

АДАПТАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ИМПЛАНТАТОВ К ТКАНЯМ РЕЦИПИЕНТА

Т. А. Алексеева, О. В. Береговой, Д. В. Боровик, С. П. Галич, И. В. Гомоляко, О. Н. Лазаренко

Институт металлофизики имени Г. В. Курдюмова НАН Украины,
Институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины,
Научно—профилактический центр практической и клинической медицины
Государственного управления делами, г. Киев

ADAPTATION OF SURFACE OF IMPLANTS TOWARDS A RECIPIENT TISSUES

T. A. Alekseyeva, O. V. Beregovoy, D. V. Borovik, S. P. Galich, I. V. Gomolyako, O. N. Lazarenko

В современной замещающей хирургии успешно используют около 25 органов, утративших свои функциональные свойства. Требования к материалам для длительного использования в организме основаны на их химической инертности. Однако существует серьезная проблема совместимости тканей организма с поверхностью различных имплантатов. В среднем в 40% наблюдений имплантаты обуславливают реакцию отторжения, которая проявляется локальной воспалительной реакцией и формированием изолирующей фиброзно—соединительнотканной капсулы, вследствие чего они утрачивают свои функциональные свойства, возникает необходимость их извлечения и замены. Решение проблемы предупреждения возникновения сигнала в организме реципиента ("свой/чужой") по отношению к чужеродному объекту позволит улучшить качество жизни пациентов и увеличить продолжительность функционирования имплантата. В исследовании предложены методы, позволяющие предупредить и/или избежать агрессивного воздействия организма на инородное тело, которым являются различные имплантаты, от шовного материала до протезов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

АК готовили из элементов крови реципиента [1, 2].

Экспериментальные исследования на животных проведены в 2003—2008 г. на базе вивария Нацио-

Реферат

Исследование посвящено изучению метода адаптации поверхности полимерных имплантатов на основе белков аутоыворотки крови к тканям реципиента. Проведен сравнительный анализ результатов гистологических исследований тканей вокруг имплантатов после обработки адаптирующей композицией (АК) и без таковой. В эксперименте и клинике установлено, что использование АК для обработки протезов обеспечивает практически полную адаптацию их поверхности к тканям реципиента.

Ключевые слова: имплантат; адаптация поверхности; реакция отторжения.

Abstract

The investigation was devoted to application of the adaptation method of the polymeric implants surface towards a recipient tissues, basing on application of proteins from the blood autoserum. There was conducted a comparative analysis, basing on results of histological investigations of tissues around implants after processing with adapting composition (AC) and without such. There was established in experiment and clinic, that application of AC for the prosthesis processing guarantees practically complete adaptation of their surface to the patient tissues.

Key words: implant; adaptation of surface; a rejection reaction.

нального института хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, лицензия выдана после сертификации экспериментальной базы в соответствии с нормами Европейского общества защиты животных и этичного поведения.

Сетки для герниопластики. Для экспериментального исследования действия АК отобраны 24 кроля—самца породы "серый великан", масса тела 2,5—3,5 кг, у которых в передний отдел брюшной стенки устанавливали сетки для герниопластики. Кроли распределены на 2 группы по 12 особей в каждой. В контрольной группе сетку для герниопластики не обрабатывали, в основной группе перед установлением сетку обрабатывали АК. В подготовленный стерильный раствор белков сыроворотки крови реципиента при тем-

пературе 24—25° С окунали сетку на 2—5 мин, затем ее устанавливали реципиенту.

Шовный материал. Исследования действия АК на шовный материал проведено на 16 крысах—самцах, масса тела 200—250 г. В эксперименте использовали шовный материал на основе полипропилена. Швы накладывали на длинные мышцы спины животных вдоль позвоночника. С левой стороны мышцы прошивали лигатурами без обработки, справа—обработанные раствором АК.

Экспандеры. Исследование действия АК при использовании материала экспандера проведено на 8 крысах—самцах, масса тела 200—250 г.

Образцы материала размерами 8 × 8 × 1 мм помещали в область спины между мышцами: с левой сторо-

ны — не обработанные, справа — обработанные АК.

Животных отсаживали в стандартные клетки по одному. Температура в помещении (24 ± 1)°С, относительная влажность 30 — 70%, часовой свето—цикл 12:12. Животные получали стандартное питание в соответствии с правилами МЗ Украины, доступ к воде свободный. Во время операций применяли общую анестезию. Перед операцией вводили седативный препарат кетамин (2 мл/кг массы тела) внутримышечно. Через 5 — 10 мин (в зависимости от начала действия премедикации) вводили тиопентал—натрий крысам — в концентрации 8 мг/кг внутримышечно, кролям — 15 мг/кг внутривенно.

Через 28 сут крыс выводили из эксперимента и иссекали участки наложения лигатур, а также материала экспандеров с окружающими тканями. Кролей выводили из эксперимента через 8 нед, иссекали имплантаты.

В конце эксперимента забирали материал для гистологического исследования. Кролей и крыс выводили из эксперимента путем внутримышечного введения кетамина (2 мл/кг массы тела), затем внутривенно струйно — кролям и внутримышечно — крысам вводили тиопентал—натрий (50 мг/кг) до полной остановки дыхания и сердцебиения.

Образцы тканей крыс и кролей с имплантатами иссекали для гистологических исследований. Образцы фиксировали в течение 24 ч в 10% растворе нейтрального формалина на 0,1 моль фосфатном буфере (рН 7,4), дегидратировали по стандартной схеме в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5 мкм. Для адекватной оценки процессов альтерации проводили комплекс гистологических исследований с обзорным окрашиванием гематоксилином и эозином [3 — 5]. Морфометрию всех исследованных гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа Olympus BX—41 (Япония) с программным обеспечением DP—Soft (Япония).

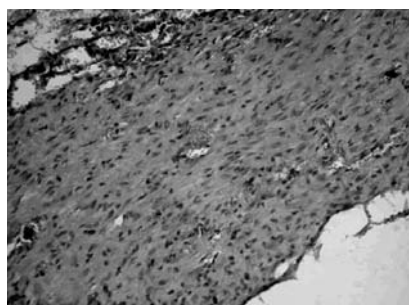


Рис. 1. Микрофото.
Ткань вокруг сетки без обработки АК через 8 нед после операции.
Ув. $\times 200$.

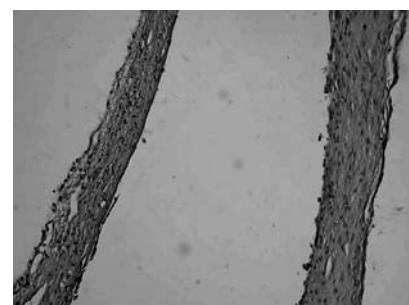


Рис. 2. Микрофото.
Ткань вокруг сетки, обработанной АК, через 8 нед после операции.
Ув. $\times 200$.

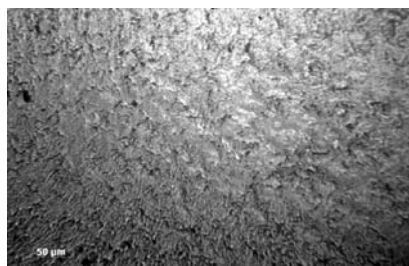


Рис. 3. СЭМ.
Поверхность экспандера без обработки АК через 28 сут после операции.

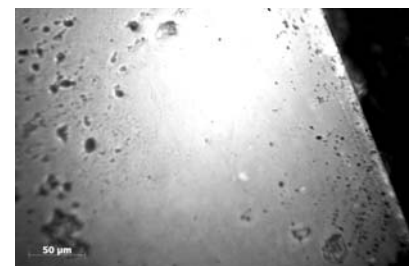


Рис. 4. СЭМ.
Поверхность экспандера, обработанного АК, через 28 сут после операции.

Шовный материал до и после пребывания в организме пациента при наложении лигатур исследовали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с помощью аппарата JSM—6490LV (JEOL, Япония). Препараты для исследования готовили после фиксации образцов в 10% растворе нейтрального формалина с последующей дегидратацией в спиртах восходящей концентрации.

Результаты исследований обработаны с использованием статистических методов с помощью программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медицинская технология использования АК соответствует "Инструкции по переливанию крови и ее компонентов", утвержденной приказом МЗ Украины 05.07.99 № 164 "Про затвердження інструкцій, що регламентують діяльність за-

кладів служби крові України", по выполнению решения коллегии МЗ Украины от 03.11.98 № 11.

Принцип действия АК, полученной при разведении аутосыворотки реципиента, основан на необратимой адсорбции белка на поверхности имплантата с образованием слоя толщиной 7 — 8 нм, что способствует экранированию центров связывания IgG и предупреждает активацию иммунного ответа. Вследствие этого иммунная система реципиента не "рассматривает" имплантат с подобным защитным нанослоем как чужеродный. Активация иммунной системы блокируется на начальной стадии. Как результат, вокруг имплантата не возникает реакция отторжения и локальное воспаление [1, 2].

Сетки для герниопластики. На рис. 1, 2 представлены результаты гистологических исследований сетки для герниопластики. Нанесенная на сетку перед операцией АК способствует равномерному заполнению материала клетками с мини-

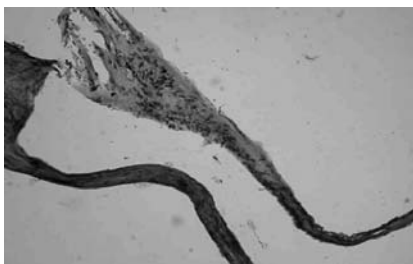


Рис. 5. Микрофото.
Капсула вокруг экспандера, обработанного АК, через 28 сут после его нахождения в организме экспериментального животного. Ув. $\times 200$.

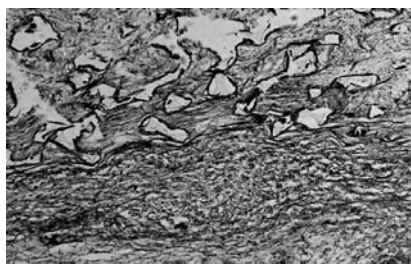


Рис. 6. Микрофото.
Капсула вокруг экспандера, не обработанного АК, через 28 сут после его нахождения в организме экспериментального животного. Ув. $\times 200$.

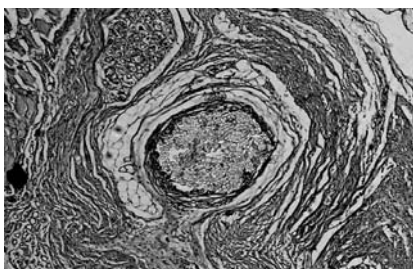


Рис. 7. Микрофото.
Ткань вокруг лигатуры, обработанной АК, через 28 сут после операции. Ув. $\times 200$.

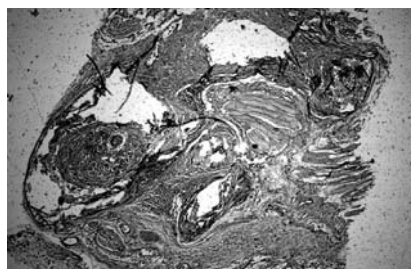


Рис. 8. Микрофото.
Ткань вокруг лигатуры, не обработанной АК, через 28 сут после операции. Ув. $\times 200$.

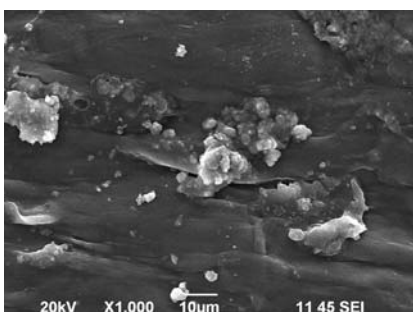


Рис. 9. СЭМ.
Шовный материал после 28 сут нахождения в организме.

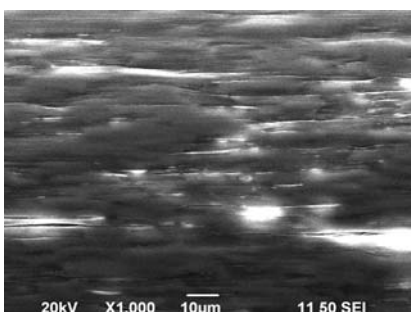


Рис. 10. СЭМ.
Исходный шовный материал.

мальной реакцией окружающих тканей. При установлении сеток без обработки АК отмечена реакция с образованием кист и склерозированием тканей вокруг чужеродного материала.

Толщина фиброзной капсулы вокруг сетки без обработки АК ($n = 10$) составляла в среднем (456 ± 93) мкм, после обработки АК ($n = 14$) — (112 ± 21) мкм ($p < 0,005$).

Таким образом, обработка АК перед установлением материала для

герниопластики способствовала улучшению отдаленных результатов операции.

Экспандер. На рис. 3, 4 показаны результаты СЭМ поверхности экспандера, обработанного АК и без такой обработки.

После извлечения образцов экспандера, обработанных АК перед установкой, во всех наблюдениях вокруг них обнаружена тонкая капсула толщиной в среднем (25 ± 12) мкм ($p < 0,001$). По данным гистоло-

гического исследования установлено, что вокруг имплантата — экспандера образовалась тончайшая фиброзно—соединительнотканная капсула без признаков воспаления (рис. 5).

При установке образца экспандера без предварительной обработки АК капсула была значительной толщины. По данным гистологического исследования, в гигантских клетках обнаружены артефакты, а также выявлены кисты, что свидетельствовало о персистирующем локальном воспалении (рис. 6).

По результатам морфометрии гистологических образцов, толщина капсулы вокруг образца, обработанного АК, значительно меньше — (25 ± 12) мкм, чем образца, не обработанного АК перед установкой в организм экспериментального животного — (456 ± 68) мкм ($p < 0,001$).

Шовный материал. По данным гистологического исследования образцов тканей (рис. 7) в месте наложения лигатур, при обработке шовного материала экспериментальных животных АК вокруг лигатур образовался плотный каркас толщиной в несколько клеток без признаков воспаления. После наложения лигатур, не обработанных АК, на рис. 8 хорошо видна умеренно выраженная воспалительная реакция тканей с образованием внешнего концентрического фиброзно—соединительнотканного слоя, локальным воспалением и наличием кист.

При сравнении результатов наложения шовного материала, обработанного и необработанного АК, установлено, что предоперационная обработка предупреждает возникновение асептического воспалительного процесса. Отмечено только незначительное уплотнение вокруг шовного материала как реакция на травму.

На рис. 9 показаны результаты изучения поверхности шовного материала с помощью СЭМ после его пребывания в организме. Через 4 нед выявлено разрушение шовного материала вследствие реакции организма. На поверхности отмечена адгезия нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов. Структура шовно-

го материала значительно разрушена (рис. 10).

Установка протезов грудной железы. В период 2010 — 2012 гг. в клинике по информированному согласию у 9 добровольцев выполнены повторные операции по установке протезов грудной железы. Первичные осложнения возникли вследствие реакции организма реципиента на ранее установленный имплантат. Возраст пациенток от 25 до 37 лет. Имплантаты обрабатывали по описанной технологии. Клинические наблюдения после операции проведены в сроки от 9 мес до 2,5 года, изменения грудных желез, в которые были установлены имплантаты, не выявлены.

Установка экспандеров. В 2012 г. у 25 больных в возрасте в среднем ($27 \pm 9,8$) года установлены полимерные экспандеры перед пластическими операциями. Экспандеры перед установлением обрабатывали по описанной методике, через (3 ± 2) нед их извлекали из организма реципиента и выполняли показанную пластическую операцию. Пребывание экспандера в организме не сопровождалось местным воспалением и клиническими признаками иммунной реакции реципиента на имплантат.

ВЫВОДЫ

1. Обработка АК материалов, предназначенных для длительного пребывания в организме, способствует предупреждению реакции на них организма реципиента.

2. Проведенные исследования свидетельствуют, что обработка имплантатов АК предупреждает разрушение их поверхности и увеличивает продолжительность их пребывания в организме.

3. Обработка имплантатов АК способствует улучшению отдаленных результатов лечения пациентов и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 84100 Україна, МПК А61К38/17, А61К31/14. Композиція для підвищення біосумісності імплантів з організмом реципієнта / О. Н. Лазаренко, А. О. Лазаренко. — А 200709030; заявл. 06.08.07, опубл. 10.09.08. Бюл. №17.
2. PCTUA 2011/000045. Substance enhancing biocompatibility of implants with recipient body and method of its preparation / T. A. Aleksyeyeva, O. N. Lazarenko. — Patent application, 01.06.11.
3. Скопичев В. Г. Морфология и физиология животных / В. Г. Скопичев, Б. В. Шумилова. — М.: Медицина, 2004. — 416 с.
4. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия: пер. с англ. / Р. Лилли. — М.: Медицина, 1969. — 646 с.
5. Histopathology Kits. Methods and Applications. — Bologna Italy: Bio—Stain, 1997. — 127 p.

