящие из патогенов из окружающей среды.

Следует отметить, что придание эффективных антибактериальных свойств текстильным материалам с использованием препаратов, безопасных для здоровья человека и окружающей среды и способных вступать в химические связи друг с другом и с целлюлозой, волокна является актуальной задачей.

Цель исследования: изучение влияния на регенерацию экспериментальной раны многофункционального текстильного перевязочного материала, пропитанного наноцитратом серебра при локальном нанесении.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа основана на экспериментальном изучении специфической и неспецифической токсичности раствора цитрата серебра, на образцах *перевязочных материалов*.

Идентификация и определение соответствия требованиям НД проведено на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ЮГМА.

В данной работе исследуется средство, предназначенное для местного применения, поэтому для изучения специфической и неспецифической токсичности использовались минимально необходимые исследования:

- подострая кожно-резорбтивная токсичность;
- местно-раздражающие свойства на слизистые оболочки и кожные покровы;
- сенсибилизирующие свойства.

Исследования для оценки местнораздражающего, резорбтивного и сенсибилизирующего действия цитрата серебра были проведены на 94 белых беспородных крысах-самцах трехмесячного возраста с исходной массой тела 200 ± 20 г и 20 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,0–2,5 кг [5, 6].

Животные, отобранные для опыта, отвечали требованиям, предъявляемым к постановке эксперимента: получены из одного питомника и подбирались по полу, возрасту, массе. Выбор самцов для исследования был обусловлен тем, что у самок в различные сроки цикла чувствительность к различным факторам может меняться, также есть вероятность попадания в опыт беременных самок.

Для испытаний в данной работе были выбраны перевязочные материалы, содержащие 100 % хлопков. Выбранные перевязочные материалы имеют однородный волокнистый состав, изготавливаются с различными переплетениями, методами отделки лицевой поверхности, каждая по своей группе имеет среднюю поверхностную плотность и др. Структурные характеристики исследуемых перевязочных материалов, суммарная пористость R_0 и поверхностная пористость R_s определялись стандартными методами.

Потребительские свойства материалов оцениваются не только по структурным характеристикам, но и по физико-химическим свойствам, которые определялись стандартными методами (ГОСТ 9412-93).

При проведении процесса пропитки текстильных материалов путем окунания в рабочий раствор погружали как влажные, так и сухие образцы. Обработанные образцы отжимали и высушивали естественным образом.

Анализируя известные способы придания антимикробных свойств текстильным материалам, можно отметить метод поверхностного осаждения реагентов на материалы (окунание). Этот метод достаточно прост в исполнении, не требует сложного специального оборудования и дает высокий практический результат. Также важно, что данный способ является неотъемлемой частью технологического процесса производства текстильных материалов. Поэтому был апробирован и применен метод поверхностного нанесения биоцидных препаратов путем погружения в рабочий раствор.

Образцы *перевязочных материалов*, обработанных погружением в раствор наноцитрата серебра, исследованы на токсикологические свойства.

Все исследования проводились в первой половине дня. После окончания экспериментов животные умерщвлялись декапитацией под общим обезболиванием.

Таблица 1

Характеристика и количество лабораторных животных по сериям экспериментов

Экспериментальная модель	Количество животных	
	крысы	кролики
Кожно-резорбтивная токсичность	24	–
Местно-раздражающее действие	10	10
Сенсибилизирующее действие	60	10

Для оценки кожно-резорбтивного общетоксического действия исследуемого препарата для кожной аппликации использовались 24 крысы по 12 животных в опытной и контрольной группах.

В опытной группе использовали серебра цитрат с концентрацией металлов 70 и 100 мг/л, в контрольной – стерильный изотонический раствор натрия хлорида.

У животных выбривалась шерсть на боку площадью около 6 см². Всего наносилось 0,3 мл раствора серебра цитрата. Тампон покрывали полиэтиленовой пленкой и фиксировали на коже с использованием лейкопластыря «Урго».

Животных помещали в иммобилизационные домики для создания гиподинамии во избежание слизания растворов на 4 ч. Исследуемые вещества наносились 1 раз в день ежедневно в течение 2 месяцев.

В период наблюдения оценивалось общее состояние подопытных животных, поведение, двигательная активность, температура тела, изменение массы тела, использовано 10 крыс и 10 кроликов.

Крысам опытной группы раствор наносился на выстриженный участок кожи спины размером 2х2 см в концентрациях 70 и 100 мг/л. Кожу на контрольном и опытном участках предварительно повреждали путем нанесения неглубоких царапин в виде сетки.

Выраженность эритемы определяли визуально и при помощи колориметрической линейки С.И. Суворова, а величину отека определяли, измеряя толщину кожной складки при помощи измерителя толщины ТР-1-10 [6].

Кроликам раствор в количестве 50 мкл вносился в конъюнктивальный мешок левого глаза, состояние конъюнктивы правого глаза служило контролем.

Введение производилось ежедневно однократно в течение 5 дней. Непосредственно после нанесения исследуемого раствора, в течение дня, а также перед каждой последующей аппликацией фиксировалась реакция обработанной поверхности, а именно присутствие или отсутствие гиперемии, отека, эрозии.

Для исследования сенсibilизирующего действия серебра цитрата в экспериментах использованы половозрелые беспородные белые крысы и кролики, находящиеся на обычном рационе вивария. Всего исследовано 60 крыс и 10 кроликов.

Для оценки алергизирующего действия препарата применяли следующие тесты:

Метод накожных аппликаций. 30 крыс были распределены поровну на 3 группы. У всех крыс на боковой поверхности туловища на спине была выстрижена шерсть на участке 2х2 см. Проводили ежедневно эпикутанную сенсibilизацию путем нанесения трех капель изучаемого препарата: 1 группа – раствор серебра цитрата в концентрации 70 мг/л, 2-я группа – раствор исследуемого препарата в концентрации 100 мг/л, 3-я – стерильным изотонический раствор натрия хлорида. За животными велось ежедневное наблюдение. Первое тестирование проводили после 10 аппликаций. Тестирование показало отрицательный результат, в связи с этим число аппликаций довели до 20 нанесений.

Определение гемограммы проводилось всем животным до проведения эксперимента для оценки исходных показателей. Показатели гемограммы оценивались в динамике проводимых экспериментальных тестов. Клеточный состав гемограммы определяли путем подготовки мазков из периферической крови, окраски по Романовскому – Гимзе и микроскопированием препаратов. Подсчет вели на 100 клеток и выра-

жали в процентах. На каждого животного в динамике проводимого эксперимента приготавливали по 2 препарата.

Конъюнктивальная проба. Для постановки пробы использовали 10 кроликов, которым 1 каплю раствора серебра цитрата вводили глазной пипеткой под нижнее веко правого глаза. Левый глаз служил контролем, под его нижнее веко было введено по капле дистиллированной воды. На различных кроликах исследовали следующие концентрации: 70 и 100 мг/л растворы серебра цитрата. Оценка результатов проводилась трижды: через 15 мин после введения под веко препаратов, через 24 ч и 48 ч. Во всех случаях изменений со стороны слезного протока, склеры не было выявлено, отмечалась лишь слабая гиперемия конъюнктивы. Конъюнктивит не развивался, т.е. конъюнктивальная проба отрицательна.

Непрямая реакция дегрануляции тучных клеток (РДТК). Постановку РДТК осуществляли следующим образом. Для получения тучных клеток крыс, животных забивали кровопусканием, вводили внутривенно 6–8 мл подогретого до 30 °С физиологического раствора и после легкого массажа в течение 1 мин проводили разрез брюшинной стенки до средней линии и собирали экссудат в пробирку с раствором гепарина. В исследовании использовали 20 крыс.

Препараты готовили на обезжиренных предметных стеклах, окрашенных 0,3 % раствором нейтрального красного. К 0,03 мл взвеси тучных клеток добавляли 0,03 мл сыворотки опытного животного и 0,03 мл 0,007 % и 0,01 % растворов серебра цитрата. В качестве растворов сравнения использовали стерильный физиологический раствор.

Далее препараты покрывали покровными стеклами и инкубировали в термостате при 37 °С в течение 15 мин.

Оценку результата проводили, подсчитывая показатель дегрануляции тучных клеток (ПДТК) по формуле

$$\text{ПДТК} = \frac{1a + 2b + 3c + 3d}{100},$$

где a , b , c , d – количество (среднее из трех повторений) дегранулированных клеток соответственно степени дегрануляции.

В каждом мазке подсчитывали 100 клеток. Реакция считается положительной, если ПДТК превышает 0,2.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке кожно-резорбтивного токсического действия не отмечено нарушений системного, местного характера и не были изменены поведенческие характеристики животных в сравнении с животными контрольной группы в течение всего периода наблюдения. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного резорбтивного эффекта исследуемых растворов и не оказывают общего и местного токсического действия в эксперименте при двухмесячном использовании.

Исследование раздражающего действия растворов серебра цитрата выявило, что в концентрациях 70 и 100 мг/л они не оказывают раздражающего действия на кожные покровы экспериментальных животных.

При оценке раздражающего действия препарата на слизистые век и конъюнктиву кроликов в вышеуказанных концентрациях раздражающего действия выявлено не было. Зато было отмечено, что на участках кожи крыс, обработанных растворами серебра, заживление искусственно нанесенных ран проходило в 1,5 раза быстрее, чем в контроле.

При оценке аллергизирующего действия методом конъюнктивальной пробы изменений со стороны слезного протока, склеры, конъюнктивы не было выявлено во всех случаях. Конъюнктивальная проба отрицательна.

При изучении аллергизирующего действия методом накожных аппликаций после 20 ежедневных аппликаций растворами серебра ни у одного животного не возникло изменений кожи в области аппликаций. Следовательно, отсутствует опасность сенсибилизации препарата через неповрежденную кожу. Средние значения показателей гемограммы у экспериментальных животных до начала и в динамике эксперимента представлены в табл. 2.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что как до, так и после введения изучаемых доз препарата каких-либо отклонений от нормальных значений в общем анализе крови крыс не обнаружено.

Средние данные показателя дегрануляции тучных клеток (ПДТК) представлены в табл. 3. Изучение аллергизирующего действия при помощи не прямой реакции дегрануляции тучных клеток показало, что растворы серебра в данных концентрациях не вызывают дегрануляции тучных клеток, т.е. не способны непосредственно индуцировать аллергическую реакцию немедленного типа.

Результаты опытов свидетельствуют, что растворы серебра цитрата не обладают аллергизирующими свойствами.

Выводы

Проведенные исследования показали, что растворы серебра цитрата в концентрациях 70 мг/л и 100 мг/л являются малотоксичными веществами и не оказывают общего и местного токсического действия при двухмесячном нанесении на кожу. В наших исследованиях также не зарегистрировано местно-раздражающих и сенсибилизирующих свойств вышеуказанных растворов.

В результате проведенной работы были выполнены исследования, позволяющие расширить спектр фармакотерапевтической эффективности перевязочных средств (с антимикробным и ранозаживляющим действием) с повышенной биосовместимостью.

Таблица 2

Средние значения показателей общего анализа крови крыс после применения 0,007 % и 0,01 % растворов серебра цитрата методом накожных аппликаций ($N4 \pm t$)

Показатель	0,007% раствор серебра цитрата	0,01% раствор серебра цитрата	Контроль (0,9% раствор NaCl)
До применения			
Лейкоциты $\times 10^9$	11,1 $\pm$ 1,1	11,3 $\pm$ 0,99	12,1 $\pm$ 0,89
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,2 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	26,1 $\pm$ 3,1	27,2 $\pm$ 3,7	27,3 $\pm$ 3,3
Моноциты, %	3,9 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,6	5,1 $\pm$ 0,2
Эозинофилы, %	2,2 $\pm$ 0,6	2,3 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,7
Лимфоциты, %	61,1 $\pm$ 4,1	63,3 $\pm$ 3,7	62,9 $\pm$ 3,89
После применения			
Лейкоциты $\times 10^9$	11,9 $\pm$ 1,5	12,1 $\pm$ 0,4	12,7 $\pm$ 0,7
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,0 $\pm$ 0,6	2,5 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1
Сегментоядерные нейтрофилы, %	25,2 $\pm$ 2,7	28,4 $\pm$ 3,2	28,1 $\pm$ 2,5
Моноциты, %	4,2 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,7	6,4 $\pm$ 0,4
Эозинофилы, %	2,8 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,5
Лимфоциты, %	64,3 $\pm$ 3,0	65,5 $\pm$ 4,1	64,2 $\pm$ 3,2

Таблица 3

Средние показатели ПДТК

	0,007% раствор	0,01% раствор	Контроль
ПДТК	0,014 $\pm$ 0,02	0,016 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,003

Примечание: реакция считается положительной, если ПДТК превышает 0,2.

Данная технология производства новых перевязочных материалов, выбор компонентов, обеспечивающих их особые свойства, позволит получить раневое покрытие, которое будет удовлетворять спрос потребителей.

Список литературы

1. Киселева А.Ю. Бактерицидные текстильные материалы на основе биологически активных препаратов и наносеребра // Наноструктурные, волокнистые и композиционные материалы: сборник тезисов VII Всероссийской олимпиады и семинара (Санкт-Петербург, 10–14 мая 2011 г.). СПб.: Санкт-Петербургский государственный университет промышленной технологии и дизайна, 2011. С. 18.

2. Джанпаизова В.М., Ташменов Р.С., Мырхалыков Ж.У., Каплуненко В.Г., Тогатаев Т.У., Орымбетова Г. Исследование оптимальной концентрации раствора цитрата

серебра для придания марли медицинской антибактериальных свойств // Журнал Изв. вузов. Технология текстильной промышленности. 2016. № 3. (363). С. 137–143.

3. Крутяков Ю.А., Кудринский А.А., Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы // Успехи химии. 2008. Т. 77. № 3. С. 242–269.

4. Каплуненко В.Г., Косинов Н.В., Поляков Д.В. Получение новых биогенных и биоцидных наноматериалов с помощью эрозионно-взрывного диспергирования металлов // докл. Национальной Академии наук Украины. 2009. № 7. С. 37–45.

5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К°, 2012. 944 с.

6. Иванова Б., Грязнева Т., Водолажский В. Изучение местно-раздражающего, резорбтивного и сенсибилизирующего действия наноструктурированного биоцида велтосфер // Ветеринария сельскохозяйственных животных. 2008. № 10. С. 55–57.