

*На правах рукописи*



**Жуковский Валерий Анатольевич**

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ  
ВОЛОКНИСТЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ  
СО СПЕЦИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

Специальность 05.17.06 – Технология и переработка  
полимеров и композитов

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора технических наук

Санкт-Петербург 2013

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет технологии и дизайна»

Официальные оппоненты: **Штильман Михаил Исаакович**  
доктор химических наук, профессор,  
руководитель Учебно-научного центра  
«Биоматериалы» ФГБОУ ВПО «Российский  
химико-технологический университет  
им. Д. И. Менделеева», Москва

**Лысенко Александр Александрович**  
доктор технических наук, профессор,  
заведующий кафедрой наноструктурных,  
волоконистых и композиционных материалов  
им. А. И. Меоса ФГБОУ ВПО «Санкт-  
Петербургский государственный университет  
технологии и дизайна»

**Лавров Николай Алексеевич**  
доктор химических наук, профессор,  
заведующий кафедрой химической технологии  
пластмасс ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный технологический институт  
(технический университет)»

Ведущая организация: ФГБУН «Институт высокомолекулярных  
соединений Российской академии наук»,  
Санкт-Петербург

Защита состоится «24» октября 2013 г. в 12.00. часов на заседании диссертационного совета Д 212.236.01 в ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет технологии и дизайна» по адресу: 191186, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 18, ауд. 241.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет технологии и дизайна» по адресу: 191186, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д.18.

Автореферат размещен на сайте [www.sutd.ru](http://www.sutd.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Р. Ф. Витковская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Одним из направлений технического прогресса в производстве химических волокон является разработка новых и модификация существующих волокнистых материалов с целью придания им особых свойств, необходимых в ряде специальных областей применения.

Актуальной проблемой современной хирургии является надежное сопоставление биологических тканей и удержание их в фиксированном положении с постоянной компрессией в течение всех этапов заживления раны, включая послеоперационный отек. В настоящее время ручной шов остается самым распространенным и надежным, позволяющим избежать ряда серьезных послеоперационных осложнений.

Для изготовления хирургических шовных материалов (ХШМ) используют биорезистентные и биодеструктируемые нити, отличающиеся высокой биосовместимостью, обладающие оптимальными физико-механическими свойствами (прочностью, жесткостью, деформационными характеристиками), хорошими манипуляционными качествами, устойчивостью к инфицированию, атравматичностью, способностью надежно вязаться хирургическими узлами. Российские производители шовных материалов используют преимущественно импортное сырье, за исключением поликапроамидных (ПКА) и полиэтилентерефталатных (ПЭТФ) крученых и плетеных нитей, поэтому разработка отечественных конкурентоспособных по качеству и экономической доступности хирургических нитей является актуальной задачей.

В последние годы в связи с развитием новых медицинских технологий пластических операций в герниологии и урогинекологии возникла необходимость создания современных синтетических волокнистых имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии. Так проблема хирургической реабилитации больных с обширными дефектами опорных мягких тканей в большинстве случаев не может быть решена без применения сетчатых эндопротезов, укрепляющих эти ткани. Проведение подобных операций в России сдерживалось отсутствием отечественных и высокой стоимостью импортных эндопротезов, и потому разработка таких материалов является обоснованной и своевременной.

Важным направлением разработки волокнистых материалов с особыми свойствами, предназначенных для производства изделий медицинского назначения, является создание волокон с собственной биологической активностью. В этой связи целесообразным представляется придание синтетическим волокнам и нитям антимикробной, противоопухолевой, иммунодепрессантной и ферментативной активности, а также, учитывая специфику применения таких материалов, сочетание в них перечисленных свойств.

Актуальность и значимость исследований подтверждены включением в Федеральную аналитическую ведомственную целевую программу «Развитие научного потенциала высшей школы» по следующим проектам: «Разработка научных принципов создания волокнистых полимеров медицинского назначения. Теоретическое обоснование промышленных технологий хирургических шовных материалов нового поколения», 2004-2006 г.г.; «Разработка технологических процессов, в том числе нанотехнологий, получения хирургических полимерных имплантатов с комплексом новых биологических свойств», 2005 г.; «Научные основы нанотехнологий хирургических полимерных имплантатов с комплексом новых биологических свойств», 2007-2009 г.г.; «Научные основы создания полимерных противоспаечных хирургических материалов», 2010 г.; «Научные основы создания медицинских полимерных имплантатов нового поколения», 2011 г.; «Научные основы создания полимерных материалов медицинского назначения», 2012-2013 г.г.

Работа поддержана Фондом содействия развитию малых форм предприятий в

научно-технической сфере: гос. контракты № 2095р/4095, 3650р/6043, 7162р/9951. Организация промышленного производства инновационных волокнистых материалов медицинского назначения реализована в соответствии с ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу (гос. контракт № 12411.1008799.13.052 ).

**Цель работы** заключается в создании научно обоснованных и экономически целесообразных инновационных технологий промышленного производства хирургических волокнистых материалов и изделий из них, предназначенных для имплантации в организм на длительные сроки и обладающих высокими, в том числе новыми, медико-биологическими характеристиками, обеспечивающими конкурентоспособное импортозамещение.

Для достижения поставленной цели решались следующие научно-исследовательские и практические **задачи**:

- проведение анализа существующих способов и технологических процессов получения биосовместимых и биологически активных волокнистых имплантатов, формирование медико-технических требований;
- изучение основных закономерностей структурно-физической модификации биорезистентных полипропиленовых (ПП) хирургических мононитей, направленной на улучшение их прочностных и манипуляционных свойств;
- синтез на поверхности поливинилиденфторидных (ПВДФ) мононитей биосовместимого карбинового покрытия;
- выявление закономерностей процесса формирования фторполимерного покрытия на хирургических плетеных и крученых ПЭТФ и ПКА нитях и его влияния на функциональные свойства шовных материалов;
- получение рассасывающихся нитей на основе полигликолевой кислоты (ПГА) с антимикробным покрытием;
- разработка научных и технологических принципов получения биорезистентных и частично рассасывающихся сетчатых эндопротезов для реконструктивно-восстановительной хирургии;
- химическая и радиационно-химическая модификация волокнистых материалов химиотерапевтическими и радиоактивными веществами для придания индивидуальной или комплексной биологической активности; изучение влияния параметров и определение основных закономерностей технологических процессов;
- исследование кинетических зависимостей массопереноса лекарственных препаратов из модифицированных волокон в рану и получение математических выражений, позволяющих целенаправленно регулировать биологическую активность материалов;
- оценка биосовместимости и биологической активности разработанных волокнистых материалов и изделий на их основе, токсикологические, санитарно-химические, предклинические и клинические испытания;
- разработка нормативно-технической документации на серийное производство инновационных изделий медицинского назначения;
- промышленное внедрение процессов производства модифицированных хирургических волокнистых материалов, включающее отделочные и подготовительные операции, упаковку, сушку и стерилизацию.

**Научная новизна** работы состоит в следующем:

- разработаны научные, методологические и технологические принципы получения волокнистых хирургических материалов с заданными медико-биологическими и физико-механическими свойствами;
- в результате новых подходов к структурно-физической модификации ПП мононитей хирургического назначения определены закономерности влияния параметров технологического процесса на их эксплуатационные свойства;

- научно обоснованы и разработаны технологии формирования на поверхности ПВДФ мононитей карбинового покрытия, нерассасывающихся ПЭТФ и ПКА и рассасывающихся ПГА плетеных и крученых нитей покрытий из биорезистентных и биодеструктируемых полимеров, обеспечивающих повышение биосовместимости, атравматичности, надежности фиксации узла, снижение фитильности и придание антимикробной активности;

- установлены многофакторные связи между составом, строением, структурой и функциональными свойствами биорезистентных и частично рассасывающихся сетчатых эндопротезов для герниопластики и урогинекологии; с использованием методов регрессионного анализа оптимизированы технологические процессы их производства;

- на основании реакций в цепях полимеров получены волокнистые ПП, ПКА и ПЭТФ материалы с широкой биологической активностью пролонгированного действия путем присоединения химиотерапевтических препаратов с помощью химических связей разных типов; выявлена синергетическая активность иммобилизованных на волокне антибиотиков и протеолитических ферментов;

- изучены кинетические зависимости десорбции антибиотиков из модифицированных волокон в физиологических средах, коррелирующие с результатами определения антимикробной активности; предложены математические уравнения, позволяющие прогнозировать биологическое действие волокнистых материалов;

- создано новое научное направление, связанное с получением радиоактивных излучателей медицинского назначения путем фиксации на ПКА, ПЭТФ и ПП волокнах изотопов фосфора-32 и серы-35 прочными ковалентными связями;

- разработаны специализированные методики испытаний, позволяющие проводить углубленное изучение строения и свойств медицинских изделий из модифицированных волокон и нитей.

Техническая новизна и оригинальность предложенных решений подтверждены 31 патентом и 10 авторскими свидетельствами.

**Практическая значимость** проведенных исследований заключается в разработке инновационных технологий и освоении промышленного выпуска новых видов конкурентоспособных импортозамещающих волокнистых хирургических материалов, позволяющих в значительной мере обеспечить потребности здравоохранения России и стран ближнего зарубежья.

На основании результатов токсикологических, санитарно-гигиенических, медико-биологических и клинических испытаний, проведенных аккредитованными Минздравсоцразвития РФ учреждениями, разрешено серийное производство, реализация и применение разработанных изделий в медицинской практике.

Конфиденциальная информация и опыт (ноу-хау) в разработке технологических процессов производства полимерных эндопротезов в виде лицензии переданы СПГУТД по Лицензионному соглашению от 18.10.2005 г. ООО «Линтекс» для внедрения и реализации.

По указанным направлениям под руководством и при непосредственном участии автора совместно с учеными СПГУТД и сотрудниками научного отдела ООО «Линтекс» проведены опытно-технологические работы, позволившие внедрить в производство отвечающие современному уровню требований следующие изделия медицинского назначения:

- биорезистентные ПП хирургические мононити Монофил и комплексные ПЭТФ и ПКА плетеные и крученые нити с фторполимерным покрытием Фторэкс и Фторлин;

- антимикробные ПКА шовные материалы Капрогент;

- сетчатые эндопротезы для герниопластики из мононитей: ПП – Эсфил, ПВДФ – Унифлекс, ПВДФ с карбиновым покрытием – Карбофлекс, ПП и ПВДФ – Флексилен;

из комплексных ПЭТФ нитей – Эслан; нитей ПЭТФ с фторполимерным покрытием – Фторэкс;

- сетчатые имплантаты из ПП и ПВДФ мононитей для оперативного лечения стрессового недержания мочи у женщин – УроСлинг и мужчин – УроСлинг-М;
- сетчатые имплантаты из ПП мононитей для реконструкции тазового дна – Гинефлекс и Пелвикс (передний, задний и полный);
- имплантаты из комплексных ПЭТФ нитей для пластики межжелудочковых, межпредсердных перегородок и боковых дефектов кровеносных сосудов – Эслан-Т.

Разработанные изделия нашли широкое применение в хирургической практике. По данным ООО «Линтекс» в 2012 г. было реализовано в лечебно-профилактические учреждения РФ и ближнего зарубежья 5,33 млн стерильных упаковок шовных материалов и 51,84 тыс. единиц сетчатых эндопротезов. Общий экономический эффект от импортозамещения в расчете на объем выпуска 2012 года составил более 69 млн р.

В приложении к диссертации представлены заключения и отзывы специализированных медицинских учреждений, подтверждающие эффективность созданных изделий в конкретных областях их использования.

Разработанные методики и другие материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах наноструктурных, волокнистых и композиционных материалов им. А. И. Меоса и технологии и художественного проектирования трикотажа СПГУТД.

**Личный вклад автора** состоит в формулировании научных проблем и выборе основных направлений теоретических и экспериментальных исследований, постановке и решении конкретных задач, разработке методик и непосредственном выполнении или участии в проведении экспериментов, обобщении, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке предложений по их практическому использованию, создании технологических процессов и внедрении разработанных материалов в производство. Настоящая работа является самостоятельным исследованием, обобщающим комплекс работ, выполненных под руководством автора или в соавторстве.

**Достоверность полученных результатов** подтверждена взаимной согласованностью данных, полученных при использовании комплекса современных физико-химических методов исследования, а также доказанной эффективностью изделий и объемом их реализации. Обработка опытных данных осуществлялась с использованием общепринятых методов математической статистики при 95% доверительной вероятности.

**Апробация результатов работы.** Основные положения и результаты диссертационной работы представлены, обсуждены и получили положительную оценку специалистов на международных и всероссийских конференциях, данные о которых приведены в списке публикаций в конце автореферата.

В полном объеме результаты работы доложены на расширенном заседании ученого совета факультета прикладной химии и экологии СПГУТД.

**Публикации.** Основное содержание исследований, выполненных в рамках диссертации, отражено в 229 печатных работах, в т.ч. в 40 статьях в журналах, входящих в «Перечень...» ВАК, 2 монографиях, 31 патенте и 10 авторских свидетельствах. Список наиболее значимых работ приведен в автореферате, полный список трудов по теме – в приложении к диссертации.

**Структура и объем диссертационной работы.** Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов по работе, списка использованных источников (374 наименования) и приложения. Работа содержит 288 страниц машинописного текста, 67 рисунков, 99 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** изложены основные положения работы, характеризующие актуальность, научную ценность и новизну, социальную и практическую значимость, предложены пути реализации ее результатов.

**В первой главе** представлен обзор научно-технической и патентной литературы по получению хирургических волокнистых материалов с комплексом особых свойств, таких как биосовместимость, биорезистентность или способность к биодеструкции, оптимальные прочностные и деформационные характеристики, обеспечивающих надежность функционирования и удобство манипулирования, атравматичность, устойчивость к инфекции либо наличие собственных антимикробных свойств, а также другой индивидуальной или полифункциональной биологической активности.

Отмечена фрагментарность и разрозненность литературных данных по рассматриваемой проблеме, а также незначительное количество реализуемых результатов исследований.

Рассмотрены известные подходы к разработке и производству хирургических нитей, сетчатых эндопротезов для герниопластики и урогинекологии, в том числе с антимикробными свойствами и др. биологической активностью. Проведенный критический анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающей современное состояние исследований в этой области, позволил сформулировать цель и задачи работы, а также определить объекты и методологию исследований.

**Во второй главе** диссертации рассмотрены вопросы, касающиеся разработки хирургических нитей, их модификации и исследования свойств.

**В разделе 2.1** проведен сравнительный анализ и обоснование адекватных и унифицированных методов испытаний и критериев оценки специальных свойств ХШМ, предложены новые методики, учитывающие особенности их предэксплуатационной обработки и целевого применения.

**В разделе 2.2** изложены особенности получения и структурно-физической модификации ПП мононитей.

Импортные ПП ХШМ отличаются высокой биосовместимостью, хорошими прочностными показателями, устойчивостью к биодegradации, монолитной структурой, препятствующей адсорбции бактерий и инфицированию швов, атравматичным проведением через ткани и хорошим косметическим эффектом.

Выпускаемые отечественной промышленностью ПП мононити технического назначения имеют недостаточную прочность в узле, жестки (начальный модуль упругости 8000-9000 МПа) и сохраняют «память о намотке». Улучшение прочностных и манипуляционных свойств ПП мононитей, предназначенных для изготовления шовного материала, может быть достигнуто совершенствованием технологического процесса их производства и путем модификации полученных мононитей.

Производство ПП мононитей осуществляли по расплавному способу на промышленном агрегате «Ковема» (Италия). На основании проведенных исследований (табл.1) определен режим получения ПП хирургических мононитей диаметром 0,1 и 0,2 мм. Установлено, что вероятность изменения надмолекулярной структуры и улучшения манипуляционных и прочностных свойств ПП мононитей, которые могут быть реализованы при

Таблица 1 – Режимы получения хирургических ПП мононитей

Параметры технологического процесса	Номинальный диаметр нити, мм	
	0,1	0,2
Температура расплава, °С	260	270
Температура ванны охлаждения, °С	40	30
Скорость приема первого вытяжного стана, м/мин	6	7
Температура вытягивания, °С	120/130	145/155
Кратность пластификационного вытягивания	9 (8 × 1,1)	8 (7 × 1,1)
Температура термофиксации, °С	130/130	140/140
Усадка при термофиксации, %	7,4	6,3

термофиксации на высокоскоростном агрегате, ограничены кратковременностью процесса и небольшими возможностями варьирования величины усадки мононити.

Для получения хирургических ПП мононитей с повышенной прочностью в узле (как наиболее ослабленном участке шва) и пониженной жесткостью, оцениваемой по методу изгиба консоли, проводили их физическую модификацию, заключающуюся в дополнительной термообработке при температурах от 140°C до 165°C как без усадки, так и с усадкой от 5 до 20% (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние условий термообработки на свойства хирургических ПП мононитей

Показатели мононити	Мононити исходные	Мононити, термообработанные без усадки	Мононити, термообработанные с усадкой, %			
			5	10	15	20
Метрический размер EP 1 (USP 5/0)						
Диаметр, мм	0,110	0,113	0,116	0,118	0,120	0,122
Жесткость, сН·мм <sup>2</sup>	2,9	2,6	2,4	1,8	1,4	1,0
Разрывная нагрузка в узле, Н	3,5	5,7	5,5	5,6	5,7	5,7
Метрический размер EP 1,5 (USP 4/0)						
Диаметр, мм	0,161	0,164	0,170	0,172	0,175	0,175
Жесткость, сН·мм <sup>2</sup>	3,6	3,3	3,0	2,4	1,9	1,7
Разрывная нагрузка в узле, Н	5,6	7,8	7,9	8,2	8,1	7,8
Метрический размер EP 2 (USP 3/0)						
Диаметр, мм	0,234	0,236	0,240	0,245	0,247	0,249
Жесткость, сН·мм <sup>2</sup>	4,5	4,2	3,7	2,8	2,2	2,0
Разрывная нагрузка в узле, Н	13,4	17,3	17,4	17,7	18,2	17,6
Метрический размер EP 3 (USP 2/0)						
Диаметр, мм	0,333	0,338	0,345	0,347	0,349	0,353
Жесткость, сН·мм <sup>2</sup>	14,5	12,4	11,1	9,1	7,6	7,0
Разрывная нагрузка в узле, Н	25,0	31,3	33,7	33,9	33,4	32,7
Метрический размер EP 3,5 (USP 0)						
Диаметр, мм	0,370	0,376	0,387	0,398	0,415	0,430
Жесткость, сН·мм <sup>2</sup>	18,6	15,8	15,1	14,7	14,0	13,0
Разрывная нагрузка в узле, Н	38,2	47,3	50,2	49,5	50,0	46,4

Исследования показали, что дополнительная термообработка способствует улучшению прочностных показателей в узле, при этом для нити с наибольшим диаметром EP3,5 (по Европейской Фармакопее) требуется температура 160°C, в то время как для нитей метрических размеров EP1-EP3 достаточна температура 155°C. Термообработка при таких температурах в течение 3 минут обеспечивает повышение прочности в узле, причем наиболее ощутимое для тонких мононитей. Так для мононитей от EP1 до EP3,5, термообработанных без усадки, прочность увеличивается от 23,8 до 62,8%, а при усадке 20% – от 21,5 до 62,8%.

Наиболее мягкие нити получали при термообработке с усадкой 20%, причем изменение жесткости существенно зависело от их толщины (жесткость мононитей EP1 снижается на 65,5%, а EP3,5 – на 30,1%). Оптимальными с точки зрения улучшения эксплуатационных свойств для мононитей EP1-EP3 следует считать усадку 15% при температуре 155°C, а для EP3,5 – 10 % при температуре 160°C.

**В разделе 2.3** представлены результаты химической модификации ПВДФ хирургических мононитей с целью создания на их поверхности биосовместимого карбинового покрытия.

Нами предложены способы формирования на ПВДФ мононитях карбинового покрытия (третья аллотропная форма углерода) путем дегидрофторирования полимера раствором гидроксида калия в н-пропанол или н-бутанол (табл. 3).

Таблица 3 – Режим формирования на хирургических ПВДФ мононитях карбинового покрытия

№ п/п	Стадия процесса	Параметры	Значения
1	Набухание в ДМСО	температура, °С	20
		продолжительность, ч.	2
2	Дегидрофторирование	растворитель	н-бутанол, н-пропанол
		концентрация гидроксида калия, %	16-17
		температура, °С	70-80
		продолжительность, ч.	3-5

Интенсификация процесса дегидрофторирования происходит за счет ослабления взаимодействия макромолекул ПВДФ в поверхностном слое путем предварительного набухания мононитей в ДМСО или ДМФА. Для использования в технологическом процессе по соображениям токсичности был выбран ДМСО.

В указанных условиях степень дегидрофторирования на поверхности ПВДФ мононитей достигает 98-99%, а снижение разрывной нагрузки не превышает 11%.

**В разделе 2.4** рассмотрена модификация ПЭТФ и ПКА комплексных (крученых и плетеных) хирургических нитей формированием на них биорезистентного гидрофобного полимерного покрытия из фторкаучука СКФ-26.

Наибольшую надежность хирургического узла и отсутствие фитильности у нитей обеспечивает нанесение двух последовательных покрытий: первое из 5%, второе из 25% раствора СКФ-26 в ацетоне. При пропитке 5% раствором полимера, благодаря его невысокой вязкости, идет максимальное заполнение всего межволоконного пространства, а при нанесении 25 % раствора происходит заполнение пространства между стренгами внутри нити и формируется небольшая оболочка на поверхности, частично сглаживающая выступы и впадины и повышающая атравматичность шовного материала.

Для придания нитям контрастной на раневом фоне окраски во второе полимерное покрытие вводили 12% красителя фталоцианинового голубого (ФЦГ) или фталоцианинового зеленого (ФЦЗ), что при сохранении нулевой фитильности способствует также повышению надежности хирургического узла (табл. 4). Путем введения катамина АБ и диоксидина в полимерную композицию и, соответственно, в формируемое покрытие, получены антимикробные ПЭТФ и ПКА хирургические нити. Разработанные нити существенно мягче мононитей, контрастны на раневом фоне, хорошо выдерживают радиационную стерилизацию, не имеют «памяти о намотке», не дают сукрутин, удобны в манипуляционном отношении.

Нить Supramid («Resorba», Германия) из ПА 66 с покрытием из ПА 6 характеризуется определенной фитильностью (24 мм) и обладает невысокой надежностью узла (60%). Кроме того, по жесткости на изгиб она приближается к мононитям такого же диаметра. Что касается ПЭТФ нити Ethibond extra («Ethicon», США) с полибутилатным покрытием, то, несмотря на ее внешнюю привлекательность – мягкость (приятный гриф), она имеет высокую фитильность (34 мм) и незначительную надежность узла (20%). ПЭТФ нить Polyester green (FSSB, Германия) с кремнийорганическим покрытием также отличается низкой жесткостью ( $0,39 \text{ сН}\cdot\text{мм}^2$ ), но недостаточной надежностью узла (20%) и существенной фитильностью (26 мм). Таким образом, разработанные нити с полимерным покрытием не только не уступают зарубежным аналогам, но и по комплексу основных показателей превосходят последние.

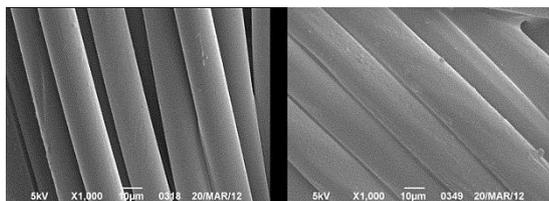


Рисунок 1 – ПЭТФ плетеные нити исходные (а) и с покрытием (б)

Таблица 4 – Физико-механические свойства ПКА и ПЭТФ нитей с покрытием СКФ-26

Нить	Количество покрытий	Концентрация раствора СКФ-26	Свойства нитей							
			Диаметр нитей, мм	Типоразмер, EP (USP)	Количество полимера на нити, %	Фитильность, мм	Надежность узла, %	Жесткость на изгиб, сН·мм <sup>2</sup>	Разрывная нагрузка в узле, Н	Разрывное удлинение в узле, %
ПКА нити										
крученная	0	0	0,342	3 (2/0)	0	120	70	0,37	20,7	28,2
	1	5 %	0,338	3 (2/0)	7,48	0	58	н.о.*	21,3	42,0
	1	25 %	0,334	3 (2/0)	18,6	0	80	н.о.	23,6	40,0
	2	5% + 25%	0,326	3 (2/0)	19,9	0	85	1,22	25,4	46,0
	2	25%+5%	0,320	3 (2/0)	16,4	0	75	н.о.	28,8	45,3
	3	5%+25%+5%	0,315	3 (2/0)	18,4	0	80	н.о.	28,6	47,3
	3	5%+25%кр+5%**	0,315	3 (2/0)	18,9	0	90	0,95	29,6	47,1
плетеная	0	0	0,380	3,5 (0)	0	80	68	0,50	39,9	23,1
	3	5%+25%кр+5%	0,369	3,5 (0)	20,3	0	93	1,47	41,0	36,8
	0	0	0,481	4 (1)	0	82	75	н.о.	52,4	25,5
	3	5%+25%кр+5%	0,466	4 (1)	22,2	0	95	н.о.	56,0	37,9
Supramid	-	-	0,222	2 (3/0)	н.о.	24	60	5,7	24,0	32,0
ПЭТФ нити										
крученная	0	0	0,331	3(2/0)	0	34	40	0,36	26,8	28,5
	1	5 %	0,327	3(2/0)	9,3	0	20	н.о.	28,4	27,5
	1	25 %	0,320	3(2/0)	20,5	0	80	н.о.	28,4	28,3
	2	5% + 25%	0,315	3(2/0)	21,4	0	85	0,99	29,0	26,7
	2	25%+5%	0,310	3(2/0)	21,0	0	75	н.о.	29,8	27,0
	3	5%+25%+5%	0,312	3(2/0)	19,9	0	80	н.о.	30,4	28,5
	3	5%+25%кр+5%***	0,312	3(2/0)	19,9	0	90	0,96	30,6	28,3
плетеная	0	0	0,333	3(2/0)	0	27	40	0,48	28,3	20,0
	3	5%+25%кр+5%	0,316	3(2/0)	20,2	0	85	1,26	30,1	30,3
	0	0	0,470	4 (1)	0	33	40	н.о.	48,0	35,0
	3	5%+25%кр+5%	0,455	4 (1)	18,9	0	85	н.о.	49,8	36,5
Ethibond extra	-	-	0,338	3(2/0)	н.о.	34	20	0,49	24,0	30,0
Polyester green	-	-	0,360	3,5(0)	н.о.	26	20	0,39	33,7	20,0

\*н.о. – не определяли; \*\*кр – краситель ФЦГ; \*\*\*кр – краситель ФЦЗ.

**В разделе 2.5** определены основные закономерности и параметры процесса получения рассасывающихся полигликолидных нитей с антимикробным покрытием.

Для модификации рассасывающихся нитей с точки зрения повышения эффективности антимикробного действия и снижения токсичности определен интерес представляет мирамистин (миристамидопропилдиметилбензол аммония хлорид, моногидрат), выпускаемый ООО «Инфамед» (РФ).

В связи с тем, что мирамистин и полилактин 370 (сополимер гликолевой и молочной кислот 30:70%) имеют общий растворитель 1,3 диоксалан, была использована схема нанесения на ПГА нить рассасывающегося антимикробного покрытия из раствора этого полимера с добавкой мирамистина. Предпочтительна концентрация полилактина в пределах 2-5%, а мирамистина – 5-8% от массы полимера.

Изучение кинетических закономерностей десорбции мирамистина из модифицированных ПГА нитей показало четкую тенденцию к росту антимикробной активности и продолжительности действия с увеличением количества нанесенного полимера, содержания мирамистина в покрытии и толщины нити.

Полученные результаты подтверждены данными определения антимикробной активности (табл. 5). С учетом ограничения по показателю жесткости обоснованы технологические режимы формирования полимерного покрытия в количестве 5-8% от массы рассасывающихся нитей и иммобилизации на них 0,3-0,6% мирамистина, что

обеспечивает подавление роста микрофлоры более двух недель при начальных значениях зоны лизиса 4,9-8,8 мм.

Таблица 5 – Антимикробная активность ПГА нитей с антимикробным покрытием

Содержание на нити, %						Зона лизиса (мм) St.Aureus ATCC 29213								
EP (USP)						EP (USP)								
2 (3/0)		3 (2/0)		4 (1)		2 (3/0)			3 (2/0)			4 (1)		
полимера	мирамистина	полимера	мирамистина	полимера	мирамистина	исходная	после десорбции 3 суток	после десорбции 14 суток	исходная	после десорбции 3 суток	после десорбции 14 суток	исходная	после десорбции 3 суток	после десорбции 14 суток
-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
0,5	0,02	0,7	0,03	0,8	0,03	0	-	-	0	-	-	0	-	-
2,0	0,08	2,1	0,08	2,1	0,08	1,0	н.о.	н.о.	2,0	н.о.	н.о.	3,5	н.о.	н.о.
5,3	0,32	5,4	0,36	5,8	0,38	4,9	2,9	1,1	4,9	2,4	1,1	5,2	2,6	1,1
4,0	0,31	4,1	0,33	4,4	0,37	6,1	2,4	0,7	7,0	2,8	0,7	8,2	3,7	1,0
5,8	0,32	6,2	0,34	6,4	0,38	4,9	2,0	0,5	5,0	2,1	0,6	5,8	2,2	0,6
5,5	0,40	5,9	0,44	6,3	0,44	6,6	3,4	1,4	7,7	3,7	1,7	7,8	3,8	1,7
5,5	0,46	5,5	0,46	5,8	0,48	6,4	2,9	1,2	6,9	3,4	1,6	7,3	3,3	1,3
6,9	0,33	7,1	0,35	7,0	0,33	4,9	2,0	1,0	5,0	2,5	0,9	5,3	2,5	1,1
8,0	0,60	8,1	0,62	8,4	0,68	8,0	4,1	1,8	8,1	4,1	1,7	8,8	3,9	1,7
12,7	0,65	14,0	0,70	15,1	0,77	8,1	4,0	1,9	8,5	4,5	2,1	8,8	4,5	2,2

**Третья глава** содержит результаты теоретических и экспериментальных исследований, а также реализации технологий по созданию биорезистентных и частично рассасывающихся сетчатых имплантатов (эндопротезов) для герниопластики и урогинекологии.

**В разделе 3.1** рассмотрены объекты и методы исследования. В наибольшей степени медико-техническим требованиям отвечают эндопротезы основывающихся структур, обеспечивающих прочность, нераспускаемость и стабильность размеров.

Для биорезистентных эндопротезов обоснован выбор наиболее формоустойчивого переплетения – платированного. Увеличение пористости сетчатых полотен достигалось путем вязания при неполной проборке ушковых гребенок с кладкой нитей на иглу через одну или две. Образцы нарабатывали на однофонтурной двухгребеночной основывязальной машине 22 класса.

Трикотажные полотна, снятые с машины, обладают высокой растяжимостью и стремлением к закручиванию как вдоль петельных столбиков, так и вдоль петельных рядов. Для придания высокоустойчивого фиксированного состояния полотна, натянутые на игольчатые рамы, подвергали обработке в термокамере при  $150 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение  $12 \pm 2$  мин.

На основании предварительных медико-технических и медико-биологических испытаний для исследования отобраны 5 вариантов переплетений (табл.6).

Таблица 6 – Технологические параметры сетчатых полотен для биорезистентных эндопротезов

Параметр	Значение				
	1	2	3	4	5
Вариант переплетения					
Вид мононити	полипропиленовая				
Петельный шаг А, мм	2,20	2,10	2,73	2,08	2,12
Высота петельного ряда В, мм	0,70	0,71	0,69	0,66	0,76
Плотность вязания по горизонтали $P_g$ , пет./100 мм	45	48	36	48	47
Плотность вязания по вертикали $P_v$ , пет./100 мм	143	140	145	152	132
Поверхностная плотность $\rho_s$ , г/м <sup>2</sup>	64,1	63,8	61,0	65,8	62,1

Обоснованы особенности переплетений с дополнительными рассасывающимися мононитями. Для таких эндопротезов следует учитывать, что после биодеструкции рассасывающегося компонента должен оставаться «каркас» из нерассасывающихся нитей, обладающий минимальной материалоемкостью и достаточной прочностью. В качестве «каркасной» структуры использовали филейное двухгребеночное переплетение, позволяющее получать ячейки достаточных для прорастания биологическими тканями размеров. При этом в ушковины второй гребенки заправляли две нити – рассасывающуюся и нерассасывающуюся. Технологические параметры полотен приведены в табл. 7.

Таблица 7 – Технологические параметры сетчатых полотен для нерассасывающихся и частично рассасывающихся эндопротезов

Параметр	Эндопротезы		
	нерассасывающиеся	частично рассасывающиеся	
Вид мононити	ПВДФ	ПВДФ	ПГКЛ
Диаметр мононити, мм	0,09	0,09	0,15
Линейная плотность мононити, текс	17,7	17,7	46,7
Петельный шаг А, мм	1,63	1,75	
Высота петельного ряда В, мм	0,62	0,68	
Плотность вязания по горизонтали $P_r$ , пет./100 мм	61	57	
Плотность вязания по вертикали $P_v$ , пет./100 мм	160	146	
Поверхностная плотность $\rho_s$ , г/м <sup>2</sup>	89	179	

По технологии изготовления сетчатые эндопротезы относятся к текстильным материалам, поэтому их оценивали, в основном, по методикам, принятым для трикотажных полотен. Пористость, площадь контактной поверхности, прочность на разрыв нити, прочность при объемном растяжении «раневым» методом определяли по специально разработанным методикам, характеризующим особенности медико-технических свойств эндопротезов.

В разделе 3.2 изложены результаты изучения деформационно-восстановительных характеристик ПП, ПВДФ и ПГКЛ мононитей. Помимо удовлетворения медико-техническим требованиям, нити, перерабатываемые на вязальном оборудовании, должны обладать необходимой прочностью, минимальной жесткостью, упругостью при растяжении и небольшим сопротивлением движению по петлеобразующим органам.

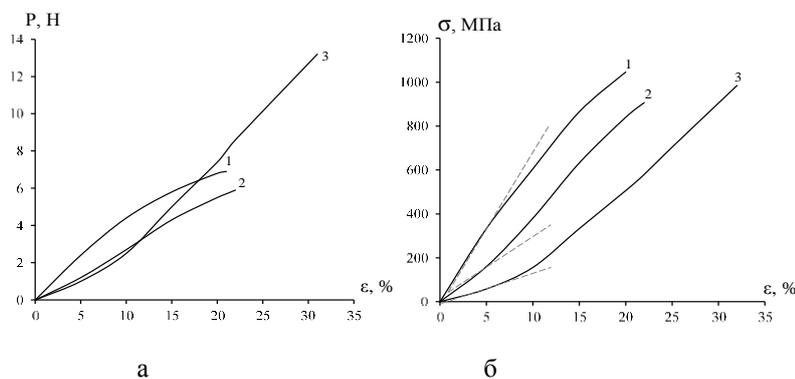


Рисунок 2 – Диаграммы растяжения ПП (1), ПВДФ (2) и ПГКЛ (3) мононитей: зависимость нагрузки Р (а) и напряжения  $\sigma$  (б) от удлинения

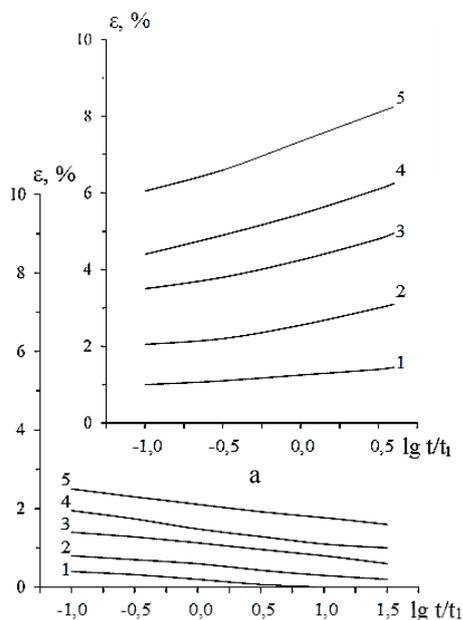
Деформационные характеристики мононитей исследованы на установке «Инстрон 1122». Испытаниям подвергались ПП и ПВДФ мононити диаметром 0,11 мм и ПГКЛ мононити – 0,15 мм.

Установлено, что значения напряжения при разрыве мононитей сравнительно близки, в то время как величины начальных модулей деформационной жесткости у ПП мононитей в 7 раз, а ПВДФ – в 2,5 раза превышают этот показатель для ПГКЛ нитей.

Релаксационные свойства биорезистентных мононитей оценивали по измерениям ползучести и восстановительного деформационного процесса после снятия нагрузки. Рассасывающиеся нити не определяют деформационное поведение комбинированных

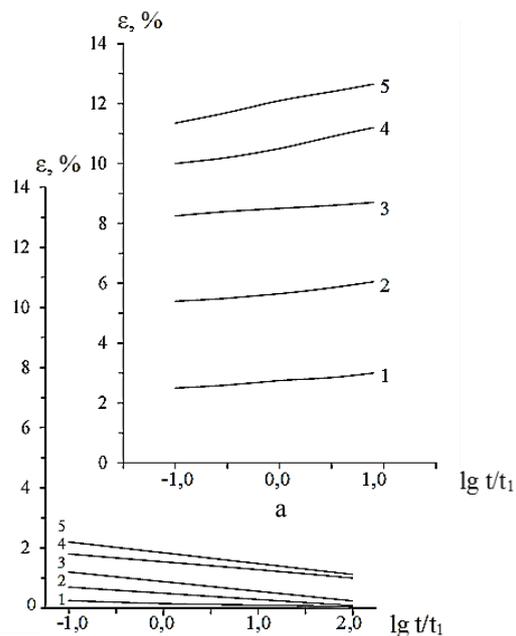
мононитей. Деформационные характеристики мононитей исследованы на установке «Инстрон 1122». Испытаниям подвергались ПП и ПВДФ мононити диаметром 0,11 мм и ПГКЛ мононити – 0,15 мм.

эндопротезов. Испытания проводили на релаксометрах деформации в диапазоне напряжений от 64 до 319 МПа при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . Полученные зависимости  $\varepsilon(\lg t)$  имеют квазилинейный характер и уровень деформации закономерно возрастает с увеличением напряжения. Данные по восстановлению деформации нитей после их разгрузки показывают, что подавляющая доля деформации является обратимой. Это важно с точки зрения сохранения формы и размеров эндопротезов в процессе эксплуатации.



б

1 – 64; 2 – 127; 3 – 191; 4 – 254; 5 – 319 МПа  
Рисунок 3 – Ползучесть (а) и восстановительный деформационный процесс (б) ПП мононитей при различных значениях напряжения



б

1 – 64; 2 – 127; 3 – 191; 4 – 254; 5 – 319 МПа  
Рисунок 4 – Ползучесть (а) и восстановительный деформационный процесс (б) ПВДФ мононитей при различных значениях напряжения

Изучены зависимости жесткости на изгиб от диаметров мононитей и установлено, что технологический процесс вязания может осуществляться без осложнений при использовании ПП и ПВДФ мононитей с диаметром не более 0,14 мм, ПГКЛ мононитей – 0,18 мм.

**В разделе 3.3** представлены исследования физико-механических свойств основанных вязаных полотен из ПП мононитей с целью выбора оптимальных структур. Для получения сопоставимых результатов были исследованы образцы всех 5 вариантов переплетений (табл.6) из ПП мононитей диаметром 0,11 мм (табл.8).

Таблица 8 – Прочностные свойства образцов сетчатых полотен

Вариант	Одноосное растяжение						Объемное растяжение	
	вдоль петельного ряда		вдоль петельного столбика		под углом $45^\circ$		разрывная нагрузка Р, Н	разрывное удлинение $\varepsilon$ , %
	разрывная нагрузка Р, Н	разрывное удлинение $\varepsilon$ , %	разрывная нагрузка Р, Н	разрывное удлинение $\varepsilon$ , %	разрывная нагрузка Р, Н	разрывное удлинение $\varepsilon$ , %		
1	423,4	41	310,3	56	304,3	49	462,4	128,1
2	396,3	48	287,4	73	277,5	54	426,3	136,4
3	390,2	74	241,3	123	211,5	102	402,8	168,8
4	420,0	52	290,5	77	282,2	60	451,4	141,1
5	397,8	48	283,7	71	267,5	58	426,3	133,4

Данные свидетельствуют, что все образцы обладают прочностью, превышающей минимально необходимой – 16 Н/см для малых и 32 Н/см для больших грыж.

Однако 3 вариант имеет наименьшую разрывную нагрузку вдоль петельных столбиков и под углом  $45^\circ$ , а разрывное удлинение почти вдвое выше значений для других вариантов. Кроме того, исследование специальных свойств сетчатых полотен показало, что образцы этого варианта уступают по растяжимости при нагрузке 16 Н/см, прочности при продавливании шариком «раневым» методом и прочности при разрыве края хирургической нитью. С учетом этого, образец варианта 3 был снят с дальнейших испытаний.

Таблица 9 – Значения жесткости на изгиб образцов сетчатых полотен

Вариант	Жесткость при изгибе $EJ$ , сН·мм <sup>2</sup>		
	вдоль петельного ряда	вдоль петельного столбика	под углом $45^\circ$
1	36,4	24,3	31,5
2	30,0	25,6	27,8
4	31,8	23,4	25,6
5	36,2	28,1	30,9

В результате исследований сетчатых полотен на жесткость при изгибе (табл. 9) установлено, что для всех образцов она выше в направлении петельных рядов. Поэтому даны рекомендации по имплантации эндопротеза направлением вдоль петельных столбиков по вертикали, что позволит минимизировать дискомфорт пациента, связанный с ощущением инородного тела в организме.

**Раздел 3.4** посвящен изучению структурной, физической и химической модификации биорезистентных эндопротезов с целью улучшения их качественных характеристик, направленных на снижение количества послеоперационных осложнений и рецидивов.

Для снижения жесткости ПП сетчатых полотен предложено в их структуру вводить дополнительные более гибкие ПВДФ мононити. Несмотря на то, что последние обладают меньшей прочностью по сравнению с ПП мононитями и эндопротезы из них менее формоустойчивы, комбинация этих нитей позволяет устранить недостатки, удачно сочетая положительные качества компонентов.

В результате проведенного двухфакторного эксперимента установлены характер и степень влияния на жесткость ( $Y$ ) и разрывную нагрузку ( $Y'$ ) полотен изменения диаметра мононитей ( $X_1$ ), а также их процентного содержания в заправке ( $X_2$ ) в виде следующих регрессионных уравнений:

$$Y = 20,8 + 8,3X_1 - 7,5X_2 - 2,7X_1X_2; Y' = 303,8 + 115,5X_1 - 37,3X_2 - 16,2X_1X_2.$$

Располагая серией сечений поверхностей отклика, можно прогнозировать прочностные свойства и жесткость эндопротезов. С учетом полученных данных и современной концепции индивидуального подхода к выбору эндопротезов в зависимости

Таблица 10 – Характеристика эндопротезов из ПП и ПВДФ мононитей по группам прочности

Группа	Значения разрывной нагрузки $P$ , Н	Содержание мононитей в заправке, %		Диаметр мононити $d$ , мм
		ПП	ПВДФ	
Легкие	до 200	100	0	0,09-0,10
Стандартные	200-350	50	50	0,10-0,12
		25	75	0,12-0,13
		0	100	0,12-0,13
Тяжелые	выше 350	0	100	0,13-0,14

от конкретной хирургической ситуации предложено разделить эндопротезы по прочностным характеристикам на легкие, стандартные и тяжелые (табл. 10). Группа легких эндопротезов рекомендована для лечения грыж различных локализаций, когда ткани не испытывают повышенных нагрузок, а также для реконструктивной хирургии тазового дна. Стандартные эндопротезы предназначены для открытого и эндоскопического хирургического лечения грыж различной локализации, а также для пластики дефектов мягких тканей. Тяжелые эндопротезы отличаются повышенной прочностью, что позволяет использовать их в сложных клинических случаях, когда другие эндопротезы могут не выдержать нагрузки, особенно при лечении гигантских вентральных грыж у тучных пациентов.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что введение в состав эндопротезов ПВДФ мононитей способствует образованию на них более тонкой и гибкой соединительнотканной капсулы при минимальном количестве имплантат ассоциированных осложнений.

В результате структурной модификации сетчатых полотен разработаны имплантируемые устройства для хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин – УроСлинг, и мужчин – УроСлинг-М. УроСлинг представляет собой формоустойчивую цельновязаную ленту из ПП мононитей диаметром 0,08-0,15 мм, образованную пятью или шестью петельными столбиками, соединенными поперечными протяжками. УроСлинг-М состоит из двух цельновязанных формоустойчивых лент, образованных 6-8 петельными столбиками из ПП мононитей диаметром 0,10-0,12 мм. По середине ленты соединены перемычкой из двух дополнительных петельных столбиков с образованием центральной площадки, обеспечивающей стабильную и равномерную компрессию бульбарной части уретры.

Большинство производителей получают слинги путем отрезания полосы от большого полотна. Такие слинги имеют острые травмирующие кромки, которые не позволяют ослабить натяжение слинга, если его перетянули в ходе операции, кроме того, фрагменты разрезанных петель осыпаются в рану. Отрезные слинги имеют тенденцию

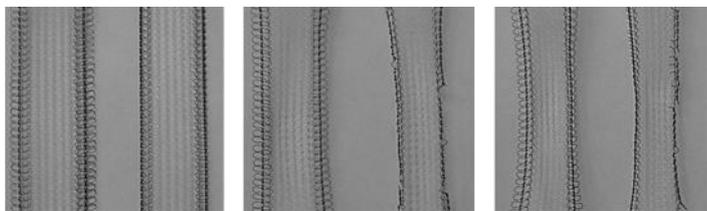


Рисунок 5 – Образцы эндопротеза-ленты с цельновязаными краями и вырезанного из полотна лазером в исходном состоянии (а), деформация по ширине при нагрузке 45Н (б), 75Н (в)

к продольному вытягиванию и менее прочны (рис.5). Цельновязаная структура устройств обеспечивает минимальное продольное растяжение и стабильность поперечных размеров. При этом крайние петельные столбики состоят из чередующихся через одну петель, остовы которых образованы двумя ПП мононитями и одной ПВДФ мононитью. Послед-

няя образует по краям мягкие петли, обеспечивающие атравматичное проведение слинга через ткани без защитных чехлов и туннеллеров и фиксацию после установки, позволяющую корректировать степень натяжения в послеоперационном периоде.

Гистологические и морфологические исследования УроСлинга и наиболее известного зарубежного аналога TVT «Ethicon Gynecare» (США) выявили идентичность показателей тканевой реакции.

Разработаны эндопротезы для хирургического лечения пролапса (опущения или выпадения) органов малого таза у женщин – Пелвикс (передний, задний и полный) и Гинефлекс, связанные из ПП мононитей диаметром 0,07 мм, обладающие в сравнении с импортными аналогами минимальной толщиной и материалоемкостью, максимальной объемной пористостью и самой низкой жесткостью. Прочностные характеристики их уступают показателям более тяжелых аналогов, но с учетом того, что при использовании по данному назначению эндопротезам не приходится противостоять внутрибрюшному давлению, фактическая прочность при одноосном и объемном растяжении вполне удовлетворительна. При этом реакция тканей на них самая благоприятная.

Химическую модификацию ПВДФ эндопротезов путем формирования на поверхности карбинового покрытия с целью повышения их биосовместимости с тканями организма осуществляли в условиях, описанных в разделе 2.3 для хирургических ПВДФ мононитей. Медико-биологические исследования на 18 морских свинках показали, что при имплантации эндопротезов с карбиновым покрытием сером и признаков воспаления не наблюдали ни в одном случае. По результатам гистологических исследований установлено, что сроки формирования зрелой соединительнотканной капсулы

на модифицированных ПВДФ эндопротезах сокращаются на 25%, что также свидетельствует о более высокой биосовместимости материала.

Получение мягких сетчатых эндопротезов, например, для пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы, осуществляли из лавсановых комплексных нитей. Капиллярность и фитильность нитей, которые могут стать причиной инфицирования эндопротезов, устраняли путем импрегнирования их фторкаучуком СКФ-26. Покрытие на термофиксированное полотно, как и при получении хирургических нитей Фторэкс (раздел 2.4), наносили в 2 приема с использованием 5 и 25% ацетоновых растворов, промежуточной и окончательной сушки.

Эндопротезы для пластики межжелудочковых и межпредсердных перегородок, а также боковых дефектов кровеносных сосудов вязали из ПЭТФ комплексных нитей линейной плотности 15,6 текс, подкладки под паренхиматозный шов – из нитей линейной плотности 31 текс. Термофиксацию осуществляли в свободном состоянии при  $200 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение 20-25 минут.

**В разделе 3.5** исследована технология частично рассасывающихся эндопротезов, характеризующихся повышенной прочностью и улучшенными манипуляционными свойствами на этапе имплантации при снижении материалоемкости практически вдвое после резорбции рассасывающегося компонента.

Для получения бикомпонентных эндопротезов использовали биорезистентные ПВДФ мононити диаметром 0,09 мм и ПГКЛ мононити со средним сроком рассасывания (60-90 суток) диаметрами 0,12; 0,15 и 0,18 мм. Последние вводили в структуру полотна в качестве дополнительных платированных. После проведения отделочных операций изучали структурные и физико-механические характеристики. Аналогичным испытаниям подвергали эндопротезы после гидролиза (180 суток в физрастворе) рассасывающегося компонента.

Изменение структуры образцов иллюстрирует рис. 6. Введение ПГКЛ мононитей в структуру переплетения приводит к ее уплотнению. Результаты растяжения образцов полотен, испытаний прочностных свойств и жесткости на изгиб показали,

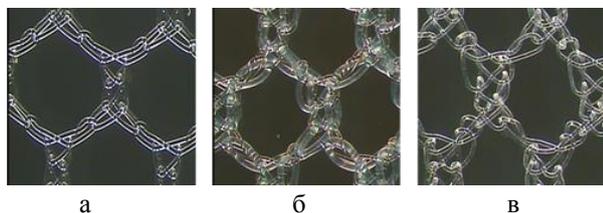


Рисунок 6 – Фотография эндопротеза из ПВДФ мононитей без введения в структуру ПГКЛ мононитей (а); со 100% содержанием ПГКЛ мононитей в одной гребенке (б) и после их деструкции (в)

что введение предложенным способом дополнительных нитей значительно увеличивает прочностные свойства и жесткость полотен, а также уменьшает разрывное удлинение, т.е. повышается формоустойчивость и, соответственно, улучшаются манипуляционные свойства эндопротезов на момент их имплантации. После де-

струкции ПГКЛ мононитей происходит изменение плотности вязания и конфигурации петель «каркасного» переплетения, при этом прочность сетчатых имплантатов резко снижается. Удлинение, как разрывное, так и за счет деформированной петельной структуры, к моменту окончательной деструкции рассасывающегося компонента не оказывает существенного влияния на сформированную соединительнотканную капсулу. Прослеживается тенденция снижения жесткости по сравнению с жесткостью как образцов полотен до деструкции рассасывающегося компонента, так и полотен только из ПВДФ мононитей, что уменьшает вероятность возникновения побочных эффектов, таких как болевой синдром в раннем и отдаленном послеоперационных периодах, ощущение пациентом инородного тела и т.д.

Для обобщения результатов исследования был проведен факторный эксперимент по определению характера и степени влияния количества рассасывающегося компо-

нента (диаметра мононитей  $X_1$  и их процентного содержания в заправке  $X_2$ ) на свойства эндопротезов после деструкции ПГКЛ мононитей. Выходными параметрами являлись жесткость на изгиб в направлении петельных столбиков и петельных рядов –  $Y_1$  и  $Y'_1$ , разрывная нагрузка при одноосном растяжении аналогичных направлений –  $Y_2$  и  $Y'_2$ . Получены следующие регрессионные уравнения:

$$Y_1 = 7,3 - 1,7X_1 - X_2 - 0,1X_1X_2; \quad Y'_1 = 11,6 - 1,2X_1 - X_2 - 0,8X_1X_2$$

$$Y_2 = 67,0 + 3,5X_1 + 11,5X_2 + 2,0X_1X_2; \quad Y'_2 = 93,5 + 1,5X_1 + 5X_2 + X_1X_2$$

Серии сечений поверхностей отклика позволяют определить параметры технологического процесса производства эндопротезов с заданными прочностными характеристиками и оптимальной жесткостью. После деструкции ПГКЛ мононитей в зависимости от состава материалоемкость эндопротезов снижается на 50-66%.

**В разделе 3.6** приведены результаты медико-биологической оценки эндопротезов на основании экспериментальных исследований *in vivo*. Динамика изменения физико-механических свойств эндопротезов, имплантированных под фасцию брюшной стенки кроликам, показала, что за 90 суток вокруг Унифлекса и Карбофлекса формируется тонкая, гибкая соединительнотканная капсула, несколько увеличивающая жесткость материала. Вместе с тем, ПП эндопротезы Эсфил в стандартном исполнении и особенно тяжелый Prolene «Ethicon» (США) из мононитей диаметром 0,17 мм окружены достаточно мощным соединительнотканым рубцом, который увеличивает их жесткость практически вдвое. По мере интеграции в ткани прочность эндопротезов быстро возрастает, а удлинение снижается. Это свидетельствует о том, что прочностные характеристики и удлинение определяются уже не только (и даже не столько) параметрами сетки, а свойствами сформированной на ней капсулы. При этом, чем грубее капсула, тем она получается прочнее и жестче.

Наименьшая воспалительная реакция характерна для имплантации эндопротезов Карбофлекс и Унифлекс, незначительная – для эндопротеза Эсфил стандартный. Однако в последнем случае обращают на себя внимание признаки пролонгирования воспалительного процесса. Выраженная воспалительная реакция на протяжении всего периода наблюдения отмечается при имплантации Эсфил тяжелый и Prolene, и, что особенно важно, на поздних сроках наблюдения.

Сравнительная оценка медико-биологических свойств показала, что легкие и частично рассасывающиеся сетки в адекватных хирургических ситуациях вызывают меньше осложнений и рецидивов.

**Глава 4** посвящена разработке биологически активных хирургических волокнистых материалов, содержащих антимикробные, радиоактивные, противоопухолевые, иммунодепрессантные, ферментные препараты, и возможности на основе полученных результатов перейти к созданию волокон с полифункциональной биологической активностью.

**В разделе 4.1** представлены специальные химические, физико-химические и радиационные методы исследования свойств и контроля режимов модификации, а также методики оценки биологической активности.

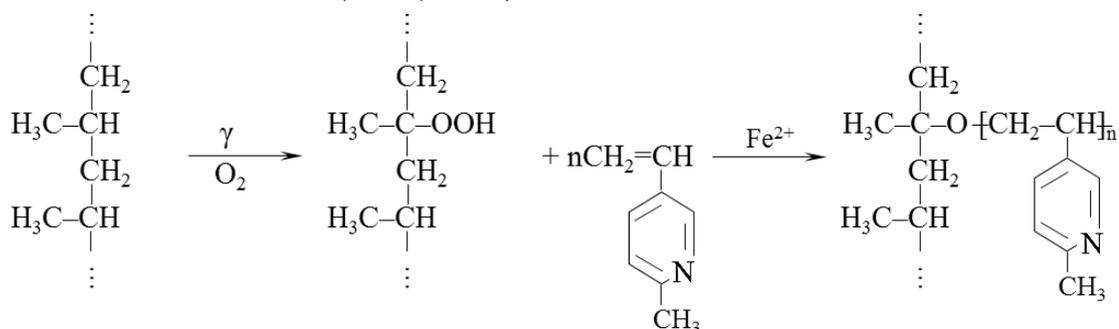
**Раздел 4.2.** Послеоперационная раневая инфекция остается одной из наиболее важных проблем хирургии. Поэтому приоритетным направлением в области создания биологически активных волокон, обусловленным широким распространением антибиотикорезистентных или условно патогенных микроорганизмов, является получение антимикробных волокон и текстильных материалов на их основе.

Одним из наиболее эффективных методов придания антимикробных свойств является модификация волокон посредством присоединения биологически активных соединений с помощью химических связей. При этом следует иметь в виду, что тип (прочность) связи определяет, как дозировку препарата, так и продолжительность терапевтического действия. Для имплантации обычно достаточна продолжительность

их биологического действия в пределах 7-20 суток, что может быть обеспечено закреплением активного ингредиента с помощью ионной связи. Естественно, лекарственные соединения и волокна должны обладать соответствующими ионогенными группами.

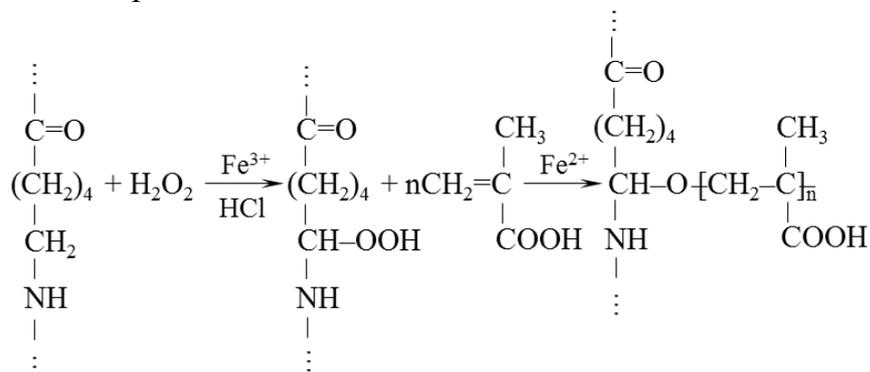
Распространенным способом придания ионообменных свойств практически любым волокнам является привитая сополимеризация, инициируемая химическими или радиационно-химическими методами.

Описана радиационно-химическая прививка метакриловой кислоты (МАК) к ПКА, ПП и ПЭТФ комплексным нитям с использованием как «прямого метода», так и основанная на «пострадиационном эффекте». Для получения анионообменных ПП нитей были изучены реакции привитой сополимеризации 2-метил-5-винилпиридина (МВП) или диметиламиноэтилметакрилата (ДМАЭМА) с использованием пострадиационного метода инициирования. Исследование прививки МВП к ПП нитям (ПП-ПМВП) с использованием математического метода планирования эксперимента позволила определить оптимальные условия получения слабоосновного сорбента со статической обменной емкостью (СОЕ) до 1,75 ммоль/г.



С учетом того, что радиационная прививка требует высоких доз облучения, негативно влияющих на прочностные свойства хирургических шовных материалов, изучены возможности получения ионообменных ПКА и ПП нитей путем привитой сополимеризации с использованием химических методов инициирования.

Карбоксилсодержащие ПКА нити получали прививкой МАК инициированной окислительно-восстановительной системой  $\text{Fe}^{2+}-\text{H}_2\text{O}_2$ , причем для снижения интенсивности реакции гомополимеризации один компонент системы в виде пероксидных или гидропероксидных групп предварительно вводили в полимер последовательной обработкой раствором хлорного железа в разбавленной соляной кислоте и водным раствором пероксида водорода:



Обработка экспериментальных данных методом регрессионного анализа показала:

$$Y' = 2,4075 + 0,48X_1 + 0,109X_2 - 0,423X_3;$$

$$Y'' = 17,7125 - 1,0875X_1 + 0,9125X_2 + 0,1875X_3,$$

где  $Y'$  – СОЕ, ммоль/г;  $Y''$  – относительная разрывная нагрузка, сН/текс;  $X_1$  – концентрация мономера в растворе, %;  $X_2$  – концентрация промотора (соли Мора), %;  $X_3$  – температура реакции, °С.



Закрепление препаратов ковалентными связями осуществляли путем взаимодействия amino- или иминогрупп этих соединений с реакционноспособными атомами хлора, которые вводили в ПЭТФ и ПП нити путем модификации хлорпроизводными кислот трехвалентного фосфора, в частности, треххлористым фосфором (ТХФ) с использованием в качестве катализатора треххлористого алюминия при мольном соотношении с ТХФ 1:1. В результате обработки в ванне с концентрацией ТХФ 10-15% при температуре 70-76°C и продолжительности 3-4 ч ПП нити содержат до 3,3%, а ПЭТФ – 2,7% хлора.

В качестве противоопухолевых препаратов в работе использовали сарколизин, циклофосфан и 5-фторурацил. Наряду с противоопухолевым они проявляют также и иммунодепрессантное действие. Разработанный режим (концентрация препарата 1-2%, температура обработки 60-80°C и продолжительность 2 ч) обеспечивает введение в ПП нити порядка 7-8% сарколизина и циклофосфана и до 2,5% 5-фторурацила, а в ПЭТФ – 13,0; 11,2 и 2,0% соответственно.

С целью получения волокнистых материалов с пролонгированным противоопухолевым и иммунодепрессантным действием, способных локально создавать высокие концентрации химиотерапевтических препаратов, изучены реакции ионного взаимодействия сарколизина, циклофосфана, 5-фторурацила, проспидина, 6-меркаптопурина и метотрексата с ионообменными ПКА-ПМАК нитями в солевой форме. При концентрации препарата 1-2%, температуре 20±2°C и продолжительности 1 ч нити сорбируют сарколизина порядка 17%, циклофосфана – 14%, 5-фторурацила – 4% и проспидина до 30%.

Для создания противоопухолевых волокон широкого спектра химиотерапевтического действия были выбраны эффективные при контактном применении антимаболиты – метотрексат и 6-меркаптопурин. Исследования показали, что вследствие более выраженных кислотных свойств метотрексата и 6-меркаптопурина процесс сорбции протекает полнее на анионообменных ПП-ПМВП нитях в С1-форме (6,2-8,2% меркаптопурина и 8,8-11,0% метотрексата).

Для придания ПКА, ПЭТФ и ПП волокнам противоопухолевой и одновременно иммунодепрессантной активности, основанной на радиационном воздействии на организм, изучены реакции полимераналогичных превращений с использованием радиоактивных веществ, содержащих изотопы – фосфор-32 и серу-35. Выбранные с этой целью меченые соединения – треххлористый фосфор и пентасульфид фосфора, способны в принципе обеспечить образование прочных ковалентных связей между рассматриваемыми волокнами и радионуклидами.

Волокнистые материалы, обладающие устойчивым радиационным эффектом, могут использоваться в качестве иммунологического барьера для преодоления несовместимости генетически чужеродных тканей и органов при трансплантации. Расположенные на границе реципиента и трансплантата они способны оказывать своим излучением локальное иммунодепрессантное действие и, тем самым, подавлять реакцию отторжения. Волокнистые бета-излучатели целесообразно использовать также для внутритканевой терапии злокачественных и доброкачественных новообразований без значительного повреждения подлежащих тканей, что особенно важно для опухолей на жизненно важных органах.

Ковалентное закрепление фосфора-32 осуществляли путем обработки ПП нитей ТХФ (<sup>32</sup>P) по описанной технологии. Для достижения высоких значений удельной радиационной активности (до 2,4·10<sup>4</sup> Бк/г для ПП нитей и 3,6·10<sup>4</sup> Бк/г для ПП нитей с привитым ПС) достаточна 1% концентрация ТХФ (<sup>32</sup>P) в толуоле, температура 76°C и продолжительность 6 ч. Молярное соотношение треххлористого алюминия и ТХФ 1:1.

Обработку ПКА и ПЭТФ нитей пентасульфидом фосфора, меченым фосфором-32

и (или) серой-35, осуществляли насыщенным раствором реагента в кипящем хлорбензоле в течение 6-8 ч. При этом в ПЭТФ нити удается ввести 1,8% фосфора и 3,5% серы, а в ПКА – 2,8% фосфора и 7,0% серы.

Таким образом, получены волокнистые источники с комплексным бета-излучением, обеспечиваемым фосфором-32 и серой-35, различающихся по энергии излучения 1711 и 167 кэВ и периоду полураспада 14 и 87 суток соответственно.

Определенный практический и научный интерес представляет получение комбинированных волокон, сочетающих радиационную и противоопухолевую химиотерапевтическую активность и обладающих более высоким терапевтическим эффектом по отношению к самым различным штаммам опухолей. Кроме того, некоторые противоопухолевые препараты, например, проспидин, способны оказывать радиосенсибилизирующее действие.

При обработке ПЭТФ нитей ТХФ ( $^{32}\text{P}$ ) и сарколизином или циклофосфаном, содержание противоопухолевых препаратов достигает 10-12%. Порядка 10% проспидина присоединяли по механизму ионного обмена к обработанным радиоактивным пентасульфидом фосфора ПКА нитям.

Применение противоопухолевых и иммунодепрессантных волокнистых материалов сопряжено с подавлением инфекционного иммунитета организма, в результате чего возникает опасность септических осложнений. С учетом этого ПКА и ПЭТФ нитям после модификации радиоактивным ПСФ придавали также и собственную антимикробную активность путем ионообменного закрепления 5-9% доксициклина или гентамицина. Предварительно, с целью повышения ионообменной способности волокон, проводили окисление имеющихся у них сульфгидрильных групп, которые под действием пероксидных соединений способны к превращению в сульфокислотные (СОЕ 1,2-1,5 ммоль/г).

**Раздел 4.4.** Учитывая, что процессы заживления ран протекают значительно эффективнее в случае быстрого очищения их от некротических масс, являющихся питательной средой для микроорганизмов, целесообразна разработка хирургических шовных нитей, содержащих протеолитические ферменты.

Селективное гидролизующее действие на нежизнеспособные ткани и фибриновые образования оказывают такие протеолитические ферменты как трипсин и пепсин.

Для создания шовных материалов с ионосвязанными трипсином и пепсином использовали нити ПКА-ПМАК (СОЕ = 2,2 ммоль/г) или ПП-С (СОЕ = 0,9 ммоль/г). На основании проведенных исследований определен следующий режим процесса сорбции пепсина и трипсина модифицированными ПП и ПКА нитями: концентрация фермента в растворе – 2 г/л; температура раствора – 20°C; продолжительность обработки – 60 мин; модуль ванны – 100.

По гидролитическому действию иммобилизованные ферменты значительно превосходят нативные, что обусловлено избирательной сорбцией активных форм ферментов волокнистыми ионитами. Сорбцию антибиотиков – канамицина, гентамицина или доксициклина, в описанных в разделе 4.2 условиях, и ферментов на ПП-С и ПКА-ПМАК нитях осуществляли отдельно в различной последовательности. Присутствие антибиотика или фермента в ионообменном волокне снижает эффективность сорбции другого компонента, т.к. первый из закрепленных препаратов связывает или экранирует часть ионогенных групп нитей.

Установлено, что сорбция трипсина и пепсина практически не влияет на антимикробную активность нитей, в то время как наличие в них антибиотиков обеспечивает неожиданный эффект – сенсибилизирует протеолитическую активность иммобилизованных ферментов. В результате экспериментально-клинических исследований определено предельное содержание в нитях трипсина (3 мг/г) и пепсина (5 мг/г), обеспечи-

вающее быстрое удаление нежизнеспособных (без повреждения пограничных и подлежащих) тканей.

Нити с комбинированной антимикробной и ферментативной активностью с одной стороны подавляют развитие патогенной микрофлоры, а с другой – способствуют быстрому удалению некротизированных тканей.

**Раздел 4.5** посвящен исследованию свойств биологически активных волокнистых материалов. Структурные и физико-механические свойства модифицированных волокон изучали с помощью рентгенографических методов при больших (РБУ) и малых (РМУ) углах рассеяния по стадиям придания им ионообменных и антимикробных свойств. Заметных изменений кристаллической структуры, соотношения аморфной и кристаллической фаз и молекулярной ориентации не отмечено ни на одной из стадий модификации. Данные ДТА и ТГА показали, что ПП-С нити приобретают гидрофильные свойства, а результаты газовой хроматографии и пиролитической газовой хроматографии свидетельствуют об отсутствии в них гомополимера и стирола.

В основе принципа действия разработанных биологически активных материалов (кроме радиоактивных) лежит способность высвобождать лекарственные ингредиенты в условиях разнообразных гидролитических воздействий, которым они подвергаются в живых тканях. С учетом этого для прогнозирования эффективности и продолжительности биологического действия была изучена скорость десорбции препаратов в модельных средах: дистиллированной воде, физиологическом растворе и фосфатном буферном растворе (рН=7,2). Исследование кинетики десорбции антибиотиков в физраствор иллюстрируют рис. 7 и 8.

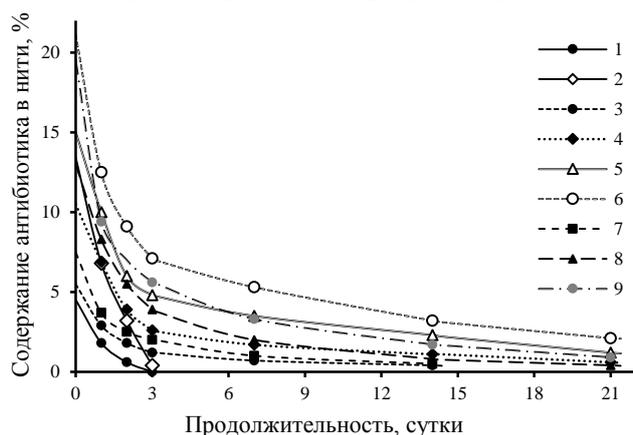


Рисунок 7 – Кинетические зависимости десорбции антибиотиков в физраствор из ПКА-ПМАК нитей, содержащих: доксициклина 4,5 (1) и 13,4 (2) %, гентамицина 5,5 (3), 10,5 (4), 15,5 (5), 21,1 (6) % и канамицина 7,5 (7), 13,0 (8), 19,5 (9) %

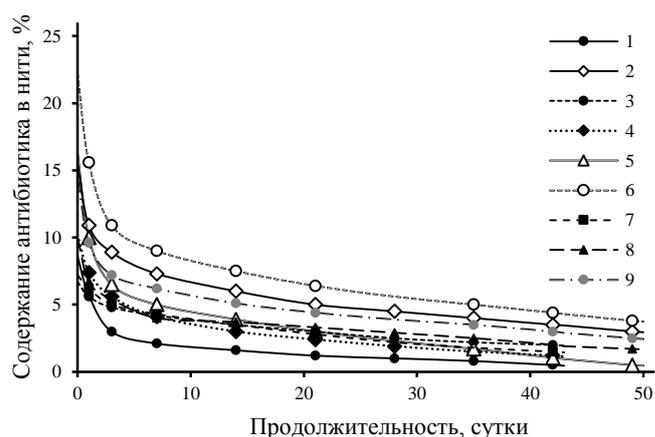


Рисунок 8 – Кинетические зависимости десорбции антибиотиков в физраствор из ПП-С нитей, содержащих: доксициклина 8,6 (1) и 15,5 (2) %, гентамицина 6,7 (3), 10,2 (4), 16,3 (5), 22,2 (6) % и канамицина 7,2 (7), 10,0 (8), 14,4 (9) %

Наблюдается четкая зависимость количества десорбируемого препарата от характера ионогенных групп как антибиотиков, так и нитей. Наибольшей скоростью выделения слабоосновного доксициклина в физраствор отличаются слабокислотные волокна ПКА-ПМАК. К третьим суткам в них практически не остается антибиотика. Более пролонгировано отщепление препаратов у ПКА-ПМАК нитей с гентамицином и канамицином (в зависимости от содержания антибиотика до 14-21 суток).

Кинетические зависимости десорбции тех же антибиотиков из нитей с сильнокислотными сульфогруппами показывают, что скорость гидролиза солевой связи значительно ниже и продолжительность процесса может достигать более 40 суток. Полученные зависимости удовлетворительно подчиняются кинетическому уравнению

$$\gamma = 1 - \exp(-\delta \cdot \tau^n), \quad (1)$$

где  $\gamma$  – степень десорбции препарата из нити в физраствор;  $\tau$  – время;  $\delta$  и  $n$  – константы, определяемые из линейного уравнения после двойного логарифмирования:

$$\ln(-\ln(1-\gamma)) = \ln \delta - n \ln \tau \quad (2)$$

Значения  $\ln \delta$  находили как отрезок, отсекаемый на оси ординат,  $n$  – как тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс.

Показано, что уравнение (1) адекватно описывает эксперимент и позволяет в первом приближении расчетным методом прогнозировать время действия и необходимое начальное содержание антибиотика в нитях. Обоснованный выбор областей и способов применения полученных волокон позволяет обеспечить заданные концентрации активного вещества в окружающих тканях организма в течение времени, достаточного для проявления необходимого лечебного эффекта.

Экспериментальные (предклинические) исследования биологически активных шовных материалов включали определение их терапевтического эффекта и длительности его проявления, оценки влияния нитей на формирование грануляционной ткани и пролиферативные потенции фибробластов, патоморфологическое изучение процессов заживления ушитых ими ран, испытание нитей на канцерогенность и токсичность и установление допустимых сроков их хранения. Антимикробную активность нитей как исходную, так и после пребывания в подкожной клетчатке мышей определяли на плотной питательной среде по методу инфицированного агара в отношении тест-микроба *Bacillus subtilis* (рис. 9 и 10). Результаты исследования указывают на выраженную зависимость антимикробных свойств шовных материалов от типа ионогенных групп, имеющих у используемых лекарственных препаратов и модифицированных нитей, в целом коррелирующую с данными по десорбции антибиотиков в модельных средах.

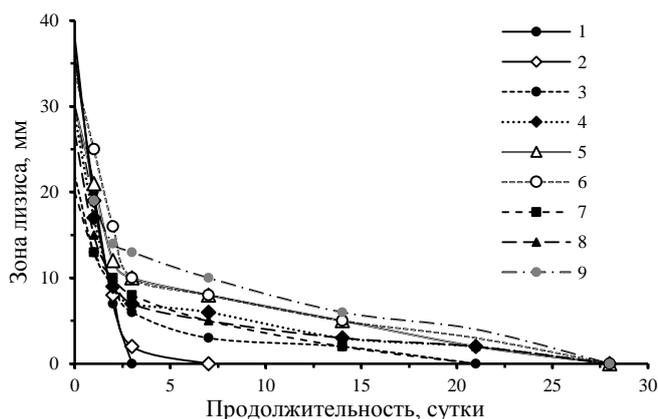


Рисунок 9 – Антимикробная активность ПКА-ПМАК нитей, содержащих: доксициклина 4,5 (1) и 13,4 (2) %, гентамицина 5,5 (3), 10,5 (4), 15,0 (5), 21,1 (6) % и канамицина 7,5 (7), 13,0 (8), 19,5 (9) %

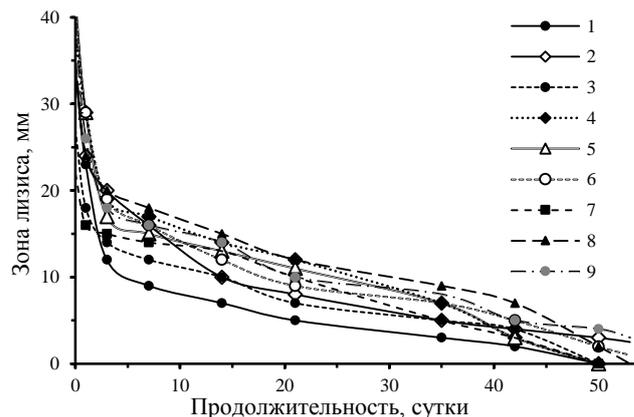


Рисунок 10 – Антимикробная активность ПП-С нитей, содержащих: доксициклина 8,6 (1) и 15,5 (2) %, гентамицина 6,7 (3), 11,2 (4), 16,3 (5), 28,7 (6) % и канамицина 7,2 (7), 10,2 (8), 14,4 (9) %

Повышение содержания антибиотика в нити приводит к тому, что антимикробная активность вначале несколько возрастает, а затем влияние концентрации для различных образцов постепенно нивелируется. При этом спектр антибактериальной активности диффундирующих антибиотиков соответствует обычному спектру их активности.

Установлено, что комплексные нити с антибиотиками полностью подавляют распространение по ним жизнеспособных микроорганизмов. Выполнение резекции толстой кишки у беспородных собак с последующим формированием толсто-толстокишечного анастомоза с использованием ПП нитей с гентамицином показало, что в зоне анастомозов содержание антибиотика достигает 156 мкг/г, в то время, как в крови и в интактных участках толстой кишки антибиотик не определяется. При этом на формирование анастомоза расходуются такое количество нитей, в котором антибиотика значительно меньше, чем при его системном применении.

В качестве оптимального содержания антибиотиков в нитях можно рекомендовать

5-10%, обеспечивающее шовным материалам зоны подавления роста микроорганизмов на плотной среде, намного превышающие расстояние между отдельными швами.

Одним из важных показателей процесса заживления ран является пролиферативная активность фибробластов и их способность к образованию коллагеновых волокон. Использование меченых радиоактивными изотопами трития предшественников коллагена тимидина и пролина позволяет количественно оценить этот процесс. Полученные в Российском онкологическом научно-техническом центре им. Н. Н. Блохина РАМН данные показали, что как предварительная химическая модификация нитей, так и введение в них антибиотиков в концентрациях, обеспечивающих шовным материалам высокую антимикробную активность, не вызывают торможения репаративных процессов в ушитых ранах.

**Глава 5** посвящена разработке технологии предэксплуатационной обработки волокнистых материалов хирургического назначения и постановке продукции на серийное производство.

**5.1** На конструкцию упаковки продукции, подлежащей финишной стерилизации, и выбор упаковочных материалов влияют особенности медицинского изделия, метод

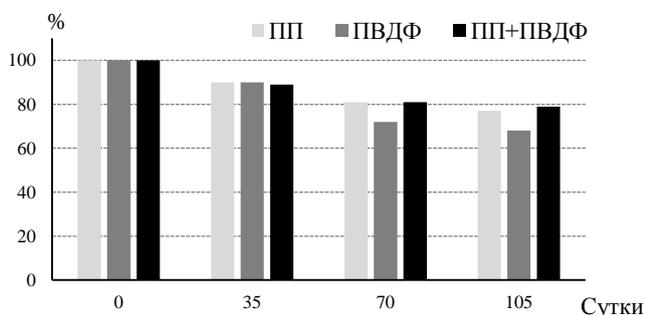


Рисунок 11 – Изменение прочности сетчатых полотен (%) при воздействии света (продавливание шариком)

его стерилизации, способ использования, срок годности, условия транспортирования и хранения.

В связи с тем, что полиолефины относятся к светочувствительным полимерам, определяли влияние света на прочностные свойства термофиксированных полотен из ПП и ПВДФ мононитей в условиях Санкт-Петербурга в летний период. Полученные данные (рис.11) показывают, что уже через 35 суток экспозиции раз-

рывная нагрузка при продавливании шариком снижается на 10-11%, а через 70 и 105 суток – на 19-28% и 21-32% соответственно. Изучение способов упаковки показало: продукция должна быть упакована в два пакета (внутренняя поверхность наружного пакета должна быть стерильной); внутренний пакет для изделий из полиолефиновых и рассасывающихся синтетических нитей должен быть из свето- и паронепроницаемой ламинированной алюминиевой фольги (для остальных материалов используют полимерно-бумажные); внешний пакет в зависимости от вида стерилизации может быть из полимерной пленки или полимерно-бумажным.

**5.2** Ответственной стадией производства полимерных имплантатов является стерилизация, обеспечивающая гибель всех видов и форм микроорганизмов, находящихся на разных стадиях развития – вегетативных и споровых. При разработке режимов стерилизации необходимо гарантировать такие условия, когда на один миллион простерилизованных изделий возникает вероятность появления не более одного нестерильного, т.е. уровень обеспечения стерильности (УС) равен  $10^{-6}$ . Так как имплантаты стерилизуют в упакованном виде, что обеспечивает сохранение стерильности при транспортировании и хранении, наиболее эффективными способами признаны радиационный (гамма-излучением и ускоренными электронами) и газовый (оксидом этилена).

Доза радиации для достижения гарантий требуемого УС находится внутри установленных пределов минимального и максимального значений, чтобы свойства стерилизуемого изделия (в т.ч. прочностные) оставались приемлемыми. Общепринятой в большинстве стран является доза 25 кГр, однако высокая степень чистоты (класс 8) производства медицинских изделий из полимерных материалов позволяет для многих из них снизить минимальную дозу облучения до 15кГр.

Определены специфические условия загрузки продукта, распределение поглощенных доз в продукции, минимум и максимум поглощенной дозы, длительность облучения, энергия и ток пучка электронов и другие параметры режимов стерилизации на радиационно-технологической установке (РТУ) «Стерилизация 111» с радионуклидным (кобальт-60) источником облучения и на РТУ «ЛУЭ-8-5С» с укорителем электронов.

Этиленоксид (ЭО) является основным химическим соединением для стерилизации термолабильных и тех изделий, которые подвергаются деструкции при радиационной стерилизации. Стерилизацию продукции и аэрацию осуществляли в газовом стерилизаторе 3М Steri-Vak модели 8XL/Аэратор объемом 0,23 м<sup>3</sup>. Установлено, что УС 10<sup>-6</sup> обеспечивается при температуре 55±3°С, влажности 75±5%, продолжительности 60 минут, массе ЭО 175 г.

Каждую партию простерилизованных изделий подвергали контролю на стерильность, который осуществляли посевом образцов изделий на стерильные питательные среды в Центре клинической микробиологии СПбГМУ им. И. П. Павлова. Критерием стерильности является отсутствие роста микрофлоры.

Токсикологические и санитарно-химические испытания нитей проводили в Испытательном лабораторном центре РосНИИ ТО им. Р. Р. Вредена с использованием атомно-абсорбционной спектроскопии, газовой и тонкослойной хроматографии, а также других высокочувствительных методов исследования. Полученные результаты показали, что разработанные изделия по токсикологическим и санитарно-химическим свойствам отвечают требованиям, предъявляемым к материалам, длительно контактирующим с мягкими тканями и кровью, и рекомендуются по показателям «стерильность» и «токсичность» к применению по назначению.

Высокая устойчивость ПВДФ мононитей, ПКА и ПЭТФ комплексных нитей с покрытием СКФ-26 и без покрытия к радиации и длительному хранению позволяет изделия на их основе стерилизовать ионизирующим излучением. Изделия из указанных нитей устойчивы также к воздействию ЭО и, следовательно, могут стерилизоваться любым из рассмотренных методов. Нерадиационностойкие ПП и синтетические рассасывающиеся нити подлежат стерилизации исключительно газовым способом.

В практическом аспекте важным показателем для шовных материалов, содержащим антибиотики, являются сведения о стабильности их антимикробных свойств в процессе стерилизации и хранения. Установлено, что в результате воздействия гамма-излучения на ПКА нити с содержанием 9,1% гентамицина зона подавления тест-культуры *Bacillus Subtilis* уменьшается на 4,4%, ускоренных электронов – на 5,2%, этиленоксида – на 2,5%. При этом продолжительность антимикробного действия снижается соответственно на 6,0; 8,0 и 4,0%.

Для ПП нити с гентамицином (6%) и доксициклином (8,4%) после стерилизации ЭО антимикробная активность снижается соответственно на 5 и 3,7%. Что касается продолжительности антимикробного действия, то для ПП нитей с гентамицином она снижается на 3%, а для нитей с доксициклином – на 15%. Хранение нитей в темноте при 20±3°С существенным образом не сказывается ни на исходной антимикробной активности, ни на длительности антимикробного действия.

**5.3** Изучены закономерности и разработана технология сушки рассасывающихся нитей.

Синтетические нити на основе полигликолевой кислоты и сополимеров ее с капролактоном деструктируются в организме и при длительном хранении в результате гидролиза химических связей между элементарными звеньями в полимерной цепи. Для исключения самопроизвольного гидролитического распада при хранении важной операцией является сушка нитей до остаточного содержания влаги не более 0,15%. В этом

случае гарантийный срок хранения материала составляет три года, а при влагосодержании менее 0,05 % – пять лет.

С учетом низкого содержания воды в нитях были разработаны количественные методы определения влаги кулонометрическим титрованием реактивом Фишера. Для плетеных ПГА нитей оказалась эффективной методика с прямым контактом нити и реактива Фишера, а для монолитных нитей Ультрасорб суммарное определение поверхностной и объемной влаги возможно только при плавлении образца и экстракции паров воды осушенным аргоном, который затем направляют в ячейку с реактивом Фишера.

Измерение сорбционных свойств волокон по отношению к водяному пару производили изопиестическим методом, дополнительно содержание воды в волокнах определяли с помощью реактива Фишера. Изотерму сорбции также рассчитали методом Ван-Кревелена. Для получения количественных аналитических соотношений использовали термическое уравнение сорбции

$$a = a_0^a (1 - x_c) \exp [ - (- \Delta\mu_1 / E)^n + \alpha (T - T_0) ], \quad (3)$$

где  $a$  – величина сорбции при температуре  $T$  и давлении  $P$ ;  $a_0^a$  – предельная величина сорбции в аморфных областях полимера (экстраполированная к  $P/P_0=1$ ) при  $T_0 = 25^\circ\text{C}$ ;  $\Delta\mu_1 = RT \ln P/P_0$  – изменение химического потенциала сорбата;  $E$  – характеристическая энергия сорбции;  $n$  – параметр распределения  $\Delta\mu_1$  по  $a$ ;  $x_c$  – степень кристалличности полимера, для ПГА  $x_c = 0,50$ , для Ультрасорба  $x_c = 0,55$ ;  $\alpha$  – термический коэффициент сорбции.

Из уравнения (3) следует зависимость сорбции  $a$  от температуры при  $P = \text{const}$  (уравнение изобары сорбции):

$$\ln a = \ln a_0^0 - \left( \frac{-RT(\ln P_0 - \ln P)}{E} \right)^n + \alpha(T - T_0), \quad (4)$$

где  $a_0^0$  – предельная сорбция при температуре  $T_0$ ;  $P_0$  – давление насыщенного водяного пара при температуре  $T$ .

Уравнение изобары сорбции позволило провести оптимизацию равновесных условий сушки.

Удаление влаги из шовных ПГА нитей и Ультрасорба, находящихся в упаковке на бумажном носителе, проводили в вакуумных сушильных аппаратах периодического действия при остаточном давлении в аппарате до 0,8-1,0 кПа. Расчеты по уравнению (4) показали, что достижимые при температуре сушки  $80^\circ\text{C}$  равновесные значения сорбции равны для ПГА нити 0,014%, для Ультрасорба – 0,012%, для бумажного носителя – 0,15%.

Важно было рассчитать равновесное давление водяного пара над нитями и бумажным носителем. Это можно выполнить по уравнению (3), если его решить относительно давления  $P$  при приведенных выше значениях сорбции и температуре  $25^\circ\text{C}$ . Для ПГА нити оно составило 30,3, для Ультрасорба 31,0, для бумажного носителя 23,4 Па.

Так как над бумажным носителем давление водяного пара несколько ниже, чем над нитями, то до некоторой степени он будет «вытягивать» воду из нитей, и в этом проявляется его положительная роль. Показано, что влагосодержание нитей может быть уменьшено еще в 5-6 раз, если снижать давление водяного пара в сушильном аппарате, например, периодически «промывая» его сухим азотом.

После вакуумной сушки до окончательной запайки упаковки нити некоторое время находятся в контакте с воздушной средой. В связи с этим проведены измерения кинетики сорбции паров воды всей упаковкой и ее элементами. Влажность нитей не будет изменяться в случае, когда влажность окружающей среды близка к равновесной влажности над поверхностью нити. Для выяснения равновесных условий в эксикаторах были приготовлены гигростаты на основе растворов серной кислоты, в которой выдерживали образцы нитей.

Установлено, что изогигростатическая точка находится вблизи 10% относительной влажности и при более высоких значениях влажности воздуха нити будут увлажняться. С учетом этого, окончательную запайку пакетов следует проводить в «сухой» комнате или боксе с относительной влажностью воздуха около 10%, а хранить или транспортировать незапаянные после сушки пакеты необходимо в контейнерах с осушителем или под слоем сухого азота.

**5.4** Для раскроя сетчатых эндопротезов разработан производственный комплекс, включающий лазер и управляемый двухкоординатный стол, на котором по заданной программе перемещается материал относительно неподвижной точки фокусирования луча. Нами использован CO<sub>2</sub>-лазер инфракрасного излучения LCD-15W отечественного производства, имеющий минимальную расходимость луча.

Установлено, что при длине волны излучения 10,6 мкм, мощности излучения 15 Вт и диаметре луча в фокусе 1,0 мм сетчатые эндопротезы из легкоплавких ПП и ПВХДФ монопнитей можно раскраивать со скоростью до 50 мм/с. Для эндопротезов из лавсановых нитей, имеющих температуру плавления выше 260°C, скорость резания необходимо снижать до 30 мм/с. При этом концы обрезанных нитей только немного подплавляются и в результате кромка эндопротеза получается неосыпаемой, достаточно эластичной и атравматичной.

**5.5** Для постановки разработанных материалов на производство проведены технические и медицинские испытания (в т.ч. токсикологические) изделий из опытной партии, согласование ТУ и эксплуатационной документации, приемка изделий уполномоченными органами здравоохранения РФ, выпуск установочной серии (первой промышленной партии) изделий, квалификационные испытания, разработка и утверждение технологического регламента.

Акты технических приемочных испытаний, токсикологические заключения, протоколы клинических испытаний, акты квалификационных испытаний установочных серий и титульные листы технологических регламентов на все виды разработанной продукции представлены в приложении к диссертационной работе.

На базе представленных научных и технологических разработок в Санкт-Петербурге создано инновационное предприятие «Линтекс», серийно выпускающее по ТУ 9398-003-56257679-2006 «Нити хирургические с иглами атравматическими и нити хирургические в отрезках, стерильные», ТУ 9393-005-56257679-2006 «Эндопротезы-сетки полимерные для восстановительной хирургии «Линтекс», стерильные» и ТУ 9393-007-56267679-2007 «Эндопротезы сетчатые полимерные для реконструктивной хирургии и проводники для их установки, стерильные».

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ ПО РАБОТЕ**

1. Созданы научно обоснованные и экономически целесообразные инновационные технологии промышленного производства волокнистых хирургических материалов с заданными медико-биологическими свойствами, обеспечивающими изделиям конкурентоспособное импортозамещение.

2. Разработаны принципы, новые подходы и технологии структурно-физической и химической модификации хирургических нитей, направленные на повышение биосовместимости, атравматичности и надежности фиксации узла, снижение жесткости и фитильности, улучшение других функциональных характеристик. Сравнительные испытания показали, что полученные шовные материалы по комплексу основных показателей превосходят существующие аналоги.

3. Разработаны научные и технологические основы получения биорезистентных и частично рассасывающихся сетчатых эндопротезов для пластики опорных мягких тканей в герниологии, оригинальных цельновязанных имплантатов для хирургического ле-

чения стрессового недержания мочи и коррекции генитального пролапса с оптимальными структурно- и биомеханическими свойствами. Определены многофакторные связи между составом, строением, структурой и функциональными свойствами эндопротезов; с использованием методов регрессионного анализа оптимизированы технологические процессы их производства. Показано, что легкие эндопротезы максимально адаптированы к физиологии брюшной стенки и тазового дна и в адекватных хирургических ситуациях вызывают меньше осложнений и рецидивов.

4. Выявлены закономерности получения волокнистых ПП, ПКА и ПЭТФ материалов с широкой биологической активностью пролонгированного действия путем присоединения химиотерапевтических и радиоактивных препаратов с помощью химических связей различных типов при использовании для модификации методов привитой сополимеризации и полимераналогичных превращений. Разработаны процессы придания волокнам антимикробных и иммунодепрессантных свойств, противоопухолевой и ферментативной активности как индивидуально, так и в различных сочетаниях. Наличие у волокон и лекарственных препаратов различных реакционноспособных групп дает возможность целенаправленно управлять продолжительностью и эффективностью их биологического действия.

5. Определены кинетические и термодинамические зависимости десорбции и массопереноса антибиотиков из модифицированных волокон в физиологические среды, предложены математические уравнения, позволяющие прогнозировать биологическое действие материалов. Установленные закономерности положены в основу создаваемых технологий производства нового ассортимента биологически активных волокнистых материалов.

6. Исследованы процессы предэксплуатационной обработки модифицированных волокнистых материалов. Применительно к каждому виду изделий рассмотрено влияние на физико-механические свойства и биологическую активность способов и условий финишной стерилизации. Показано, что имплантаты на основе ПП и рассасывающихся нитей могут быть простерилизованы исключительно этиленоксидом, все остальные – также ионизирующим излучением. Определены параметры режимов стерилизации, обеспечивающие уровень стерильности  $10^{-6}$ . Исследованы закономерности и разработана технология вакуумной сушки изделий на основе рассасывающихся нитей; экспериментальные данные и результаты расчетов равновесной сорбции влаги позволили оптимизировать условия процесса.

7. На основании комплексных медико-биологических исследований дана оценка биосовместимости и биологической активности модифицированных волокнистых материалов. По результатам токсикологических, санитарно-химических, предклинических и клинических испытаний на разработанные изделия Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития выданы регистрационные удостоверения № ФСР 2008/02206 от 29.09.2011 г.; № ФСР 2008/02207 от 29.09.2011 г.; № ФСР 2009/04493 от 29.09.2011 г., разрешающие их производство, реализацию и применение в медицинской практике на территории Российской Федерации.

8. Найденные технические и технологические решения обеспечили создание серийного производства инновационных изделий с высокими показателями социально-экономической эффективности, обусловленными улучшением результатов и сокращением сроков лечения, а также снижением расходов государства и населения за счет полноценного импортозамещения.

## ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Статьи в журналах, входящих в «Перечень...» ВАК РФ*

1. **Жуковский, В. А.** Разработка хирургических шовных материалов и промышленных технологий их получения // Химические волокна. – 1992, № 32. – С. 6-8.
2. **Жуковский, В. А.** Полипропиленовые хирургические нити с комплексной биологической активностью // Химические волокна. – 1996, № 6. – С. 12-16.
3. **Жуковский, В. А.** Современное состояние и перспективы разработки и производства биологически активных волокнистых материалов медицинского назначения // Химические волокна. – 2005, № 5. – С. 32-35.
4. **Суковатых, Б. С.** Превентивная пластика брюшной стенки эндопротезом «Эсфил» при операциях на органах брюшной полости / Б. С. Суковатых, А. А. Нетяга, Н. М. Валуйская, В. А. Жуковский // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006, Т. 165, № 3. – С. 61-66.
5. **Жуковский, В. А.** Разработка новой синтетической субуретральной петли для хирургического лечения стрессового недержания мочи / В. А. Жуковский, С. Б. Петров, А. В. Куренков, Д. Д. Шкарупа // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006, Т. LV, вып. 4. – С. 51-57.
6. **Жуковский, В. А.** Хирургические шовные материалы с антимикробными свойствами / В. А. Жуковский, В. А. Хохлова, С. Ю. Коровичева // Химические волокна. – 2007, № 2. – С. 37-43.
7. **Гребенников, С. Ф.** Сорбция влаги рассасывающимися хирургическими нитями в широком интервале температур / С. Ф. Гребенников, В. А. Жуковский, А. Н. Чуфаровский // Химические волокна. – 2007, № 5. – С. 44-45.
8. **Суковатых, Б. С.** Профилактика послеоперационных вентральных грыж при помощи полипропиленового эндопротеза / Б. С. Суковатых, Н. М. Валуйская, А. А. Нетяга, В. А. Жуковский, Н. В. Праведникова // Хирургия. – 2007, № 9. – С. 46-50.
9. **Жуковский, В. А.** Проблемы и перспективы разработки и производства хирургических шовных материалов // Химические волокна. – 2008, № 3. – С. 31-38.
10. **Ровинская, Л. П.** Оценка прочностных и упругих свойств основязанных полотен для реконструктивно-восстановительной хирургии / Л. П. Ровинская, В. А. Жуковский, Т. С. Филипенко, А. В. Гриднева // Известия вузов. Технол. текст. пром-сти. – 2008, № 2 (306). – С. 82-85.
11. **Жуковский, В. А.** Разработка технологических процессов получения полипропиленовых хирургических мононитей / В. А. Жуковский, И. Г. Воронова, В. А. Хохлова, А. В. Гриднева, Т. С. Филипенко // Химические волокна. – 2008, № 4. – С. 28-34.
12. **Жуковский, В. А.** Деформационные свойства синтетических мононитей медицинского назначения / В. А. Жуковский, А. Г. Макаров, Н. Г. Ростовцева, Г. Я. Слуцкер, О. Н. Столяров, О. Б. Терушкина, А. В. Гриднева // Химические волокна. – 2008, № 4. – С. 25-28.
13. **Суковатых, Б. С.** Влияние анатомо-функциональной недостаточности брюшной стенки на качество жизни больных после операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства / Б. С. Суковатых, Н. М. Валуйская, А. А. Нетяга, В. А. Жуковский, Н. В. Праведникова, М. А. Касьянова // Хирургия. – 2009, № 7. – С. 33-37.
14. **Жуковский, В. А.** К вопросу получения биодеструктурируемых хирургических нитей с антимикробными свойствами / В. А. Жуковский, В. А. Хохлова, Т. Ю. Анущенко и др. // Известия вузов. Технол. легк. пром. – 2011. Т. 12, № 2. – С. 95-96.
15. **Жуковский, В. А.** Современные тенденции и подходы к разработке полимерных эндопротезов для герниопластики // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2011, Т. 170, № 1. – С. 102-105.
16. **Жуковский, В. А.** Полимерные эндопротезы для герниопластики: получение, свойства и возможности совершенствования // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2011, Т. 170, № 2. – С. 82-87.
17. **Жуковский, В. А.** Сравнительная оценка отечественных и зарубежных эндопротезов для герниопластики // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2011, Т. 170, № 3. – С. 69-74.

18. **Слуцкер, Г. Я.** Упругие характеристики полипропиленовых и поливинилиденфторидных монокетов и сетчатых эндопротезов на их основе / Г. Я. Слуцкер, В. А. Жуковский, О. Б. Терушкина, Н. В. Дроботун, Т. С. Филипенко, Н. А. Едомина, А. Г. Макаров // Химические волокна. – 2012, № 5. – С. 28-32.

19. **Жуковский, В. А.** Полигликолидные рассасывающиеся антимикробные хирургические нити / В. А. Жуковский, В. А. Хохлова, Т. Ю. Анущенко, Н. И. Мухина, В. В. Свистов, И. М. Кириченко // Дизайн. Материалы. Технологии. – 2012, № 5(25). – С. 107-110.

#### *Монографии*

20. **Синенченко, Г. И.** Послеоперационные грыжи передней брюшной стенки и их хирургическое лечение / Г. И. Синенченко, И. В. Гайворонский, М. В. Ромашкин-Тиманов, А. А. Курыгин, В. А. Жуковский / Монография. – СПб.: Элби-СПб, 2009. – 176 с.

21. **Жуковский, В. А.** Полимерные эндопротезы для герниопластики / Монография. – СПб.: Эскулап, 2011. – 98 с.

#### *Патенты, авторские свидетельства*

22. **А. с. СССР (Пат. РФ) 1241553** МПК А61L17/00. Хирургический шовный материал на основе полимера и способ его получения / Л. А. Вольф, В. А. Жуковский, Ю. Я. Заикин и др.; заявитель: ЛИТЛП им. С. М. Кирова, Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР. – № 3438592/14; заявл. 14.05.1982, опубл. 15.12.1994.

23. **А. с. СССР (Пат. РФ) 1241554** МПК А61L17/00. Хирургический шовный материал на основе полимера и способ его получения / Л. А. Вольф, В. А. Жуковский, Ю. Я. Заикин и др.; заявитель: ЛИТЛП им. С. М. Кирова, Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР. – № 3438592/14; заявл. 14.05.1982, опубл. 27.03.1995.

24. **А. с. СССР (Пат. РФ) 1231663** МПК А61L17/00. Хирургический шовный материал (его варианты) и способ его получения (его варианты) / Л. А. Вольф, В. А. Жуковский, Ю. Я. Заикин и др.; заявитель: ЛИТЛП им. С. М. Кирова, Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР. – № 3438591/14; заявл. 14.05.1982, опубл. 20.05.1995.

25. **А. с. СССР (Пат. РФ) 1776100** МПК D01F6/60, D01F11/08, D06M16/00. Способ получения биологически активных хирургических нитей / В. А. Жуковский, С. Ю. Коровичева, Н. И. Свердлова и др.; заявитель: ЛИТЛП им. С. М. Кирова, Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР. – № 4820556/05; заявл. 03.05.1990, опубл. 07.08.1992.

26. **А. с. СССР (Пат. РФ) 1752832** МПК D01F6/60, D01F11/08, D06M16/00. Способ получения биологически активных хирургических нитей / В. А. Жуковский, Н. И. Мухина, С. Ю. Коровичева; заявитель: ЛИТЛП им. С. М. Кирова, Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР. – № 4820555; заявл. 03.05.1990, опубл. 07.08.1992.

27. **Пат. 1736447 РФ**, МПК А61В17/04. Контейнер для хранения и выдачи стерильных хирургических нитей / В. А. Жуковский, Т. В. Немилова, Е. И. Блинова и др.; заявитель ЛИТЛП им. С. М. Кирова. – № 4840620; заявл. 18.06.1990, опубл. 30.05.1992.

28. **Пат. 2047673 РФ**, МПК D01F6/06, А61L17/00. Способ изготовления полипропиленовой хирургической монокети / В. А. Жуковский, И. И. Папцова, И. И. Жуковская и др.; заявитель СПГУТД. – № 93038402/05; заявл. 27.07.1993, опубл. 10.11.1995.

29. **Пат. 2075164 РФ**, МПК А61L2/08. Способ стерилизации хирургических полимерных нитей с атравматическими иглами / В. А. Жуковский, В. Э. Петров, А. В. Максимов и др.; заявитель АОЗТ «Линтекс». – № 93019288/13; заявл. 13.04.1993, опубл. 10.03.1997.

30. **Пат. 2111015 РФ**, МПК А61L2/08, D06M10/00, C08J3/28. Способ радиационной стерилизации изделий медицинского назначения из аморфно-кристаллических полимеров / Т. Б. Виноградова, В. А. Жуковский, И. Г. Воронова и др.; заявитель НПО «Центр передовых технологий». – № 93017351/04; заявл. 02.04.1993, опубл. 20.05.1998.

31. **Пат. 2287623 РФ**, МПК D01F11/04, C08J7/12, А61F2/02, B01D39/08. Способ получения поливинилиденфторидной нити с карбиновым покрытием / В. А. Жуковский, В. Е. Немилов, В. Е. Романов и др.; заявитель и патентообладатель СПГУТД. – № 2005130346/04; заявл. 03.10.2005, опубл. 20.11.2006. Бюл. 32.

32. **Пат. 2288304 РФ**, D01F11/04, C08J7/12, D06M11/38, D04G1/04, А61F2/02, B01D39/08,

D01F6/12. Нить, выполненная из поливинилиденфторида, вязаная сетка и способ ее получения / В. А. Жуковский, В. Е. Немиллов, В. Е. Романов и др.; заявитель и патентообладатель ООО «Линтекс». – № 2005130348/04; заявл. 03.10.2005, опубл. 27.11.2006. Бюл. 33.

33. **Пат. 63206 РФ**, МПК А61В17/00. Хирургический инструмент для лечения недержания мочи / Д. Д. Шкарупа, В. А. Жуковский, А. В. Куренков и др.; заявитель и патентообладатель ООО «Линтекс». – № 2006127535/22; заявл. 19.07.2006, опубл. 27.05.2007. Бюл. 15.

34. **Пат. 2297808 РФ**, МПК А61F2/02. Имплантируемое устройство для хирургического лечения недержания мочи / В. А. Жуковский, Д. Д. Шкарупа, А. В. Куренков и др.; заявитель и патентообладатель ООО «Линтекс». – № 2005134568/14; заявл. 09.11.2005, опубл. 27.04.2007. Бюл. 12.

35. **Пат. 98908 РФ**, МПК А61F2/02. Имплантируемое устройство для хирургической реконструкции тазового дна / Д. Д. Шкарупа, В. А. Жуковский, С. Б. Петров и др.; заявитель и патентообладатель ООО «Линтекс». – № 2010119226/14; заявл. 06.05.2010, опубл. 10.11.2010. Бюл. № 31.

36. **Пат. 97044 РФ**, МПК А61В17/06. Носитель для нитей хирургических / В. А. Жуковский, Д. Д. Шкарупа, Д. К. Нечаев и др.; заявитель и патентообладатель: СПГУТД, ООО «Линтекс». – № 2010104665/22; заявл. 10.02.2010, опубл. 27.08.2010. Бюл. № 24.

37. **Пат. 2425655 РФ**, МПК А61F2/02. Имплантируемое устройство для хирургического лечения недержания мочи / Д. Д. Шкарупа, В. А. Жуковский, С. Б. Петров и др.; заявитель и патентообладатель ООО «Линтекс». – № 2010104709/14; заявл. 10.02.2010, опубл. 10.08.2011. Бюл. № 22.

38. **Пат. 2459597 РФ**, МПК А61F 2/02, А61В 17/00. Эндопротез для пластики пупочных грыж с лифтингом мышечно-апоневротических тканей гипогастральной области и способ его применения / А. А. Нетяга, Н. М. Валуйская, Б. С. Суковатых, В. А. Жуковский, Т. С. Филипенко, Е. В. Пашков; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО КГМУ. – № 2011114410/14; заявл. 13.04.2011, опубл. 27.08.2012. Бюл. № 24.

39. **Пат. 116040 РФ**, МПК А61F 2/02. Имплантируемое устройство для хирургического лечения опущения органов малого таза у женщин / В. Н. Миронов, Н. И. Тарасов, В. А. Жуковский, Д. Д. Шкарупа, И. В. Карнаухов; заявитель и патентообладатель ООО «РБМ». – № 2011115953/14; заявл. 22.04.2011, опубл. 20.05.2012. Бюл. № 14.

40. **Пат. 2454958 РФ**, МПК А61В 17/12, 17/06. Устройство для наложения лигатуры на кровеносные сосуды при операциях на паренхиматозных органах / Д. Д. Шкарупа, В. А. Жуковский, С. Б. Петров и др.; заявитель и патентообладатель ООО «Линтекс». – № 2011105113/05; заявл. 08.02.2011, опубл. 10.07.2012. Бюл. № 19.

*Статьи в журналах и сборниках, материалы конгрессов и конференций*

41. **Разумова, Л. Л.** Некоторые физико-механические и структурные характеристики катионообменных волокон на основе полипропилена / Л. Л. Разумова, А. Н. Крючков, Л. В. Компаниец, Н. П. Цакулин, А. А. Веретенникова, В. А. Жуковский, Г. Е. Заиков, Ю. Я. Заикин, Л. А. Вольф // *Fibre Chemistry*. – V. 20, № 5, 1988. – P 402-406.

42. **Вайнбург, В. М.** Текстильные изделия, предназначенные для лечебного дела / В. М. Вайнбург, В. А. Жуковский, Т. Н. Калинина // *Przegląd Włóklenniczy*. – № 7, 1989. – С. 298-299.

43. **Жуковский, В. А.** Радиоактивные химические волокна медицинского назначения / «Химволокна-2000»: сб. матер. Межд. конф. по хим. волокнам, Тверь, 2000. – С.10-15.

44. **Жуковский, В. А.** Разработка сетчатых эндопротезов мягких тканей и выбор оптимальных вариантов / В. А. Жуковский, Т. И. Винокурова, Л. П. Ровинская // *Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: сб. матер. IV Междунар. конф.* – М., 2001. – С.160-162.

45. **Жуковский, В. А.** Биологически активные шовные материалы // *IV International textile conference «Medtex 2002»*. – Lodz, October 7-8, 2002. – P. 21-25.

46. **Жуковский, В. А.** Разработка и производство полимерных сетчатых эндопротезов для

хирургии мягких тканей / В. А. Жуковский, Л. П. Ровинская, Т. И. Винокурова, И. И. Жуковская // IV International textile conference «Medtex 2002». – Lodz, October 7-8, 2002. – P. 81-85.

47. **Жуковский, В. А.** Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии // Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов: матер. I Междунар. конф. 25-26 нояб. 2003. – Москва, 2003. – С. 16-18.

48. **Жуковский, В. А.** Разработка, исследование и производство биосовместимых полимерных имплантатов (шовных материалов, сетчатых эндопротезов и др.) // Современные полимерные материалы в медицине и медицинской технике: сб. тр. 1-й Междунар. науч.-практ. конф. – СПб, 2005. – С. 54-60.

49. **Жуковский, В. А.** Современные тенденции в разработке и производстве полимерных эндопротезов для герниопластики // Современные методы хирургического лечения ventральных грыж и эвентрации: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 27-28 сент. 2006. – Алушта, 2006. – С. 94-96.

50. **Гребенников, С. Ф.** Гигроскопичность рассасывающихся синтетических шовных материалов и математическое моделирование процесса их сушки / С. Ф. Гребенников, В. А. Жуковский, А. Н. Чуфаровский // Пластмассы со специальными свойствами: межвуз. сб. науч. тр. СПбГТИ (ТУ). – СПб, 2006. – С. 113-116.

51. **Жуковский, В. А.** Отечественные сетчатые эндопротезы для реконструктивно-восстановительной хирургии // Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: матер. V Междунар. конф. 24-25 янв. 2006. – М., 2006. – С. 80-82.

52. **Жуковский, В. А.** Развитие исследований в области создания биологически активных волокон медицинского назначения // Современные волокнистые материалы, перспективы получения и использования: сб. тр. Междунар. науч. конф. – СПб, 2007. – С. 55-61.

53. **Жуковский, В. А.** Современные подходы к разработке и производству полимерных сетчатых эндопротезов для реконструктивной хирургии // Современные технологии и возможности реконстр.-восстановит. и эстетич. хирург.: матер. I Междунар. конф. // Альм. инст. хир. им. А. В. Вишневского. – Т. 3, № 2(1), 2008. – С.20-21.

54. **Жуковский, В. А.** Получение хирургических полимерных имплантатов с антимикробными свойствами / В. А. Жуковский, В. А. Хохлова, Н. И. Мухина и др. // Современные тенденции развития химии и технол. полимерн. матер.: сб. тез. докл. Межд. науч. конф. 24-26 нояб. 2008. – СПб, 2008. – С. 10-11.

55. **Жуковский, В. А.** Новые направления и возможности совершенствования полимерных имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии // Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии: матер. 2-й Междунар. конф. – М., 2010. – С. 90-93.

56. **Жуковский, В. А.** Современные направления в создании «легких» сетчатых эндопротезов для реконструктивно-восстановительной хирургии / В. А. Жуковский, Т. С. Филипенко, Н. А. Едомина и др. // Современные технологии возможности реконструктивно-восстановительной хирургии: матер. III Междунар. конф. 17-18 апреля 2012. – М., 2012. – С. 70-71.

57. **Жуковский, В. А.** Рассасывающиеся антимикробные шовные материалы / В. А. Жуковский, Т. Ю. Анущенко, Н. И. Мухина и др. // Раны и раневые инфекции: материалы I Международного конгресса, 11-13 октября 2012. – Москва, 2012. – С. 111-112.