УДК 616.367—089:678:664002:614

М. М. Ковальов, Т. Л. Терещенко, О. В. Бернович,
Н. А. Галатенко, В. А. Миронов

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІУРЕТАНОВИХ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ У ХІРУРГІЇ ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Розвиток хімії високомолекулярних сполук сприяв розширенню сфери реконструктивних операцій в абдомінальній хірургії і, зокрема, відновних хірургічних втручань на позапечінкових жовчних протоках. Полімерні вироби [9, 11, 14, 16, 18], застосовувані тепер з даною метою, хоч і сприяють досягненню кращих результатів при пластиці жовчовивідних шляхів, проте, за своїми фізико-хімічними якостями не повністю задовольняють вимогам, що ставляться до них. Це викликає необхідність пошуку нових матеріалів, необхідних для даного виду ендопротезування. Використовуваний полімерний матеріал повинен мати певний комплекс механічних властивостей, що зберігаються в умовах специфічного середовища (наявність жовчі), не спричиняти загального та місцевого токсичного впливу на організм, не перешкоджати, а при оптимальному варіанті сприяти перебігу регенераторного процесу і при досягненні регенерації зазнавати деструкції та виведення з організму.

Процес регенерації, що протікає в області заміщення пошкодженої або висіченої ділянки жовчовивідної протоки, залежить багато в чому від об'єму травми та технічних можливостей її ліквідації. Нерідко при застосуванні різними дослідниками одного і того ж матеріалу були одержані досить суперечливі дані, що стосуються повноти відновних процесів у ділянці пластики.

Беручи до уваги високі експлуатаційні якості полімерів на основі поліуретанів [6], можливість створення з них препаратів з достатньою біосумісністю при алопластиці [4, 12] та наявність біодеструкції поліуретанів у живому організмі [7, 8], метою даної роботи послужила фізико-хімічна оцінка полімерних матеріалів на основі лінійних поліуретанів, їх гістотоксична оцінка, а також дослідження регенераційних процесів, що протікають при пластиці загальної жовчної протоки протезами, виготовленими з досліджених зразків полімерів.

Методика досліджень

Матеріалом для дослідження послужили чотири типи полімерів на основі етиленгліколю та гексаетиленгліколю в співвідношенні 0,7 : 0,3 (зразок *А*), 0,2 : 0,8 (зразок Б), 0,3 : 0,7 (зразок *В*) та триетиленгліколю і гексаметилендіізоціанату (зразок *Г*). Виготовлені з них полімерні плівки піддавали термостатуванню при 37±1° С в фізіологічному розчині та жовчі, а також підсаджували внутріочеревинно білим щурам, а потім досліджували в динаміці (14, 30 та 60 діб) методом ІЧ-спектроскопії. Зразки для зняття ІЧ-спектрів виготовляли у вигляді порошку, який одержували механічним подрібненням полімеру в спеціальному пристрої при температурі рідкого азоту. Віднесення смуг та трактування змін у спектрах здійснені за методом Ебіндера [15]. Крім того, для з'ясування змін надмолекулярної структури полімерних зразків після перебування в модельних середовищах проводили їх електронномікроскопічне дослідження.

Плівки заздалегідь піддавали травленню в плазмі лінійного високочастотного безелектродного розряду [1, 2]. Далі вивчення структури поверхні зразків проводилось за загальноприйнятою методикою електронної мікроскопії.

Гістотоксичну оцінку згаданих полімерних зразків проводили на щурах, у яких у різні строки після внутріочеревинної підсадки полімеру вилучали деякі внутрішні органи (серце, легені, печінку, нирки, селезінку). Матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні, заливали в парафін і зрізи товщиною 7—10 *мкм* забарвлювали гематоксилін-еозином та за Ван-Гізоном.

Для виготовлення протеза, застосовуваного при пластиці дефекту загальної жовчної протоки, обрали полімер типу *Г* на основі гексаметилендіізоціанату та тетраетиленгліколю. Використовували два види протезів — монолітні, одержані екструзійним методом та двошарові, створені нанесенням на монолітні трубки пористої оболонки з поліуретану на основі поліоксипропіленгліколю та толуїлендіізоціанату. Досліди по заміщенню частини загальної жовчної протоки були проведені на 15 собаках. Під ефірно-закисним наркозом у правому підребер'ї пошарово розтинали черевну порожнину. Загальну жовчну протоку виділяли з гепато-дуоденальної зв'язки і під неї підводили дві капронові лігатури. Здійснювали циркулярне висікання загальної жовчної протоки на відстані 1 *см*. В дистальний та проксимальний кінці протоки вводили протез, який фіксували капроновими лігатурами. Рану пошарово вшивали шовком. Тварин забивали на 14, 30 та 60 добу післяопераційного періоду і проводили гістологічні дослідження.

Результати досліджень

Дані ІЧ-спектроскопії показали, що вплив фізіологічно активних середовищ приводить до однакових змін в ІЧ-спектрах, але ступінь вираження цих змін різний залежно від типу зразка. Про це свідчать зміни в інтенсивності смуг поглинання в області 1730 *см* (карбонільне поглинання уретанової групи), 1 120 *см* (валентні коливання простого ефірного зв'язку), 1 230 *см* (складно-ефірна група в уретані) та 1 540 *см* (деформаційні площинні коливання — NH). При впливі на полімерні плівки фізіологічного розчину та жовчі спостерігається відносне зниження інтенсивності смуг поглинання в області 1 730 $см^{-1}$, 1 220 $см^{-1}$

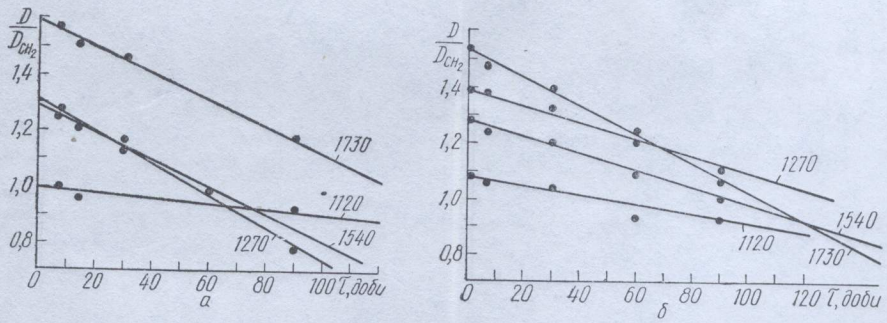

Рис. 1. Відносні зміни швидкості деструкції полімерного зразка на основі триетиленгліколю та гексаметилендіізоціанату по різних зв'язках після перебування

а — в жовчі, *б* — в фізіологічному розчині.

та 1 230 $см^{-1}$ (рис. 1, *а, б*), що можна пояснити гідролізом простого ефірного зв'язку та складноефірного зв'язку уретанового групування. Дане положення свідчить про наявність процесів деструкції досліджуваних полімерних матеріалів.

Електронномікроскопічними дослідженнями надмолекулярних структур полімерних зразків, що зазнавали впливу фізіологічно активних середовищ, було встановлено, що мікроструктура полімерного матеріалу залежить від типу полімеру та вигляду середовища. Відзначено, що з подовженням строку перебування зразка в фізіологічному розчині від 14 діб до двох місяців відбувається наростання дефектності

мікроструктури полімеру, яка найбільш різко виражена до двох місяців (рис. 2). Водночас електронномікроскопічні дослідження зразків, що побували в жовчі, показали тенденцію наростання процесу утворення дрібноглобулярних структур з крупноглобулярних (вихідний зразок,

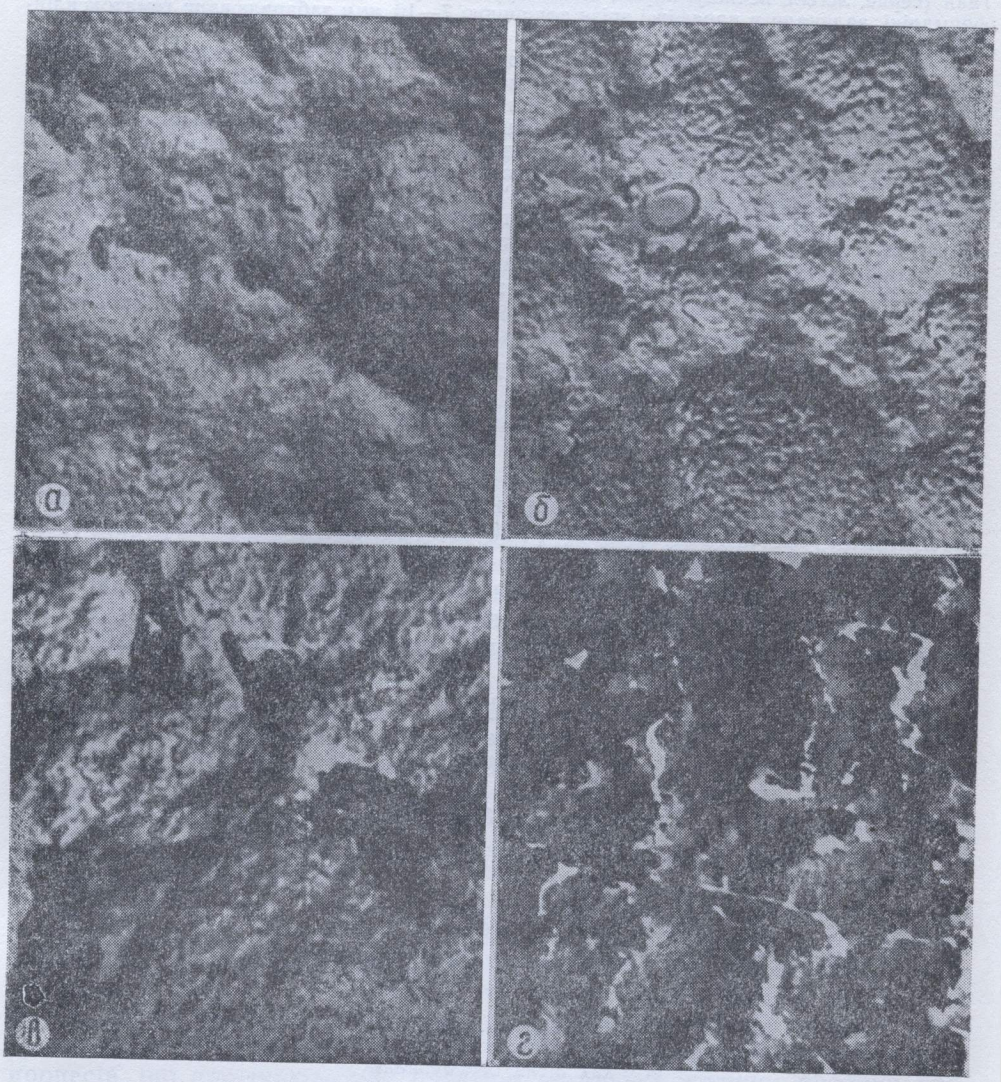

Рис. 2. Надмолекулярна структура полімерного зразка на основі триетиленгліколю та гексаметилендіізоціанату

а — вихідний зразок, *б*, *в*, *г* — після впливу фізіологічного розчину протягом 14 діб, одного та двох місяців.

див. рис. 3). Слід відзначити, що ступінь процесу деструкції більш виражений при впливі на них жовчі, оскільки дрібноглобулярна структура, що виникає в даному випадку, стає більш чутливою і далі реагує на вплив середовища.

Експериментальні дослідження, проведені на 47 білих щурах з метою первинної токсикологічної оцінки полімерних матеріалів, показали, що реакція тканин, які оточують алоімплантати, не виявила істотної

різниці залежно
ного запалення
сполучнотканинн
хронічної запал

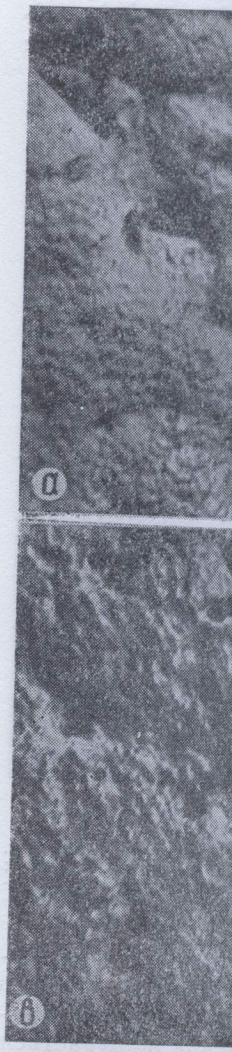

Рис. 3. Надмолекуляр

а — вихідний зразок;

логічно сумісний і
Макроскопічне дос
ної відмінності від
ливіших внутрішні
ки) не помічено по
ність токсичної дії
полімерів.

Макроскопічні
міщеним монолітни

ираження до двох мі-
дослідження зразків,
ання процесу утворен-
них (вихідний зразок,

ові триетиленгліколю та

ягом 14 діб, одного та двох

еструкції більш ви-
глобулярна структу-
ливою і далі реагує

білих щурах з ме-
атеріалів, показали,
е виявила істотної

різниці залежно від вигляду полімеру і розвивалась за типом асептичного запалення з наступним формуванням навколо полімерного зразка сполучнотканинної капсули. В зоні імплантації не виникло гострої та хронічної запальної реакції, що може характеризувати полімер, як біо-

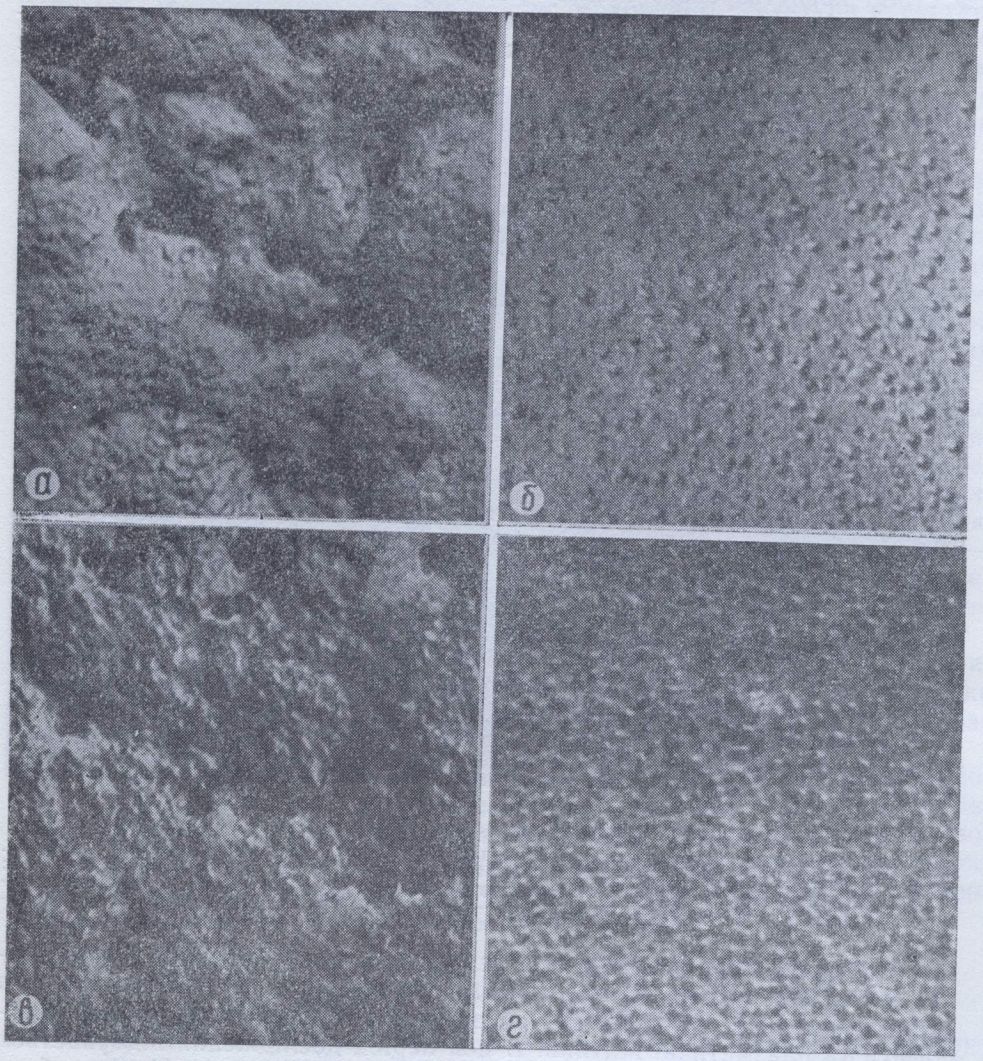

Рис. 3. Надмолекулярна структура полімерного зразка на основі триетиленгліколю та гексаметилендіізоціанату

а — вихідний зразок; *б, в, г* — після впливу жовчі протягом 14 діб, одного та двох місяців.

логічно сумісний і такий, що проявляє мінімальну гістотоксичну дію. Макроскопічне дослідження очеревинної порожнини не виявило істотної відмінності від норми. При макроскопічному дослідженні найважливіших внутрішніх органів (серця, легень, нирок, печінки та селезінки) не помічено порушення їх структури. Цей факт свідчить про відсутність токсичної дії на організм продуктів біодеструкції згаданих типів полімерів.

Макроскопічні дослідження ділянки загальної жовчної протоки заміщеним монолітним протезом показало, що вже до одного місяця після

операції навколо нього формується новоутворений канал що складається з щільної волокнистої сполучної тканини, представленої пучками товстих колагенових волокон, які орієнтовані по довжиннику холедоха, між ними розміщуються клітинні елементи: фібробласти та фіброцити. В стінці новоутвореного каналу розміщується велика кількість судин. Слід відзначити, що зовнішні відділи сполучнотканинного каркаса містять велику кількість огрубілих колагенових волокон, тоді як ближче

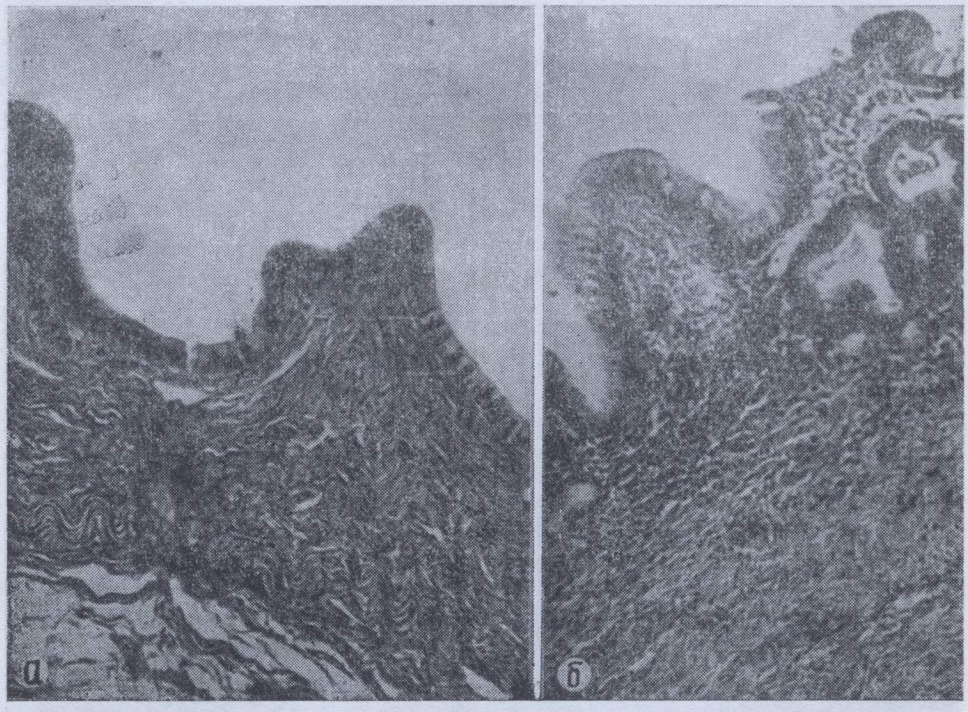

Рис. 4. Новоутворена частина загальної жовчної протоки, що складається з

а — волокнистої сполучної тканини, внутрішня частина каналу вкрита циліндричним епітелієм. Строк дослідження — один місяць, протез монолітний. Забарвлення за Ван-Гізоном, ок. 7×, об. 8; *б* — малодиференційованої сполучної тканини, внутрішня частина каналу вкрита циліндричним епітелієм, що утворює складки. Строк дослідження — один місяць, протез монолітно-пористий. Забарвлення за Ван-Гізоном, ок. 7×, об. 10.

до його внутрішньої поверхні їх стає менше й вони розміщені більш пухко. Тут також значно більше клітинних елементів, серед яких поряд з фібробластами та фіброцитами відзначаються лімфоцити, окремі макрофаги та плазматичні клітини. В цей період дослідження відбувається активний процес регенерації епітелію, що має свої специфічні особливості. Нашарування епітелію на новоутворений сполучнотканинний каркас відбувається з боку країв пересіченого холедоха, покриваючи таким чином його внутрішню поверхню (рис. 4, *а*). В деяких ділянках простежується процес заглиблення епітелію в масу сполучної тканини та утворення епітеліальних кіст, частина з яких розміщується в глибоких відділах сполучнотканинного каркаса. Інші ділянки новоутвореного холедоха взагалі не мають епітеліального вистилання. Крім того, не в усіх досліджуваних випадках епітелій має циліндричну будову, типову для нормального епітелію жовчних ходів; іноді утворювався й плоский епітелій.

Перебіг репаративного процесу при пластиці холедоха двошаровими монолітно-пористими протезами в загальних рисах був аналогічний

ений канал що складає-
, представленої пучками
ло довжиннику холедоха,
бробласти та фіброцити.
велика кількість судин.
отканинного каркаса мі-
волокон, тоді як ближче

оки, що складається з
крита циліндричним епітелієм.
за Ван-Гізоном, ок. 7×, об. 8;
аналу вкрита циліндричним епі-
тез монолітно-пористий. Забарв-

и розміщені більш пух-
ів, серед яких поряд з
імфоцити, окремі мак-
ліджения відбувається
вої специфічні особли-
олучнотканинний кар-
едоха, покриваючи та-
). В деяких ділянках
асу сполучної тканини
розміщується в гли-
і ділянки новоутворе-
истилання. Крім того,
ліндричну будову, ти-
іноді утворювався й

холедоха двошарови-
исах був аналогічний

викладеному. Водночас існують і деякі індивідуальні відмінності, які залежать від фізико-хімічної природи алопластичного матеріалу. До одного місяця після операції сполучна тканина, що формує канал, в основному є малодиференційованою та тонковолокнистою. Вона складається з великої кількості клітинних елементів: макрофагів, лімфоцитів, фібробластів, плазматичних клітин. Волокнисті структури представлені тонкими, пухко розміщеними колагеновими волокнами, що, як правило, не мають чіткої орієнтації (рис. 4, *б*). Дана обставина є позитивною, оскільки відомо, що інтенсивне колагеноутворення та наступна фібротизація приводить до звужень та структури жовчної протоки [15, 17].

Внутрішня поверхня каналу майже на всьому своєму протязі вистелена циліндричним епітелієм, який в окремих ділянках утворює складки, наближаючись за виглядом до нормальної слизової оболонки холедоха. Це пов'язано, очевидно, з тим, що обширна реагуюча поверхня пористого імплантата проявляє активізуючий вплив на регенерацію епітелію. Властивість пористих синтетичних матеріалів стимулювати та активізувати розвиток сполучної тканини та периферичних нервових закінчень була відзначена рядом авторів [5, 13].

На відміну від опублікованих даних [3, 10], не було відзначено хоч би часткового відновлення м'язової оболонки. Можливо, це пов'язано з тим, що регенераторні можливості гладком'язової тканини набагато нижчі, ніж епітеліальної. Крім цього, активно проліферуюча з кінців пересіченого холедоха сполучна тканина випереджає регенерацію гладком'язових клітин.

Отже, проведені експериментальні дослідження вказують на можливість застосування у відновній хірургії на жовчовивідних шляхах поліуретанових полімерних матеріалів.

Тривале перебування протеза на основі поліуретану в зоні імплантації не викликало гострої та хронічної запальної реакції, що може характеризувати полімер як біологічно сумісний і такий, що викликає мінімальну гістотоксичну дію.

При пластиці загально жовчної протоки протезами з матеріалу поліуретанової природи одержані повністю задовільні результати. Дальше вдосконалення як самого протеза (в плані надання йому можливості біодеструкції в задані строки та створення оптимальної конструкції), так і форми операції, безсумнівно, приведуть до поліпшення морфо-функціональних показників.

Література

1. *Безрук Л. И., Липатов Ю. С.* Электронномикроскопическое исследование структуры полимерных материалов.— Высокомолекулярные соединения, 1971, **А3**, № 8, с. 1905—1912.
2. *Безрук Л. И.* Использование травления в газовом разряде для структурного исследования полимеров.— Физико-химическая механика материалов, 1969, **4**, № 1, с. 105—109.
3. *Булынин И. И.* Протезирование желчных протоков при непроходимости. Автореф. докт. дис. К., 1974. 23 с.
4. *Ковалев М. М., Терещенко Т. Л., Суслов Е. И., Пхакадзе Г. А.* Реакция тканей животного организма на полиуретановый клей КЛ-3.— Полимеры в медицине (Польша) 1974, **4**, № 4, с. 277—280.
5. *Коломийцев А. А.* Тканевые реакции при аллопластике. Автореф. докт. дис. К., 1974. 41 с.
6. *Липатов Ю. С., Керча Ю. Ю., Сергеева Л. М.* Структура и свойства полиуретанов. К., «Наукова думка», 1972. 72 с.
7. *Липатова Т. Э., Лоос С. М.* К вопросу о рассасывании полиуретанов в организме.— В кн.: Гетерогенные полимерные материалы. К., 1973, с. 154—161.

8. *Липатова Т. Е.* Деякі проблеми застосування полімерів в медицині.— Вісник АН УРСР, 1972, № 6, с. 79—83.
9. *Липовецкий Г. С.* Протезы общего желчного протока из поливинилформалевой губки.— Экспер. хирур. и анест. 1962, № 6, с. 44—48.
10. *Минасян А. О.* К вопросу о восстановительных операциях на желчных путях. Автореф. дис. канд. Ереван, 1953. 18 с.
11. *Попов С. Д.* Применение полихлорвиниловых трубок при операциях на желчных путях.— Вест. хирургии им. И. И. Грекова, 1960, № 6, с. 31—34.
12. *Ситковский Н. Б., Даньшин Т. И., Коломийцев А. С., Яценко В. П., Липатова Т. Э., Пхакадзе Т. А., Миронов В. А.* Аллопластика аневризм вен рассасывающимся протезом оригинальной конструкции.— Тезисы докл. II Респ. конф. детских хирургов МССР, Кишинев, 1975, с. 94.
13. *Терещенко Т. Л.* Морфологическая реакция тканей организма на полиуретановый адгезив. Автореф. дис. канд. К., 1975. 23 с.
14. *Хаспеков-Тернаносян К. Г., Дерижанова И. С.* Динамика восстановления дефектов общего желчного протока при применении тефлоновых протезов.— Труды Всероссийск. межобласт. науч. конф. хирургов. Ростов-на-Дону, 1970, с. 471.
15. *Эбинден Р.* Инфракрасная спектроскопия высокополимеров. М., «Мир», 1966. 48 с.
16. *Lary B. G., Scheibl G. R.* The effect of rubber zubing on the healing of common duct anastomoses.— Surgery, 1952, **32**, N 5, p. 789—791.
17. *Larcia D. S., Pera Marrazo C.* Plastic du choledogue avac le dacron.— Lyon Chir., 1963, **59**, N 4, p. 517—520.
18. *Levowitz B. B., La Guerre G., Calen N. S.* A New hydrophilic polymer as a common duct replacement.— Arch. Surg., 1969, **98**, N 2, p. 251—257.

Інститут хімії високомолекулярних сполук
АН УРСР;
Київський медичний інститут

Надійшла до редакції
4.X 1976 р.

M. M. Kovalev, T. L. Tereshchenko, O. V. Bernovich,
N. A. Galatenko, V. A. Mironov

EXPERIMENTAL STUDIES OF POSSIBILITY OF POLYURETHANE MATERIALS APPLICATION IN SURGERY OF BILIFEROUS TRACTS

Summary

Possibilities of applying polyurethane prostheses for plastic surgery of extrahepatic biliary ducts were studied. The basic materials for investigation were four types of polymers on the ethylene glycol and hexaethylene glycol base in the ratio 0.7 : 0.3;0.2 : 0.8; 0.3 : 0.7, and triethylene glycol with hexamethylenediisocianate. The polymer films were studied in dynamics by infrared-spectrography. The polymer specimens were investigated by electron microscopy to determine their supermolecular structure after their staying in model media. The histotoxic estimation was carried out on 47 rats at different intervals after surgical intervention. The monolithic and porous-monolithic prostheses were used for the plastic surgey of the biliary duct. The obtained results permit the polyurethane polymer materials to be used for application in the restorative surgery of magistral biliary ducts.