

П. И. ТОЛСТЫХ, Б. Н. АРУТЮНЯН, В. А. ДЕРБЕНЕВ,
А. Х. МУХТАРОВ, А. Д. ВИРНИК, В. В. РЫЛЬЦЕВ, Е. О. МЕДУШЕВА

ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ ФЕРМЕНТЫ НА ТЕКСТИЛЬНЫХ МАТЕРИАЛАХ В ПРОФИЛАКТИКЕ НАГНОЕНИЙ И ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ (Обзор литературы)

В последние годы все шире стали проводить исследования, направленные на создание и использование волокнистых материалов с иммобилизованными ферментами [1, 3]. В качестве носителей для иммобилизации ферментов наиболее подробно изучены волокна на основе целлюлозы, поливинилового спирта, солей альгиновой кислоты, а также полиамидные и коллагеновые волокна. Свойства иммобилизованных ферментов в значительной степени определяются физическими свойствами самой волокнообразующей матрицы, являющейся носителем фермента [3, 4, 5, 12, 14].

Так, количество иммобилизованного фермента и удельная активность препарата выше при использовании для иммобилизации капронового трикотажного полотна из так называемой текстурированной нити (текстурирование—способ придания нити объемности и большей удельной поверхности) по сравнению с активностью фермента, иммобилизованного на обычной многофиламентной, а тем более на мононити [10].

Показана зависимость количества иммобилизованного фермента от структуры нити, способа изготовления (на ткацких или вязальных машинах), плотности переплетения матрицы. На изученных матрицах выявлены различия в активности биокатализаторов. У волокнистых биокатализаторов отмечены более высокие, чем у обычно применяемых гранульных, кинетические, а также гидродинамические характеристики. Исследователи указывают на преимущества текстильных матриц при использовании в вязких средах (кровь, плазма), в проточных реакторах, при разработке лечебных медицинских препаратов и т. д. [8, 9].

Аналогичные результаты получены при изучении хлопковых волокон и текстильных материалов на их основе (нитей, тканых, трикотажных, плетеных полотен и т. д.). Изменяя физическую форму матрицы и технологические приемы ее обработки, удастся изменить объемное распределение функциональных групп и, как следствие, биологически активного вещества, иммобилизованного на ней [20, 21]. В частности, используя периодатное окисление для получения альдегидных групп, можно реализовать их следующее распределение: поверхностное, равномерное по объему, с линейно понижающейся концентрацией к центру матрицы. Такое же распределение получено и для биологически активных веществ. За счет изменения физической формы хлопковой матрицы удастся в широких пределах изменить ряд свойств готовых изделий: гидро- и аэродинамические свойства, капиллярность, жесткость, разрывные нагрузки, удлинение, емкостные и кинетические характеристики. Текстильные материалы с иммобилизованными ферментами смогут найти практическое применение в медицине.

лишь в том случае, если будут разработаны технологически приемлемые способы их производства, упаковки, стерилизации, длительного хранения. В настоящее время разрабатываются методы производства и стерилизации препаратов иммобилизованных ферментов, обеспечивающие сохранение их активности в течение длительного времени [6, 21, 22].

Полученные результаты открывают перспективы для разработки и производства материалов с широким спектром биологически активных свойств. В частности, созданы аппликации для лечения гнойных ран, растворяющиеся в течение определенного времени в экссудате, перебинтовочные материалы, не травмирующие раневую поверхность, самосторгающиеся перевязочные материалы и ряд других изделий медицинского назначения [10, 11, 19]. Перевязочные материалы в виде медицинской марли с иммобилизованным трипсином были успешно использованы при лечении гнойных ран [2].

Образцы аппликаций с иммобилизованным трипсином в виде текстильных, капроновых матриц трикотажного переплетения проходили испытание при лечении гнойных ран на гортани, глотке и пищеводе. Медико-биологические испытания (20 экспериментов) дали удовлетворительные результаты. Сроки заживления ран сокращались в среднем в 1,5—2 раза [1, 7].

В исследованиях [26, 19] показано, что протеолитический фермент растительного происхождения папаин, иммобилизованный на поливинилспиртовых и гидратцеллюлозных волокнах, обладает повышенной стабильностью по отношению к температурным факторам, денатурационным воздействиям, значениям pH, денатурирующему воздействию микроорганизмов, а также существенно усиливает процесс некролиза, ускоряет очищение гнойных ран молочной железы от девитализованных тканей, является эффективным противоотечным, противовоспалительным средством, повышает чувствительность микрофлоры к антибиотикам, стимулирует процессы регенерации. Комплексное лечение больных с гнойным маститом с использованием иммобилизованного папаина на поливинилспиртовых, гидратцеллюлозных волокнах и ультразвуковой терапии позволяет сократить общий срок лечения до 13,5 койко-дней. Использование волокнистых материалов позволило сократить в 4—6 раз расход фермента на одну перевязку. В случаях применения для местного лечения гнойного мастита (127 больных) иммобилизованного трипсина на текстильной, целлюлозной и синтетической (капроновой) матрицах отмечено сокращение в 2 раза сроков очищения ран от гнойных и некротических масс, уменьшение воспалительной реакции и активное протекание репаративных процессов, что обусловлено усилением васкуляризации тканей, активацией фибробластических элементов, ранним и значительным накоплением в ткани РНК и ДНК, кислых глюкозаминогликанов, глюкوپротенидов и коллагена, что ускоряет образование и созревание соединительной ткани [19].

С. П. Глянцев [15] отмечает высокую атравматичность и влагопоглощительную способность иммобилизованного на текстильной, цел-

люлозной матрицах трипсина, который наряду с лечебными свойствами способствует раннему очищению гнойных ран и более быстрому их заживлению за счет сокращения течения первой фазы раневого процесса.

Помимо перевязочных средств с иммобилизованными ферментами, в хирургии большое значение придается дренирующим материалам. Для этих целей могут быть использованы дренажные нейлоновые трубки, содержащие иммобилизованный активатор плазминогена—урокиназу, которые были применены у больных (21), подвергнутых хирургическому вмешательству на щитовидной железе, молочной железе и грудной клетке [29]. При оценке клинической эффективности дренажей оказалось, что в просвете трубок с иммобилизованной урокиназой сгустки крови не образуются в течение 8, а при внутривенном использовании трубок—23 дней. Трубки, использованные *in vivo* в течение 23 дней, сохраняли способность активировать плазминоген и употреблялись повторно. На основании проведенных исследований авторы рекомендуют нейлоновые трубки с иммобилизованной урокиназой в качестве аптитромбогенного материала для изготовления частей искусственных органов, внутривенных катетеров и хирургических дренажей.

Для удаления из крови токсических продуктов, в частности мочевины, при заболевании почек может быть использована колонка с включенной в волокна из триацетатцеллюлозы [28] и микрокапсулированной уреазой. Пропускание крови через экстракорпоральный шунт с уреазой, иммобилизованной на стеклянных шариках, может служить удобным методом снижения уровня мочевого кислоты в крови, моче при гиперурикемии [30]. Ряд физиологически активных белков может быть весьма полезен при лечении печеночной недостаточности и печеночной комы, так как при этом в организме накапливаются вредные метаболиты: аммиак, меркоптаны, свободные фенолы, фенилаланин и жирные кислоты.

Таким образом, использование в медицине иммобилизованных ферментов на текстильных материалах открывает широкие перспективы по созданию новых высокоэффективных методов профилактики нагноения и лечения гнойных ран мягких тканей.

Проведенные экспериментально-клинические исследования [16, 17, 18, 24, 25] роли протейназ (трипсин, террилитин), иммобилизованных на текстильных, целлюлозных и синтетических материалах, в лечении гнойных ран мягких тканей показали, что они значительно сокращают фазу травматического воспаления, ускоряют очищение раны от тканевого детрита, нормализуют систему микроциркуляции и усиливают репаративные процессы. Возрастают пролиферативная и синтетическая активность фибробластов, рост сосудов, фибриллогенез коллагена, что способствует более раннему образованию и созреванию грануляционной ткани.

П. И. Толстых и соавт. [23, 24, 25] изучили результаты лечения гнойных ран при применении перевязочного материала с иммобилизованным трипсином и террилитином с активностью 2,2, 5,5 и 16 ПЕ/г.

При этом оказалось, что средние сроки отторжения первичного струпа при применении трипсина, иммобилизованного на капроне, составили $8,6 \pm 0,8$, на марле— $9,71 \pm 0,29$ суток. При применении марли с иммобилизованным террилитином эти сроки соответственно равнялись $10,14 \pm 0,4$; $10,43 \pm 0,57$; $11,0 \pm 0,57$ (в контроле $14 \pm 0,45$) дня. Проведенные клинические исследования на 436 больных показали, что средние сроки лечения как при применении иммобилизованных, так и нативных протеиназ приблизительно одинаковы, но за счет экономии ферментов и перевязочного материала социально-экономическая эффективность при применении иммобилизованных протеиназ на текстильных и синтетических матрицах в лечении гнойных ран по СССР по сравнению с традиционными методами лечения может составить от 278,4 до 742,5 млн. рублей в год, а по сравнению с нативными ферментами—от 42,9 до 90,2 млн. рублей в год.

Юсуф и др. [24, 27] провели сравнительное морфологическое изучение биологически активных (силиконовые трубки, покрытые снаружи и внутри текстильной оболочкой из марли или капрона, содержащих связанный с ними химическими ковалентными связями трипсин; трубки из полиакриламидного геля с иммобилизованными трипсином и гепарином) и обычных дренажей (силиконовые, полихлорвиниловые, трубки из полиакриламидного геля, силиконовые трубки, покрытые марлей и капроном, но без модификации их ферментами протеолиза). Показано, что наименее выраженное действие на ткани оказывает дренажная трубка из сшитого гидрогеля, полиакриламидного геля с иммобилизованным гепарином, затем гидрогелевые трубки с иммобилизованным трипсином и гепарином, только с трипсином, силиконовые трубки, оплетенные текстильной, капроновой и марлевой оболочкой с иммобилизованными ферментами. Патоморфологические данные коррелировали с результатами клинических наблюдений: в группе больных, которым применялись в комплексном лечении биологически активные дренажи, возникновение воспалительного инфильтрата, гиперемии кожи, нагноения по ходу продольного канала к 4-ым суткам дренирования было отмечено у 1,65, а при применении обычных дренажей—у 60% больных.

Таким образом, использование для профилактики нагноений и лечения гнойно-воспалительных заболеваний иммобилизованных ферментов протеолиза на текстильных перевязочных материалах открывает новые перспективы в гнойной хирургии.

НИИ лазерной хирургии,
ВНИИ текстильно-галан-
терейной промышленности,
Разданская центральная районная больница

Поступила 11/III 1987 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммобилизованные ферменты (под ред. И. В. Березина). М., 1976, с. 265.
2. Бычихин Н. П., Власов Л. Г., Рыльцев В. В. и др. В кн.: VI Всероссийский съезд хирургов. Воронеж, 1983, с. 271.

3. *Вирник А. Д., Седов А. А.* В кн.: II Международный симпозиум по химическим волокнам, т. 5. Калинин, 1977, с. 157.
4. *Вирник А. Д., Хомяков К. П., Кильдеева Н. Р.* В кн.: Получение и применение иммобилизованных ферментов в научных исследованиях, промышленности и медицине. Л., 1980, с. 212.
5. *Вирник А. Д., Красовская С. Б., Седов А. А. и др.* В кн.: III Международный симпозиум по химическим волокнам, т. 5. Калинин, 1981, с. 200.
6. *Вирник Р. Б., Рыльцев В. В., Власов Л. Г. и др.* Прикладная биохимия и микробиология, 1983, с. 552.
7. *Власов Л. Г., Бердникова Л. П., Зенгер В. Г.* III Всесоюзный научный симпозиум: Получение и применение иммобилизованных ферментов в научных исследованиях, промышленности и медицине (тез. докл.), Л., 1980, с. 219.
8. *Власов Л. Г.* В кн.: Получение и применение иммобилизованных ферментов в научных исследованиях, промышленности и медицине. Л., 1980, с. 183.
9. *Власов Л. Г., Бердникова Л. П., Зенгер В. Г. и др.* Там же, с. 219.
10. *Власов Л. Г. А. с. 880427 (СССР), Открытия*, 1981, с. 42.
11. *Водолазская Л. В., Скокова И. Ф., Вирник А. Д.* В кн.: V Всесоюзная конференция по химии и физике целлюлозы, т. 2. Ташкент, 1982, с. 49.
12. *Вольф Л. А.* В кн.: Международный симпозиум по химическим волокнам, т. 4, Калинин, 1974, с. 133.
13. *Вольф Л. А., Шамолина И. И., Хохлова В. А.* Химические волокна, 1979, 4, с. 3.
14. *Вольф Л. А., Хохлова В. Н.* В кн.: Получение и применение волокон со специфическими свойствами. Мытищи, 1980, с. 98.
15. *Глянцев С. П.* II Всесоюзная конференция: Раны и раневая инфекция (тез. докл.). М., 1986, с. 156.
16. *Гостищев В. К., Толстых П. И., Василькова З. Ф. и др.* Вопр. мед. химии, 1985, 4, с. 21.
17. *Гостищев В. К., Толстых П. И., Ханин А. Г. и др.* Вестн. хирургии им. И. И. Грекова, 1985, 6, с. 68.
18. *Гостищев В. К., Толстых П. И., Василькова З. Ф., Анцышкин В. А.* II Всесоюзная конференция: Раны и раневая инфекция (тез. докл.). М., 1986, с. 131.
19. *Карлов Г. С., Қоршиков В. А.* II Всесоюзная конференция: Раны и раневая инфекция (тез. докл.). М., 1986, с. 167.
20. *Кириленко Д. В., Барковский Е. В., Власов Л. Г. и др.* Там же, ч. 3, с. 13.
21. *Рыльцев В. В., Власов Л. Г.* В кн.: Инженерная энзимология, ч. 2, М., 1983, с. 65.
22. *Рыльцев В. В., Власов Л. Г., Самойлова Т. И. и др.* Прикладная биохимия и микробиология, 1984, 20, 5, с. 694.
23. *Толстых П. И., Гостищев В. К., Берченко Г. Н. и др.* Сов. мед., 1986, 6, с. 33.
24. *Толстых П. И., Гостищев В. К., Николаев А. В. и др.* II Всесоюзная конференция: Раны и раневая инфекция (тез. докл.). М., 1986, с. 146.
25. *Толстых П. И., Николаев А. В., Власов Л. Г. и др.* Там же, с. 147.
26. *Харунжина С. И., Шамолина И. И., Хохлова В. А. и др.* Прикладная биохимия, 1978, 14, 1, с. 11.
27. *Юсуф Мухамед Юнус.* Автореф. дис. канд. М., 1986.
28. *Insolubilized Enzymes.* (M. Salmons, C. Soronio, S. Garattini) New York, 1974.
29. *Sugitachi A., Kawachara T., Kadama I. et al.* Blut., 1978, 37, 31.
30. *Venter I. G., Venter B. R., Dixon I. E. et al.* Biochem. Med., 1975, 12, 79.