

УДК 615.468.6

## ПОВЕДЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ НИТЕЙ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРА ГЛИКОЛИДА И ЛАКТИДА В УСЛОВИЯХ *in vivo* И *in vitro*

© 2023 г. О. А. Легонькова<sup>1</sup>\*, Т. И. Винокурова<sup>1</sup>, А. С. Оганнисян<sup>1</sup>,  
В. В. Стаффорд<sup>1,2</sup>, А. А. Завитаева<sup>1</sup>, И. Н. Сенчихин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии  
им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, 117997 Россия

<sup>2</sup>«Федеральный научный центр – Всероссийский исследовательский институт экспериментальной ветеринарии  
имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, 109428 Россия

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии  
им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук». Москва, 119071 Россия

\*e-mail: oalegonkovapb@mail.ru

Поступила в редакцию 15.06.2023 г.

После доработки 21.06.2023 г.

Принята к публикации 25.06.2023 г.

Приведены результаты сравнительных исследований по оценке свойств хирургических нитей на основе сополимера гликолида и лактида в эксперименте *in vivo* и *in vitro* с использованием методов дифференциальной сканирующей калориметрии, ИК-Фурье спектроскопии, гравиметрии, деформационно-прочностного анализа и гистологических исследований. Показано, что изменения в поведении хирургических нитей, приводящие к ухудшению их физико-механических свойств в условиях *in vivo*, связаны с аморфизацией структуры сополимера в объеме материала нити с последующим «вымыванием» низкомолекулярных веществ, а в условиях *in vitro* – с перестройкой надмолекулярной структуры и возникновением более жестких ее сегментов, а также с поверхностным гидролизом. Результаты проведенных исследований по оценке прочностных свойств хирургических нитей подтвердили возможность замены малодоступных и дорогостоящих испытаний *in vivo* на лабораторных животных испытаниями *in vitro* в модельной среде. Выявленная в экспериментах *in vivo* морфологическая картина реакции биологических тканей на нити, связанная с местным хроническим воспалением и реакцией тканей на инородное тело, свидетельствует об актуальности экспериментов *in vivo* при разработке новых видов хирургических шовных материалов, с точки зрения оценки их биосовместимости с тканями организма

**Ключевые слова:** шовный материал, хирургические нити, сополимер гликолида и лактида, исследования *in vivo*, исследования *in vitro*, прочность, дифференциальная сканирующая калориметрия, ИК-спектроскопия, разрывная нагрузка, гистология

DOI: 10.56304/S0234275823020072

Биоразлагаемые полимеры широко применяются для производства хирургических шовных материалов (хирургических нитей). Основными преимуществами использования таких материалов являются прогнозируемые сроки рассасывания (определяются посредством построения профиля потери прочности после наложения швов) и способность продуктов их гидролитического разложения (простого и ферментативного) выводиться из организма естественным метаболическим путем [1–4].

В настоящее время Российский рынок рассасывающихся хирургических нитей стал расширяться за счет появления новых разработок, вследствие чего возрастает необходимость тщательного контроля качества поставляемых изделий, которое

зависит не только от целого спектра физических, механических и термических свойств полимерных материалов, на основе которых изготавливаются нити, но и от технологических режимов производства самих нитей.

Эксплуатационные свойства рассасывающихся хирургических нитей могут быть оценены *in vivo* и *in vitro*. Прочность *in vivo* анализируют путем имплантации экспериментальным животным (свиньям, кроликам, крысам), а анализ *in vitro* включает экспозицию нити в физиологическом буферном растворе с рН 7,4 при температуре 37°C. Считается, что испытания *in vitro*, насколько это возможно, должны сопровождаться испытаниями *in vivo* [5]. Работы по оценке поведения рассасывающихся шовных материалов в условиях *in vi-*

во и в сравнительной оценке *in vitro* и *in vivo* проводятся, хотя и немногочисленные [6–10].

Среди рассасывающихся хирургических нитей одними из наиболее широко используемых являются нити из сополимера гликолида и лактида в массовом соотношении 90 : 10, которые относятся к шовным материалам среднего срока сохранения прочности, обеспечивая поддержание ушитой раны в сопоставленном состоянии до ее заживления в течение 2–4 недель [5, 11, 12].

Цель данной работы состояла в сравнительном исследовании основных, с точки зрения качества и безопасности, характеристик хирургических нитей (физико-механических свойств) в эксперименте на лабораторных животных (*in vivo*) и модельной среде (*in vitro*) двух производителей, оценки реакции биологических тканей на шовный материал из сополимера гликолида и лактида (в соотношении 90 : 10).

### УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве объектов исследования использованы плетеные синтетические рассасывающиеся материалы хирургические шовные на основе сополимера гликолида и лактида в соотношении 90 : 10 (далее – ПГЛ), метрического размера 3.5 двух производителей: ПГЛ-А и ПГЛ-Б.

Исследование *in vivo* проводили на белых крысах самцах линии “Вистар” (*Wistar*) массой 250–400 г. Все манипуляции осуществляли в соответствии с правилами гуманного обращения с лабораторными животными [11–14]. Крыс содержали в стандартных условиях вивария с открытым доступом к пище и воде. Лабораторные животные были разделены на экспериментальные группы таким образом, чтобы на каждую временную точку исследования приходилось не менее 10 образцов нитей, которые имплантировали подкожно в спину животных. Вывод животных из эксперимента и иссечение образцов нитей ПГЛ осуществляли в течение 40 сут.

Для проведения гистологических исследований образцы помещали в 10%-ный забуференный формалин (ООО “Labico”, Россия), выполняли парафиновую заливку и окрашивание гематоксилином (ООО “МиниМед”, Россия) и эозином (ООО “Кемикал Лайн”, Россия). Толщина срезов составляла 6 мкм. Оценку гистологической картины выполняли с помощью светового микроскопа Axio A1.0 (Carl Zeiss, Германия), при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 630$ .

Изменение свойств шовных материалов *in vitro* изучали после экспозиции в фосфатном буферном растворе pH 7.4 при температуре 37°C [15]. Для обеспечения постоянного pH буферные растворы регулярно обновляли (1 раз в неделю) и контролировали с помощью pH-метра. Нити, помещенные в буферный раствор, выдерживали в

термостате BINDER тип BD 53 (Binder GmbH, Германия) в те же сроки, что и в эксперименте *in vivo*.

После извлечения из буфера образцы нитей ПГЛ-А и ПГЛ-Б промывали дистиллированной водой, взвешивали для определения массы во влажном состоянии на электронных аналитических весах SARTORIUS модель R 200D (Sartorius Göttingen GmbH, Германия) с точностью до 0.0001 г, затем образцы высушивали суховоздушным способом до постоянной массы.

После экспозиции нитей *in vitro* и *in vivo* выполняли следующие исследования:

– определение прочностных свойств по изменению отношения разрывной нагрузки в динамике к исходной осуществляли на разрывной испытательной машине EZTest модификации EZ-LX-0.5 (Shimadzu, Япония). Расстояние между захватами разрывной машины составляло 25 мм, скорость перемещения подвижного зажима 50 мм/мин;

– изменения теплофизических свойств оценивали методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Термограммы ДСК были получены с помощью прибора DSC 214 Polyma (NETZSCH, Германия) в атмосфере азота. Для каждого образца проводили два сканирования в динамическом режиме при скорости повышения температуры  $w^+ = 10$  К/мин в интервале температуры от 0°C до 240°C.

Для расчета степени кристалличности использовали формулу 1:

$$\text{Степень кристалличности} = \frac{\Delta H}{\Delta H_{100\%}} \times 100 \% \quad (1)$$

где  $\Delta H$  – энтальпия расплава образца;

$\Delta H_{100\%}$  – энтальпия расплава 100%-но кристаллического образца, составляющая 181.44 Дж/г [9];

– исследования структурных изменений в динамике проводили методом ИК спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО-спектроскопии) в области волновых чисел 7800–350  $\text{см}^{-1}$  на ИК-Фурье спектрометре IR Spirit (Shimadzu). Интерпретацию спектров выполняли в соответствии с литературными данными [16, 17] в области волновых чисел, приведенных в табл. 1.

Расчеты спектров проводили по отношению  $D'/D_{972}$ , где  $D'$  – оптическая плотность при определенной длине волны,  $D_{972}$  – оптическая плотность внутреннего стандарта, за который была принята полоса поглощения, характерная для маятниковых колебаний метильной группы  $-\text{CH}_3-$  (972  $\text{см}^{-1}$ ), не подвергающейся химическим превращениям [18];

– исследование изменений физической структуры образцов проводили с помощью электронного сканирующего микроскопа (СЭМ) с полевым катодом QUANTA 650 FEG (FEI, Thermo

**Таблица 1.** Типы и диапазоны поглощения использованных колебаний для описания спектров сополимера гликолида и лактида

**Table 1.** Types and absorption ranges of vibrations used to describe the spectra of a copolymer of glycolide and lactide

| № | Типы колебаний                                   | Волновое число, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ |
|---|--|--|
| 1 | Валентные колебания ОН группы (водородные связи) | 3600–3200                                |
| 2 | Валентные колебания связи $\text{C}=\text{O}$    | 1750–1730                                |
| 3 | Область сопряженных двойных связей               | 1654                                     |
| 4 | Валентные колебания $\text{COO}^-$ , карбоксилат | 1610–1550                                |
| 5 | Деформационные колебания $\text{CH}_2\text{CO}$  | 1458–1400                                |
| 7 | Валентные колебания $\text{C-O-C}$               | 1185–1090                                |
| 8 | Маятниковое колебание $\text{CH}_3$              | 962–948                                  |

Fisher Scientific, США) в режиме высокого вакуума при ускоряющем напряжении 2 кВ.

тельных интервалов, поэтому для нитей каждого из производителей были построены обобщенные графики изменения прочностных характеристик *in vivo* и *in vitro* (рис. 2), описываемые полиномом 2-й степени и уравнениями регрессии (1) и (2):

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты определения прочностных характеристик шовных материалов в зависимости от времени экспозиции *in vivo* и *in vitro* приведены на рис. 1, где  $t$  – время экспозиции *in vivo* или *in vitro*;  $P_{\text{исх}}$  – разрывная нагрузка исходной нити;  $P_t$  – разрывная нагрузка нити после экспозиции *in vivo* или *in vitro*.

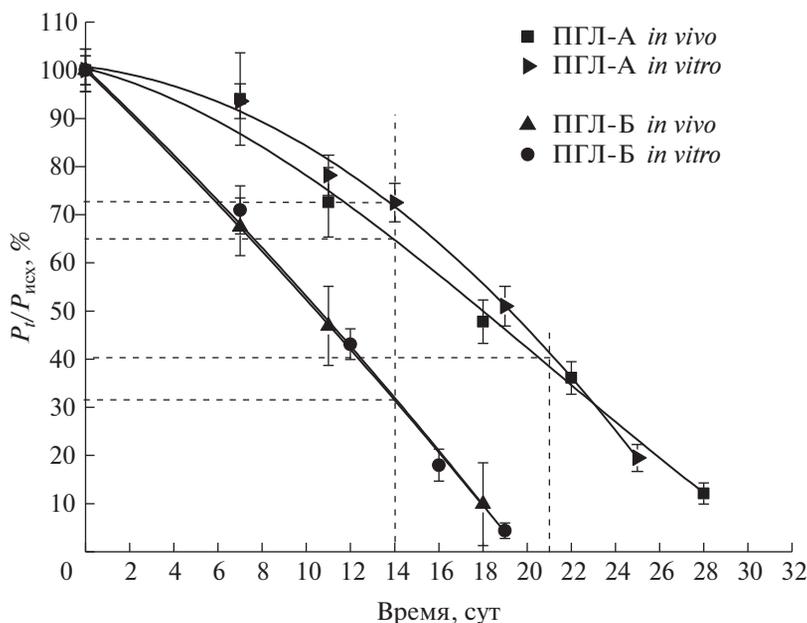
нити ПГЛ-А:  $y = 101.80 - 1.71x - 0.056x^2$  (1)

нити ПГЛ-Б:  $y = 100.19 - 4.14x - 0.051x^2$  (2)

Коэффициент детерминации  $R^2$  составляет 0.981–0.999, что свидетельствует о высокой согласованности распределения фактических значений с описывающими их кривыми регрессии.

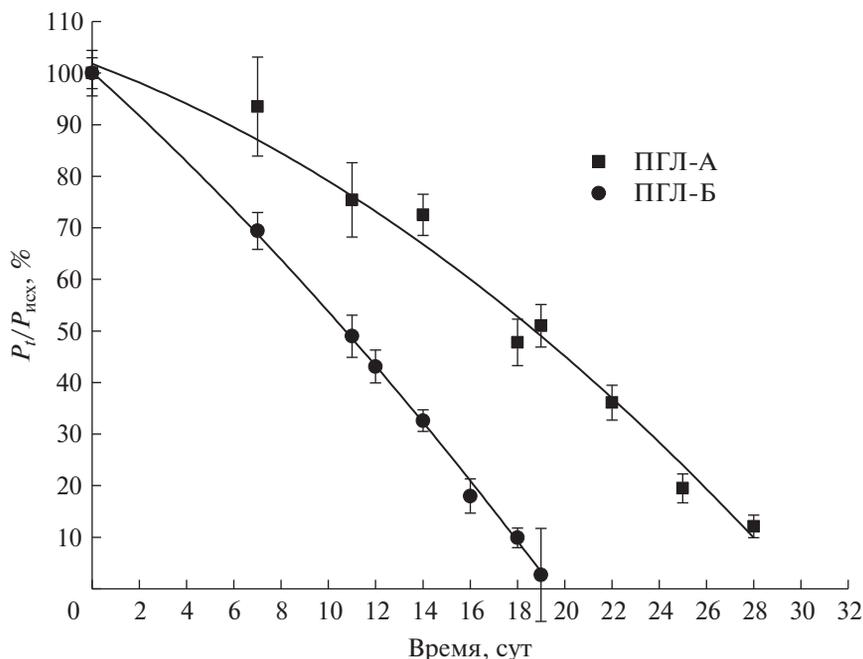
Как следует из рис. 1, кривые снижения прочности нитей ПГЛ-Б *in vivo* и *in vitro* совпадают полностью, у нитей ПГЛ-А – в пределах довери-

Таким образом, полученные результаты исследований позволяют однозначно утверждать, что



**Рис. 1.** Профиль потери прочности образцов шовных материалов ПГЛ-А и ПГЛ-Б метрического размера 3.5 в эксперименте на лабораторных животных (*in vivo*) и в модельной среде (*in vitro*).

**Fig. 1.** Strength loss profile of suture materials' samples out of PGL-A and PGL-B with metric size 3.5 in the experiment on laboratory animals (*in vivo*) and in model environment (*in vitro*).



**Рис. 2.** Кривые регрессии объединенных значений прочности *in vivo* и *in vitro* нитей ПГЛ-А и ПГЛ-Б.  
**Fig. 2.** Regression curves of strengths combined meanings, got *in vivo* and *in vitro* experiment for PGL-A and PGL-B suture materials.

определение прочностных свойств синтетических рассасывающихся хирургических нитей *in vivo* может быть заменено испытаниями *in vitro* (в модельной среде).

В результате проведенных испытаний было выявлено заметное различие в величинах сохранения прочности хирургических нитей двух производителей, а именно: нити ПГЛ-А сохраняют к 14 суткам около 70%, к 21 суткам – около 45% исходной прочности, а полная потеря прочности прогнозируется к 28–30 суткам, в то время как нити ПГЛ-Б к 14 суткам сохраняют всего 30% прочности и полностью разрушаются к 19–20 суткам.

Принято считать, что к рассасывающимся нитям среднего срока сохранения прочности относятся нити, обеспечивающие к 14 суткам 65–70% исходной прочности и 45–50% – к 21 суткам [4, 17]. В то время как обе хирургические нити позиционируются разработчиками как шовные материалы среднего срока сохранения прочности, отнести к этой категории шовных материалов можно только нити ПГЛ-А.

Учитывая одинаковый сырьевой состав нитей двух производителей, аномальное снижение прочностных характеристик нитей ПГЛ-Б, возможно, связано с нарушением технологических режимов производства. В связи с этим, проведение исследований по изменению теплофизических характеристик для данных образцов ПГЛ-Б

было нецелесообразно, а для образцов ПГЛ-А данные приведены в табл. 2.

Согласно табл. 2, закономерности изменений теплофизических характеристик в процессе экспозиции как *in vivo*, так и *in vitro* несколько различаются. Снижение температуры стеклования при исследованиях *in vivo*, небольшое повышение температуры кристаллизации при снижении температуры плавления, энтальпии кристаллизации и плавления, свидетельствует о том, что процессы, обусловленные реализацией внутренних напряжений, возникших при ориентационном упрочнении в технологии изготовления нитей, приводят к аморфизации сополимера в объеме и наличию рекристаллизованных структур. Процесс аморфизации подтверждается также гистологически по изменению окраски элементарных нитей.

При исследованиях *in vitro*, напротив, было выявлено увеличение энтальпии кристаллизации, расплава и степени кристалличности, что может свидетельствовать о некоторой перестройке надмолекулярной структуры полимера и возникновении более жестких ее сегментов. Кроме того, процесс деструкции сополимера, по-видимому, протекает по разным механизмам в условиях *in vivo* и *in vitro*, и некоторые различия в скоростях снижения прочности являются тому подтверждением.

Несмотря на различия в физико-механических свойствах хирургических нитей двух произ-

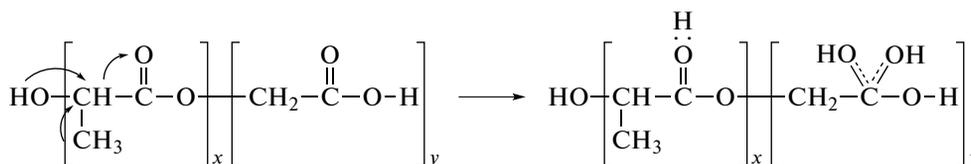
**Таблица 2.** Теплофизические характеристики шовных материалов ПГЛ-А  
**Table 2.** Thermophysical characteristics of PGL-A suture materials

| Сроки экспозиции, сут | $T_{ст}, ^\circ\text{C}$ |                 | $T_{кр}, ^\circ\text{C}$ |                 | Энтальпия кристаллизации, Дж/г |                 | $T_{пл}, ^\circ\text{C}$ |                 | Энтальпия плавления, Дж/г |                 | Степень кристалличности, % |                 |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
|                       | <i>in vivo</i>           | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i>           | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i>                 | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i>           | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i>            | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i>             | <i>in vitro</i> |
| Исходный              | 42 ± 2                   |                 | 97 ± 3                   |                 | 21 ± 1                         |                 | 196 ± 2                  |                 | 65 ± 1                    |                 | 35.5                       |                 |
| 7                     | 38 ± 2                   | 43 ± 2          | 112 ± 2                  | 112 ± 3         | 49 ± 3                         | 20 ± 2          | 197 ± 3                  | 198 ± 2         | 63 ± 3                    | 58 ± 2          | 34.8                       | 31.3            |
| 11                    | 37 ± 2                   | 42 ± 2          | 112 ± 3                  | 110 ± 4         | 34 ± 2                         | 14 ± 1          | 194 ± 2                  | 200 ± 4         | 55 ± 2                    | 51 ± 1          | 30.2                       | 28.2            |
| 28                    | 32 ± 1                   | 33 ± 2          | 117 ± 3                  | 121 ± 2         | 13 ± 2                         | 64 ± 3          | 186 ± 3                  | 189 ± 3         | 33 ± 1                    | 68 ± 3          | 18.2                       | 37.5            |

водителей методом ИК-Фурье-спектроскопии были исследованы образцы и ПГЛ-А и ПГЛ-Б. Результаты представлены в табл. 3 и 4.

Анализ спектров позволил заключить, что в процессе экспозиции *in vivo* через 14 дней возникают полосы поглощения полиенов (области сопряженных двойных связей), наблюдается некоторое увеличение содержания –ОН-групп и

карбоксилат-анионов, тогда как при экспозиции *in vitro* такие закономерности не отмечаются. Мы предполагаем, что продукты биодеструкции проходят через стадию расщепления С=О связей (схема I), что согласуется с выводами авторов [19] об образовании ангидридов гликолевой кислоты, в качестве одного из возможных промежуточных продуктов биодеструкции.



**Схема I.** Внутримолекулярное превращение кетогруппы эфирной связи при биодеструкции сополимера гликолида с лактидом.

**Scheme I.** Intramolecular transformation of the keto group of the ester bond during the biodegradation of the copolymer of glycolide with lactide.

Закономерности изменения поверхностной структуры образцов ПГЛ-А и ПГЛ-Б идентичны при испытаниях после экспозиции *in vivo*, что подтверждает факт “вымывания” низкомолекулярных соединений с поверхности нитей при биодеструкции. Этот процесс начинается примерно через две недели экспозиции образцов *in vivo*, в этот же период наблюдаются морфологические изменения, обнаруживаемые на гистологических срезах. Оценивать изменение массы образцов в испытаниях *in vivo* не целесообразно из-за прорастания нитей соединительной тканью, о чем свидетельствуют результаты микроскопического исследования (рис. 3). При этом отмечается начало снижения массы образцов в эксперименте *in vitro* (рис. 4)

В результате гистологических исследований было выявлено, что в процессе экспозиции *in vivo* к 7 суткам вокруг хирургических нитей ПГЛ-А и ПГЛ-Б образуется соединительнотканная капсула и наблюдается незначительная инфильтрация

лимфоцитами между элементарными нитями, а также скопление гигантских клеток Пирогова-Лангханса (рис. 5a). На 25 сутки экспозиции (рис. 5b) обнаружена живая (1) и разрушающаяся (2) клетка Пирогова-Лангханса. Видно, что в последней структуре образовались вакуоли, на периферии заметно слабоокрашенное базофильное вещество. В соединительнотканном футляре (рис. 5c) показан процесс фагоцитоза частицы нити гигантской многоядерной клеткой.

В соединительной ткани вокруг плетеной нити и единично между элементарными нитями преимущественно присутствуют глыбки гемосидерина, выраженный концентрический рост волокон соединительной ткани, образуются гранулемы, происходит активный процесс гибели гигантских многоядерных клеток.

Таким образом, на всем протяжении эксперимента происходит процесс, характеризующийся как местное хроническое воспаление, которое мы связываем с реакцией тканей на инородное тело и

**Таблица 3.** Расчеты отношения оптической плотности при определенных длинах волн и полосе поглощения внутреннего стандарта, рассчитанных для образцов ППГЛ-А в зависимости от времени экспозиции *in vivo* и *in vitro*  
**Table 3.** Calculations of the ratio of optical density at certain wavelengths and the absorption band of the internal standard, calculated for PGL-A samples, depending on the exposure time *in vivo* and *in vitro*

| Длина волны, нм | Функциональная группа              | D'/D <sub>972</sub> |                 |                |                 |                |                 |                |                 |                |                 |
|-----------------|------------------------------------|---------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                 |                                    | исходный образец    |                 | 7 сутки        |                 | 14 сутки       |                 | 18 сутки       |                 | 28 сутки       |                 |
|                 |                                    | <i>in vivo</i>      | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i> | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i> | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i> | <i>in vitro</i> | <i>in vivo</i> | <i>in vitro</i> |
| 1185–1090       | Валентные колебания –C–O–C–        | 3.9 ± 0.2           | 3.4 ± 0.1       | 4.3 ± 0.2      | 3.2 ± 0.2       | 3.3 ± 0.1      | 2.6 ± 0.1       | 2.0 ± 0.1      | –               | 3.2 ± 0.2      | –               |
| 1440–1400       | –CH <sub>2</sub> –CO–              | 3.4 ± 0.3           | 4.5 ± 0.4       | 3.5 ± 0.3      | 2.5 ± 0.2       | 3.1 ± 0.2      | 2.7 ± 0.2       | 2.1 ± 0.3      | 2.0 ± 0.3       | 3.0 ± 0.2      | –               |
| 1610–1550       | –COO карбоксилат                   | –                   | –               | –              | 0.5 ± 0.1       | –              | 1.5 ± 0.2       | 2.4 ± 0.1      | 4.9 ± 0.4       | –              | –               |
| 1654            | Область сопряженных двойных связей | –                   | –               | –              | 0.9 ± 0.1       | –              | 3.3 ± 0.3       | 4.0 ± 0.4      | 7.6 ± 0.4       | –              | –               |
| 1750–1730       | –C=O                               | 4.8 ± 0.2           | 6.4 ± 0.4       | 6.6 ± 0.3      | 3.8 ± 0.2       | 5.9 ± 0.2      | 2.9 ± 0.1       | 2.0 ± 0.1      | 1.5 ± 0.1       | 5.2 ± 0.3      | –               |
| 3600–3200       | –OH                                | –                   | 0.3 ± 0.1       | –              | 0.3 ± 0.1       | –              | 1.1 ± 0.3       | 1.6 ± 0.2      | 3.2 ± 0.5       | –              | –               |

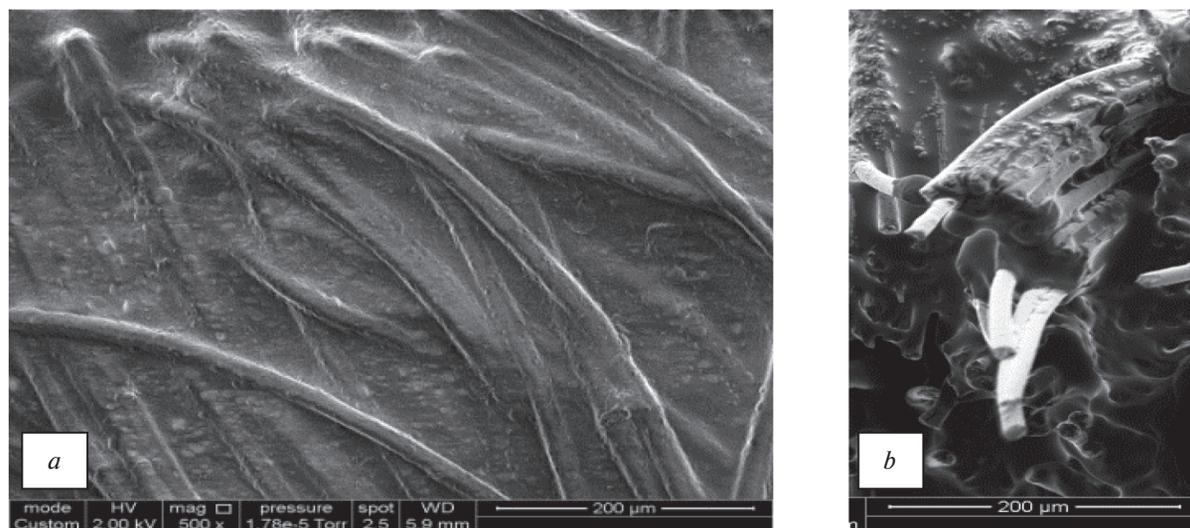
**Таблица 4.** Расчеты отношения оптической плотности при определенных длинах волн и полосе поглощения внутреннего стандарта, рассчитанных для образцов ПГЛ-Б в зависимости от времени экспозиции *in vivo* и *in vitro*  
**Table 4.** Calculations of the ratio of optical density at certain wavelengths and the absorption band of the internal standard, calculated for PGL-B samples, depending on the exposure time *in vivo* and *in vitro*

| Длина волны, нм | Функциональная группа              | D'/D <sub>972</sub> |                |                 |                |                 |                |                 |                |                 |
|-----------------|------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                 |                                    | исходный образец    | 7 сутки        |                 | 14 сутки       |                 | 18 сутки       |                 | 28 сутки       |                 |
|                 |                                    |                     | <i>in vivo</i> | <i>in vitro</i> |
| 1185–1090       | Валентные колебания – С–О–С–       | 7.6 ± 0.3           | 2.5 ± 0.1      | 3.1 ± 0.2       | 2.8 ± 0.2      | 3.0 ± 0.3       | 2.1 ± 0.1      | 2.4 ± 0.3       | –              | 3.6 ± 0.2       |
| 1400–1440       | –CH <sub>2</sub> –CO–              | 0.6 ± 0.1           | 2.3 ± 0.3      | 2.8 ± 0.3       | 2.8 ± 0.2      | 2.6 ± 0.1       | 2.0 ± 0.1      | 2.7 ± 0.3       | 5.4 ± 0.3      | 2.1 ± 0.1       |
| 1610–1550       | –COO карбоксилат                   | –                   | –              | –               | 0.6 ± 0.1      | –               | 0.7 ± 0.1      | –               | 17.0 ± 0.7     | –               |
| 1654            | Область сопряженных двойных связей | –                   | –              | –               | 1.2 ± 0.1      | –               | 0.8 ± 0.1      | –               | 28.0 ± 0.9     | –               |
| 1730–1750       | –C=O                               | 11.4 ± 0.6          | 3.1 ± 0.2      | 4.4 ± 0.2       | 1.5 ± 0.1      | 4.0 ± 0.2       | 2.6 ± 0.2      | 4.2 ± 0.3       | –              | 3.3 ± 0.3       |
| 3600–3200       | –ОН                                | –                   | –              | –               | 0.4 ± 0.1      | –               | 0.3 ± 0.1      | –               | 7.5 ± 0.6      | –               |

“вымыванием” низкомолекулярных веществ с поверхности нитей, в результате чего образуются гигантские клетки Пирогова–Лангханса. Подобная клеточная реакция должна способствовать фагоцитозу частиц нити (который слабо выражен в первых контрольных точках отбора материала). При неспособности поглотить эти частицы, гигантские клетки Пирогова–Лангханса образуют большой конгломерат, что приводит к образованию гранулем. Кроме этого, был выявлен кон-

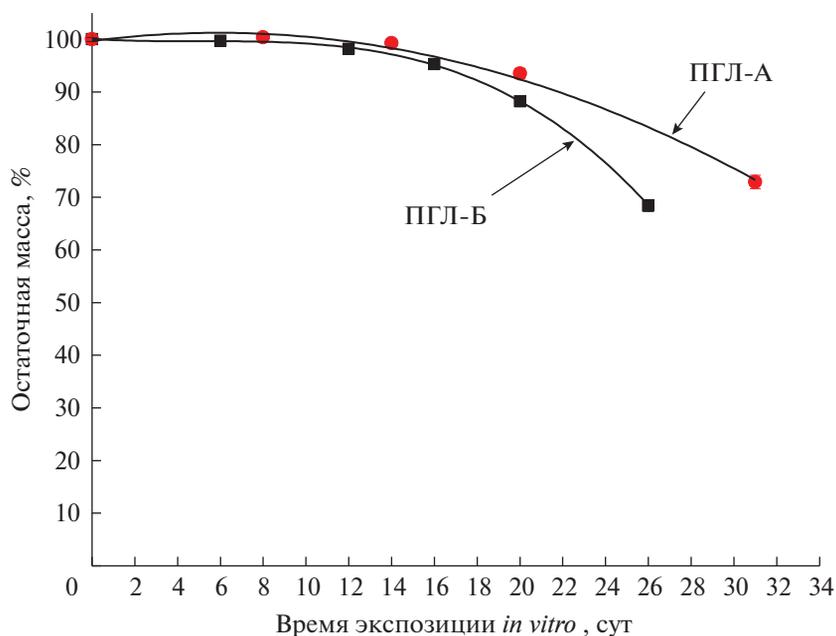
центрический рост волокон соединительной ткани. Наблюдаемый процесс возможен и как исход хронического воспаления в виде образования соединительнотканых узелков на месте гибели гигантских клеток.

Выявленные различия в характере изменения прочностных характеристик хирургических нитей одного химического состава у двух производителей позволяют сделать вывод о необходимости проведения на стадии производства как вход-

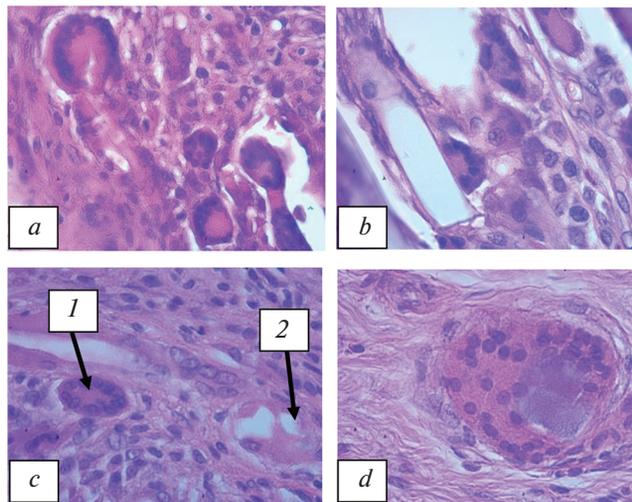


**Рис. 3.** Электронная микрофотография шовного материала ПГЛ-А через 28 сут. экспозиции *in vivo*, увеличение: 500×. *a* – нить в соединительнотканной капсуле; *b* – элементарные нити, окруженные соединительной тканью.

**Fig. 3.** Electron micrograph of PGL-A suture material after 28 days of exposure *in vivo*, magnification: 500×. *a* – thread in the connective tissue capsule; *b* – filaments surrounded by connective tissue.



**Рис. 4.** Изменение массы образцов нитей ПГЛ-А и ПГЛ-Б в зависимости от времени экспозиции *in vitro*.  
**Fig. 4.** Change in mass of PGL-A and PGL-B samples of suture materials depending on the exposure time *in vitro*



**Рис. 5.** Гистологические срезы образцов биологических тканей после имплантации ПГЛ нитей. Окраска: гематоксилин и эозин,  $\times 630$ . *a* – 7 сутки экспозиции *in vivo*. Гигантские клетки Пирогова-Лангханса в капсуле вокруг нити; *b* – 14 сутки экспозиции *in vivo*. Продольный срез элементарных нитей, гигантские клетки Пирогова-Лангханса в капсуле вокруг нити; *c* – 25 сутки экспозиции *in vivo*. Соединительнотканная капсула: 1 – активная гигантская клетка Пирогова-Лангханса; 2 – гигантская клетка Пирогова-Лангханса в стадии разрушения, содержит частицу элементарной нити; *d* – 40 сутки экспозиции *in vivo*. Клетка Пирогова-Лангханса с частицей нити.

**Fig. 5.** Histological sections of biological tissue samples after implantation of PGL threads. Staining: hematoxylin and eosin,  $\times 630$ . *a* – 7 days of exposure *in vivo*. Giant Pirogov-Langhans cells in a capsule around the thread; *b* – 14 days of exposure *in vivo*. Longitudinal section of elementary filaments, giant Pirogov-Langhans cells in a capsule around the filament, *c* – 25 days of exposure *in vivo*. Connective tissue capsule: 1 – Pirogov-Langhans active giant cell; 2 – Pirogov-Langhans giant cell in the stage of destruction, contains a particle of elementary filament; *d* – 40 days of exposure *in vivo*. Pirogov-Langhans cell with a thread particle.

ного, так и периодического контроля сроков сохранения прочности нитей методом *in vitro*.

При этом процесс изменения физико-механических свойств хирургических нитей среднего срока рассасывания на основе сополимера гликолида с лактидом *in vivo* связан с аморфизацией структуры полимера в объеме материала нити с последующим “вымыванием” низкомолекулярных веществ за счет внутримолекулярного превращения кетогруппы эфирной связи. Процесс деградации *in vitro* связан с образованием жестких сегментов надмолекулярной структуры и гидролизом в объеме образца.

Результаты проведенных исследований по оценке прочностных свойств хирургических нитей на основе сополимера гликолида и лактида в условиях *in vivo* и *in vitro* (в модельной среде) подтвердили возможность замены малодоступных и дорогостоящих испытаний *in vivo* (на лабораторных животных) испытаниями *in vitro* в соответствии с ГОСТ 59675–2021 (в модельной среде – фосфатный буферный раствор с pH 7.4 при температуре 37°C).

В то же время испытания в условиях *in vivo* остаются актуальными при разработке и постановке новых видов хирургических шовных материалов на производство, прежде всего, с точки зрения оценки их биосовместимости с тканями организма, а также с точки зрения определения функциональных характеристик и оценки биологических изменений клеточного пула, связанных с рисками образования промежуточных продуктов биодеструкции после применения того или иного химического состава медицинских изделий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schönberger M., Hoffstetter M. Emerging Trends. Emerging Trends in Medical Plastic *Manuf. Eng.*, 2016, 235–268. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-37023-3.00006-3>
2. Singh A. Biodegradable, Biotechnology and Biopolymers. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pharmatutor.org/articles/biodegradable-biotechnology-and-biopolymers-bbb> (дата обращения 23.01.2023).
3. Гомзяк В.И., Демина В.А., Разуваева Е.В., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биоразлагаемые полимерные материалы для медицины: от имплантата к органу. *Тонкие химические технологии*. 2017, 12 (5), 5–20.
4. Pillai C.K.S., Sharma C.P. Review paper: absorbable polymeric surgical sutures: chemistry, production, properties, biodegradability, and performance. *J. Biomater. Appl.*, 2010, 25 (4), 291–366. <https://doi.org/10.1177/08853282103848>
5. Taylor S.M., Shelaby S.W. Sutures. In *Biomaterials Science*. Edition 3 Ed. by Ratner B.D, 2013, 1020–2021. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-087780-8.00087-5>
6. Freudenberg S., Rewerk S., Kaess M., Weiss C. Biodegradation of Absorbable Sutures in Body Fluids and pH Buffers. *Eur. Surg. Res.*, 2004, 36, 376–385. <https://doi.org/10.1159/000081648>
7. Wang L., Li J., Shi Z. Degradation and clinical application of absorbable suture materials. *Chin. J. Tissue Eng. Res.*, 2015, 19(16), 2619. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2015.16.030>
8. Cartmill B.T., Parham D.M., Strike P.W., Griffiths L. How Do Absorbable Sutures Absorb. A Prospective Double-Blind Randomized Clinical Study of Tissue Reaction to Polyglactin 910 Sutures in Human Skin. *Orbit*, 2014, 33(6), 437–443. <https://doi.org/10.3109/01676830.2014.950285>
9. Singh A., Guedes R.M. Investigating Mechanical Properties of PGLA Fibres as a Function of Degradation Time. *Procedia Struct.*, 2020, 28, 2218–2227. <https://doi.org/10.1016/j.prostr.2020.11.050>
10. Antoniac I.V., Antoniac A., Gheorghita D., Gradinaru S. In Vitro Study on Biodegradation of Absorbable Suture Materials Used for Surgical Applications. *Mater. Plast.*, 2021, 58(2), 130–139. <https://doi.org/10.3109/01676830.2014.950285> <https://doi.org/10.37358/Mat.Plast.1964>
11. Правила проведения работ с экспериментальными животными. Приказ № 724 от 13.11.1984 г. Министерства высшего и среднего специального образования СССР.
12. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Eight Edition. – Washington: The National Academies Press, 2011, 220.
13. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей от 22 сентября 2010 г. Rus–LASA, 2012.
14. ГОСТ 32215–2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила обслуживания помещений и организации процедур.
15. ГОСТ Р 59675–2021 Материалы хирургические имплантируемые синтетические рассасывающиеся. Метод деградации *in vitro*.
16. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Изд-во МИР, 1965, 216.
17. Keles H., Naylor A., Clegg F., Sammon C. Studying the release of hGH from gamma-irradiated PLGA micro-particles using ATR-FTIR imaging. *Vib. Spectrosc.*, 2014, 71, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2014.01.012>
18. Казарин Л.А. Методические разработки к спецпрактикуму “Метод инфракрасной спектроскопии и его применение в химии высокомолекулярных соединений”, Москва, МГУ, 1978, 45.
19. Sabino M.A., Gonzakes S., Marquez L., Feijoo J. Study of the hydrolytic degradation of polydioxanone PPDx. *Polym. Degrad. Stab.*, 2000, 69(2), 209–216. <https://doi.org/10.1016/S0141-3910>

## ***In vivo* and *in vitro* Behavior of Surgical Sutures based on a Glycolide and Lactide Copolymer**

**O. A. Legonkova<sup>a, #</sup>, T. I. Vinokurova<sup>a</sup>, A. S. Hovhannisyan<sup>a</sup>,  
V. V. Stafford<sup>a, b</sup>, A. A. Zavitaeva<sup>a</sup>, and I. N. Senchikhin<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>*Vishnevsky National Medical Research Center on Surgery,  
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 117997 Russia*

<sup>b</sup>*All-Russian Research Institute on Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin  
and Ya. R. Kovalenko, Russian Academy of Sciences, Moscow, 109428 Russia*

<sup>c</sup>*Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry named after A. N. Frumkin,  
Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia*

<sup>#</sup>*email: oalegonkovapb@mail.ru*

**Abstract**—The comparative evaluation of the properties of surgical sutures based on a glycolide-lactide copolymer *in vivo* and *in vitro* has been carried out with the help of differential scanning calorimetry, Fourier-transform infrared spectroscopy, gravimetry, strain-strength analysis and histological methods. It was shown that changes in the behavior of surgical threads, leading to a deterioration in physical and mechanical properties under *in vivo* conditions, are associated with amorphization of the copolymer structure in the bulk of the thread material followed by washout of low-molecular substances. Under *in vitro* conditions, this deterioration is the result of rearrangement of the supramolecular structure and appearance of its more rigid segments, as well as surface hydrolysis. The results of the evaluation of the strength properties of surgical sutures confirmed the possibility of replacing inaccessible and expensive *in vivo* tests on laboratory animals with *in vitro* tests in a model environment. The *in vivo* morphological reaction of biological tissues to sutures, which consists in local chronic inflammation and tissue response to the presence of a foreign body, indicates the relevance of *in vivo* experiments in the development of new types of surgical suture materials, in terms of assessing their biocompatibility with body tissues.

**Keywords:** surgical threads, suture material, glycolide and lactide copolymer, *in vivo* studies, *in vitro* studies, strength, differential scanning calorimetry, IR spectroscopy, breaking load, histology