

УДК 541.64:616.9-0,22.1

ДЕСТРУКЦИЯ ПОЛИЭТИЛЕНТЕРЕФТАЛАТА В УСЛОВИЯХ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ

Воронкова О.С., Даурова Т.Т., Моисеев Ю.В., Гумаралиева К.З.

Изучены механизмы деструкции полиэтилентерефталата в организме. Проанализированы два типа образцов, имплантированных 15 больным с нормальным послеоперационным течением болезни и семи больным, у которых в области протеза на разных сроках после операции были обнаружены бактерии. Описана макрокинетика распада полиэтилентерефталата в обоих случаях. Показана определяющая роль рН среды, окружающей ПЭТФ, на тип распада полимера. Дана рекомендация практического использования кинетики для определения долговечности полимерного протеза в тканях организма.

В СССР за 10 лет практики использования в хирургии сеток из ПЭТФ при грыжесечениях было проведено более 600 операций. В связи с широким применением ПЭТФ встал вопрос об определении сроков службы полимерного имплантата в тканях организма.

С этой целью нами были исследованы образцы ПЭТФ, имплантированные подкожно экспериментальным животным (собакам и кроликам). Результаты экспериментов изложены в предыдущих работах [1, 2].

Представляло интерес изучить механизм деструкции ПЭТФ, иссеченного у больных при вторичных операциях после возникших осложнений в области протеза, с целью определения сроков службы ПЭТФ-протезов в организме человека. Под сроком службы мы понимаем время, за которое протез полностью разрушается вследствие разрыва элементарных нитей (долговечность по прочности) и (или) полностью рассасывается в месте имплантации (долговечность по массе).

Для операций использовали сетки ПЭТФ отечественного производства из нитей с номинальной толщиной 29 текс, степенью кристалличности $(40 \pm 2)\%$, $M_v = (2,1 \pm 0,1) \cdot 10^4$, $M_n = (1,6 \pm 0,1) \cdot 10^4$.

Таблица 1

Характеристика среды, окружающей протезы ПЭТФ при имплантации

Количество образцов	рН среды	Количество бактерий на 1 см ²	Возможные причины инфицирования
15	7,0–7,4	Практические отсутствуют	—
5	6,0–5,0	Бактерии вокруг протеза *	Хронический колит, гастрит, бронхит, трофическая язва
1	4,8–5,0	Колонии бактерий* вокруг протеза между элементарными нитями	То же

* Размеры бактерий 1 мкм.

При анализе клинического материала оказалось, что можно выделить две группы результатов: 1) с нормальной воспалительной реакцией в области протеза в организме; 2) с сильным воспалением, сопровождающимся изменением рН в кислую сторону и присутствием бактерий на поверхности имплантата. Воспаление, связанное с послеоперационным осложнением в результате внесенной инфекции, нами не учитывалось.

Характерные особенности двух групп образцов ПЭТФ приведены в табл. 1. Образцы после извлечения из тканей организма отмывали от соединительной

ткани следующим образом: основную массу соединительной ткани удаляли механически, оставшуюся часть отмывали обработкой сетки 10%-ным раствором КОН при 40° в течение 20 мин. Затем образцы тщательно промывали водой и высушивали под вакуумом до постоянного веса. Ранее было показано, что при подобной обработке не происходит изменения по объему образца, а изменение массы за счет деструкции с поверхности составляет менее 10^{-4} г от первоначальной массы [3].

Измеряли следующие параметры отмытых образцов: диаметр элементарной нити d , разрывную нагрузку P , разрывное удлинение l , молекулярную массу \bar{M}_v и \bar{M}_n и структурные характеристики.

Диаметр элементарной нити определяли в световом микроскопе, механические свойства — на приборе «Instron». Значения молекулярной массы рассчитывали из вискозиметрических данных растворов ПЭТФ в смеси фенола и тетрахлорэтана в соотношении 1 : 1 при 20° [4] с помощью уравнений

$$[\eta] = 0,9 \cdot 10^{-4} \cdot \bar{M}_v^{0,97} \quad (1)$$

$$[\eta] = 7,55 \cdot 10^{-4} \cdot \bar{M}_n^{0,685} \quad (2)$$

Морфологию поверхности элементарных нитей оценивали по микрофотографиям, полученным на сканирующем микроскопе «Jeol-4». Рентгенограммы образцов получали на камере РКВ-86 на Cu K_α -излучении. Ориентацию кристаллитов ПЭТФ относительно оси волокна оценивали по азимутальной ширине экваториального рефлекса (100).

Анализ проб терефталевой кислоты (ТФК-продукта) распада ПЭТФ на совместимость с клеточными элементами крови проводили по стандартной методике [5]. pH среды около имплантата определяли с помощью микроэлектродов на pH-метре 302.

Макрокинетика распада. ПЭТФ — полимер, поведение которого достаточно хорошо изучено в основных и кислых средах. Известно, что в основных средах при условии, когда скорость реакции больше скорости диффузии агрессивной среды, полиэфир деструктирует с поверхности (S-тип) с изменением диаметра элементарной нити, если речь идет о волокнах. Соответственно при этом изменяется прочность и масса при практически постоянных значениях напряжения σ и \bar{M}_v . Изменение диаметра, массы и разрывной нагрузки при этом типе деструкции описываются уравнениями

$$m = m_0 (1 - k_{\text{эф}}^s t / d_0 \rho)^2 \quad (3)$$

$$d = d_0 - k_{\text{эф}}^s t / \rho \quad (4)$$

$$P = P_0 (1 - k_{\text{эф}}^s t / r_0 \rho)^2, \quad (5)$$

где m_0 , m , d_0 , d , P_0 , P — начальные и текущие значения массы, диаметра и разрывной нагрузки элементарной нити ПЭТФ, ρ — плотность полимера, $k_{\text{эф}}^s$ — константа скорости распада сложноэфирных связей с поверхности образца.

Деструкция ПЭТФ в кислых средах при условии, когда скорость реакции меньше скорости диффузии агрессивной среды, в водном растворе HCl и H_2SO_4 протекает по объему полимера во внутренней кинетической области с распадом сложноэфирных связей в аморфной области и характеризуется резким изменением молекулярной массы [6]. В общем случае распад полимера по объему (V-тип), когда распад протекает с равновероятным разрывом сложноэфирных связей, описывается уравнением Куна [7]

$$\frac{M_{n_0}}{M_{n_t}} - 1 = k_{\text{эф}}^v t \frac{\bar{M}_{n_0}}{m}, \quad (6)$$

где M_{n_0} и M_{n_t} — значения исходных и текущих среднечисленных молекулярных масс, определенные из уравнения (2); $k_{\text{эф}}^v$ — константа скорости распада эфирных связей в аморфных областях полимера.

Приведенные типы деструкции ПЭТФ свидетельствуют о том, что на изменение механизма распада полимера в основном влияет pH среды; поэтому при исследовании клинического материала мы пытались анализировать окружающую среду измерением pH (табл. 1).

В первой группе образцов с различными временами имплантации до 8 лет наблюдали медленное изменение разрывной нагрузки нитей вследствие их утоньшения, при этом практически не менялись значения \bar{M}_v и σ

(табл. 2). Действительно, зависимость P от времени в координатах уравнения (3) линейна в пределах ошибок эксперимента (рис. 1), что свидетельствует о деструкции по S-типу при «нормальных» условиях нахождения протеза в организме.

На микрофотографиях (рис. 2) видна ровная, гладкая поверхность нитей. Ориентация кристаллитов также сохраняется неизменной, наблюдается незначительное уменьшение

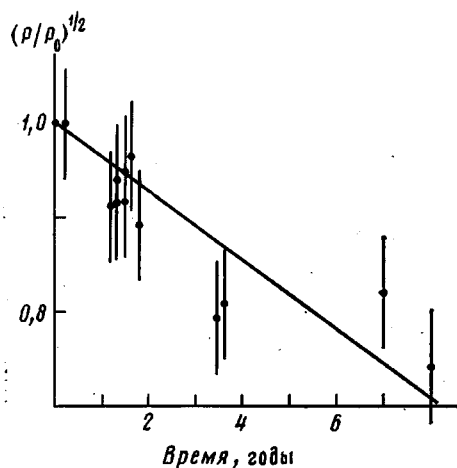


Рис. 1. Изменение прочности имплантированных волокон ПЭТФ в условиях нормы

большого периода на 10% при больших сроках имплантации, что по-видимому, связано с действием температуры (37°), приводящим к уменьшению величины большого периода [8].

Для образцов второй группы (табл. 3), когда pH среды колеблется в пределах 4,8–6,0, наблюдали иную макрокинетическую картину: резкое изменение ММ до 80% в отдельных случаях при сроке имплантации до года, резкое падение прочностных характеристик до 0. На рис. 3 представлено изменение степени превращения полимера по среднечисленной ММ в координатах уравнения (6), где наблюдали линейную зависимость; при этом разброс точек можно объяснить различием в величинах pH (от 4,8 до 6,0). Из этой зависимости выпадает точка с pH 5,0. На микрофотографии видно появление шероховатости при неизменном диаметре (рис. 2, в), образцы становятся хрупкими и рассыпаются при незначительных нагрузках. Столь быстрое изменение физико-механических параметров можно объяснить распадом сложноэфирных связей в объеме полимера (V-тип), описываемым в первом приближении уравнением (6). При этом происходит так-

Таблица 2

Физико-механические параметры сеток ПЭТФ (первая группа)

Срок имплантации, годы	P/P_0	E/E_0	d/d_0	σ/σ_0	M_v/M_{v0}
0	1,00±0,08	1,00±0,04	1,00±0,03	1,00±0,03	1,00±0,03
0,2	1,00±0,13	0,98±0,14	0,98±0,07	1,00±0,04	0,95±0,06
0,7	—	—	—	—	0,97±0,05
1,2	0,84±0,13	0,81±0,16	0,93±0,07	0,97±0,05	0,77±0,07
1,2	0,84±0,13	0,79±0,15	0,95±0,05	0,93±0,06	0,81±0,06
1,3	0,89±0,12	0,80±0,15	0,87±0,05	1,17±0,07	0,80±0,05
1,5	0,90±0,13	0,77±0,15	0,96±0,06	0,98±0,04	0,80±0,06
1,5	0,86±0,15	0,72±0,14	0,95±0,05	0,95±0,03	0,82±0,05
1,6	0,95±0,13	0,85±0,13	0,96±0,05	1,03±0,07	0,81±0,05
1,8	0,80±0,15	0,64±0,17	0,85±0,06	1,10±0,07	0,80±0,06
3,5	0,62±0,15	0,65±0,14	0,80±0,05	0,97±0,04	0,77±0,06
3,6	0,66±0,17	0,47±0,14	0,84±0,06	0,94±0,07	0,78±0,06
7,0	0,68±0,15	0,72±0,13	0,88±0,06	0,91±0,08	0,78±0,07
7,0	—	—	—	—	0,83±0,06
8,0	0,55±0,15	0,62±0,12	0,82±0,05	0,82±0,09	—

же значительная дезориентация кристаллитов, обусловленная разрывом сложноэфирных связей, что приводит к разупорядочиванию полимера.

Механизм распада ПЭТФ в условиях нормы и инфекции. Наш опыт работы с быстрорассасывающимися полиэфирами показал, что их распад протекает под действием воды, солей, ферментов [9]. Деструкция ПЭТФ в воде была изучена в работе [10], где показано, что процесс протекает

во внутренней кинетической области. При значении эффективной константы $K_{эф. H_2O}$ при 37° , равной $10^{-11} - 10^{-12} \text{ с}^{-1}$, можно полагать, что ПЭТФ практически стоек в воде. За 10 лет распадается $\sim 10^{-3}$ сложнэфирных связей.



Рис. 2. Рельеф поверхности имплантированного ПЭТФ: а – исходный; б – срок имплантации 7 лет без бактерий; в – срок имплантации 5 мес. в присутствии бактерий

Деструкция ПЭТФ в присутствии фосфатных ионов не изучалась, в то же время, как показали опыты с полигликолидом (ПГЛ) и поликапроамидом (ПКА), фосфаты являются активными катализаторами. Их концентрация в организме высока и в тканевой жидкости составляет 0,03 моль/л. Что касается ПЭТФ, известно, что фосфатные ионы не проникают в полимерную матрицу [7], и, следовательно, можно допустить, что деструкция ПЭТФ в присутствии фосфатных ионов будет протекать по S-типу.

По аналогичному механизму, по-видимому, будет протекать распад ПЭТФ и под действием ферментов, хотя мы и не проводили специальные эксперименты с ферментами из-за высокой стойкости ПЭТФ при инкубировании с ферментными растворами в течение короткого времени. Как было показано нами ранее, упомянутый выше ПГЛ в присутствии β -глюкуронидазы деструктирует с поверхности. Следовательно, если и имеет место деструкция ПЭТФ под действием ферментов, то она также должна идти с поверхности.

Распад в условиях инфекции. Под световым микроскопом было обнаружено большое количество бактерий кокковой природы, располагающихся как непосредственно на поверхности элементарных нитей, так и между ними. К сожалению, бактериальные клетки не были нами идентифицированы более детально. Поскольку мы исключили случаи с привнесенной инфекцией

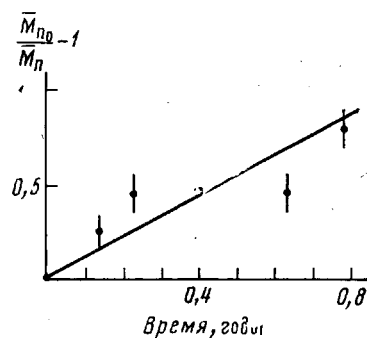


Рис. 3. Изменение степени превращения ПЭТФ по ММ при контакте с инфицированными тканями организма в зависимости от времени

Таблица 3

Физико-механические параметры сеток ПЭТФ (вторая группа)

Срок имплантации, годы	P/P_0	d_n/d_0	M_n/M_{n_0}
0,14	$0,9 \pm 0,11$	$1,00 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,07$
0,23	$0,85 \pm 0,12$	$1,00 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,06$
0,41	0	$1,00 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,05$
0,63	$0,65 \pm 0,1$	$1,00 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,05$
0,63	$0,61 \pm 0,1$	$1,00 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,06$
0,78	$0,72 \pm 0,12$	$1,00 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,06$
0,00	$1,00 \pm 0,08$	$1,00 \pm 0,03$	$1,00 \pm 0,03$

извне, появление бактерий около протеза могло быть индуцировано какими-либо другими причинами. Мы предположили, что источником инфекции в организме могут быть очаги хронических процессов (артриты, язвы и др.). В результате явления хемотаксиса — направленного движения клеток под действием химических агентов, в разбираемом случае это могут быть низкомолекулярные продукты деструкции, имеющиеся в капсуле, окружающей протез, микроорганизмы могут перемещаться к инородному телу — имплантату. При анализе клинического материала действительно оказалось, что больные второй группы страдали хроническими заболеваниями (табл. 1).

По современным данным бактерии разрушают полимеры, выделяя лизосомальные ферменты, под действием которых может протекать процесс распада с поверхности полимерных объектов [11]. Но в данном случае, как было отмечено ранее, имплантат находился в условиях кислых рН, где наряду с ферментами каталитически активными могут быть и кислоты.

Поскольку было показано, что ферменты не могут сорбироваться ПЭТФ, а данные табл. 3 свидетельствуют о резком изменении ММ, можно предположить, что кислоты являются единственными реальными активными веществами, способными вызвать деструкцию ПЭТФ по объему. ПЭТФ является гидрофобным полимером и значение диэлектрической постоянной для него равно четырем. Тогда концентрацию протонов [12] можно определить

$$c_{H^+}^0 = (k_d c_{к.р})^{1/2} = (k_d k_{расп} c_{к.п})^{1/2}, \quad (7)$$

где k_d — константа диссоциации кислоты в воде; $k_{расп}$ — константа распределения кислоты между полимером и внешней фазой, определенной по изотерме сорбции; $c_{к.р}$ и $c_{к.п}$ — концентрация кислоты в растворе и полимере соответственно.

В таком случае можно оценить значение константы скорости распада ПЭТФ под действием кислых катализирующих агентов в организме $k_{эф}$, равное $1,15 \text{ год}^{-1}$.

Использование кинетических параметров для оценки долговечности сеток ПЭТФ в организме. Если распад протекает с поверхности, то изменение разрывной нагрузки будет обусловлено утончением образца, и долговечность может быть определена из уравнения

$$\tau = \frac{r_0 \rho}{k_{эф}},$$

причем величина $k_{эф}$ может быть найдена из данных изменения массы, линейных размеров и разрывной нагрузки для исследуемых образцов. Если же распад протекает по объему, то разрывы сложноэфирных связей в основной цепи будут приводить к резкому уменьшению разрывной нагрузки из-за падения прочности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даурова Т. Т., Воронкова О. С., Андреев С. Д., Рудакова Т. Е., Моисеев Ю. В., Разумова Л. Л., Заиков Г. Е. Докл. АН СССР, 1976, т. 231, № 4, с. 949.
2. Rudaikova T. E., Zaikov G. E., Voronkova O. S., Daurova T. T., Degtyareva S. M. J. Polymer Sci. Polymer Symp., Ed. 1979, v. 66, p. 277.
3. Рудакова Т. Е., Моисеев Ю. В., Чалых А. Е., Заиков Г. Е. Высокомолекул. соед. А, 1972, т. 14, № 2, с. 449.
4. Петугов Б. В. Полиэфирные волокна. М.: Химия, 1976, с. 267.
5. Альтгаузен А. Я. Лабораторные клинические исследования. М.: Медицина, 1951.
6. Роговин З. А. Основы химии и технологии химических волокон. 3-е изд. испр. и доп. М.-Л.: Химия, 1965, т. 2, с. 284.
7. Моисеев Ю. В., Заиков Г. Е. Химическая стойкость полимеров в агрессивных средах. М.: Химия, 1979.
8. Джейл Г. Полимерные монокристаллы. Л.: Химия, 1968, с. 331.
9. Moiseev Yu. V., Daurova T. T., Voronkova O. S., Gumargalieva K. Z., Privalova L. G. J. Polymer Sci. Polymer Symp. Ed., 1979, v. 66, p. 269.
10. Golike R. C., Losaski S. W. J. Phys. Chem., 1960, v. 64, № 7, p. 895.
11. Salthouse T. N. J. Biomed. Res., 1976, v. 10, № 2, p. 197.
12. Ravens D. A. S. Polymer, 1960, v. 11, № 3, p. 375.

**DEGRADATION OF POLYETHYLENE TEREPHTHALATE
IN CONDITIONS OF ACCOMPANYING INFECTION**

*Voronkova O. S., Daurova T. T., Moiseev Yu. V.,
Gumargalieva K. Z.*

S u m m a r y

The mechanisms of the degradation of PETP in organism have been studied. Two types of samples implantated to 15 patients with normal afteroperation course of disease and to 7 patients with bacteria found in the region of artificial organ in various time after operation are analysed. The macrokinetics of PETP degradation for both cases is described. The essential effect of pH of the medium on the type of PETP degradation is shown. The possibility of the practical application of kinetics for the determination of the durability of the polymeric artificial organ in tissues of organism is shown.
