

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой: <https://stuservis.ru/glava-diploma/8054>

Тип работы: Глава диплома

Предмет: Медицина

План

1. Материалы из перикарда в реконструктивной хирургии, биопротезировании.
А) фиксированные глутаровым альдегидом (ГА), другие способы фиксации, смысл фиксации
Б) не фиксированные ГА, чем лучше и хуже фиксированных
2. Структура перикарда, функции, матрикс, клетки, полярность
3. Возможные другие материалы для реконструктивной хирургии;
4. Несовершенство существующих материалов, причин

Цель: Оценить насколько сильны эффекты полярности адгезивных свойств разработанного материала в моделях in vitro и in vivo.

1. Материалы из перикарда в реконструктивной хирургии, биопротезировании
А) фиксированные глутаровым альдегидом (ГА), другие способы фиксации, смысл фиксации.

Согласно исследованиям Leigh G. Griffiths с соавторами (2008), бычий перикард (БП) является важным биоматериалом, используемым для производства сердечных клапанов, фиксированных в глутаровом альдегиде. БП имеет относительно низкое содержание клеток и обилие внеклеточного матрикса. По данным А.А.Венедиктова (2014), использование глутарового альдегида (ГА) в качестве фиксатора биопротезов и матриц доставки лекарств пересматривается. До сих пор изучается химизм образования поперечных сшивок ГА и его влияние на биологические функции ряда протезов, таких как ткань клапанов сердца, сосудистые трансплантаты, заплаты из ксеноперикарда, трансплантаты сухожилий и матриц доставки лекарств. ГА является важным реагентом в области биомедицины, широко используется в качестве сшивающего агента для подготовки биопротезов, таких как клапаны сердца, сосудистые трансплантаты, эластические хрящи, ксеносухожилия и искусственная кожа, для фиксации клеток, иммобилизации ферментов и для сшивки белков и полисахаридов в препаратах контролируемой доставки препаратов. С появлением исследований, посвященных консервирующим свойствам ГА в 1969 г., реагент был успешно использован при подготовке биопротезов клапанов сердца. За последние 45 лет тысячи пациентов получили биоклапаны, фиксированные в ГА. Крупнейшие мировые компании («Edwards Lifesciences», «Medtronic», «Sorin Group», «Vascutek Terumo Company» и другие) и по сей день используют ГА в качестве стабилизатора биоткани для изготовления биотрансплантатов и даже живой ткани во время проведения операции. Такая ткань искусственного клапана сердца гарантирует пациенту высокое качество жизни. ГА-сшивки в коллагеновых тканях значительно снижают скорость биорезорбции ткани, что делает её биосовместимой и нетромбогенной при сохранении анатомичной целостности, прочности и гибкости. Другие альдегиды являются менее эффективными в формировании химически, биологически и термически стабильных поперечных связей. Ткани, сшитые ГА сохраняют упруго-деформативные свойства структуры фибриллярного коллагена, что делает их пригодными для биопротезирования. Среди альдегидов, которые могут быть использованы для сшивки белковой матрицы, ГА имеет преимущество, т.к. он реагирует достаточно быстро, может охватывать различные расстояния между молекулами белка, а также может вступать в реакцию с большим количеством доступных аминогрупп в молекуле. Это приводит к более плотно сшитой структуре. ГА используется чаще всего в качестве сшивающего агента, нежели любой 23 другой реагент, поскольку это дешевле, доступнее и он легче растворяется в воде. Водные растворы альдегида состоят из смеси свободного альдегида, моно- и дигидратированных молекул ГА, мономерных и полимерных циклических гемацеталей и др, ненасыщенных полимеров. В растворе свободный ГА, циклический гемацеталь и олигомеры находятся в равновесии друг с другом. Содержание свободного альдегида в растворе ГА как правило, не более чем 4%. Скорость полимеризации ГА в водном растворе зависит от концентрации, pH и температурных циклов. Водный ГА может полимеризоваться при щелочных pH до выхода непредельных продуктов. Поперечные сшивки в меж- и внутримолекулярных взаимодействиях образуют ковалентные связи. Это может происходить двумя путями: формирование основания Шиффа по реакции альдегидной группы с аминогруппой лизина или гидроксизина или альдольной конденсации между двумя соседними альдегидами. Связь основания Шиффа не очень стабильна, в то время как продукт

альдольной конденсации стабилен. ГА не только взаимодействует с аминокруппами, но также может реагировать с карбокси-, амидо- и другими группами белков. Ряд активности ГА с определенными соединениями выглядит следующим образом: первичные амины > пептиды > гуанидины > вторичные амины > гидроксильные группы. По сравнению с формальдегидом и другими альдегидами, поперечные сшивки являются более стабильными, т.к. ГА вступает в реакцию с белками, такими как альбумин и коллаген, в том числе и мукополисахаридами, в том числе, гепарином. ГА широко используется в качестве сшивающего агента для изготовления клапанов из ткани бычьего перикарда или обработки свинных аортальных комплексов и клапанов. За последние 45 лет эти клапаны были имплантированы тысячам пациентов с очень высокой степенью клинического успеха. По сравнению с механическими клапанами, клапаны, обработанные ГА, имеют то преимущество, что они являются биосовместимыми, нетромбообразующими и не разрушают клетки крови, то есть не требуют антикоагулянтной терапии после имплантации. Ткань клапанов также обладает хорошими гемодинамическими свойствами, аналогичными свойствам живой ткани. Использование ГА оказалось успешным в снижении механической и структурной деградации клапанов, а также в снижении послеоперационной инфекции. Стабилизация ГА выполняет следующие функции: 1) является эффективным стерилизатором в комбинации с выдержкой в формальдегиде после фиксации, 2) уменьшает антигенность белка соединительной ткани, 3) влияет на механические свойства ткани. Концентрации ГА, которые используют для обработки ткани клапанов колеблется от 0,2 до 0,6%. Более низкие концентрации альдегидов являются неэффективными стерилизаторами, особенно в отношении некоторых видов микобактерий. Более высокие концентрации альдегидов могут сделать ткань слишком жесткой. Условия фиксации, такие как чистота, концентрация, температура, pH и степень воздействия альдегида определяют тип и степень сшивки и в результате конечные свойства материала. Хотя метод изготовления ткани клапанов с использованием ГА, как правило, удовлетворителен, были и неудачи. Возможные причины неудач заключаются в следующих основных моментах — разрыв поперечных связей, поглощение белков плазмы, гидролиз коллагена коллагеназой, механические поломки фибрилл коллагена и иммунологические реакции. Однако нет никаких доказательств того, что можно было бы отнести эти проблемы к методу сшивания ткани с использованием ГА. Водные растворы ГА являются сложными, способными претерпевать различные типы реакций. Все подобные реакции с участием ГА могут способствовать изменению качества фиксации. Поэтому нужны более фундаментальные исследования по методам фиксации белков с использованием ГА для выяснения природы реакций, которые могут пролить свет на причины выхода из строя ткани клапанов. Соединения полиэпоксидов активно используются как агенты, образующие в ткани поперечные сшивки. Они, как сообщается, обеспечивают более выраженный антикальциевый эффект по сравнению с ГА. Непосредственная роль ГА в процессе кальцификации является неопределенной, поэтому преждевременно делать вывод, что эпоксисоединения будут работать лучше, чем ГА, не правильно. Сшивки ГА не могут быть пригодны для материалов, где происходит взаимодействие и инфильтрации в толщу клеток и для обработки хирургических ран такие материалы не годны. С другой стороны, если определенные коллагеновые структуры остаются нетронутыми после имплантации в ткань, то отказ имплантатов вследствие клеточного вторжения может быть предотвращен путем сшивки ГА. Было изучено влияние сшивки ГА на иммунологический ответ. Антигенность ткани перикарда, фиксируемой в 0,2% ГА и в 1% ГА, изучали на кроликах. Было обнаружено, что ткани, более сильно сшитые ГА, показали меньше антигенности. ГА, будучи универсальным сшивающим агентом, имеет большое значение в подготовке биологических протезов. Излишне говорить, что остаточный ГА в имплантатах вреден, и достаточно, проявляя осторожность, удалить непрореагировавший ГА до имплантации, чтобы снизить токсичность. Аминокислоты, такие как L-глутаминовая кислота и глицин были использованы, чтобы нейтрализовать остаточный ГА, а также активные концы альдегида в ткани матрицы после сшивания. Эти альдегид-обработанные материалы показали низкую цитотоксичность в клетках в культуре. Эти результаты также были обнаружены в методах по эндотелизации ткани *in vivo*. Эффективность промывки биопротезов и важность носителей были должным образом подчеркнуты в литературе, это устранило бы по крайней мере первичный цитотоксический эффект ГА. Различные методы фиксации были изучены для того, чтобы преодолеть некоторые из неблагоприятных последствий сшивания ГА на механические свойства ткани. Они показали очень обнадеживающие результаты. Были подготовлены ГА-фиксированные ткани с механическими свойствами напоминающие натуральные ткани. Однако наличие таких методов, которые смогли бы преодолеть такие проблемы, как разрыв и кальциноз биопротезов, в долгосрочной перспективе еще предстоит выяснить. Были предложены альтернативные методы зашивки ткани, чтобы преодолеть некоторые из проблем, как считается, связанных со сшиванием ГА. Полиэпоксиды, глицерол,

карбодиимиды, и т.д. были изучены в качестве сшивающих агентов вместо ГА. Обработка полиглицидиловым эфиром и сшивка ГА, как сообщается, механически эквивалентны при изготовлении биопротезов из бычьего перикарда. Хотя створка свиного аортального клапана, фиксированная полиглицидиловым эфиром, показала меньше кальцификации, чем ГА-фиксированные имплантаты в исследованиях подкожным оперированием, они также показали не очень хорошие результаты в сопротивлении ферментативной деградации. Таким образом, у ГА-фиксированных биопротезов, похоже, много достоинств по сравнению с недостатками, которые связаны с этим реагентом в качестве потенциального сшивающего агента. Более фундаментальные исследования по химии сшивки белка с использованием ГА может пролить свет на некоторые проблемы, связанные, как считается в настоящее время, с этим реагентом.

Согласно данным Leigh G. Griffiths с соавторами (2008), в настоящее время изучают различные методы обработки тканей, экстракции белка и фракционирования для получения высококачественных 2-DE водных и

Список литературы

1. Венедиктов А.А. Разработка биоматериалов для реконструктивной хирургии на основе ксеноперикардальной ткани, 2014.
2. Kim DT, Lai AC, Hwang C, Fan LT, Karagueuzian HS, Chen PS, et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias// Am Coll Cardiol. -2000; 36 (4): 1324-7.
3. Leigh G. Griffiths, Leila Choe, Kelvin H. Lee, Kenneth F. Reardon, E. Christopher Orton. Protein extraction and 2-DE of water- and lipid-soluble proteins from bovine pericardium, a low-cellularity tissue// Electrophoresis.- 2008, 29, 4508-4515.
4. Zhi Zhao Liu, Maelene L.Wong, Leigh G. Griffiths. Effect of bovine pericardial extracellular matrix scaffold niche on seeded human mesenchymal stem cell function //Scientific Reports.- 6:37089.
5. Alcohol and the Heart: A Proteomics Analysis of Pericardium and Myocardium in a Swine Model of Myocardial Ischemia / Nassrene Y. Elmadhun, Ahmed A. Sadek, Ashraf A. Sabe, Antonio D. Lassaletta, Frank W. Sellke // The Society of Thoracic Surgeons.- 2015.- 4975.
6. Jayakrishnan A., Jameela S.R. Glutaraldehyde as a fixative in bioprotheses and drug delivery matrices. // Biomaterials Volume 17, Issue 5, 1996, P. 471-484
7. Kim DJ, Kim YJ, Kim WH, Kim SH. Xenograft Failure of Pulmonary Valved Conduit Cross-linked with Glutaraldehyde or Not Cross-linked in a Pig to Goat Implantation Model.//Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Oct;45(5):287-94.
8. Kim SS, Lim SH, Cho SW. Tissue engineering of heart valves by recellularization of glutaraldehyde-fixed porcine valves using bone marrow-derived cells. Exp Mol Med. 2006 Jun 30;38(3):273-83. Department of Bioengineering, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea.
9. Lee J.Michael, Ralph Corrente, Sean A. Haberer. The bovine pericardial xenograft. Effect of tethering or pressurization during fixation on the tensile viscoelastic 120 properties of bovine pericardium. // Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 23, — 1989 — P.477-489,
10. Levy R. Y., Schoen F. Y. Prevention of experimental bioprosthetic heart valve calcification. - // Trans. Soc. Biomater, 1984, vol. 7, p. 195
11. Magilligan DJ, Lewis JW Jr, Heinzerling RH, Smith D. Fate of a second porcine bioprosthetic valve. // J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85: P. 362- 370.
12. Min BJ, Kim YJ, Choi JW, Choi SY, Kim SH, Lim HG. Histologic Characteristics and Mechanical Properties of Bovine Pericardium Treated with Decellularization and α -Galactosidase: A Comparative Study. // Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Dec;45(6):368-79.

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой: <https://studservis.ru/glava-diploma/8054>