

АСМ – ТЕСТИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ НА ИНДИВИДУАЛЬНУЮ СОВМЕСТИМОСТЬ С ОРГАНИЗМОМ РЕЦИПИЕНТА

Т.А. Алексеева², И.В. Бойко¹, Д.Д. Дячук¹, Ю.М. Гупало¹, Я.И. Грищук¹,
Н.Т. Каргель², О.Н. Лазаренко¹, Г.О. Лазаренко¹, П.М. Литвин³, И.В. Прокопенко³

¹ГНУ "Научно-практический центр профилактической и клинической медицины" ГУД,
ул. Верхняя, 5, Киев

²Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, Киев

³Институт физики полупроводников им. Е.В. Лашкарёва НАН Украины, Киев

Разработан тест на биосовместимость имплантатов на основе различных материалов с помощью нанобиосенсорной технологии с использованием атомно-силового микроскопа (АСМ). Тест основан на определении силы отрыва зонда микроскопа с иммобилизованным иммуноглобулином G от контактной поверхности имплантата. Проведено сравнение нового теста с существующими тестами и показана целесообразность его использования на определение совместимости протезов и имплантатов в дооперационном периоде, а также возможность подбора адекватного медикаментозного сопровождения пациента либо адаптационной подготовки поверхности материала к имплантации в ткани организма. Новая методика тестирования не является сложной и дорогостоящей, и затраты на ее проведение практически не могут повлиять на суммарную стоимость оперативных процедур по протезированию или имплантации. Тест следует рассматривать как дополнительный при использовании в хирургической практике.

Введение

Если рассматривать XXI век как век имплантатов, которые охватили практически все области медицины, начиная от стоматологии и пластической хирургии до ортопедии и сердечно-сосудистой хирургии, то очевидна необходимость в тестировании совместимости предлагаемых инородных тел с организмом реципиента. При этом нужно учитывать, что области медицины, в которых прибегают к установке имплантатов во всем мире серьезно коммерциализированы, и получить сведения об осложнениях, связанных с реакцией по отторжению протеза довольно сложно.

Если учесть, что современное хирургическое вмешательство часто связано с установкой имплантатов для восстановления утраченных функций организма, то проблема несостоятельности протезов или органозамещающих приспособлений является существенной при оценке стоимости затрат на лечение. Причинами таких нарушений является последствия реакции организма на имплантат [1].

Так, при применении полимерных эндопротезов-сеток для герниопластики [2] наблюдаются осложнения в 20% случаев.

Ортопедическая стоматология давно имеет в своем арсенале множество неорганических и биологических элементов для восполнения костного дефекта, однако, влияние экзогенного материала часто замедляет, а иногда и полностью блокирует восстановление тканей [3]. Наблюдается от 6 до 30% случаев отторжения или проявления повышенной реакции на имплантат.

В пластической хирургии существует руководство по установке силиконовых имплантатов молочной железы с показаниями и безопасностью их использования, где четко указывается, что материал имплантата может вызывать у реципиента серьезные осложнения, которые могут привести к необходимости удаления последнего. Статистика свидетельствует о том, что острые осложнения наблюдаются у двух из десяти пациенток.

В кардиохирургической практике США из-за серьезности осложнений [4, 5] показания к установке силиконовых имплантатов находятся под контролем таких служб, как Американское общество пластической хирургии (ASPS) и Государственной администрации по пищевым и лекарственным продуктам (FDA). С экономической точки зрения осложнения с имплантатом, учитывая только его замену на другой, приводит как минимум к удвоению стоимости и так недешевого лечения.

Для прогнозирования возможных осложнений в настоящее время используются 2 вида индивидуального тестирования на совместимость материала имплантатов с организмом пациента – ЭТ и ТТЛ.

ЭТ (Эритемный тест) - используется в ортопедии для прогнозирования возможной реакции организма на протез [6]. К сожалению, объективность этого теста довольно низкая, т.к. в основу его положено нанесение на кожу пациента 2% раствора хлорида соответствующего металла. При этом не учитывается, что для стабилизации растворов используется соляная кислота, которая в свою очередь может вызвать раздражение кожи пациента. На рис. 1 показан результат ЭТ пациентки. Как видно на фото покраснение кожи в зоне тестирования соответствует локальному воспалению в ротовой полости и проявлению контактной аллергии – отек и покраснение кожи на пальце в области ношения кольца, в состав которого входит палладий. Эпидемиологические исследования показали, что средняя распространенность аллергических реакций на палладий составляет $10 \pm 9\%$ у пациентов с проявлениями контактного дерматита и $7,5 \pm 6,3\%$ у пациентов со стоматологическими имплантатами, в состав которых входит палладий. Следует отметить, что сам металл относится к группе благородных (платиновая группа), которые являются устойчивыми к различным химическим воздействиям. На этом примере хорошо видно, что химическая инертность (устойчивость) сплавов не является достаточным для того, чтобы изделие на его основе считалось полностью биосовместимым.

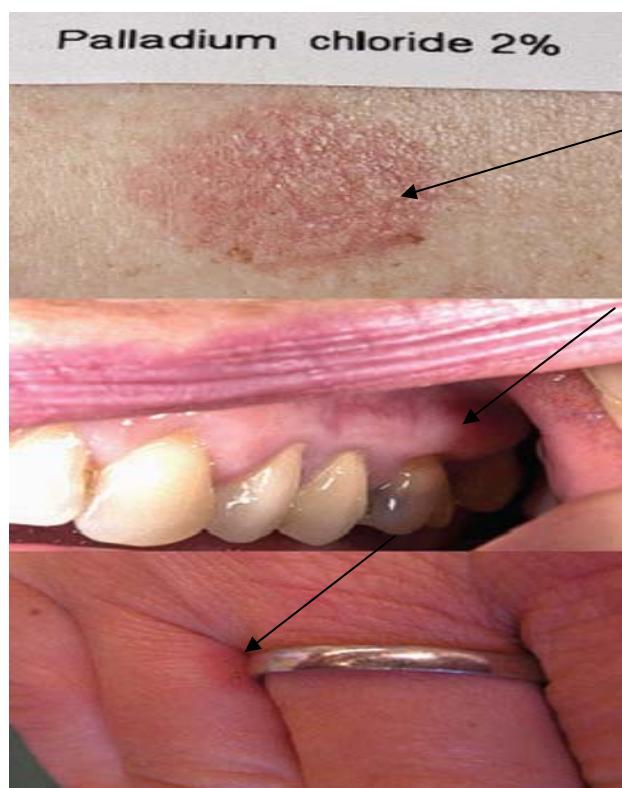


Рис. 1. Результат ЭТ и проявление аллергической реакции организма пациента в ротовой полости при установке имплантата, а также при дерматологическом контакте. Стрелками указаны места проявления аллергической реакции.

К сожалению, ЭТ можно использовать только для металлических протезов, и достоверность теста подтверждена в 40% случаях возникновения реакции организма пациента на имплантат.

ТТЛ (Тест трансформации лимфоцитов). Более сложный в исполнении является тест, разработанный для диагностики аллергии на изотиазолин – тест трансформации лимфоцитов в модификации MELISA (*Memory Lymphocyte ImmunoStimulation Assay*) [7]. Метод основывается на изменении свойств лимфоцитов, выделенных из крови пациента, после 14-ти дневного культивирования их с образцами материала протеза. Метод довольно сложный и требует специального оборудования и реактивов.

Нами разработан новый метод тестирования совместимости имплантатов с организмом человека на основе нанобиосенсорной технологии с использованием атомно-силового микроскопа (АСМ). В качестве характеристики совместимости принята биоадгезивная сила отрыва иммуноглобулина, иммобилизованного на зонде микроскопа от поверхности имплантата [8-10].

В данной работе представлены результаты, полученные с помощью нового метода тестирования имплантатов на совместимость с организмом пациента – АСМ теста, представлено сравнение с другими тестами и обоснована целесообразность его использования в медицинской практике.

Материалы и методы

АСМ исследования биоадгезивной силы отрыва проводились на сканирующем зондовом микроскопе *Dimension 3000 Nanoscope Iiia* (Veeco Corp.) как на воздухе (при температуре 22 °С и относительной влажности 40%), так и в жидкой среде (0,9% раствор хлорида натрия). Скорость вертикального перемещения зонда была выбрана в диапазоне от 20 до 20000 нм/сек. Для измерений использовались контактные зонды из Si₃N₄ марки DNP-20 (Veeco Corp.) с V-образным кантилевером. Усредненный радиус острия зонда составлял 30 нм, жесткость кантилевера – 0,06 и 0,08 Н/м. Контроль формы острия проводился до и после измерений методом «слепой реконструкции» с использованием тестовой решетки TGT-1 (NT-MDT). Уточнение значения жесткости кантилевера проводилось по спектру его температурного шума.

Схема измерений представлена в работе [10]. В клинические испытания были включены пациенты, которым было показано установление имплантатов согласно протоколам лечения. Получение и концентрация иммуноглобулинов G (IgG) была проведена согласно стандартным методам [11].

Перед операцией у больных забиралась кровь в объеме 5 мл, из сыворотки которой по описанной выше методике выделялись суммарные иммуноглобулины. После очистки и разведения до соответствующей концентрации иммуноглобулины наносили на зонд АСМ. В дальнейшем проводилось определение сил биоадгезии иммуноглобулинов (IgG), выделенных из сыворотки крови реципиентов, к имплантатам. Исследования включали контроль нанорельефа поверхности имплантата и спектроскопию сил адгезии чистых АСМ зондов и зондов с белком из индивидуальной пробы крови реципиента. В каждой серии измерений регистрировалось по 50 силовых кривых шаг за шагом по поверхности 200 нм. При существенном отличии получаемых значений сил адгезии проводились дополнительные измерения. На АСМ зонды наносилось одинаковое количество иммуноглобулина от 1-1,5 нг методом погружения в микрокаплю. Количество осажденного на зонд белка до и после серий измерений отслеживалось по сдвигу максимума собственного механического резонанса зонда. При необходимости проба наносилась повторно на чистый зонд. В работе использовались пирекс-нитридные зонды фирмы Nonoworld Inovative Technologies [12]. Параметры кантилевера

уточнялись перед измерениями согласно соответствующей калибровке. Зондами с нанесенными иммуноглобулинами пациента проводили тестирование на совместимость материала имплантата к организму больного. Значение силы адгезии зонда к поверхности имплантата с иммуноглобулинами реципиента считали оценкой совместимости материала с организмом пациента. Чем выше было значение силы адгезии, тем вероятнее было развитие реакции отторжения имплантата организмом. Сама реакция организма реципиента реализовывалась как формирование соединительно-тканной капсулы вокруг имплантата с потерей функциональных свойств последнего и развитием асептического воспаления в месте установки имплантата, разрушении самого имплантата, а также в формировании тромбов в случае сосудистых протезов. В проведенном исследовании было показано, что при выделении и нанесении на зонд АСМ суммарных иммуноглобулинов из сыворотки крови пациента можно определить на дооперационном периоде возникновение реакции организма реципиента на инородное тело и связать их с процессами асептического воспаления в месте установления имплантата.

Как видно из табл. 1 наибольшие значения силы адгезии к поверхности имплантата зондом АСМ с иммуноглобулинами реципиента отвечали клиническим проявлениям асептического воспаления и коррелировали с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), который представляется неспецифическим показателем процессов воспаления в организме. Так в исследовании было показано, что уровень СРБ является независимым и не прогностическим показателем воспаления, поэтому не может указывать на возможную реакцию организма на материал имплантата, но представляется вспомогательным параметром в определении проявления асептического воспаления.

Таблица 1. Уровень СРБ, показатели формулы крови и данные силы адгезии к поверхности сетки для герниопластики иммуноглобулинов пациента.

№ пациента	СРБ, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Гемоглобин (HGB), г/л	Лейкоциты (WBC), 10 ⁹ /л	Тромбоциты (PLT), 10 ⁹ /л	Нейтрофилы		Лимфоциты, %	АСМ-тест (F), нН
						Палочко-ядерные, %	Сегменто-ядерные, %		
1	18,80	5,4	1,53	5,8	2,08	1	64	21	16,0
2	5,60	5,4	1,61	5,9	3,10			43	24,8
3	4,20	10,9	1,42	5,5	2,27	0	55	30	19,9
4	3,80	5,8	1,47	6,2	1,98	0	59		17,2
5	3,10	5,0	1,53	4,0	2,00	2			12,1
6	3,10	5,3	1,53	6,0	1,27		60	40	23,0
7	2,70		1,29	6,4	2,58		63	42	23,8
8	2,70	6,2	1,35	5,6	3,10	2	56	30	17,4
9	2,20	5,0	1,37	3,8	2,39		39	36	14,7
10	1,90	4,3	1,58	5,3	1,64			49	12,4
11	1,40	5,8	1,70	6,5	2,06	5	52	45	15,8
12	0,90	5,3	1,55	8,3	2,19	0	38	21	13,1

Сила адгезии чистого зонда поверхностью имплантата колебалась в пределах 2,5 - 5 нН. Достоверность полученных значений $p \leq 0,005$.

Исследование в хирургической практике (Сетки для герниопластики).

За период 9 месяцев в Хирургический центр ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД на операцию по установлению сеток для герниопластики поступило 12 пациентов. Все они перед операционным вмешательством были обследованы по стандартной процедуре. Результаты обследования приведены в табл. 1. Из крови этих пациентов были выделены и очищены суммарные иммуноглобулины. Согласно описанной ранее методике иммуноглобулины были нанесены на зонд АСМ и проведено тестирование материала имплантата на совместимость с организмом пациентов. В табл. 1 приведены также значения силы адгезии иммуноглобулинов к поверхности элемента протеза.

Согласно табл. 1 только сила адгезии зонда АСМ с иммуноглобулинами пациента отвечает реакции организма на инородное тело и в прогностическом плане дает методику предупреждения асептического воспаления и продолжения жизнеспособности имплантату. Уровень СРБ не является тем критическим фактором, по которому можно судить о возможности развития реакции организма на инородное тело. Как видно из диаграммы 1 низкие (нормально негативные) значения СРБ не совпадают с показателями формулы крови и иммунным статусом пациента. Пациенты, у которых отсутствовал полный объем результатов исследований, были исключены из анализа.

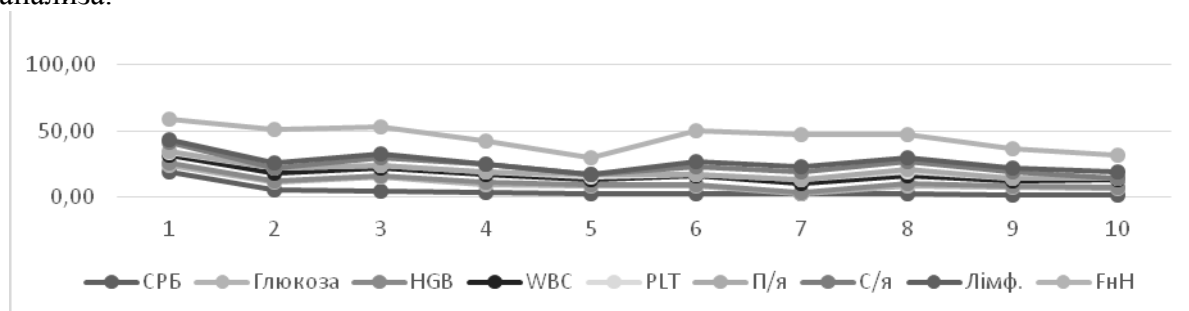


Диаграмма 1. Корреляция значений СРБ и показателей формулы крови пациента.

При объединении с клиническими показателями результатов АСМ на диаграмме видно, что напряженный иммунный статус пациентов не совпадает со значениями силы адгезии к поверхности иммуноглобулинов реципиента. Это значит, что у данного реципиента не присутствует пул лимфоцитов, которые бы специфически различали на поверхности имплантата соответствующие эпитопы (диаграмма 2).

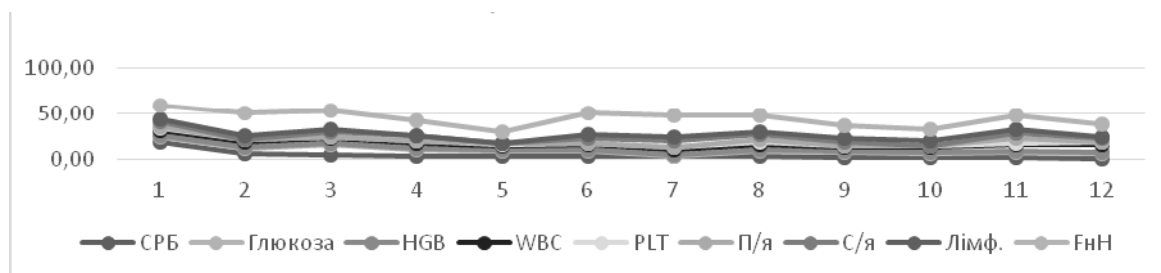


Диаграмма 2. Сравнение значений клинического обследования пациентов с результатами тестирования АСМ.

Клинические наблюдения пациентов, протестированных по методике использования АСМ, показали, что в случаях значительного повышения значения силы адгезии к поверхности зонда с иммуноглобулинами реципиента на дооперационном этапе в сравнении с чистым зондом совпадают с клиническими проявлениями, регистрируются жалобы на боль, отеки и дискомфорт, в месте установления

имплантата. В случае установления сеток для герниопластики у пациентов с повышенными данными силы адгезии зонда со временем наблюдаются отеки в месте установления сетки, образования сером, и другие осложнения. Все эти проявления асептического воспаления требуют последующего лечения пациентов и могут приводить к удалению имплантата и замене его на другой. Таким образом, в любом случае качество жизни пациента ухудшается. Исходя из данных табл. 1 можно уверенно говорить, что пациенты №№ 2, 3, 6, 7 при установке сетки Prolene будут чувствовать, по меньшей мере, дискомфорт в месте ее установления, а в крайнем случае будут нуждаться в гормональной противовоспалительной терапии. Таким образом, тестирование имплантатов на дооперационном этапе на совместимость с организмом реципиента по определению силы адгезии к поверхности материала протеза иммуноглобулинов, выделенных из сыворотки крови больного, является хорошим прогностическим инструментом.

Как видно из рис. 3, один и тот же реципиент по-разному реагирует на разные материалы. Нужно отметить, что наименьшая сила адгезии отвечает материалу, который наиболее интактный (нейтральный) для иммуноглобулинов больного. Именно поэтому метод АСМ является перспективным для проведения тестирования на совместимость к организму реципиента целого спектра возможных протезов с целью избрания наиболее соответствующего для его организма.

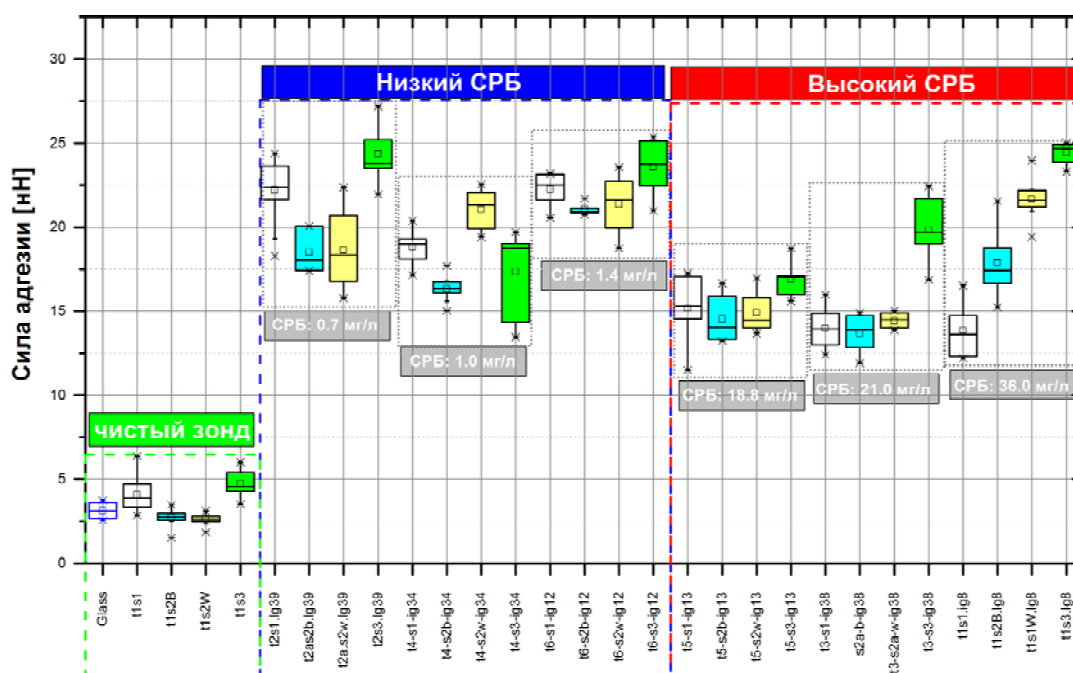


Рис. 2. Тестирование разных сеток для герниопластики с помощью АСМ.

Исследования в травматологической практике.

За период 9 месяцев в Хирургический центр ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД на операцию по установлению эндопротезов сустава поступило 7 пациентов. Все они перед операционным вмешательством были обследованы по стандартной процедуре. Результаты обследования приведены в табл. 2. Из крови этих пациентов были выделены и очищены суммарные иммуноглобулины. Согласно описанной ранее методике иммуноглобулины были нанесены на зонд АСМ и проведено тестирование материала имплантата (титановой составляющей) на совместимость с организмом

пациентов. В табл. 2 приведены значения силы адгезии иммуноглобулинов к поверхности элемента протеза.

Таблица 2. Значение СРБ показателей формулы крови и силы адгезии (F) к поверхности титанового образца иммуноглобулинов пациента,

№	СРБ, мг/л	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, ед.	АСМ-тест (F), нН
37	39,1	4,20	43	7	51,8
36	34,5	6,80	23	5	48,7
28	9,3	6,90	22	5	49,6
18	5,0	5,80	30	4	50,1
29	4,5	4,60	30	6	34,1
10	3,1	6,60	31	4	56,3
19	2,7	6,60	18	3	52,0

Сила адгезии чистого зонда к поверхности имплантата колебалась в пределах 5-8 нН. Достоверность полученных значений $p \leq 0,005$.

Видно, что величина силы значительно превышает таковую в случае зонда без иммуноглобулинов (соответственно 34-56 нН против 5-8 нН). Таким образом, согласно данным АСМ можно уверенно сказать, что во всех случаях у реципиентов разовьется локальное асептическое воспаление в месте установления имплантата. И действительно, согласно клиническим наблюдениям, в отдаленном периоде у 5-ти пациентов из 7 (71%) через три месяца возникли жалобы на незначительную боль в области установления протеза. Больному №10 был проведен мониторинг его состояния по клиническим показателям, уровнем СРБ и определению сил адгезии к поверхности элемента протеза его иммуноглобулинов согласно методу АСМ. Результаты приведены в табл. 6.

Таблица 3. Значение СРБ, показателей формулы крови и силы адгезии (F) к поверхности титанового образца иммуноглобулинов у пациента №10 в различное время после имплантации.

Период	СРБ, мг/л	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, ед.	АСМ (F), нН
1 сут	3,1	66	31	4	56,3
14 сут	5,0	58	30	4	50,1
4 мес	34,5	68	23	5	48,7
4,5 мес	39,1	68	43	7	51,8

Сила адгезии чистого зонду поверхностью образца колебалась в пределах 5-8 нН. Достоверность полученных значений $p \leq 0,005$.

Приведенные в табл. 3 данные показывают, что у пациента №10 со временем только увеличивается уровень СРБ и количество сегментоядерных нейтрофилов. А результаты тестирования с помощью АСМ остаются на уровне 49-56 нН. Это свидетельствует, что у пациента напряжение иммунной системы постоянно поддерживается присутствием имплантата, а специфичность иммуноглобулинов к материалу протезу остается очень высокой.

Исследование в сосудистой хирургии.

За период 11 месяцев в Хирургическом центре ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД было прооперировано 7 пациентов с установлением сосудистого протеза. Для протезирования использовали имплантаты из ПТФЕ разной структуры. Все пациенты прошли обследование по выше описанной схеме и у них, так, как и в случаях проведения герниопластики и суставному протезированию, выделяли и очищали иммуноглобулины для проведения тестирования на совместимость организма реципиента с материалом имплантата с использованием АСМ. Результаты тестирования совместимости материала имплантата к организму реципиента сосудистого отделения представлены в табл. 4.

Таблица 4. Значение СРБ, показателей формулы крови и силы адгезии (F) к поверхности образца протеза из ПТФЕ иммуноглобулинов пациента.

№	СРБ, мг/л	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Базофилы, ед.	Лимфоциты, %	Моноциты, ед.	АСМ-тест F, нН
27	17,7					34,1
15	4,4	80	0	14	3	39,5
20	6,4	70	0	18	6	40,1
23	4,8					21,0
30	5	72	0	11,5	5	41,3
31	4,6					52,1
32	5,1	56	0	25	3	28,1

Сила адгезии чистого зонда поверхностью имплантата колебалась в пределах 3,6-6 нН.

Достоверность полученных значений $p \leq 0,005$.

Как и в случае сеток, для герниопластики и ортопедических имплантатов при тестировании сосудистых протезов проводили определение уровня СРБ иммунотурбометрическим методом, формулу крови реципиентов и использовали результаты АСМ. При проведении тестирования на совместимость были взяты образцы 3-х видов протезов разных компаний и разной текстуры, но основой для них всех был политетрафторэтилен (ПТФЕ).

Среднее значение силы адгезии (F) для всех материалов совпадало и лежало в границах допустимости. Табл. 4 имеет пробелы, т.к. для сравнительного анализа были отобраны только реципиенты с полным объемом данных. Были исключенные пациенты №27, №23 и №31. При сопоставлении данных по 7 пациентам (диаграмма 3) не наблюдается корреляции ни по одному из параметров.

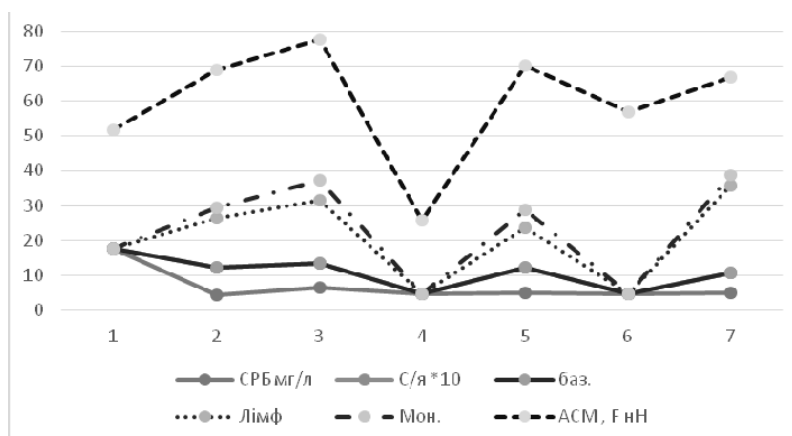


Диаграмма 3. Сопоставление данных 7 пациентов сосудистого отделения.

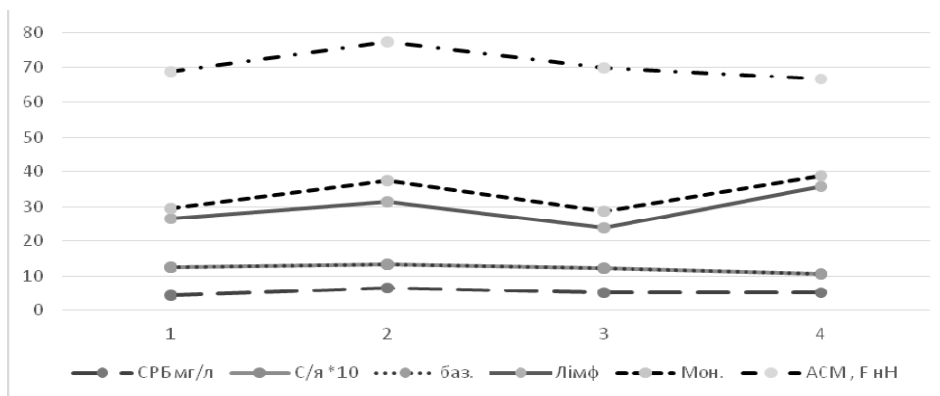


Диаграмма 4. Сопоставление данных 4 пациентов сосудистого отделения.

К сожалению, диаграмма 4 тоже не является информативной. Поэтому базирясь на результатах исследования с помощью АСМ можно сказать, что в группе риска возвращения заболевания с большой вероятностью находятся пациенты №№ 15, 20, 30 и 31.

Представленные результаты использования АСМ для проведения тестирования совместимости материалов протезов с организмом пациента позволяют проводить скрининг силы адгезии иммуноглобулинов реципиента к палитре поверхности возможных имплантатов. По предварительным расчетам стоимость нанобиосенсорной методики составит \$100-150. Такие затраты оправданы, так как при осложнениях всегда используют новые имплантаты и «эффективные затраты» на лечение пациента удваиваются, а в некоторых случаях еще умножаются на коэффициент 1,6, так как учитывают реабилитационный период после удаления имплантата. В отличие от стоимости повторной операции по замене имплантата сумма \$100-150 на тестирование совместимости материала протеза с организмом пациента не будет влиять на изменение уровня затрат на лечение.

В последние десятилетия с появлением «активных» коронарных стентов были подробно проанализированы экономические показатели по их установке [13-15]. Если взять за основу, что в кардиологии «голый» стент в среднем стоит до \$900, то стоимость дооперационной диагностики возможной реакции реципиента на материал стента будет составлять около 10% от стоимости имплантата.

Использование в клинике стентов без покрытия согласно мировым рандомизированным исследованиям снижает время пребывания больных в клинике, повышает качество жизни пациентов. Рецидив болезни у пациентов, которые подверглись операции по имплантации стента, через 6-8 месяцев требует повторной реваскуляризации сосуда. Повторное обращение по поводу заболевания существенно увеличивает стоимость интервенционного метода лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Установка «активных» стентов также существенно увеличивает расходы на лечения пациентов. Практика показывает, что, даже проводя повторную реваскуляризацию после установки «голых» стентов, пациент экономит более \$200, по сравнению с первичным использованием «активных» стентов. К тому же, если установка «голых» стентов сопряжена только с повторной госпитализацией, то «активные» стенты могут привести к внезапной гибели больного или фатальным осложнениям, вследствие отложенного острого тромбоза в месте имплантации или основных неблагоприятных сердечных событий (ОНСС).

Качество жизни пациента при установке «активного» стента имеет ограничение в связи с необходимостью проведения дорогой антитромбоцитарной терапии в течение одного и более года после операции. Эти неудобства связаны не только с экономической

точки зрения (дополнительные затраты в объеме до \$1200 в год), но и ограничения при проведении оперативных вмешательств или выполнении других видов операций, например, стоматологических [16, 17].

Так же необходимо проводить обследование пациентов для выявления индивидуумов с повышенным уровнем СРБ, как предиктора воспаления. В дальнейшем больному необходимо проводить специальную терапевтическую подготовку до операции. Специальная подготовка включает в себя противовоспалительную, антигистаминную медикаментозную терапию до операции. Контролировать успешность мероприятия можно по снижению уровня СРБ в сыворотке крови пациента.

Описанные выше меры помогут избежать развития как рестеноза в стенте (РвС), которому предрасположены более 30% пациентов, так и других реакций отторжения имплантатов у реципиента. Все дополнительные знания, полученные в результате наших исследований, по меньшей мере, предотвращают повторную госпитализацию, связанную с РвС и другими осложнениями, возникающими при развитии реакции отторжения у реципиента [18, 19].

В результате исследований был разработан алгоритм дооперационного обследования пациентов (рис. 3), применяя который можно достичь прогнозируемых результатов.



Рис. 3. Алгоритм проведения обследования в клинике пациента перед установкой имплантата.

Выводы

Данные определения совместимости протеза с помощью АСМ коррелируют с клиническими наблюдениями.

Определение на дооперационном периоде совместимости протезов с организмом позволяет подобрать соответствующее медикаментозное сопровождение пациента или использовать метод адаптации поверхности материала к организму пациента.

Реакция организма на материал протеза является индивидуальной и зависит от иммунного статуса пациента.

Стоимость определения совместимости материала протеза с организмом пациента не влияет на экономические затраты по лечению пациента.

Работа выполнена в рамках целевой комплексной программы фундаментальных исследований НАН Украины «Фундаментальные проблемы наноструктурных систем, наноматериалов, нанотехнологий» 2010-2014 гг. в проекте «Розробка фізичного методу тестування сумісності імплантатів з організмом людини на основі нанобіосенсорних технологій» и комплексной пятилетней научно-исследовательской работы в ГНУ "НПЦ ПКМ" ГУД - «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки та щитоподібної прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій».

Литература

1. Биосовместимые материалы: Учебное пособие / Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. – Москва: МИА. – 2011. – 544 с.
2. Паршиков В.В., Петров В.В., Романов Р.В. и др. Качество жизни пациентов после герниопластики // Медицинский альманах. – 2009. – № 1(6). – С. 100–103.
3. Ортопедическая стоматология: учебник / Под ред. И.Ю. Лебедеко и Э.С. Каливрадзияна. – Москва: Гэотар-Медия. – 2012. – 640 с.
4. Maron D.J. Nonlipid primary and secondary prevention strategies for coronary heart disease // Clin. Cardiol. – 1996. – V. 19. – P. 419–423.
5. Krumholz H.M., Cohen D.J., Williams C. et al. Health after coronary stenting or balloon angioplasty: results from the Stent Restenosis Study // Am. Heart. J. – 1997. – V. 134 (3). – P. 337–344.
6. Thestrup-Pedersen K., Larsen C.G., Rønnevig J. The immunology of contact dermatitis: A review with special references to the pathophysiology of eczema // Contact Dermatitis. – 1989. – V. 20. – P. 81–92.
7. Müller K., Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: Clinical and laboratory evidence // Neuroendocrinol Lett. – 2006. – V. 27 (1). – P. 31–35.
8. Efremov A.A., Lytvyn P.M., Anishchenko A.A. et al. Nanoprobe spectroscopy of capillary forces and its application to real surface diagnostics // Semiconductor Physics, Quantum Electronics & Optoelectronics. – 2010. – V.12 (4). – P. 103–119.
9. Aleksyeyva T., Lazarenko O. Substance enhancing biocompatibility of implants with recipient body and method of its preparation // Международная заявка РСТ UA2011/000045. Priority date 18.05.2011. – 8 p.
10. Алексеева Т.А., Гомоляко И.В., Литвин П.М., Лазаренко О.М. Індивідуальне тестування імплантатів на сумісність з організмом реципієнта за допомогою

- атомно-силового мікроскопу (АСМ) // Лабораторна діагностика. – 2014. – №1(67). – С. 39–43.
11. Волков Г.Л. Технология получения иммуноглобулинов. Технологические аспекты очистки // Укр. біохім. журн. – 2006. – V. 78 (3). – P. 88–98.
 12. AFM Cantilever Types (www.nanoworld.com/pyrex-nitride-silicon-nitride-afm-tips).
 13. Pocock S.J., Henderson R.A., Seed P. et al. Quality of life, employment status and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery, 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial // Circulation. – 1996. – V. 94. – 135–142.
 14. Hiatky M.A., Rogers W.J., Johnstone I. et al. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery // N. Engl. J. Med. – 1997. – V. 336. – P. 92–99.
 15. Wfeaver W.D., Reisman M.A., Griffin J.J. et al. For the OPUS-1 Investigators. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial // Lancet. – 2000. – V. 355 (9222). – P. 2199–2203.
 16. Маланчук В.А. Лазаренко О.Н., Гарляускайте И. Ю., Алексеева Т.А. К вопросу о качестве поверхности внутрикостной части дентальных имплантатов // В кн.: IV Український Міжнародний конгрес «Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція». – 2010. – Київ, 14-15 травня. – С. 268–276.
 17. Петренко О.Ф., Маланчук В.А. Лазаренко О.М. и др. Определение биологической совместимости биоморфной керамики β -SiC/Si *in vitro* и *in vivo* // В кн.: II з'їзд української черепно-щелепно-лицевих хірургів. – 2011. – Київ. – С. 387–389.
 18. The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease // JAMA. – 1997. – 277. – 715–721.
 19. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study // Lancet. – 2007. – V. 369. – P. 667–678.

АСМ – ТЕСТУВАННЯ ХІРУРГІЧНИХ ІМПЛАНТАТІВ НА ІНДИВІДУАЛЬНУ СУМІСНІСТЬ З ОРГАНІЗМОМ РЕЦИПІЄНТА

Т.А. Алексєєва², І.В. Бойко¹, Д.Д. Дячук¹, Ю.М. Гупало¹, Я.І. Грищук¹, М.Т. Картель², О.М. Лазаренко¹, Г.О. Лазаренко¹, П.М. Литвин³, І.В.Прокопенко³

¹ДНЗ "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" ДУС,
вул. Верхня, 5, Київ

²Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ

³Інститут фізики напівпровідників ім. Є.В. Лашкарьова НАН України, Київ

Розроблено тест на біосумісність імплантатів на основі різних матеріалів за допомогою нанобіосенсорної технології з використанням атомно-силового мікроскопу (АСМ). Тест базується на визначенні сили відриву зонду) мікроскопа з іммобілізованим імуноглобуліном G від контактної поверхні імплантату. Проведено порівняння нового тесту з існуючими тестами і показана доцільність його використання на визначення сумісності протезів та імплантатів в доопераційному періоді, а також можливість підбору адекватного медикаментозного супроводу пацієнта або адаптаційної підготовки поверхні матеріалу до організму пацієнта. Нова методика тестування не є складною і коштовною, витрати на її проведення практично не можуть вплинути на сумарну вартість оперативних процедур по протезуванню або імплантації. Тест слід розглядати як додатковий при використанні в хірургічній практиці.

AFM-TESTING SURGARY IMPLANT MATERIALS ON INDIVIDUAL COMPATIBILITY OF RECIPIENT ORGANISM

Т.А. Aleksyeyeva², I.V. Boiko¹, D.D. Dyachuk¹, Yu.M. Gupalo¹, Ya.I. Gryshuk¹, M.T. Kartel², O.M. Lazarenko¹, G.O. Lazarenko¹, P.M. Lytvyn³, I.V.Prokopenko³

¹SSI "Scientific Practical Center of Prophylaxis & Clinical Medicine" SSO,
Verkhnya str., 5, Kyiv

²Chuiko Institute of Surface Chemistry, NAS of Ukraine, Kyiv

³Lashkarev Institute of Semiconductor Physics, NAS of Ukraine, Kyiv

It is developed a test on the biocompatibility of implant materials based on nanobiosensor technology used an atomic force microscope (AFM). The test is based on the determination of the detachment force of the microscope needle (cantilever) with immobilized immunoglobulin G from the contact surface of the implant. A comparison of the new test with the existing ones is carried out; it is shown the feasibility of using it to determine the compatibility of prostheses and implants in the preoperative period, as well as the possibility of selection of adequate medical support patient or adaptation of surface of preparation material to the human body. The new testing technique is not complicate and expensive, and the cost of its implementation do not practically affect on the total cost of operating procedures or prosthetic implantation. The test should be considered as an additional for use in surgical practice.