РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПОРИСТЫХ И КОМПРЕССИОННЫХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

И.Р. Весир¹, А.Н. Вусик¹, Е.С. Марченко², Е.А. Авдошина¹,
Э.М. Тилашов¹, Е.А. Геренг¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 36

Развитие медицины в мире в настоящее время связано в основном с технологиями регенеративной медицины. Актуальным является изучение регенеративных процессов в печени под влиянием различных факторов. Широко применяются в хирургии никелид титановые имплантаты с памятью формы. В последнее время в самых различных областях медицины также используются в качестве имплантационных материалов пористые сплавы на основе никелида титана. Они биологически совместимы, проявляют гистерезисные свойства, проницаемы для биологических тканей, что принципиально важно для разработки методик клеточной и регенеративной медицины.

В экспериментальном исследовании изучены изменения в паренхиме печени при применении клипсы для пережатия паренхиматозных органов и при использовании пористого имплантата. Изучена возможность направленной регенерации печени при применении пористого имплантата. Объектом исследования явились лабораторные крысы со здоровой печенью. Животные были оперированы с наложением на печень данных имплантатов. Изменения в печени изучались через 30 дней после операции путем гистологического исследования различных ее участков. Установлено, что клипса для пережатия паренхиматозных органов не вызывала некроза ткани. Участок печени, расположенный к периферии от линии компрессии, атрофировался. При этом в основной массе печени отмечалось появление таких признаков регенерации, как увеличенные и двуядерные гепатоциты. В группе животных с применением пористого имплантата изменений в паренхиме печени не выявлено, также не обнаружено явлений направленной регенерации.

Таким образом, эксперимент показал, что в сравнении с пористым имплантатом, применение компрессирующей клипсы оптимизирует репаративные процессы в печени. Это требует дальнейших исследований, в частности на фоне различных патологических состояний печени.

Ключевые слова: печень, регенерация, никелид титана.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Весир И.Р., Вусик А.Н., Марченко Е.С., Авдошина Е.А., Тилашов Э.М., Геренг Е.А. Регенеративные процессы в печени на фоне применения пористых и компрессионных имплантатов из никелида титана. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2020;23(1): 64–69.
doi 10.17223/1814147/72/07

REGENERATIVE PROCESSES IN THE LIVER WITH THE USE OF POROUS AND COMPRESSION IMPLANTS MADE OF TITANIUM NICKELIDE

I.R. Vesir¹, A.N. Vusik¹, E.S. Marchenko², E.A. Avdoshina¹, E.M. Tilashov¹, E.A. Gereng

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² National Research Tomsk State University,
36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

The development of medicine in the world, at present, is mainly related to the technologies of regenerative medicine. The study of regenerative processes in the liver under the influence of various factors is relevant. Titanium nickelide implants with shape memory are widely used in surgery. Recently, porous alloys based on titanium nickelide are also used as implant materials in various fields of medicine. These implant materials are biocompatible, exhibit hysteretic properties, and are permeable to biological tissues. What is fundamentally important for the development of cell and regenerative medicine techniques.

In an experimental study, changes in the liver parenchyma were studied with the use of a clip to clamp the parenchymal organs and with the use of a porous implant. The possibility of targeted liver regeneration using a porous implant has been studied. The object of the study were laboratory rats with a healthy liver. The animals were operated on by applying these implants to the liver. Changes in the liver were studied 30 days after surgery by histological examination of various sections of the liver. It was established that the clip for clamping parenchymal organs did not cause tissue necrosis. A portion of the liver located at the periphery of the compression line atrophied. And in the bulk of the liver, the appearance of such signs of regeneration as enlarged and binuclear hepatocytes was noted. In the group with the use of a porous implant, no changes in the liver parenchyma were detected, nor were the phenomena of directed regeneration revealed.

Thus, the experiment showed that, in comparison with a porous implant, the use of a compression clip optimizes the reparative processes in the liver. Therefore, further studies are necessary, in particular, against the background of various pathological conditions of the liver.

Keywords: *liver, regeneration, titanium nickelide.*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Vesir I.R., Vusik A.N., Marchenko E.S., Avdoshina E.A., Tilashov E.M., Gereng E.A. Regenerative processes in the liver with the use of porous and compression implants made of titanium nickelide. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2020;23(1):64–69. doi 10.17223/1814147/72/06

ВВЕДЕНИЕ

Современные инновационные исследования в медицине тесно связаны с технологиями регенеративной медицины. Перед учеными стоят задачи, требующие решить целый комплекс биологических, технических, технологических и медицинских проблем, связанных с трансплантацией органов и тканей, разработкой и созданием искусственных и биоискусственных органов и систем, тканевой инженерией и клеточными технологиями для регенерации органов и тканей [1].

Не теряет своего значения и актуальность исследований регенеративных процессов в печени [2].

Продолжается активная работа по поиску различных современных биомедицинских методов, направленных на регенерацию и восстановление поврежденной печени, способов стимуляции регенерации печени, позволяющих хотя бы частично восстановить ее структуру, поддержать функцию и продлить жизнь пациентам, дать возможность лицам, страдающим хроническими диффузными заболеваниями печени, дождаться трансплантации [3–6].

Широкое применение в хирургии нашли никелид-титановые имплантаты с памятью формы. Они применяются в торакоабдоминальной и желудочно-кишечной хирургии, в хирургии паренхиматозных органов, сосудистой хирургии.

В абдоминальной хирургии разработаны методы компрессионного желудочно-кишечного и межкишечного анастомозов, терминального толстокишечного и толсто-тонкокишечного клапанного анастомоза [7, 8].

Пористые сплавы на основе никелида титана также применяются в качестве имплантационных материалов в самых различных областях медицины: хирургии, травматологии, офтальмологии, стоматологии. К примеру, пористый никелид титана применяется для замещения костных дефектов и в качестве матрицы направленной тканевой регенерации. Данные имплантационные материалы биологически совместимы, проявляют гистерезисные свойства, проницаемы для биологических тканей, что принципиально важно для разработки методик клеточной и регенеративной медицины [9, 10].

Цель исследования: сравнить особенности течения регенеративных процессов в печеночной ткани после хирургических вмешательств с применением пористых и компрессионных имплантатов из никелида титана; оценить возможность применения пористого никелида титана в качестве матрицы направленной тканевой регенерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проводили на 15 лабораторных крысах-самках линии Вистар массой тела 180–250 г, оперированных под ингаляционным изофлурановым наркозом.

Эксперименты с участием животных выполнены в соответствии с положениями Федерального Закона «О защите животных от жестокого обращения», введенного в действие 01.01.1997 и Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или других научных целей (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Пяти крысам была выполнена лапаротомия, фиксация пористого имплантата к печени. Для имплантации использовали пористые имплантаты из никелида титана в виде пластин овальной формы диаметром 0,5 см, толщиной 0,5–0,8 мм, предварительно стерилизованные в 96°-м спирте. Место наложения имплантата тщательно протирали грубым марлевым шариком для десерозирования поверхности. На десерозированный участок печени накладывали и плотно прижимали пористый имплантат. Дополнительную его фиксацию швами не производили, поскольку за счет шероховатого рельефа поверхности имплантата происходила его самофиксация. Рану послойно ушивали наглухо.

Другим пяти крысам на одну из долей печени была наложена клипса для пережатия паренхи-

матозных органов. Клипса содержит две дугообразные параллельные бранши из сплава на основе никелида титана с эффектами памяти формы и сверхэластичности, сомкнутые по всей длине (расстояние между браншами в средней части – 2 мм), соединенные по обоим концам. Бранши имеют форму идентичных гнутых в виде меандра периодических структур, ориентированных плоскостями волн симметрично плоскости дуги клипсы. Максимальное давление P , измеренное на потенциометре, составило $0,08 \times 10^{-6}$ н/м². Характеристики отдельной клипсы: длина – 40 мм, амплитуда волн браншей – 5 мм, количество волн – 14, диаметр никелид титановой проволоки марки ТН-10 – 0,8 мм. При наложении устройства использован термомеханический эффект памяти формы. Для этого при температуре около 0 °С бранши клипсы из сомкнутого состояния раскрывались на угол 30–40° и удерживались после наложения на краевом участке печени до ее возвратной деформации и защемляющей фиксации в течение 1–2 мин.

Контрольная группа была сформирована из пяти ложнопериорированных животных.

Через 30 дней животные выводились из эксперимента путем гильотинной декапитации под наркозом.

Для микроскопического исследования забирали пористый имплантат с фиксированным к нему участком ткани. Комплекс ткань-имплантат фиксировали 24–48 ч в 12%-м растворе формалина, после чего фрагменты ткани острым предметом извлекали из пор имплантата и после соответствующей подготовки изучали путем электронной микроскопии. Также гистологическому исследованию подвергалась доля печени, к которой фиксировался имплантат, и интактная доля.

У крыс с применением компрессирующей клипсы были взяты ткани с «зажатого» участка, из «не зажатого» участка доли печени, подверженной наложению клипсы, и ткань одной из интактных долей.

В контрольной группе из печени каждого животного было взято по одному произвольному образцу ткани.

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону. В качестве гистологических критериев оценки состояния печеночной паренхимы использовались следующие: удельный объем гепатоцитов с признаками дистрофии, удельный объем двуядерных гепатоцитов, число гепатоцитов с некротическими изменениями, плотность клеточного инфильтрата, удельный объем соединительной ткани. Данные критерии высчитывались в 7–10 случайных полях зрения для каждого среза.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере в среде Microsoft Windows 7 с помощью программы SPSS Statistica 21. В качестве параметрического критерия использовали однофакторный дисперсионный анализ для нескольких независимых групп, а в качестве непараметрического – критерий Краскала–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Закономерности прорастания биологической тканью каверн пористого имплантата позволяют утверждать, что на 30-е сут в порах имплантата определяются участки биологической ткани, не имеющие сходства с тканью печени, заполняющие просвет пор на 35–40%. Остающаяся свободная часть пор имплантата пропитана тканевой жидкостью.

Гистологическое исследование содержимого пор имплантата свидетельствует о преобладании в тканевом «ростке» фибробластов, макрофагов и перицитов. В этот срок уже хорошо выражены кровеносные капилляры. В основном веществе тканевого «ростка» четко определяются фибриллярные структуры с преобладанием коллагеновых волокон.

В образцах долей печени удельный объем гепатоцитов с признаками дистрофии составил $(4,10 \pm 2,00)$ мм³/мм³, удельный объем двуядерных гепатоцитов – $(3,12 \pm 1,21)$ мм³/мм³; число гепатоцитов с некротическими изменениями на мм² – $5,23 \pm 1,70$, плотность клеточного инфильтрата – $(5,76 \pm 2,45)$ ед, удельный объем соединительной ткани – $(3,78 \pm 1,54)$ мм³/мм³. Статистически значимых изменений данных показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе не выявлено ($p > 0,05$).

Особенности строения клипсы для пережатия паренхиматозных органов позволяют производить на паренхиму печени дозированное давление во избежание полного пережатия и прорезывания ткани. Компрессия при защемле-

нии краевого участка органа осуществляется мягко, без ранения, и приводит к плавному снижению трофики и атрофии ткани этого участка.

При исследовании гистологических препаратов в группе крыс при использовании клипсы наблюдались следующие изменения. В отжатом участке печени структура печеночной ткани была несколько нарушена, атрофирована. При этом среди гепатоцитов статистически значимо ($p \leq 0,05$) был увеличен удельный объем двуядерных гепатоцитов – $(55,00 \pm 17,49)$ мм³/мм³.

В не зажатой части доли печени, подвергшейся компрессии, также обнаружено увеличение содержания гепатоцитов и количества диплоидных гепатоцитов. Удельный объем двуядерных гепатоцитов составил $(68,41 \pm 20,47)$ мм³/мм³ ($p \leq 0,05$). Подобные изменения отмечались также в ткани отдаленных долей печени, но менее выраженные. При этом удельный объем двуядерных гепатоцитов составил $(14,29 \pm 4,73)$ мм³/мм³ ($p \leq 0,05$ при сравнении с контрольной группой).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в обеих экспериментальных группах было установлено биоинертное состояние имплантатов из никелида титана, отсутствие в гистологических препаратах воспалительной реакции и других признаков биологического отторжения.

При применении пористых имплантатов признаков регенерации в печени не выявлено. Фрагменты новообразованной печеночной ткани в порах имплантатов отсутствуют, что делает невозможным их применение в качестве матрицы направленной регенерации печени.

В сравнении с пористым имплантатом, применение компрессирующей клипсы оптимизирует репаративные процессы в печени, что требует дальнейших исследований влияния компрессирующих устройств на регенеративные процессы в печени, в частности, на фоне различных ее патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Готье С.В. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;XIX(3):10–32. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-3-10-32 [Got'ye S.V. Transplantologiya XXI veka: vysokiye tekhnologii v medicine i innovatsii v biomeditsinskoй науке [Transplantology of the 21st century: High technologies in medicine and innovations in biomedical science]. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;XIX(3):10–32. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-3-10-32 (In Russ.)].
2. Красовский В.С. Изменение общего белка в гепатоцитах крыс на 3 сутки после механической травмы. *Фундаментальные исследования*. 2013;(9):62–64. [Krasovskiy V.S. Izmeneniye obshchego belka v gepatotsitah krys na 3 sutki posle mekhanicheskoy travmy [The change of the total protein in rat hepatocytes on the 3rd day after mechanical trauma]. *Fundamental'nyye issledovaniya – Fundamental Research*. 2013;(9):62–64 (In Russ.)].

3. Пикирения И.И., Земляник А.Н., Хомченко В.В. Возможность регенерации печени у экспериментальных животных с индуцированным циррозом при воздействии пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера. *Новости хирургии*. 2015;23(2):131–137 [Pikirenya I.I., Zemlyanik A.N., Khomchenko V.V. Vozmozhnost' regeneratsii pecheni u eksperimental'nykh zhiivotnykh s indutsirovannym tsirrozmom pri vozdeystvii prostranstvenno-modulirovannogo izlucheniya erbiyevogo lazera [The possibility of liver regeneration in experimental animals with induced cirrhosis when exposed to spatially modulated radiation from an erbium laser]. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(2):131–137 (In Russ.)].
4. Лепехова С.А., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В. и др. Влияние однократного введения экзогенного фактора роста гепатоцитов на показатели неспецифической резистентности в условиях пострезекционного повреждения печени. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2016;(1(107)):49–55 [Lepekhova S.A., Zaritskaya L.V., Batunova Ye.V. et al. Vliyanie odnokratnogo vvedeniya ekzogennogo faktora rosta gepatotsitov na pokazateli nespetsificheskoy rezistentnosti v usloviyakh postrezektsionnogo povrezhdeniya pecheni [The effect of a single injection of exogenous hepatocyte growth factor on indicators of nonspecific resistance in conditions of post-resection liver damage]. *Byulleten VSNTS SO RAMN*. 2016;(1(107)):49–55 (In Russ.)].
5. Fiegel H.C., Kaufmann P.M., Bruns H., Kluth D., Horch R.E., Vacanti J.P., Kneser U. Hepatic tissue engineering: from transplantation to customized cell-based liver directed therapies from the laboratory. *J. Cell Mol. Med.* 2008;12(1):56–66. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2007.00162.x
6. Weber A, Groyer-Picard M.T, Franco D, Dagher I. Hepatocyte transplantation in animal models. *Liver Transpl.* 2009;15(1):7–14. DOI: 10.1002/lt.21670
7. Гюнтер В.Э. Направления создания уникальных технологий в медицине на основе нового поколения биосовместимых материалов и имплантатов с памятью формы. *Имплантаты с памятью формы*. 2017;(1-2): 5–10 [Gyunter V.E. Napravleniya sozdaniya unikal'nykh tekhnologiy v meditsine na osnove novogo pokoleniya biosovmestimykh materialov i implantatov s pamyat'yu formy [Directions for creating unique technologies in medicine based on a new generation of biocompatible materials and shape memory implants]. *Implantaty s pamyat'yu formy*. 2017;(1-2):5–10 (In Russ.)].
8. Дамбаев Г.Ц., Соловьев М.М., Фатюшина О.А. и др. Использование устройств из никелида титана в абдоминальной хирургии. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2017;20(1(60)):53–56 [Dambayev G.Ts., Soloviev M.M., Fatyushina O.A. et al. Ispol'zovaniye ustroystv iz nikelida titana v abdominal'noy khirurgii. [Using TiNi devices in abdominal surgery]. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy hirurgii – Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2017;20(1(60)):53–56 (In Russ.)].
9. Моногенов А.Н., Ходоренко В.Н., Гюнтер В.Э. Структура, проницаемость и прочностные свойства пористых сплавов на основе никелида титана с добавками алюминия. *Письма в Журнал технической физики*. 2014;40(18):102–110 [Monogenov A.N., Khodorenko V.N., Gyunter V.E. Struktura, pronitsayemost' i prochnostnyye svoystva poristyykh splavov na osnove nikelida titana s dobavkami alyuminiya [Structure, permeability and strength properties of porous alloys based on titanium nickelide with aluminum additives]. *Pis'ma v ZHTF*. 2014;40(18):102–110 (In Russ.)].
10. Слизовский Г.В., Гюнтер В.Э., Кужеливский И.И. Исследование взаимодействия пористого никелида титана с костной тканью в эксперименте. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012;(3(50)):54–56 [Slizovskiy G.V., Gyunter V.E., Kuzhelivskiy I.I. Issledovaniye vzaimodeystviya poristogo nikelida titana s kostnoy tkan'yu v eksperimente [Investigation of the interaction of porous titanium nickelide with bone tissue in the experiment]. *Mat' i ditya v Kuzbasse – Mother and Baby in Kuzbass*. 2012;(3(50)):54–56 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 10.12.2019, утверждена к печати 06.02.2020
Received 10.12.2019, accepted for publication 06.02.2020

Сведения об авторах:

Весир Илья Рахимович*, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).
 E-mail: vesir_ilya@inbox.ru

Вусик Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Марченко Екатерина Сергеевна, канд. физ-мат. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории медицинских сплавов и имплантов с памятью формы, доцент кафедры физики металлов ФГАОУ ВО НИ ТГУ (г. Томск).

Авдошина Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Тилашов Эминжон Мовланкулович, врач-уролог урологического отделения клиники госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Геренг Елена Андреевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Information about authors:

Ilya R. Vesir*, graduate student, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: vesir_ilya@inbox.ru

Alexander N. Vusik, Dr. Med. sci, Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Ekaterina S. Marchenko, Cand. Phis.-Mathem. sci, Senior Researcher, the Laboratory of Medical Alloys and Implants with Shape Memory, Associate Professor, the Department of Metal Physics, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Elena A. Avdoshina, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery,, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Emindzhan M. Tilashov, urologist, Urological Department of the Advanced Surgery Clinic, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Elena A. Gereng, Dr. Med. sci., Associate Professor, Professor of the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.