



УДК 616-089.819.843:577.11-77:615.281.9
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-80-89

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПРОТИВОСПАЕЧНЫЕ МЕМБРАНЫ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ХИРУРГИИ

Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, Д.К. Шишкова, Н.А. Ефремова, П.С. Онищенко,
Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Образование спаек – классическое осложнение любого оперативного вмешательства, снижающее качество жизни пациентов и несущее риск летальных осложнений при повторных операциях. Также существует проблема инфицирования послеоперационной раны. В арсенале хирургов отсутствуют эффективные противоспаечные средства, обладающие собственной антибактериальной активностью.

Цель Обоснование и разработка биodeградируемых противоспаечных мембран, обладающих собственной антибактериальной активностью.

Материалы и методы Мембраны изготовлены методом электроспиннинга из композиции биodeградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа и ε-капролактонон. Для придания мембране антибактериальных свойств в раствор полимеров добавляли антибиотик тигацил. Оценка структуры поверхности мембран проводили при помощи сканирующего электронного микроскопа. Изучали физико-механические и гемосовместимые свойства. Оценивали антибактериальную активность мембран после этапа изготовления, стерилизации и хранения в течение 24 мес.

Результаты Включение тигацила в состав мембраны способствовало снижению толщины волокна почти в 4 раза, при этом упаковка волокон стало более плотной, что сказалось на увеличении прочности модифицированных мембран. Образцы мембран до и после включения тигацила не оказывали негативного влияния на эритроциты. Полученные результаты подтверждают антибактериальную активность мембран в отношении *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, а также сохранность данных свойств после этапа стерилизации и в течение двух лет хранения.

Заключение Включение тигацила в состав полимерной композиции позволяет создать биodeградируемую противоспаечную мембрану с собственной антибактериальной активностью, которая сохраняется на протяжении двух лет с момента ее изготовления. Включение тигацила в состав полимерного волокна не оказывает негативного влияния на исходные свойства мембраны.

Ключевые слова Противоспаечные мембраны • Электроспиннинг • Гемосовместимость • Антибактериальные свойства • Тигацил

Поступила в редакцию: 10.10.2023; поступила после доработки: 18.11.2023; принята к печати: 06.12.2023

BIODEGRADABLE ANTI-ADHESIVE MEMBRANES WITH ANTIBACTERIAL PROPERTIES FOR USE IN SURGERY

Yu.A. Kudryavtseva, A.Yu. Kanonykina, D.K. Shishkova, N.A. Efremova, P.S. Onishchenko,
L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Adhesion formation is a classic complication of any surgical intervention, which reduces the quality of life of patients and carries the risk of fatal complications during repeated surgery. Moreover, there is

Для корреспонденции: Юлия Александровна Кудрявцева, kudryavtseva_yulia@list.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Yulia A. Kudryavtseva, kudryavtseva_yulia@list.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

an issue of postoperative wound infection. Currently, there are no effective anti-adhesive agents with antibacterial activity in the arsenal of surgeons.

Aim	To justify and develop biodegradable anti-adhesive membranes with antibacterial activity.
Methods	The membranes were made by electrospinning using a composition of biodegradable polymers: polylactide-co-glycolide copolymer (50:50) Mm 20–30 KDa and ϵ -caprolactonone. The antibiotic Tigacil was added to the polymer solution to impart antibacterial properties to the membrane. The surface structure of the membranes was evaluated using a scanning electron microscope. Physical, mechanical and hemocompatibility properties were studied. The antibacterial activity of the membranes was evaluated after manufacturing, sterilization and storage for 24 months.
Results	The inclusion of Tigacil in the membrane composition contributed to a decrease in fiber thickness by almost 4 times, while the packing of fibers became denser, which affected the increase in the strength of the modified membranes. Samples of membranes before and after the inclusion of Tigacil have no negative effect on erythrocytes. The obtained results confirm the antibacterial activity of membranes against <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> , as well as the preservation of these properties after sterilization and during 2 years of storage.
Conclusion	The inclusion of Tigacil in the polymer composition makes it possible to create biodegradable anti-adhesive membranes with antibacterial activity, which is maintained for two years after the manufacture. The inclusion of Tigacil in the polymer fiber composition does not adversely affect the initial properties of the membrane.
Keywords	Anti-adhesive membranes • Electrospinning • Hemocompatibility • Antibacterial properties • Tigacil

Received: 10.10.2023; received in revised form: 18.11.2023; accepted: 06.12.2023

Введение

Классическим осложнением любого хирургического вмешательства, в том числе при операциях на сердце и органах брюшной полости, является образование спаек [1–5]. Для абдоминальной хирургии проблема спайкообразования наиболее актуальна – после проведения полостных операций порядка 85–95% пациентов страдают от спаек [2, 4, 6], что существенно снижает качество жизни вследствие хронического болевого синдрома и приводит к повторному оперативному вмешательству в 30% случаев [6]. В сердечно-сосудистой хирургии образование послеоперационных спаек (припаивание сердца и крупных сосудов к внутренней поверхности грудной клетки) также является серьезной проблемой [1, 3, 7–9]. В случае проведения пациенту повторной операции либо необходимости нескольких последовательных вмешательств при коррекции сложных врожденных пороков сердца [8, 9] наличие спаек значительно увеличивает время операции и риск повреждения структур сердца, при этом летальность при повторных операциях при наличии массивного спаечного процесса может достигать 25% [9].

Для предупреждения формирования спаек необходимо разобщать раневые поверхности – использовать противоспаечный материал в ходе хирургической

операции [10–12]. В настоящее время на рынке существует ряд средств для профилактики спаек [13–19], однако проблема остается нерешенной, поскольку эти средства предотвращают спайки не более чем в 25% случаев [19]. При этом по таким направлениям, как кардиохирургия и лапароскопия, выбор противоспаечных средств еще меньше. Также на данный момент активно разрабатывают противоспаечные средства на основе биодеградируемых полимеров с включением лекарственных препаратов [15, 16, 19].

Помимо формирования послеоперационных спаек существует проблема инфицирования зоны оперативного вмешательства [20–23]. После операций на открытом сердце в 0,5–4% случаев развивается стерильная инфекция, а при развившемся послеоперационном гнойном медиастините летальность может достигать 32% [21]. Развитие данного грозного осложнения, по мнению исследователей, может быть обусловлено отсутствием механического барьера между престерильными тканями и средостением, вследствие чего вероятно проникновение кожных и подкожных инфекций, особенно при нестабильности грудины.

В абдоминальной хирургии актуальной остается проблема перитонита [24]. В то же время не создано эффективных противоспаечных изделий,

обладающих собственной противовоспалительной и/или антибактериальной активностью.

Цель настоящего исследования – обоснование и разработка биodeградируемой противовоспалительной мембраны, обладающей собственной антибактериальной активностью.

Материалы и методы

Для изготовления мембран использовали композицию биodeградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа («Новохим», Россия) и ϵ -капролактон (Sigma-Aldrich, США). Полимеры растворяли в хлороформе «хч» («Вектон», Россия). Готовили исходные растворы: 20% раствор полилактид-со-гликолид (50:50) и 5% раствор ϵ -капролактона, после чего соединяли два приготовленных раствора в соотношении 60 и 40% соответственно. После полного смешивания растворов полимеров добавляли антибиотик тигацил (PANTHEON ITALIA, S.P.A., Италия) для придания мембране антибактериальных свойств. Для этого тигацил разводили в физрастворе и добавляли в раствор полимера для получения конечной концентрации антибиотика 1 мкг/мл. Формирование экспериментальных мембран осуществляли методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC Inc., Япония) при подаваемом напряжении 25 кВ и скорости подачи раствора 0,5 мл/ч. В качестве принимающего коллектора использовали поверхность металлического вращающегося со скоростью 200 об/мин штифта диаметром 8 мм. Расстояние от места выхода полимерной нити до коллектора составило 15 см, ширина укладки полимера на металлический штифт составила 100 мм, скорость движения каретки – 30 мм/сек. Диаметр иглы составил 22G. Все эксперименты проводили при комнатной температуре и относительной влажности воздуха около 30%. Время формирования мембраны – 2 ч. Толщина – 200–200 мкм.

Оценку структуры поверхности биodeградируемых противовоспалительных мембран до и после добавления лекарственных препаратов проводили при помощи сканирующего электронного микроскопа S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ. Перед исследованием образцы протезов размером $0,5 \times 0,5$ см подвергали золото-палладиевому напылению с получением покрытия толщиной 15 нм при использовании системы для напыления EM ACE200 (Leica Microsystems GmbH, Австрия).

Оценку физико-механических свойств проводили на универсальной испытательной машине Zwick/Roell (Германия) путем продольного растяжения образцов в соответствии с требованиями ISO 2960:1974 «Ткани. Определение прочности на разрыв и растяжения при разрыве. Диафрагмальный метод». Испытания проведены с использованием

датчика с номинальной силой 50 Н с пределом допустимой погрешности $\pm 1\%$, скорость перемещения траверсы при испытании 50 мм/мин. Предел прочности материала оценивали как максимальное напряжение при растяжении (МПа) до начала разрушения. Упруго-деформативные свойства материала оценивали по относительному удлинению до начала разрушения образца (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазонах физиологического давления (80–120 мм рт. ст.).

Для оценки антибактериальной активности противовоспалительных мембран, содержащих антибиотик тигацил, использовали стандартизованную методику определения чувствительности микроорганизмов на основе дисков. В качестве микробиологической нагрузки применяли два лабораторных штамма *Staphylococcus aureus*, как наиболее часто вызывающий инфицирование послеоперационных ран и *Klebsiella pneumoniae*, как наиболее чаще встречающиеся при интраабдоминальных инфекциях [22]. В условиях аттестованной бактериологической лаборатории был приготовлен агар Мюллера – Хинтона и разлит в стеклянные чашки Петри. Для приготовления инокулята использовали метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. В чашки с агаром при комнатной температуре вносили бактериальную суспензию и равномерно разносили по всей площади чашки Петри. После этого на поверхность с бактериями размещали образцы контрольной и опытной групп. Опытный образец представлял из себя фрагмент изготовленной мембраны, содержащей тигацил, в виде круга (диска) диаметром 1 см. В качестве контроля использовали диски из стерильной фильтровальной бумаги аналогичного размера, на которые был размещен свежеприготовленный раствор тигацила (10 мкл) в концентрации, сопоставимой его содержанию в опытных образцах. Далее все исследуемые чашки Петри с образцами размещали на 24 ч в термостате при 37 °С. По истечении времени инкубации оценивали зоны лизиса бактерий.

Исследование гемолиза эритроцитов (один из параметров гемосовместимости) после контакта с поверхностью полимерных образцов проводили в соответствии с требованиями стандарта ГОСТ ISO 10993.4–2020. Для оценки степени гемолиза эритроцитов использовали свежую донорскую кровь с добавлением 3,8% цитрата натрия в соотношении 1:9 (цитрат : кровь). Исследуемые образцы размером 25 см² в количестве 10 шт. для каждого вида материала помещали в полипропиленовые емкости (бюксы), содержащие 10 мл физиологического раствора. Бюксы ставили в термостат на 120 мин при температуре 37 °С. В качестве положительного и отрицательного контролей использовали физиоло-

гический раствор и дистиллированную воду соответственно. Через два часа после инкубации в каждый бюкс добавляли по 200 мкл цитратной крови и снова помещали в термостат на один час при 37 °С. После инкубации полимерные образцы изымали из бюксов в соответствующие пробирки и центрифугировали в течение 10 мин при 2 800 об/мин с целью осаждения эритроцитов. Оптическую плотность полученных растворов измеряли на спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo SCIENTIFIC, США) при длине волны 545 нм.

Степень гемолиза (H) в % определяли по формуле [15, 16]:

$$H(\%) = \frac{D_t - D_{ne}}{D_{pe} - D_{ne}} \times 100\%,$$

где D_t – оптическая плотность пробы, инкубируемой с исследуемым материалом; D_{ne} – оптическая плотность положительного контроля; D_{pe} – оптическая плотность пробы после 100% гемолиза.

За полное отсутствие гемолиза принимали среднее значение показателя оптической плотности при измерении физиологического раствора с кровью (положительный контроль), равное 0. За 100% гемолиз принимали среднее значение оптической плотности прибора при измерении дистиллированной воды с кровью (отрицательный контроль), которое составило 0,279.

Проведена оценка динамики выделения тигацила *in vitro*. В начале эксперимента оценивали оптимальную длину волны, на которой происходит максимальное поглощение спектра раствора тигацила. Для этого рабочий раствор в концентрации 8 мкг/мл просканирован в диапазоне волн 200–900 нм на регистрирующем спектрофотометре UNICO UV – 2804 с функцией сканирования (UNITED PRODUCTS & INSTRUMENTS, США). Результаты исследования показали два самых больших пика на длине волн 335 и 287 нм. Далее подготовили растворы тигацила с кратным разведением для построения калибровочной кривой. При измерении растворов на длине волны 335 нм получили оптимальный график зависимости коэффициента пропускания от концентрации препарата. Данная длина волны была взята как основная для дальнейшего проведения эксперимента.

Для определения динамики выделения тигацила изготовлены образцы мембраны размером 1 × 1 см и помещены в 2,5 мл физиологического раствора NaCl. В динамике 1, 6, 12, 24 и 48 ч оценивали количественное выделение тигацила из образцов.

Обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами статистики при помощи программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$). Для определения различий между двумя независимыми

группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Структура мембран, изготовленных на основе полимерной композиции без включения лекарственного препарата, представлена на рис. 1 (*A, B*). Мембрана состоит из нитей различного диаметра, хаотично расположенных относительно друг друга. Толщина большей части нитей составила в среднем 2 мкм (1,42–2,85 мкм), которые переплетались с нитями меньшего диаметра – среднее 0,94 (794 нм – 1,3 мкм) (см. рис. 1, *B*).

Включение тигацила в состав мембраны оказало существенное влияние на толщину волокон и структуру мембраны в целом: толщина волокна при добавлении в состав полимера снизилась почти в 4 раза, составив для мембраны тигацилом 455 нм (345–646 нм) (см. рис. 1, *D*). При этом волокна были более вытянутыми, имели более компактную и упорядоченную упаковку (см. рис. 1, *C*).

Изменение толщины волокон связано с включением в раствор полимера жидкой фазы лекарственного препарата, что способствовало стандартизации волокон и их более плотной упаковке.

Физико-механические свойства медицинского изделия представляют особую значимость: прочность, способность к удлинению (эластичность) и упругость. Поскольку противоспаечные мембраны фиксируют к внутренним органам или тканям во время операции, данное изделие должно обладать определенной прочностью и эластичностью. Прочность оценивали по максимальному напряжению при растяжении, эластичность – по относительному удлинению. Полученные результаты свидетель-

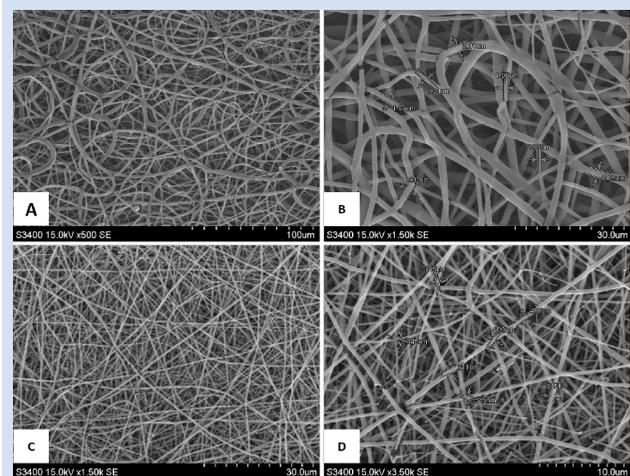


Рисунок 1. Сканирующая электронная микроскопия структуры полимерных мембран: *A, B* – без лекарственных препаратов; *C, D* – с добавлением тигацила. Увеличение: *A* × 500; *B, C* – 1 500; *D* – 3 500

Figure 1. Scanning electron microscopy of the structure of polymer membranes: *A and B* – without drugs; *C and D* – with the addition of tigacil. Magnification: *A* × 500; *B, C* – 1 500; *D* – 3 500

ствуют, что включение тигацила в состав волокна достоверно увеличивает прочность полученной мембраны (таблица). При этом показания эластичности изменяются несущественно, в отличие от модуля упругости, который значительно увеличивается после включения лекарственного вещества.

Полученные результаты можно объяснить с учетом данных сканирующей электронной микроскопии – включение тигацила в состав полимера привело к существенному уменьшению толщины нитей, при этом возросло их количество, что в конечном итоге и увеличило прочность готовой мембраны, при этом также изменило и модуль упругости (таблица). В целом полученные количественные показатели упруго-деформативных свойств полимерных противоспаечных мембран являются удовлетворительными.

Динамика выделения лекарственного препарата из мембраны – важный показатель. Суть включения лекарственного препарата в состав противоспаечной мембраны состоит в том, что лекарственное вещество постепенно попадало в область имплантации и оказывало антибактериальный эффект в течение определенного времени. Принято считать, что риск инфицирования зоны хирургического вмешательства высок в первые 30 сут. после операции [22]. Активный воспалительный процесс при оперативном вмешательстве длится около двух недель, этот же период должен сопровождаться выделением лекарственных веществ в зону локации.

Ярко-желтая окраска раствора тигацила позволила оценить динамику выделения препарата спектрофотометрически. Полученные результаты показали, что основное выделение препарата (60%) происходит в течение 24 ч инкубации (рис. 2). К 48 ч наблюдения отмечали практически полное выделение тигацила в раствор.

При формировании мембраны важно доказать, что антибактериальный препарат сохраняет эффективность после смешивания с раствором полимеров и процесса электроспиннинга. Чтобы антибактериальное вещество распределилось по всему объему мембраны, перед размещением на аппарате для электроспиннинга мы смешивали две составляющие композиции – полимеры, растворенные в хлороформе, и тигацил, растворенный в физрастворе, получая в итоге эмульсию. В процессе электроформования из капли раствора полимера

под действием электростатических сил формируются волокна, которые фиксируются на намоточный коллектор. При проведении вышеописанных манипуляций существует высокий риск, что антибактериальная активность препарата снизится. Для этого оценивали антибактерицидную активность изготовленных образцов в сравнении с исходным раствором антибиотика.

Через 24 ч инкубации чашки Петри извлекали и измеряли зону лизиса бактерий. Для штамма *S. aureus* зона лизиса контрольных образцов составила 28 мм, а опытных – 24–22 мм (рис. 3), для штамма *K. pneumoniae* эффект был менее выражен – 27–28 мм в контрольных образцов и 18–17 мм для мембран с тигацилом (рис. 4). Тем не менее полученные результаты свидетельствуют об эффективности тигацила в составе мембраны – после процесса электроспиннинга антибактериальные свойства препарата сохраняются.

После стерилизации этиленоксидом антибактериальная активность мембран с тигацилом снизилась на всего 12,3%.

На следующем этапе исследований изучали сохранность антибактериальных свойств мембран в динамике. Зону лизиса *S. aureus* и *K. pneumoniae* оценивали через 6 (рис. 5) и 24 (рис. 6) мес. хранения. Зона лизиса в течение изучаемого срока хранения не отличалась от таковой в исходных образцах (свежеприготовленных и стерилизованных).

Полученные результаты подтверждают сохранность антибактериальных свойств противоспаечных мембран в течение 2 лет хранения.

Учитывая область имплантации и вероятный

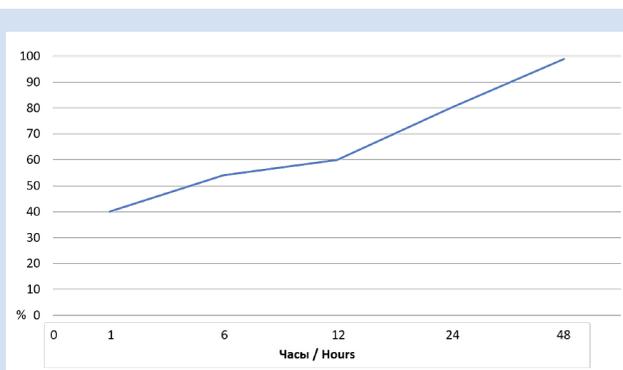


Рисунок 2. Динамика выделения тигацила. Срок наблюдения – 48 ч

Figure 2. Changes in Tigacil release. The observation period is 48 hours

Физико-механические свойства полимерных мембран
Physical and mechanical properties of polymer membranes

№	Наименование образца / Name of the sample	Прочность, Мпа / Strength, MPa	Эластичность / Elasticity, %	Модуль Юнга (упругость) / Young's modulus (elasticity)
1	Мембрана полимерная / Polymer membrane	2,43±0,03	560,34±10,85	28,19±6,34
2	Мембрана полимерная с тигацилом / Polymer membrane with TG	4,50±0,09	519,81±15,96	57,86±8,3
	p	0,0001	0,069	0,022

контакт с компонентами крови, противоспаечные мембраны не должны обладать гемосовместимыми свойствами и не должны оказывать негативного влияния на компоненты крови, согласно требованиям ГОСТ ISO 10993-4-2020 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью». Для оценки гемосовместимости применяли комплекс стандартизированных методов [25]. Изучено влияние мембран на основные компоненты крови – эритроциты. Степень гемолиза эритроцитов после контакта с пленочными образцами оценивали по стандартизированной методике, широко используемой при тестировании гемосовместимости материалов *in vitro*.

Величина гемолиза, индуцированного водным экстрактом из экспериментальных образцов, позволяет оценить способность биоматериала вызывать лизис эритроцитов. Принято считать, что допустимая величина гемолиза не должна превышать 2% [10]. Полученные результаты свидетельствуют, что образцы противоспаечных мембран,

как из чистого полимера, так и содержащих лекарственные вещества, не оказывают существенного негативного влияния на эритроциты (рис. 7).

Обсуждение

Разработка противоспаечных мембран на основе биodeградируемых полимеров является актуальным направлением в современной хирургии, учитывая неуклонный рост хирургических вмешательств на органах грудной и брюшной полости. Применение технологии электроспиннинга позволяет изготавливать медицинские изделия как трубчатой, так и 2D-структуры. Одновременно при формировании полимерного

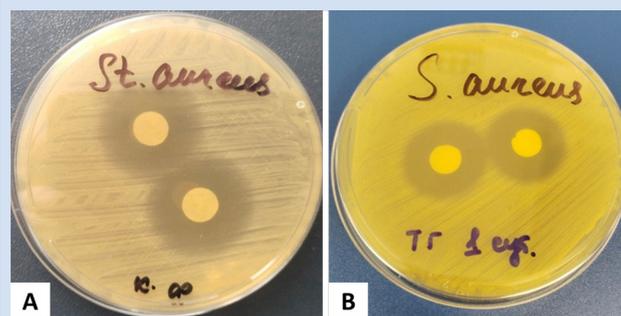


Рисунок 3. Антибактериальный эффект против штамма *S. aureus* – зона лизиса: А – контрольный образец (фильтровальная бумага, смоченная раствором тигацила; В – опытный образец (диск мембраны с тигацилом). Срок хранения мембраны – одни сутки

Figure 3. Antibacterial effect against the *Staphylococcus aureus* strain – lysis zone. Designation: A) control sample (filter paper moistened with Tigacil solution; B) prototype (membrane disc with Tigacil). The shelf life of the membrane is 1 day

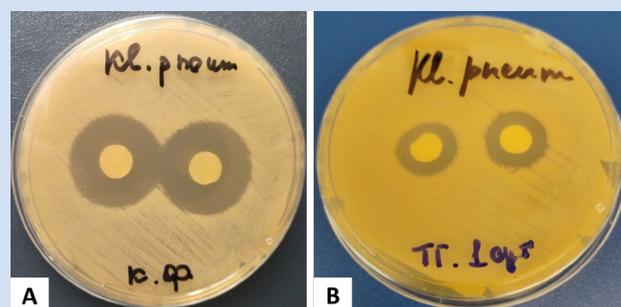


Рисунок 4. Антибактериальный эффект против штамма *K. pneumoniae* – зона лизиса: А – контрольный образец (фильтровальная бумага, смоченная раствором тигацила; В – опытный образец (диск мембраны с тигацилом). Срок хранения мембраны – одни сутки

Figure 4. Antibacterial effect against *Klebsiella pneumoniae* strain – lysis zone. Designation: A) control sample (filter paper moistened with Tigacil solution; B) prototype (membrane disc with Tigacil). The shelf life of the membrane is 1 day

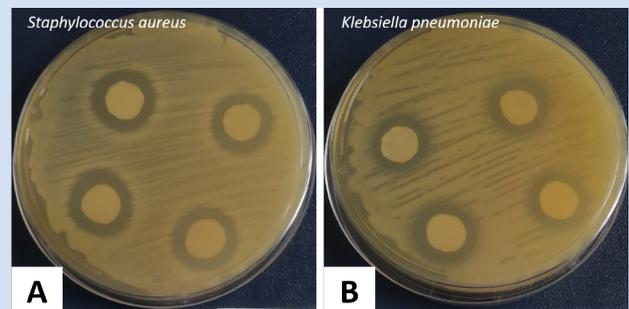


Рисунок 5. Антибактериальный эффект мембран с тигацилом через 6 мес. хранения: А – *S. aureus*; В – *K. pneumoniae*
Figure 5. Antibacterial effect of Tigacil membranes after 6 months of storage: A) *Staphylococcus aureus*; B) *Klebsiella pneumoniae*

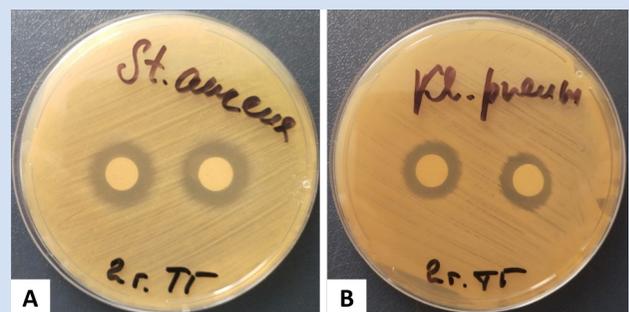


Рисунок 6. Антибактериальный эффект мембран с тигацилом через 2 года хранения: А – *S. aureus*; В – *K. pneumoniae*
Figure 6. Antibacterial effect of membranes with Tigacil after 2 years: A) *Staphylococcus aureus*; B) *Klebsiella pneumoniae*

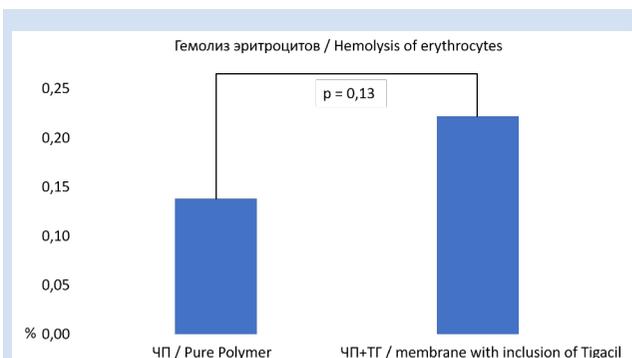


Рисунок 7. Показатели гемолиза эритроцитов после контакта с мембранами различного состава

Примечание: ЧП – чистый полимер, ЧП + ТГ – мембрана с включением тигацила.

Figure 7. Indicators of erythrocyte hemolysis after contact with membranes of various composition

волокна методом электроспиннинга возможно добавление в волокна различных лекарственных препаратов, что придает конечному изделию собственную активность. Включение лекарственных препаратов также влияет на параметры формирования полимерных волокон. В нашем исследовании добавление антибактериального препарата тигацил привело к стандартизации волокон, уменьшению толщины и более плотной упаковке, что положительно сказалось на физико-механических свойствах полимерной мембраны.

При размещении мембраны в зоне хирургического вмешательства мембрана должна повторять рельеф поверхности, т. е. обладать определенной эластичностью и сохранять целостность при манипуляциях (размещение и фиксация). Полученные характеристики разработанных мембран в полной мере соответствуют данным требованиям.

Для медицинских изделий, контактирующих с кровью, важно не терять свои физические качества в присутствии последней и не оказывать негативного влияния на компоненты крови. Гемолиз эритроцитов – скрининговый тест на гемосовместимость. Поскольку противоспаечные мембраны не находятся в постоянном контакте с кровью, то полученные результаты можно считать удовлетворительными – мембраны вели себя нейтрально по отношению к крови и ее компонентам.

Эффективность двухфазного процесса электроспиннинга состоит в том, что одновременно с формированием волокна из раствора полимеров можно включать лекарственные препараты, которые в дальнейшем будут постепенно выделяться в зоне имплантации и оказывать пролонгированный лечебный эффект по мере диффузии из волокна и/или его деградации. Однако при этом важна сохранность исходных свойств лекарственного препарата.

Для придания мембране антибактериальных свойств мы остановили свой выбор на антибиотике тигециклине (тигацил). Тигециклин принадлежит классу глицилциклинов, структурно сходному с тетрациклинами, также обладает бактериостатическими свойствами. Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение. Показания к применению тигециклина включают осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции, внебольничную пневмонию.

Оценка антибактериальной активности противоспаечных мембран, содержащих тигацил, с использованием методики определения чувствительности микроорганизмов на основе дисков подтвердила, что в процессе изготовления мембраны методом электроспиннинга антибактериальные свойства препарата хоть и снижаются, по сравнению с контролем, тем не менее присутствуют и со-

храняются после этапа стерилизации.

Для оценки срока годности будущего медицинского изделия важно сохранение антибактериальных свойств мембран в динамике. Хранение в течение двух лет не оказало негативного влияния на эффективность тигацила, что подтверждает перспективность нашего выбора как препарата, так и в целом технологи изготовления противоспаечных мембран с собственной антибактериальной активностью. Оценка эффективности разработанных мембран в эксперименте на лабораторных животных в условиях имплантации в инфицированную рану и противоспаечный эффект при имплантации в брюшную и грудную полость являются темой наших дальнейших исследований.

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что включение тигацила в состав биополимерной мембраны позволяет создать биodeградируемую мембрану с собственной антибактериальной активностью, которая сохраняется на протяжении двух лет с момента ее изготовления. Включение тигацила в состав полимерного волокна достоверно увеличивает прочность полученной мембраны, эластичность существенно не меняется. Разработанные образцы не оказывают негативного влияния на компоненты крови.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.Ю. Каноникина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Ефремова заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук заведующая отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Канонькина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Ефремова Наталья Александровна, врач-бактериолог лаборатории клинической диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-7750-3940

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Барбараш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2814-4300

Вклад авторов в статью

KЮА – вклад в дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЮ – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШДК – получение и интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕНА – получение и анализ данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОПС – получение и анализ данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЛС – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЛС – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Kanonykina Anastasia.Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Shishkova Daria K., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Efremova Natalia A., Bacteriologist at the Clinical Diagnostic Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-7750-3940

Onishchenko Pavel S., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2814-4300

Author Contribution Statement

KYuA – contribution to the design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAYu – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShDK – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ENA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OPS – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BLS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BLS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Сивцев В.С. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. *Анналы хирургии*. 2014;6:7-15.
2. Луцевич О.Э., Акимов В.П., Ширинский В.Г., Бичев А.А. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(10):100-108. doi:10.17116/hirurgia201710100-108
3. Шишкова Д.К., Насонова М.В., Кудрявцева Ю.А. Этиология, патогенез и профилактика спаечного процесса. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 6: 143-149. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-143-149
4. Андреев А.А., Остроушко А.П., Кирьянова Д.В., Сотникова Е.С., Бритиков В.Н. Спаечная болезнь брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2017; 1(4):320-326. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326
5. Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. *Ann Surg*. 2016;263(1):12-19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286
6. Маркосьян С.А., Лысяков Н.М. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования в абдоминальной хирургии. *Новости хирургии*. 2018;26 (6): 735-744. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.735
7. Cannata A., Petrella D., Russo C.F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.
8. Hill M.A., Walkowiak O.A., Head W.T., Kwon J.H., Kavarana M.N., Rajab T.K. A review of animal models for postoperative pericardial adhesions. *Front Surg*. 2022;9:966410. doi: 10.3389/fsurg.2022.966410
9. Park C.B., Suri R.M., Burkhart H.M., Greason K.L., Dearani J.A., Schaff H.V., Sundt T.M. 3rd. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):1028-35. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.086.
10. Рыбаков К.Д., Седнев Г.С., Морозов А.М., Рыжова Т.С., Минакова Ю.Е. Профилактика формирования спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022; 29(1):22-28. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28.
11. Brochhausen C., Schmitt V.H., Planck C.N., Rajab T.K., Hollemann D., Tappich C., Krämer B., Wallwiener C., Hierlemann H., Zehbe R., Planck H., Kirkpatrick C.J. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(6): 1256-1274. doi: 10.1007/s11605-011-1819-9
12. Bilsel Y., Abci I. The search for ideal hernia repair; mesh materials and types. *Int J Surg* 2012; 10(6): 317-321. doi: 10.1016/j.ijssu.2012.05.002
13. Konertz W.F., Kostelka M., Mohr F.W., Hetzer R., Hübler M., Ritter J., Liu J., Koch C., Block J.E. Reducing the incidence and severity of pericardial adhesions with a sprayable polymeric matrix. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(4):1270-4; discussion 1274. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00733-1.
14. Schreiber C., Boening A., Kostolny M., Pines E., Cremer J., Lange R., Scheewe J. European clinical experience with REPEL-CV. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4(3):291-5. doi: 10.1586/17434440.4.3.291.
15. Экспериментальное обоснование использования противовоспалительного барьера на основе коллагена в комбинации с биоцидами в условиях абдоминальной хирургической инфекции М.В. Кузнецова, М.П. Кузнецова, Е.В. Афанасьевская, В.А. Самарцев. *Современные технологии в медицине*. 2018; 10(2): 66-75. doi:10.17691/stm2018.10.2.07
16. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing postsurgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun*. 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.
17. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J Card Surg*. 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.
18. Salminen J. T., Mattila I. P., Puntilla J. T., Sairanen H. I. Prevention of postoperative pericardial adhesions in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg*. (2011).12, 270-272. doi: 10.1510/icvts.2010.241448.
19. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Перспективы профилактики спаечного процесса при оперативных вмешательствах на сердце. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13
20. Чернявский А.М., Таркова А.Р., Рузматов Т.М., Морозов С.В., Григорьев И.А. Инфекции в кардиохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(5):64-68. doi:10.17116/hirurgia2016564-6810
21. Диагностика и лечение гнойного медиастенита – особая глава в истории хирургии. М.М. Абакумов. *Хирургия. Журнал хирургии им. Н.И. Пирогова*. 2019. №3, 105-110. doi:10.17116/hirurgia2019031105
22. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье»; 2018.
23. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Pol Przegl Chir*. 2018;91(4):41-47. doi: 10.5604/01.3001.0012.7253.
24. Pieracci F.M., Barie Ph.S. Intra-abdominal infections. *Current Opinion in Critical Care*. 2007;13(4): 440-449. doi: 10.1097/MCC.0b013e32825a6720
25. Сборник методических рекомендаций по оценке биосовместимых свойств искусственных материалов, контактирующих с кровью. Под ред. Н.Б. Добровой, Т.И. Носковой, С.П. Новиковой, В.И. Севастьянова. М.;1991.70 с.

REFERENCES

1. Bockeria LA, Sivtsev VS. Postoperative pericardial adhesion: risk factors, pathogenesis and preventive methods *Annaly khirurgii*. 2014; 6: 7-15. (In Russian)
2. Lutsevich O, Akimov VP, Shirinsky VG, Bichev AA. Adhesive disease of the peritoneum: modern view at pathogenesis and treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2017;(10):100-108. doi:10.17116/hirurgia201710100-108 (In Russian)
3. Shishkova D.K., Nasonova M.V., Kudriavtseva Iu.A. Etiology, pathogenesis and prevention of adhesive disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; 6: 143-149. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-143-149 (In Russian)
4. Andreev A.A., Ostroushko A.P., Sotnikova E.S., Kiryanova D.V., Britikov V.N. Adhesive Disease of the Abdominal Cavity. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2017; 10: 4: 320-326 doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326 (In Russian)
5. Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. *Ann Surg*. 2016;263(1):12-19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286
6. Markosyan S.A., Lysyakov N.M. Etiology, Pathogenesis

and Prophylaxis of Adhesions in Abdominal Surgery. *Novosti Khirurgii*. 2018; (6):735-744 doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.735 (In Russian)

7. Cannata A., Petrella D., Russo C.F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.

8. Hill M.A., Walkowiak O.A., Head W.T., Kwon J.H., Kavarana M.N., Rajab T.K. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg*. 2022;9:966410. doi: 10.3389/fsurg.2022.966410.

9. Park C.B., Suri R.M., Burkhart H.M., Greason K.L., Dearani J.A., Schaff H.V., Sundt T.M. 3rd. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):1028-35. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.086.

10. Rybakov K.D., Sednev G.S., Morozov A.M., Ryzhova T.S., Minakova Yu.Ye. Prevention of the formation of adhesions in the abdominal cavity (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:22-28. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28. (In Russian)

11. Brochhausen C., Schmitt V.H., Planck C.N., Rajab T.K., Hollemann D., Tapprich C., Krämer B., Wallwiener C., Hierlemann H., Zehbe R., Planck H., Kirkpatrick C.J. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(6): 1256–1274. doi: 10.1007/s11605-011-1819-9

12. Bilsel Y., Abci I. The search for ideal hernia repair; mesh materials and types. *Int J Surg* 2012; 10(6): 317–321. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.05.002

13. Konertz W.F., Kostelka M., Mohr F.W., Hetzer R., Hübler M., Ritter J., Liu J., Koch C., Block J.E. Reducing the incidence and severity of pericardial adhesions with a sprayable polymeric matrix. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(4):1270-4; discussion 1274. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00733-1.

14. Schreiber C., Boening A., Kostolny M., Pines E., Cremer J., Lange R., Scheewe J. European clinical experience with REPEL-CV. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4(3):291-5. doi: 10.1586/17434440.4.3.291.

15. Kuznetsova M.V., Kuznetsova M.P., Afanasyevskaya E.V., Samartsev V.A. Experimental Grounds for Using Collagen-Based Anti-Adhesion Barrier Coated with Biocides for Prevention of Abdominal Surgical Infection. *Sovremennye*

tehnologii v medicine 2018; 10(2): 66-75. doi:10.17691/stm2018.10.2.07 (In Russian)

16. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing post-surgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun*. 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.

17. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J Card Surg*. 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.

18. Salminen J. T., Mattila I. P., Puntilla J. T., Sairanen, H. I. Prevention of postoperative pericardial adhesions in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* (2011).12, 270–272. doi: 10.1510/icvts.2010.241448.

19. Shurygin M.G., Shurygina I.A. Prospects for prevention of adhesion process during cardiac surgical interventions. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(6-2):125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13 (In Russian)

20. Cherniavskii A.M., Tarkova A.R., Ruzmatov T.M., Morozov S.V., Grigor'ev I.A. Infections in cardiac surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(5):64 68. doi:10.17116/hirurgia2016564-6810 (In Russian)

21. Abakumov M.M. Diagnosis and treatment of suppurative mediastinitis — a special chapter in the history of surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;3(1):105-110. doi:10.17116/hirurgia2019031105 (In Russian)

22. Profilaktika infekcij oblasti hirurgicheskogo vmeshatel'stva. *Klinicheskie rekomendacii. NizhnyNovgorod: Izd-vo «Remedium Privolzh'e»;2018. (In Russian)*

23. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Pol Przegl Chir*. 2018;91(4):41-47. doi: 10.5604/01.3001.0012.7253.

24. Pieracci F.M., Barie Ph.S. Intra-abdominal infections. *Current Opinion in Critical Care*. 2007;13(4): 440-449. doi: 10.1097/MCC.0b013e32825a6720

25. *Sbornik metodicheskikh rekomendacij po ocenke biosovmestimyh svojstv iskusstvennyh materialov, kontaktiruyushchih s krv'yu.* N.B. Dobrova, T.I. Noskova, S.P. Novikova, V.I. Sevast'yanov, editors. Moscow;1991. (In Russian)

Для цитирования: Кудрявцева Ю.А., Канонькина А.Ю., Шишкова Д.К., Ефремова Н.А., Онищенко П.С., Барбараш Л.С. Биodeградируемые противоспаечные мембраны с антибактериальными свойствами для применения в хирургии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(4S): 80-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-80-89

To cite: Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Shishkova D.K., Efremova N.A., Onishchenko P.S., Barbarash L.S. Biodegradable anti-adhesive membranes with antibacterial properties for use in surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4S): 80-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-80-89