

В.А. НОВОСЕЛЕЦКИЙ¹, О.Г. ХОРОВ¹, В.А. СТРУК²

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»¹,

УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»²,

Республика Беларусь

Цель. Оценить влияние материала из модифицированного сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности (СВМПЭ) при его имплантации в буллу уха кролика на некоторые биохимические показатели крови в сравнении с широко используемым в отоларингологии титаном и результатами контрольной группы.

Материал и методы. Для проведения эксперимента использовали 35 кроликов, которые были распределены на 3 группы. Группы 1 и 2 включали по 15 животных со сроками выведения из эксперимента на 15-е, 60-е и 90-е сутки (по 5 в каждой серии), группа 3 являлась контрольной (5 кроликов). В группе 1 использовали имплантаты из модифицированного сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ), в группе 2 из титана, группа 3 не оперировалась.

Результаты. При сравнении между двумя опытными группами экспериментальных животных и группой контроля достоверных различий содержания в крови общего билирубина, АсАТ, глюкозы, креатинина, общего белка в различные сроки после операции не выявлено.

Заключение. СВМПЭ может рассматриваться как материал, пригодный для дальнейших исследований, направленных на разработку оригинальной отечественной конструкции протеза цепи слуховых косточек.

Ключевые слова: сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности, оссикулопластика, протез

Objectives. To evaluate the influence of the material from the modified ultra-high molecular weight polyethylene of high density (UHMWPE) at its implantation in the ear bulla of a rabbit on some biochemical blood parameters in comparison with titanium, which is widely applied in otosurgery.

Methods. 35 rabbits were used to carry out the experiment; they were divided into 3 groups. The 1st as well as the 2nd group included 15 animals which were excluded from the experiment 15, 60 and 90 days afterwards (5 animals in each term); the 3rd group was a control one (5 rabbits). In the 1st group implants from the modified ultra-high molecular weight polyethylene were used; in the 2nd group – from titanium; the 3rd group wasn't operated on at all.

Results. While comparing two experimental groups of animals with the control group reliable differences in the blood content of bilirubin, AST, glucose, creatinine, total protein in different terms after operation were not revealed.

Conclusions. UHMWPE can be regarded as a material suitable for further investigations aimed to work out the original domestic construction of prosthesis of the ossicular chain.

Keywords: ultra-high molecular weight polyethylene of high density, ossiculoplasty, prosthesis

Введение

Хронические деструктивные заболевания среднего уха относятся к числу распространенных как у лиц детского, так и трудоспособного возраста. Осложнения, которые развиваются при этой патологии приводят к длительным трудопотерям и инвалидности [1, 2, 3].

Оссикулопластика, основанная на использовании протезов специальных конструкций, изготовленных из биологически инертных материалов, является хирургическим вмешательством, с помощью которого устраняются различные дефекты оссикулярной системы среднего уха [1, 2, 3, 4]. Если отечественная промышленность, специализирующаяся на выпуске медицинского оборудования, подобные компоненты не производит, то зарубежные компании предлагают большой ассортимент изделий для отоларингологии. Наибольших успехов

в этой области добилась фирма “Heinz Kurz GmbH Medizintechnik” (Германия) которая производит широкую номенклатуру оссикулярных протезов [1, 3, 4, 5].

Между тем, не только практический опыт лечения оториноларингологических заболеваний на клинической базе Гродненского государственного медицинского университета (ГрГМУ) Гродненской областной клинической больницы, но и предложения других белорусских авторов свидетельствуют о возможности эффективного использования оригинальных отечественных конструкций протезов для оссикулопластики, разработанных из доступных материалов [2, 3, 6].

Основными требованиями к протезу цепи слуховых косточек являются хорошие биоинтеграционные характеристики, которые позволили бы обеспечить устойчивое положение имплантата в тканях. Кроме того, материал,

из которого изготовлен протез, не должен вызывать патологических реакций со стороны организма [1, 2, 3]. Немаловажное значение в настоящее время имеет себестоимость такого изделия.

На современном этапе отохирургии с успехом применяются конструкции из титана, обладающие пластичностью, эффектом памяти формы и биологической совместимостью с тканями организма, что делает его перспективным в реконструктивной пластической хирургии среднего уха [1, 4, 5, 7]. Существенным недостатком протезов из титана является их относительно высокая стоимость. В связи с вышеизложенным, возникла идея разработки оригинальных отечественных конструкций протезов цепи слуховых косточек на основе нового в отохирургии и доступного по себестоимости полимера.

Выбирая материал для протезирования цепи слуховых косточек, мы проанализировали свойства различных полимерных термопластичных материалов и остановились на сверхвысокомолекулярном полиэтилене высокой плотности [8, 9, 10], который успешно применяется в некоторых других областях медицины, таких как: травматология и ортопедия, челюстно-лицевая хирургия и урология [11, 12, 13]. По триботехническим характеристикам этот материал близок к таким антифрикционным полимерам, как фторопласты (тефлон) и полиамиды, но вместе с тем, продукты его изнашивания не вызывают такую же резко отрицательную реакцию мягких тканей. Выдающимися свойствами этого полимера являются низкий коэффициент трения и малая степень износа. Другие типовые качества — плотность, в наибольшей степени соответствующая плотности костной ткани, малый вес по сравнению с металлами, а также очень низкая степень впитывания воды и незначительное набухание при погружении в биологическую жидкость [10, 12]. Кроме этого, заслуживает внимания невысокая себестоимость рассматриваемого полимера, что в конечном итоге приведет к относительно низкой стоимости конечной продукции в сравнении с импортными аналогами.

В рамках комплексного исследования по разработке протеза слуховых косточек нами проведено экспериментальное доклиническое исследование на животных по изучению различных свойств избранного нами для этих целей сверхвысокомолекулярного полиэтилена марки Chirulen [8, 9]. В круг оценки материала были включены гистологические, иммунологические и биохимические исследования.

Наряду с другими критериями, позволя-

ющими оценить биоинтеграционные свойства инородного материала, важное значение имеет динамика биохимических показателей крови, которая характеризует изменение параметров гомеостаза под воздействием помещенного в организм реципиента имплантата. В данном материале представляем результаты биохимических исследований.

Цель работы — оценить влияние модифицированного сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности (СВМПЭ) при его имплантации в буллу уха кролика на некоторые биохимические показатели крови в сравнении с широко используемым в отохирургии титаном и результатами контрольной группы.

Материал и методы

Для проведения эксперимента использовались беспородные кролики обоего пола массой 1,5–2 кг в количестве 35 особей. Все оперативные вмешательства выполнялись в условиях адекватной анестезии в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также требованиями и рекомендациями «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986). В зависимости от характера исследования, все животные были распределены на 3 группы, определена дата проведения операции и сроки наблюдения. Группы 1 и 2 включали по 15 особей со сроками выведения из эксперимента на 15-е, 60-е и 90-е сутки (по 5 в каждой серии), группа 3 являлась контрольной и состояла из 5 кроликов. В группе 1 материалом для исследования послужили имплантаты из СВМПЭ, в группе 2 для имплантации использовался титан, животные контрольной группы не оперировались. Для эксперимента использовались имплантаты цилиндрической формы с размерами 1×6 мм.

Для модифицирования поверхности имплантатов из сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности использовали лазерную установку «Квант-15» с активным элементом из алюмо-иттриевого граната, генерирующим лазерное излучение с длиной волны $\lambda_0 = 1,06$ мкм и длительностью импульса $2,0 \cdot 10^{-6}$ с. Количество импульсов при обработке — 10. В качестве подложек, на которых размещали образцы, использовали светорассеивающий (белая бумага) материал. Энергия однократного импульса составляла около 6 Дж. Напряжение накопителя 600–900 В.

Модифицирование позволяет получить материал с заданными параметрами физико-механических характеристик благодаря соз-

данию некомпенсированного заряда. Протез, изготовленный из такого материала, обладает собственным электрическим полем с длительным релаксационным периодом, которое в свою очередь улучшит биосовместимость изделия, что в конечном итоге благоприятно отразится на кинетике лечебного процесса. Кроме этого, воздействие лазера позволяет создать определенный нанорельеф, близкий к поверхности натуральных слуховых косточек человека, а также оказывает бактерицидное действие, препятствующее развитию послеоперационных осложнений.

Операции выполнялись в стационарной операционной кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ГрГМУ. Под общей анестезией Sol. Calipsol 50 mg (внутримышечно) и местной анестезией Sol. Lidocaini 2%-1,0 микрохирургической иглой выполняли миригнотомии. В буллу уха кролика с помощью микроинструментов под контролем оптики имплантировали образец исследуемого материала, ушной проход рыхло тампонируют марлевой турундой.

После оперативного вмешательства животные содержались в условиях стационарного вивария центральной научно-исследовательской лаборатории ГрГМУ на стандартном питании. Проводилось визуальное наблюдение за общим состоянием кроликов и местным статусом (состояние послеоперационных ран и наличие отделяемого из ушей). Животные выводились из эксперимента на 15-е, 60-е и 90-е сутки после операции путем передозировки раствора тиопентала натрия с целью гистологического исследования тканей буллы среднего уха, контактировавших с имплантатом. Перед выведением из опыта в указанные сроки осуществлялся забор крови из ушной вены для изучения биохимических показателей.

При проведении биохимических исследований использовали методы количественного определения компонентов в сыворотке крови, которую получали путем центрифугирования по стандартной методике [14, 15]. Анализ проводили на фотометре автоматизированном РА-2600 «Solar» с использованием диагностических наборов ООО «Анализ-Плюс», г. Минск. В ходе выполнения работы исследовались следующие показатели: содержание общего белка, общего билирубина, креатинина, глюкозы, активность фермента аспартатаминотрансферазы (АсАТ).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы статистической обработки данных медицинского исследования Statistica 6.0. С целью активизации оценки, полученные результаты в

обязательном порядке подвергались следующей процедуре. Проводился анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения — критерий Шапиро-Уилка. Так как в нашем случае число исследуемых животных невелико, то имело место распределение признака отличное от нормального. Соответственно данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). Для сравнения представленных в эксперименте трех групп животных применялся метод Краскела-Уоллиса. При использовании метода рассчитывалась вероятность справедливости нулевой гипотезы (p). Статистически значимыми различия считались при степени безошибочного прогноза, равной 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На 15-е, 60-е и 90-е сутки после имплантации общее состояние кроликов в обеих опытных группах было удовлетворительным, животные визуально были подвижны и активны, местных патологических изменений (гноетечение из уха) так же отмечено не было.

Динамика биохимических показателей сыворотки крови, а также вероятность справедливости нулевой гипотезы, рассчитанная при помощи теста Краскела-Уоллиса (p) при сравнении данных, полученных в группах 1 и 2 на 15-й, 60-й и 90-й день после имплантации исследуемых материалов и показателей контрольной группы, представлены в таблице.

Как следует из таблицы уровень содержания в сыворотке крови общего белка на 15-е, 60-е и 90-е сутки после операции в опытных группах не выходит за пределы физиологических колебаний. Общеизвестно, что подавлению протеосинтетической функции печени способствуют интоксикации, обусловленные длительными нагноительными процессами [14]. Поскольку СВМПЭ, так же, как и титан, не нарушает метаболизм общего белка, можно предположить, что исследуемый материал является нетоксичным.

Исследование активности аминотрансфераз в сыворотке крови имеет исключительно важное значение для диагностики заболеваний печени. При токсическом гепатите часто выявляются высокие цифры ферментативной активности [14]. Результаты нашего исследования показывают, что уровень АсАт оставался нормальным как на 15-е, так и на 60-е и 90-е сутки после имплантации СВМПЭ в буллу среднего уха, что подтверждает безопасность изучаемого полимера при его контакте с тканями барабанной полости.

Таблица

Результаты биохимических исследований сыворотки крови (Ме (LQ; UQ))										
Показатель	Контроль n=5	СВМПЭ 15-е сут- ки n=5	СВМПЭ 60-е сутки n=5	СВМПЭ 90-е сутки n=5	ТИТАН 15-е сутки n=5	ТИТАН 60-е сутки n=5	ТИТАН 90-е сутки n=5	p 2-3-6 n=15	p 2-4-7 n=15	p 2-5-8 n=15
Билирубин общий, мкмоль/л	5,20 (5,10; 5,30)	5,20 (5,15; 5,25)	5,20 (5,15; 5,25)	5,40 (4,75; 5,65)	5,20 (4,60; 5,30)	5,90 (5,80; 5,90)	5,10 (4,80; 5,20)	0,54	0,81	0,13
АсАт, Е/л	48,21 (44,12; 56,21)	35,61 (35,48; 40,16)	37,89 (35,05; 40,66)	41,25 (38,34; 52,59)	40,14 (38,32; 40,16)	45,36 (43,61; 60,48)	40,26 (38,41; 41,14)	0,06	0,08	0,40
Глюкоза, ммоль/л	7,12 (6,93; 7,62)	7,61 (7,14; 7,78)	7,38 (6,65; 7,70)	7,97 (6,48; 9,09)	8,14 (7,16; 8,59)	7,05 (6,19; 7,12)	7,05 (6,48; 7,76)	0,97	0,23	0,88
Креатинин, мкмоль/л	121,20 (102,10; 124,30)	105,20 (101,60; 108,20)	103,40 (101,45; 106,70)	119,80 (107,55; 129,65)	106,10 (103,50; 109,60)	106,10 (105,60; 137,50)	112,80 (106,40; 125,30)	0,76	0,65	0,85
Белок об- щий, г/л	64,48 (59,61; 66,71)	63,32 (62,33; 65,48)	62,83 (61,93; 64,40)	73,03 (64,07; 74,18)	64,92 (62,32; 66,91)	62,51, (61,48; 64,11)	65,48 (65,48; 71,52)	0,36	0,81	0,13

Примечание: индексы при вероятности справедливости нулевой гипотезы (p) соответствуют номерам колонок с данными, которые подвергались сравнению

Причиной гипербилирубинемии могут быть деструктивно-дистрофические изменения в паренхиматозных клетках печени, обусловленные воздействием токсических веществ [15], поэтому нормальные показатели общего билирубина в указанные сроки после операции также говорят о том, что СВМПЭ не оказывает токсического влияния на паренхиму печени и на организм в целом.

Креатинин является важным компонентом остаточного азота, в синтезе которого принимают участие аргинин, глицин и метионин. Гиперкреатининемия рассматривается как ранний показатель развивающейся почечной недостаточности. Устойчивое повышение уровня креатинина в крови указывает на нарушение функции почечных канальцев [14]. В нашем исследовании имплантация сверхвысокомолекулярного полиэтилена не оказала какого-либо влияния на содержание креатинина во все сроки наблюдения. Следовательно, СВМПЭ не нарушает метаболические процессы в организме и является достаточно биоинертным материалом.

Концентрация глюкозы в крови также находилась в пределах физиологической нормы на 15-е, 60-е и 90-е сутки после операции. Таким образом, СВМПЭ не оказывает влияния на углеводный обмен, что подтверждает заключение о биоинертности тестируемого имплантата.

Статистическое сравнение опытных групп экспериментальных животных и группы контроля между собой посредством теста Краскела – Уоллиса достоверных различий в содержании

в сыворотке крови общего билирубина, АсАТ, глюкозы, креатинина, общего белка в различные сроки после операции не выявило (во всех случаях $p > 0,05$).

Анализ полученных результатов показал, что имплантаты из СВМПЭ влияют на динамику вышеуказанных биохимических показателей сыворотки крови, непосредственно характеризующих детоксикационную функцию печени и почек, в равной степени как и импланты из титана, биосовместимость которого используется в качестве стандарта [1, 7]. Отсутствие достоверных различий с данными группы контроля, содержавшей интактных животных, дает основание считать, что модифицированный сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности не оказывает патологического влияния на параметры гомеостаза, что в свою очередь говорит о том, что данный полимер является биосовместимым и безопасным материалом при его применении для оссикулопластики.

Выводы

1. Оценка результатов эксперимента показала, что на 15-е, 60-е и 90-е сутки после имплантации в буллу уха кролика материал из модифицированного сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности влияет на биохимические показатели сыворотки крови в равной степени, как и титан.

2. Биохимическая оценка не выявила статистически значимых различий между данными

опытных групп и группы контроля, в которой оперативные вмешательства не проводились, что указывает на то, что модифицированный сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности является безопасным, биоинертным материалом, не вызывающим общих патологических реакций в организме экспериментальных животных.

3. Полученные данные позволяют рассматривать сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности как материал пригодный для дальнейших исследований, направленных на разработку оригинальных конструкций протеза цепи слуховых косточек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плужников, М. С. Современное состояние проблемы хирургической реабилитации больных с хроническими воспалительными заболеваниями среднего уха / М. С. Плужников, В. В. Дискаленко, Л. М. Курмашова // Вестн. оториноларингологии. — 2006. — № 5. — С. 31-34
2. Хоров, О. Г. Избранные вопросы отологии: учеб. пособие / О. Г. Хоров, В. Д. Меланьин. — Гродно: ГрГМУ, 2007. — 160 с.
3. Хоров, О. Г. Хирургическое лечение больных деструктивными средними отитами / О. Г. Хоров, В. Д. Меланьин. — Гродно: ГрГМУ, 2001. — 150 с.
4. Weerda, H. History of auricular reconstruction / H. Weerda // Adv. Otorhinolaryngol. — 2010. — N 68. — P. 1-24.
5. Семенов, Ф. В. Клинико-аудиологические методы оценки эффективности оссикюлопластики с использованием титановых протезов при хирургическом лечении больных хроническим средним отитом / Ф. В. Семенов, А. К. Волик // Рос. оториноларингология. — 2004. — № 4. — С. 145-148.
6. Меланьин, В. Д. Вариант первичной тимпано-мastoидопластики: методические рекомендации / В. Д. Меланьин, О. Г. Хоров. — Гродно: ГрГМУ, 1999. — 15 с.
7. Чернушевич, И. И. Сравнительная характеристика протезов, используемых при оссикюлопластике / И. И. Чернушевич, И. Н. Александров // Рос. оториноларингология. — 2004. — № 1. — С. 113-115
8. Материаловедение / В. А. Струк [и др.]. — Минск: ИВЦ Минфина, 2008. — 519 с.
9. Наноконпозиционные машиностроительные материалы: опыт разработки и применения / С. В. Авдейчик [и др.]; под ред. В. А. Струк. — Гродно: ГрГУ, 2006. — 403 с.
10. Сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности / И. Н. Андреев [и др.]; под ред. И. Н. Андреева. — Л.: Химия, 1982. — 80 с.
11. Василенко, И. П. Полимерные и металлокерамические материалы в реконструктивно-пластической хирургии посттравматических краниофациальных повреждений / И. П. Василенко, М. П. Николаев, Р. М. Николаев // Рос. оториноларингология. — 2003. — № 4. — С. 86-90.
12. Пинчук, Л. С. Эндопротезирование суставов: технические и медико-биологические аспекты / Л. С. Пинчук, В. И. Николаев, Е. А. Цветкова. — Гомель: ИММС НАНБ, 2003. — 308 с.
13. Dong, H. Y. Readjustable Sling Procedure for the Treatment of Female Stress Urinary Incontinence with Intrinsic Sphincter Deficiency: Preliminary Report / H. Y. Dong, H. N. Joon // Korean J. Urol. — 2010. — N 51 (6). — P. 420-425.
14. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2002. — Ч. 1. — 496 с.
15. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2002. — Ч. 2. — 464 с.

Адрес для корреспонденции

230009, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Горького, д. 80,
Гродненский государственный
медицинский университет,
кафедра оториноларингологии
и стоматологии,
тел. раб.: +375 152 43-55-56,
тел. моб.: +375 33 325-65-78,
e-mail: novasialetski@rambler.ru,
Новоселецкий Владимир Александрович

Сведения об авторах

Новоселецкий В.А., преподаватель военной кафедры УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Хоров О.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии и стоматологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Струк В.А., д.т.н., профессор, декан факультета инновационных технологий машиностроения УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы».

Поступила 19.10.2011 г.