

© Д. Д. Шкарупа, Е. С. Шпиленя, Н. Д. Кубин, 2013 г.  
УДК 678.5/8-092.4

**Д. Д. Шкарупа, Е. С. Шпиленя,  
Н. Д. Кубин**

## **ОСНОВЫ БИОСОВМЕСТИ- МОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова;  
кафедра урологии Северо-Западного государственного медицинско-  
го университета имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

### **ВВЕДЕНИЕ**

Применение эндопротезов из синтетических материалов стало переворотом в герниологии и реконструктивной хирургии тазового дна. Ежегодно в мире производится около 1 млн имплантаций сетчатых протезов [4]. В некоторых странах более 90 % всех оперативных вмешательств по поводу грыж, пролапса тазовых органов и недержания мочи выполняется с использованием синтетических эндопротезов [1, 10].

Внедрение имплантата в ткани — это, прежде всего, хирургическое вмешательство, т. е. травма, реакция на которую имеет универсальный характер, направленный на восстановление целостности организма. После имплантации синтетического биоматериала разворачивается классическая патофизиологическая картина, суть которой заключается в воспалительной реакции. Однако процессы, сопровождающие внедрение такого чужеродного агента, как синтетический протез, имеют свои отличительные особенности.

### **ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМО- ДЕЙСТВИЙ «ИМПЛАНТАТ – ТКАНЬ»**

Считается, что биологические эффекты на поверхности биоматериала вызываются феноменом «адсорбции белков на твердой поверхности», поступающих из плазмы крови и устремляющихся к имплантату в течение первых минут взаимодействия «кровь — ткань» [8, 13]. На основании теоретической модели конкурентной адсорбции белков плазмы на поверхности имплантируемого материала была объяснена закономерность смены белкового состава в следующем порядке: альбумины,  $\gamma$ -глобулины, фибриноген [6]. Роль этих белков в развитии воспалительного процесса неравнозначна. В эксперименте нанесение на биоматериал альбумина уменьшало прирост клеток воспалительного ряда, а дефицит фибриногена не позволял разворачивать нормальную воспалительную реакцию, пока имплантат не был покрыт данным белком [21]. Отсюда следует, что адгезия фибриногена играет

ключевую роль в запуске процесса миграции клеток воспалительного ряда [8, 23]. Альбумин же, представленный в наибольшем количестве в плазме, может «экранировать» поверхность биоматериала, предотвращая адгезию других белков и клеток крови [6, 20]. Таким образом, именно пептиды на поверхности имплантата позволяют идентифицировать биополимер как чужеродный, чем инициируют иммунные реакции [8, 15]. Данная теория дает объяснение, почему инертный неиммуногенный материал запускает воспалительный процесс [19].

Адгезия белков на поверхности имплантированного материала — стартовый этап в каскаде взаимосвязанных и инициирующих друг друга процессов, происходящих в тканях после размещения имплантата. За ним следуют активация коагуляционной системы и системы комплемента, тромбоз и миграция лейкоцитов [5, 8]. Триггером для системы гемостаза служит не только тканевая тромбопластин, но и адсорбированные на имплантате белки [7]. Результатом активации этой системы является образование фибриновой сети, а также тромботических масс. Запуск системы комплемента приводит к образованию опсонин и хемоаттрактантов, поскольку в случае синтетического имплантата ее литическая функция (мембраноатакующий комплекс) не является продуктивной [13].

Описанные выше процессы происходят непосредственно в области имплантации на границе «кровь — имплантат», однако в воспалительную реакцию вовлечены и окружающие ткани. При нарушении целостности тканей из поврежденных клеток выделяются специфические биологические медиаторы — цитокины, под воздействием которых развивается острое воспаление, длящееся в течение суток с момента инвазии. Цитокины имеют несколько направлений действия, однако одна из основных мишеней — тучные клетки [8]. Гистамины тучных клеток увеличивают проницаемость сосудов, а также экспрессию селектинов (специфических молекул адгезии) на клеточных мембранах [23]. После взаимодействия лейкоцитов с селектинами происходит их обратимая адгезия к эндотелию сосуда. Следующей стадией является необратимая адгезия, осуществляемая за счет взаимодействия интегринов, находящихся на поверхности лейкоцитов, и рецепторов к ним на поверхности эндотелиоцитов [14]. Усиленная проницаемость сосудов способствует поступлению лейкоцитов в ткани и связыванию их с поверхностью искусственного материала за счет белков плазмы, обеспечивающих взаимодействие «клетка — имплант» [5, 8]. С момента начала миграции лейкоцитов воспалительный процесс может быть разделен на фазы в соответствии с преобладанием тех или иных клеток в инфильтрате.

*Нейтрофильная фаза.* Полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ) первыми появляются в очаге вос-

паления и играют основную роль в межклеточном взаимодействии. Их эмиграция начинается через 1–3 часа после начала воспалительной реакции, через 6–12 часов вокруг источника раздражения формируется ясно выраженный лейкоцитарный вал [3, 5]. В течение суток происходит интенсивное поступление нейтрофильных лейкоцитов, лейкоцитарный вал достигает максимальной величины. Активация воспалительных клеток, полагают, возникает после их адгезии к поверхности инородного материала или за счет взаимодействий «клетка – клетка» или «клетка – медиатор» [16]. Результатом этих процессов является накопление внеклеточных ферментов. Важно, что значительное их высвобождение наблюдается только при адгезии клеток на поверхность биоматериала. Поэтому локальная концентрация ферментов при воспалительной реакции зависит от площади имплантата [12]. Затем процессы эмиграции затухают, лейкоцитарный вал постепенно уменьшается в размерах, образующие его клетки подвергаются распаду [3].

**Макрофагальная фаза.** В следующей фазе воспалительной реакции основным типом клеток становятся макрофаги, берущие на себя роль ключевой регуляторной клетки – «дирижера клеточного ансамбля» [3]. Они ограничивают инородное тело, последовательно формируя нейтрофильно-макрофагальный, макрофагальный и макро-

фагально-фибробластический барьеры, предшествующие образованию грануляционной ткани [5]. Полагают, что именно макрофаги и играют ключевую роль во взаимодействии «имплантат – ткань». На поверхности макрофагов имеются специфические интегрины, ответственные за адгезию на поверхности имплантата, а именно – взаимодействующие с адсорбированными на ней белками [8]. Следующий за аккумуляцией фагоцитов процесс является специфическим для данного типа воспалительной реакции – слияние макрофагов с образованием гигантских клеток инородного тела. Целесообразность формирования данного типа клеток заключается в возможности одновременного высвобождения секрета большого количества лизосом. Таким образом, в результате этого процесса формируется гранулема, за которой следует фиброзная капсула, формирующаяся параллельно в процессе пролиферативной фазы воспаления.

**Фибробластическая (пролиферативная) фаза.** Во время этой фазы происходят пролиферация фибробластов и их передвижение под влиянием хемотаксических факторов к источнику раздражения. При участии фибробластов вырабатываются коллагеновые волокна, и через 5–10 суток от начала воспаления вокруг инородного тела образуется соединительнотканная капсула [3, 19]. Бога-

то снабженная кровеносными капиллярами, она изолирует инородное тело от окружающих тканей. Вокруг биосовместимых полимерных материалов, как правило, образуется тонкая соединительнотканная капсула [18]. Полимеры, обладающие гистотоксическим действием, покрываются толстой плотной капсулой. По мере накопления коллагена наблюдается ингибирование его синтеза, а также активация фибробластов, что ведет к перестройке и инволюции соединительной ткани с истончением капсулы [19] (рисунок).

Рядом авторов отмечается возникновение транзиторной хронической воспалительной реакции [8]. Однако хронический процесс подразумевает длительное течение с наличием рецидивов, о чем свидетельствует появление в области имплантации маркеров острого воспаления, для него также характерны нарушения микроциркуляции и такие исходы, как гиалиноз, фибриноидные изменения и др. [5]. Наличие перечисленных призна-



Процессы, сопровождающие имплантацию биоматериала

ков, особенно на поздних сроках, будет свидетельствовать о существовании хронического воспаления, ассоциированного с несовместимым или подвергающимся деструкции с накоплением токсических компонентов имплантатом.

В случае бактериальной контаминации протекающие воспалительного ответа осложняется, так как, кроме типичной реакции на инородное тело, тканям необходимо осуществлять иммунный ответ против бактериальной флоры. А. G. Gristina впервые был описан феномен «борьбы за поверхность» («race for the surface») между заселяющими имплантат микроорганизмами и клетками окружающих тканей, осуществляющими инкорпорацию изделия [11]. Интересен тот факт, что микроорганизмы способны к адгезии как непосредственно к поверхности имплантата, так и посредством адсорбированных на ней белков, которые ее облегчают [17, 22]. Отсюда следует, что для снижения вероятности контаминации необходимо моделировать поверхность имплантируемого материала (поверхность должна быть гладкой, материалоемкость изделия — минимальной) или же придавать имплантату антибактериальные свойства [2, 9].

Важно отметить, что форма имплантируемого изделия сказывается на характере и продолжительности тканевого ответа. Было выявлено, что при наличии острых, незакрепленных краев имплантата его постоянное трение о мягкие ткани соседних областей вызывало выраженную хроническую воспалительную реакцию, результатом которой стало формирование толстой и грубой капсулы [18]. Теоретически можно прогнозировать характер инфильтрации клетками и волокнами области имплантации в течение воспалительного ответа, а также особенности формирования фиброзного окружения в зависимости от формы имплантируемого изделия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, после имплантации синтетического биоматериала развивается типичная патофизиологическая реакция, выражающаяся в воспалении. Особенности ее являются образование гранулемы, содержащей гигантские клетки инородного тела — дериваты макрофагов, а также формирование соединительнотканной капсулы, отделяющей имплантат от окружающих тканей. Характер течения реакции на инородное тело определяется реактивностью организма и особенностями имплантируемого материала и, в большей степени, характеристиками поверхности. К настоящему времени правильнее не стремиться создать «идеальный» протез как таковой, а скорее, разработать и внедрить имплантаты с «заданными биосовместимыми свойствами» — биоинертные, биоактивные, резорбируемые и т. д.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Егупев В. Н. Современное состояние и перспективы герниологии // Герниология. — 2006. — № 2. — С. 5—13.
2. Жуковский В. А. Полимерные эндопротезы для герниопластики. — СПб.: Эскулап, 2011. — С. 98.
3. Новицкий В. В., Гольдберг Е. Д. Патолофизиология: учеб. для мед. вузов. — Томск: Изд-во Томск.ун-та, 2006. — С. 713.
4. Парфенов И. П. и др. Биосовместимость синтетических материалов, применяемых в хирургии грыж передней брюшной стенки // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. — 2010. — № 22. — Вып. 12. — С. 5—13.
5. Севастьянов В. И. и др. Биосовместимость. — М.: ИЦВ-НИИГеосистем, 1999. — С. 368.
6. Шумаков В. И. Современные гемосовместимые материалы для сердечно-сосудистой хирургии. — М.: ВНИИМИ, 1987. — С. 72.
7. Anderson J. M. Inflammatory response to implants // ASAIO Trans. — 1988. — № 34 (2). — P. 101—107.
8. Anderson J. M., Rodriguez A., Chang D. T. Foreign body reaction to biomaterials // Semin Immunol. — 2008. — № 20 (2). — P. 86—100.
9. Boyd R. D. et al. Use of Atomic Force Microscope to determine the effect of substratum surface topography on bacterial adhesion // Langmuir. — 2002. — № 18. — P. 2343—2346.
10. Boyles S. H., Weber A. M. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979—1997 // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — № 188 (1). — P. 108—115.
11. Gristina A. G. Biomaterial-centered infection; microbial adhesion versus tissue integration // Science. — 1987. — № 237. — P. 1588—1595.
12. Henson P. M. The immunologic release of constituents from neutrophil leukocytes: II. Mechanism of release during phagocytosis, and adherence to nonphagocytosable surface // J. Immunol. — 1971. — № 107. — P. 1547—1551.
13. Horbett T. The role of adsorbed proteins in tissue response to biomaterials. — San Diego, CA.: Elsevier Academic Press, 2004. — P. 237—246.
14. Homeister J. W. et al. Overlapping functions of E- and P-selectin in neutrophil recruitment during acute inflammation // Blood. — 1998. — № 92. — P. 2345—2352.
15. Jenney C. R., Anderson J. M. Adsorbed serum proteins responsible for surface dependent human macrophage behavior // J. Biomed. Mater. Res. — 2000. — № 49 (4). — P. 435—447.
16. Jenney C. R. et al. Human monocyte/macrophage adhesion, macrophage motility, and IL-4-induced foreign body giant cell formation on silane-modified surface *in vitro* // J. Biomed. Mater. Res. — 1998. — Vol. 41. — P. 171—185.
17. Katsikogianni M., Missirlis Y. F. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials and of techniques used in estimating bacteriamaterial interactions // Eur. Cells and Materials. — 2004. — № 8. — P. 37—57.
18. Klinge U. et al. Demands and properties of alloplastic implants for the treatment of stress urinary incontinence // Expert Rev. Med. Devices. — 2007. — № 4 (3). — P. 349—359.
19. Klosterhalfen B., Junge K. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair // Expert Rev Med Devices. — 2005. — № 2. — P. 103—117.
20. Liu L., Elwing H. Complement activation on thiol-modified gold surfaces // Journal of Biomedical Materials Research. — 1996. — № 30. — P. 535—541.

21. Tang L., Eaton J. W. Fibrinogen mediates acute inflammatory responses to biomaterials // J. Exp. Med. — 1993. — № 178. — P. 2147—2156.

22. Tegoulia V. A., Cooper S. L. Staphylococcus aureus adhesion to self-assembled monolayers: effect of surface chemistry and

fibrinogen presence // Col. Surf. B: Biointerf. — 2002. — № 24. — P. 217—228.

23. Zdolsek J., Eaton J. W., Tang L. Histamine release and fibrinogen adsorption mediate acute inflammatory responses to biomaterial implants in humans // J. Transl. Med. — 2007. — № 5. — P. 5—31.

© Н. П. Ванчакова  
УДК 616.89:616.43-056.52

**Н. П. Ванчакова**

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С ПОЗИЦИИ ПОГРАНИЧНОЙ ПСИХИАТРИИ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Анализ широкого полотна клинических проявлений различных соматических и психических заболеваний часто позволяет установить параллели между ними и поставить вопрос о их патогенетической взаимосвязи. Применительно к взаимосвязям между метаболическим синдромом и психическими расстройствами можно сформулировать следующие важные для любого клинициста позиции. Метаболический синдром, имеющий сложный и многоуровневый патогенез, обладает звеньями, которые предрасполагают к развитию психических расстройств. Не менее обоснованным выглядит утверждение, что психические расстройства предрасполагают пациента к развитию метаболического синдрома. Не менее аргументировано звучит положение, что метаболический синдром и психические расстройства имеют общие средовые и генетические факторы развития. И, наконец, можно сделать предположение, что метаболический синдром и психические расстройства развиваются независимо друг от друга и их сочетание является случайным совпадением.

**Цель исследования:** анализ литературы о взаимосвязи метаболического синдрома и психических расстройств с целью установления их патогенетических взаимосвязей.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Обсуждая первый тезис о наличии общих звеньев патогенеза метаболического синдрома и психических расстройств, необходимо оценить роль биологических механизмов психических расстройств в клинике метаболического синдрома. Движение мысли в этом направлении поддержи-

вает большая частота расстройств настроения, которые встречаются в клинике метаболического синдрома. Были сделаны попытки исследовать, какие структуры мозга претерпевают изменения у пациентов с метаболическим синдромом, и совпадает ли это с зонами ответственными за формирование и поддержание эмоций. Анализ таких исследований, посвященных нейрофизиологическим механизмам депрессии, выявил, что большинство авторов обнаруживают при депрессии хроническую активацию гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковой системы и высокий уровень кортизола. Это приводит к уменьшению объема нейронов, нарушению ветвления дендритов и нейрогенеза в гиппокампе, которые напрямую связаны с мнестико-интеллектуальным снижением у депрессивных больных [10, 11]. Кроме того, при депрессии установлено влияние провоспалительных цитокинов на проводящие пути головного мозга. А также установлено, что большая частота встречаемости депрессии при метаболическом синдроме обусловлена нарушением нейротрансмитерной передачи в ЦНС.

В эту же группу вопросов входит изучение роли стрессовых и психогенных механизмов, принимающих участие в формировании психических расстройств при метаболическом синдроме [18, 19]. Психосоциальные механизмы формирования психических расстройств при нарушении метаболизма повышают вероятность их возникновения в связи с тем, что метаболический синдром может восприниматься как потеря здоровья, утрата контроля над своим состоянием, пищевым поведением, массой тела, развитием осложнений в настоящем и будущем, контролем над социальными событиями и потерей социальных позиций. В таких условиях часто возникают реакции горя, напоминающие таковую при потере близкого человека, включая все фазы этой реакции: отрицание, протест, гнев, пренебрежение и окончательное принятие своего заболевания.

Важно отметить, что связь между психическими расстройствами (например, депрессией) и метаболическим синдромом возникает лишь у части больных, страдающих этим расстройством. Однако серьезный риск развития депрессии возрастает, если развиваются осложнения метаболического синдрома и его последствия носят тяжелый характер.