

Ключевые слова: актинический кератоз, себорейный кератоз, интраэпидермальная карцинома кожи, кожный рог, плоскоклеточный рак кожи.

PRECANCEROUS SKIN: CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS

Oshvalova O. O.

Abstract. The increased attention of the doctors of all specialties to skin tumors is associated with their large prevalence, late diagnosis of malignant forms. In this way, development in the early diagnosis and prevention of malignant tumors of the skin is logical and understandable. Prevention of the skin cancer is the timely diagnostics and active treatment of precancerous skin conditions. Studying the epidemiological characteristics of the precancerous pathology of the skin will allow predicting and affecting the incidence of skin cancer by improving diagnostic and treatment algorithm and effective prevention measures.

Methods. To achieve this goal, we used personalized data of patients with actinic keratosis (AK), seborrheic keratosis (SK), skin horn (SH), squamous cell carcinoma in situ (SCCis) and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), which were under the dynamic supervision of the State Scientific Institution "Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration (SIS) doctors.

Results. The highest level of prevalence have SK (47.07 per 10,000 people), AK (27.2 per 10,000 people) i SCCis (23.09 per 10,000 people). More often precancerous skin is affected men of the ages of 65-74 and of 75 and older. Among the proposed methods of treatment prevailed surgical medical technologies from 90.0% in patients with AK to 66.8% in patients with SCCis.

Conclusions. The study of the epidemiological features of the precancerous skin among the affiliated contingent of the SIS has shown that SK, AK and SCCis have the highest prevalence and morbidity.

Keywords: actinic keratoses, seborrheic keratoses, cutaneous horn, squamous cell carcinoma in situ, cutaneous squamous cell carcinoma.

Рецензент – проф. Дудченко М. О.

Стаття надійшла 24.10.2017 року

DOI 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-185-189

УДК: 616-001.46

¹Павлов О. Д., ²Пастух В. В., ¹Дедух Н. В.

РЕАКЦІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА КОМПОЗИТ НА ОСНОВІ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ, ГІДРОКСИАПАТИТУ ТА ТРИКАЛЬЦІЙ ФОСФАТУ

¹ДУ «Інститут патології хребта та суглобів

ім. проф. М.І. Ситенко НАМН України» (м. Харків)

²Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

slegg190887@gmail.com

Дослідження виконано по темі НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клітинно-молекулярні механізми запалення, асоційованого із хронічними захворюваннями», № державної реєстрації 015U001186.

Вступ. Штучні та синтетичні біоматеріали широко використовують в різних галузях медицини, в тому числі в ортопедії та травматології. Одним із напрямків є застосування біоматеріалів, що резорбуються [1,2,10]. Дотепер все більш широко застосовують імплантати з полігліколевої та полімолочної кислот. Перевагою таких імплантатів є можливість їх повного розсмоктування [14,15], що позбавляє від необхідності повторної операції по видаленню пристрою, тобто додаткової травми, особливо це стосується навколо та внутрішньо суглобових ушкоджень [9]. Крім того, рентгенологічна візуалізація дає змогу оцінити регенерат кістки, що неможливо в умовах використання металевих фіксаторів.

Однак за своїми фізико-механічними характеристиками полімерні матеріали, що біодеградують (полімолочна кислота та полігліколіди), поступаються металам, що обмежує сферу застосування фіксуючих виробів на їх основі в ортопедії та травматології [9]. Розвиток у створенні імплантатів, що біодеградують, направлено на досягнення контрольованої швидкості деградації, жорсткості, міцності та пластичності. Тому, одним із напрямків розробки таких біоматеріалів, є створення композитів на їх основі для підвищення фіксуючих якостей [12,13].

У разі створення нових біоматеріалів необхідно проведення експериментального дослідження на тваринах. Начальним етапом є визначення токсичної, запальної або алергізуючої дії, що можливо після під шкіряної імплантації тваринам – ділянки, багатой кровоносними судинами та пухкої сполучної тканини [4,5].

Мета дослідження – визначити морфологічні особливості перебудови тканин в умовах імпланта-

ції створеного композиту з полімолочної кислоти, гідроксілапатиту та трикальцій фосфату в умовах підшкіряної імплантації.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження було вивчення репаративно-запальної реакції на створений композитний біоматеріал на основі полімолочної кислоти.

Експерименти на тваринах були виконані у віварії ХМАПО з додержанням правил гуманного відношення до експериментальних тварин та асептики згідно «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» та Закону України [6,7]. Протокол експериментального дослідження на тваринах було затверджено Комітетом з біоетики ХМАПО (протокол № 23 від 14.09.17 р.).

Дослідження біоматеріалу виконано на основі вимог Національних стандартів України. Біологічне оцінювання медичних виробів. ДСТУ ISO 10993-6:2004, ISO 10993-1:2004, IDT».

У проведеному нами дослідженні у якості імплантату використаний композитний матеріал на основі L-полімолочної кислоти, гідроксілапатиту та трикальцій фосфату у співвідношенні 70:10:20.

Вибір L-полімолочної кислоти (PLLA) було пов'язано з тим, що для ортопедичних імплантатів її широко використовують, тому що цей матеріал зберігає свою первісну міцність довше, ніж полі (D-полімолочна кислота) PDLA [12]. Підвищити фізико-механічні характеристики імплантатів можливо шляхом розробки композиційного матеріалу з використанням різновидів керамічного біоматеріалу [12,13].

Експеримент було проведено на 15 білих лабораторних щурах-самцях 6-ти міс. віку, масою тіла (240 ± 25 г). На спині щура – латерально від хребта нижче лопатки робили розтин шкіри та вносили імплантат (композитний біоматеріал) у вигляді диска (діаметр 5 мм, висота 2 мм) у змодельований «карман» підшкіряно-жирової клітковини щурів. Рану ушивали шовком.

Досліджували стан капсули, що формується між імплантатом та тканинами, на 30, 90 та 180 добу. Оцінку було проведено за методом Григорьян А., Топоркова А. [3]. Цей метод автори описали для кістки в умовах введення імплантату, але в нашій модифікації його можливо використати й для оцінки стану капсул між імплантатом та підшкіряно-жировою клітковиною.

Чим вище буде бал оцінки стану капсули, тим нижчу біосумісність має імплантований біоматеріал.

Додатково проведено вимірювання ширини капсул на ділянках. Виміри проведено на 3-х ділянках сформованих капсул з використанням програмного забезпечення CellSens Dimension мікроскопа Olympus BX63.

Дослідження сформованої капсули навколо біоматеріалу проводили після гістологічної проводки. На першому етапі після фіксації в 10% розчині формаліну біоматеріал видаляли. Матеріал заключали в целодин [8].

Капсули, що утворилися навколо композитів на основі полілактидів, досліджували гістологічним ме-

тодом. Виготовляли гістологічні зрізи на спеціальному мікромомі «Reichert» (товщиною 7-9 мкм) та забарвлювали гематоксиліном та еозином [8].

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження реакції підшкіряно-жирової клітковини на розроблений біоматеріал.

Спостереження за тваринами. На 7-у добу після підшкіряної імплантації полілактиду рани у щурів загоїлись первинним натягом. На всі терміни дослідження тварини вільно пересувалися по клітці та нормально харчувалися.

30 доба. За макроскопічним дослідженням імплантат з полілактиду зберігав характерну форму. Ознак крайової резорбції не виявлено. По периметру він був оточений капсулою, що мала еластичну консистенцію. Набряку, запалення або деструкції прилеглих тканин не виявлено.

Мікроскопічне дослідження. Капсула, що оточувала імплантат, мала нерівномірні контури, складалася зі сполучної тканини (**рис. 1**). За аналізом клітинного складу капсули було виявлено, що в її складі переважали фібробласти різної форми – від округлих до довгастих, що свідчить про різну зрілість. Безпосередньо на ділянках паралельно поверхні імплантату розташовувалися колагенові волокна, що формували пучки (**рис. 1**).

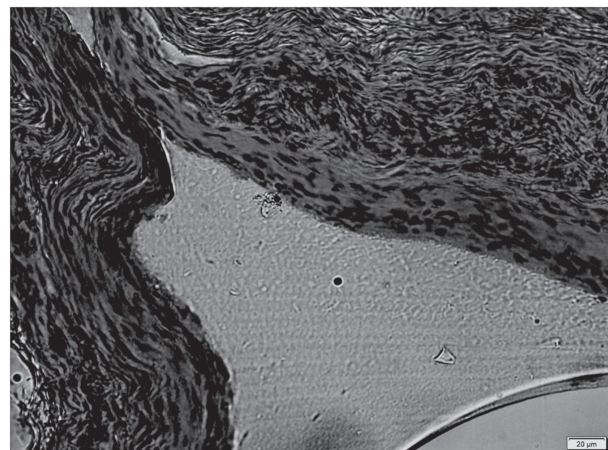


Рис. 1. Мікрофото з гістологічного препарату. Капсула зі сполучної тканини навколо імплантату. Колагенові волокна розташовані паралельно поверхні імплантату. Фібробласти різної зрілості між волокнами. Дерма з пучко розташованими колагеновими волокнами. Гематоксилін та еозин. **Зб. 400.**

На деяких ділянках капсули колагенові волокна формували неупорядковану мережу, серед яких щільність клітин була підвищена. На ділянці контакту капсули з м'язовою тканиною щільність фібробластів також була високою (**рис. 2**). Поряд з фібробластами в таких ділянках виявлено в невеликій кількості лімфоцити та макрофаги.

М'язова тканина зберігала характерну організацію, тобто на поперековому зрізі навколо пучків м'язових волокон розташовувалися ядра. Деструктивних порушень не виявлено.

Щільність кровоносних судин була низька. Судини мали вузькі просвіти. Ознак стазу або діapedезу не виявлено.

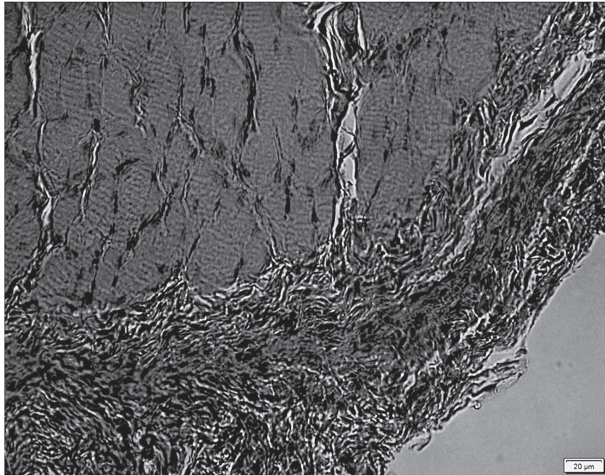


Рис. 2. Мікрофото з гістологічного препарату. Капсула, що розташована на межі з м'язовою тканиною. Неупорядкована мережа колагенових волокон з високою щільністю клітин фібробластичного диферону та поодинокі лімфоцити. Гематоксилін та еозин. **Зб. 400.**

90 доба. За макроскопічним дослідженням видалений імплантат з композиту був оточений тонкою капсулою, зберігав характерну форму без ознак резорбції. Він щільно прилягав до тканин навколо – м'язової та дерми, які зберігали характерну макроскопічну організацію.

Мікроскопічне дослідження. Навколо імплантату з композиту на основі полімолочної кислоти сформована тонкостінна капсула, ознакою якої була рівномірної товщина (**рис. 3**). Основу капсули складали зрілі колагенові волокна, що розташовувалися паралельно імплантованому матеріалу, між якими були поодинокі клітини фібробластичного диферону, в основному представлені зрілими фібробластами.

Ознак фіброзу в м'язовій тканині та в дермі не виявлено.

180 доба. За макроскопічним дослідженням видалений імплантат з композиту на основі L-полімолочної кислоти, гідроксіапатиту та трикальцій фосфату був оточений тонкою капсулою. Мали місце ознаки крайової резорбції імплантату, однак в цілому він зберігав форму.

За даними літератури імплантати з PLLA розпадаються під впливом гідролізу, виробляючи кислоту в якості проміжного продукту і, нарешті, метаболізуються в вуглекислий газ і воду, а потім природним шляхом виводяться з організму [1,11], тобто, цей матеріал не шкідливий для організму.

В інших дослідженнях виявлено, що полігліколід і полімолочна кислота, найбільш поширені зараз матеріали, що біодеградують, можуть зберігати свої характеристики протягом мінімум 6-8 тижнів, а в проведених нами дослідженнях розроблений композит в основному зберігав форму й на 180 добу. За даними літератури підвищити якість імплантату можливо шляхом введення в структуру PLLA наноструктурованого CaCO_3 , що сприяє підвищенню механічних якостей імплантату [12].

Мікроскопічне дослідження. Капсула навколо композиційного імплантату сформована сполучною

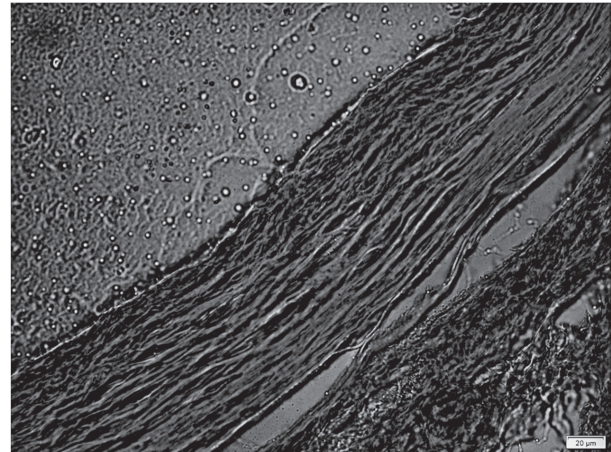


Рис. 3. Мікрофото з гістологічного препарату. Капсула навколо імплантату. Пучки колагенових волокон. Поодинокі фібробласти. Гематоксилін та еозин. **Зб. 400.**

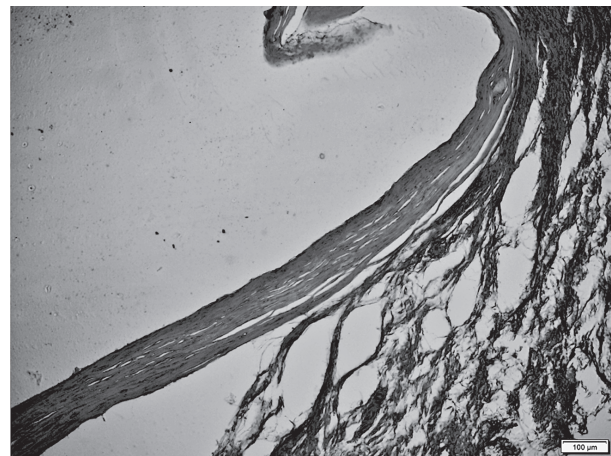


Рис. 4. Мікрофото з гістологічного препарату. Капсула навколо імплантату. Пучки колагенових волокон. Поодинокі фібробласти. Гематоксилін та еозин. **Зб. 400.**

тканиною з концентричним розташуванням колагенових волокон по його периметру (**рис. 4**). Щільність клітин в міжклітинній речовині була низькою. Між пучками колагенових волокон розташовувалися поодинокі фібробласти.

Було проведено морфометричне дослідження стану капсул навколо імплантатів. Середню товщину капсул на терміни дослідження представлено в **таблиці 2**.

Виявлено, що вірогідні показники товщини капсули навколо композитів на основі полілактиду на 90 та 180 добу мали місце порівняно з 30 сутками досліджень. Між 90 та 180 добою вірогідних відмінностей не встановлено.

При проведенні оцінки в балах стану капсул за показниками біосумісності (**табл. 1**) визначено, що середній бал складає 2,6, тобто матеріал має високі біосумісні якості.

Таким чином, створений композит на основі L-полімолочної кислоти, гідроксіапатиту та трикальцій фосфату у співвідношенні 70:10:20, який

Таблиця 1.

Оцінка стану капсули між імплантатом та підшкіряно-жировою клітковиною за методом Григорьян А., Топоркова А. [3] у нашій модифікації

Показники, які досліджують	Бали
1. Капсула дуже широка, з високою щільністю клітин, у тому числі з лімфо-макрофагальними елементами та ангіоматозом	-5
2. Середня ширина капсули з помірним числом клітин, головним чином фібробластів, та з помірно розвитими волокнистими структурами. Колагенові волокна формують пучки, на ділянках капсули має місце їх розшарування	-4
3. Сполучнотканинний прошарок середньої ширини, має грубоволокнисту будову, клітин мало, в основному – зрілі фібробласти	-3
4. Вузкий сполучнотканинний прошарок	-2
1.5. Тяж з витягнутих сполучнотканинних клітин	-1
1.6. Сполучнотканинного прошарку немає	+1

Таблиця 2.

Товщина (мм) сформованих капсул навколо композитів на основі полілактиду

Терміни дослідження (доба)	Товщина капсули (мкм)
30	88,9±7,1
90	60,6±8,2 P < 0,05
180	56,9±7,26 P < 0,05

Примітка. P – вірогідні відмінності стосовно показників 30 доби.

імплантували в підшкіряно-жирову клітковину, не володіє токсичною та дратівливою дією на сполучну та прилеглу м'язову тканину. М'язова тканина та зона дерми навколо імплантатів на всі терміни дослідження мали характерну для норми структурну організацію. Навколо біоматеріалу формується тонка сполучнотканинна капсула без ознак запалення та детриту. На основі аналізу показників, а саме: товщини капсул, щільність клітин та їх фенотипу, наявність клітин запалення, а також клітин, які з'являються у разі алергічної дії біоматеріалу; упаковки та товщина колагенових волокон, наявності кровоносних судин (капілярів), а також інших показників, що характеризують біосумісність біоматеріалу (**табл. 1**), доведено, що матеріал має високу біосумісність. На кінцевий термін дослідження (180 доба) імплантат зберігав форму, однак виявлено невеликі ознаки його деструкції.

Висновки

1. Розроблений композиційний біоматеріал на основі L-полімолочної кислоти, гідроксілапатиту та трикальцій фосфату у співвідношенні 70:10:20 є біосумісним, він не викликає запального та деструктивного процесу в підшкіряно-жировій клітковині на терміни дослідження.

2. Навколо біоматеріалу з розробленого композиту на 180 добу формується тонка капсула (56,9±7,26) мкм, а за аналізом показників біосумісності (2,6) визначено, що він має високі біосумісні якості.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення перебудови кістки в умовах імплантації в дефект створеного композиту на основі L-полімолочної кислоти, гідроксілапатиту та трикальцій фосфату у співвідношенні 70:10:20.

Література

- Biodegradiruemye implanty v ortopedii i travmatologii. Nash pervyy opyt / V.V. Agadzhanian, A.A. Pronskih, V.A. Demina [i dr.] // Politravma. – 2014. – № 16. – S. 85-93.
- Biorezorbiruemye polimeryi v ortopedii i travmatologii / V.A. Radchenko, N.V. Dedukh, S. Malyishkina, L.M. Bengus // Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye. – 2006. – № 3. – S. 116-124.
- Grigoryan A. Problemyi integratsii implantatov v kostnyuyu tkan (teoreticheskie aspekty) / A. Grigoryan, A. Toporkova. – M.: Tehnosfera, 2007. – 128 s.
- Dedukh N.V. Biindikatsiya materiala na osnove ugleroda v issledovaniyah in vitro i in vivo / N.V. Dedukh, Lu Chzhou, I.V. Vishnyakova // Visnik problem biologiyi ta meditsini. – 2016. – Vip. 3, Tom 1 (131). – S. 82-86.
- Dedukh N.V. Opredelenie gistotoksichnosti biorezorbiruemykh kompozitov pri implantatsii pod kozhu zhivotnyim / N.V. Dedukh // Ukrayinskiy medichniy almanah. – 2006. – № 1. – S. 19-23.
- Evropeyska konventsiya pro zahist hrebetnih tvarin, scho vikoristovuyutsya dlya doslidnih ta inshih naukovih tsiley. Strasburg, 18 bereznya 1986 roku: ofitsiyiniy pereklad [Elektronniy resurs] / Verhovna Rada Ukrayini. – Ofits. veb-sayt. – (Mizhnarodniy dokument Radi Evropi). – Rezhim dostupu do dokumenta: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
- Zakon Ukrayini № 3447-IV vid 21.02.2006 «Pro zahist tvarin vid zhorstokogo povodzhennya» (Stattya 26).
- Sarkisov D.S. Mikroskopicheskaya tehnika / D.S. Sarkisov, Yu.L. Perov. – M.: Meditsina, 1996. – 542 s.
- Honinov B.V. Vozmozhnosti primeneniya biodegradiruemykh materialov v travmatologii i ortopedii (obzor literatury) / B.V. Honinov, O.N. Sergunin, P.A. Skoroglyadov // Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. – 2014. – № 1. – S. 20-24.
- Dhillon M. Bioabsorbable implants in orthopaedics / M. Dhillon, A. Lokesh // Indian J. Orthop. – 2006. – Vol. 40, № 4. – P. 205.
- MacDonald R.T. Enzymatic Degradability of Poly (lactide): Effects of Chain Stereochemistry and Material Crystallinity / R.T. MacDonald, S.P. McCarthy, R.A. Gross // Macromolecules. – 1996. – Vol. 29, № 23. – P. 7356-7361.
- Mechanical Properties and Morphology of Poly(l-Lactic acid)/Nano-CaCO₃ Composites / J.Z. Liang, J.Z. Liang, D.R. Duan [et al.] // J. Polym. Environ. – 2015. – Vol. 23, № 1. – P. 21-29.
- Nakamura T. Biodegradation behavior of ultra-high-strength hydroxyapatite / poly (L-lactide) composite rods for internal fixation of bone fracture / T. Nakamura // Biomaterials. – 2000. – Vol. 21, № 9. – P. 889-898.
- Poly(lactic Acid (PLA) Controlled Delivery Carriers for BioMedical Applications / B. Tyler, D. Gullotti, A. Mangraviti [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2016. – Vol. 15. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X16302113>.
- Sin L.T. Overview of Poly(actic Acid) / L.T. Sin, A.R. Rahmat, W.A. Rahman // In: Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics: Properties, Processing and Applications // Elsevier. – 2013. – P. 11-54.

РЕАКЦІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА КОМПЗИТ НА ОСНОВІ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ, ГІДРОКСИАПАТИТУ ТА ТРИКАЛЬЦІЙ ФОСФАТУ

Павлов О. Д., Пастух В. В., Дедух Н. В.

Резюме. У статті представлені дані експериментального дослідження, виконаного на щурах, за оцінкою створеного композитного біоматеріалу на основі полімолочної кислоти, гідроксиапатиту і трикальцій фосфату у співвідношенні 70:10:20. Виявлено, що композит, який імплантували в підшкірно-жирову клітковину, не має токсичної та подразливої дії на сполучну і прилеглу м'язову тканину. Навколо біоматеріалу формується тонка сполучнотканинна капсула без ознак запалення і детриту. На основі морфологічного і морфометричного дослідження зроблено висновок про біосумісність композиту.

Ключові слова: композитний біоматеріал на основі полілактиду, гідроксиапатиту і трикальцій фосфату, експеримент, щури, підшкірно-жирова клітковина.

РЕАКЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА КОМПЗИТ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ, ГИДРОКСИАПАТИТА И ТРИКАЛЬЦИЙ ФОСФАТА

Павлов А. Д., Пастух В. В., Дедух Н. В.

Резюме. В статье представлены данные экспериментального исследования, выполненного на крысах, по оценке созданного композиционного биоматериала на основе полимолочной кислоты, гидроксиапатита и трикальций фосфата в соотношении 70:10:20. Выявлено, что композит, который имплантировали в подкожно-жировую клетчатку, не обладает токсическим и раздражающим действием на соединительную и прилегающую мышечную ткань. Вокруг биоматериала формируется тонкая соединительнотканная капсула без признаков воспаления и детрита. На основе морфологического и морфометрического исследования сделано заключение о биосовместимости композита.

Ключевые слова: композитный биоматериал на основе полилактоида, гидроксиапатита и трикальций фосфата, эксперимент, крысы, подкожно-жировая клетчатка.

REACTION OF CONNECTIVE TISSUE ON COMPOSITE POLY (L-LACTIC) ACID, HYDROXYAPATITE AND TRICALCIUM PHOSPHATE

Pavlov O. D., Pastukh V. V., Dedukh N. V.

Abstract. Artificial and synthetic biomaterials are widely used in various branches of medicine, as well as in orthopedics and traumatology. One of the directions is the use of resorbable biomaterials. To date, polyglycolic and polylactic acid implants are increasingly used. The advantage of such implants is the possibility of their full resorption, which eliminates the need for a repeat operation to remove the device, that is, an additional trauma. However, according to their physico-mechanical characteristics, biodegradable polymeric materials (polylactides and polyglycolids) are inferior to metals, which limits their scope in orthopedics and traumatology. Therefore, one of the areas of development of such biomaterials is the creation of composites on their basis to enhance the fixing qualities.

The purpose of the research was: to determine the morphological peculiarities of tissue rearrangement under conditions of implantation under animal skin of a composite composed of polylactic acid and ceramic biomaterial. Experiments on animals were performed in accordance with the rules of humane attitude towards experimental animals and in conditions of asepsis.

In our study, as an implant, the field L-lactic acid was used with hydroxyapatite and tricalcium phosphate in proportion 70:10:20.

The experiment was conducted on 15 white laboratory male rats, 6 months age, body weight (240 ± 25 g). On the back of the rat – laterally from the spine below the shoulder were a cut of the skin and injected implant (polyethylene composite biomaterial) in the form of a disk (diameter 5 mm, height 2 mm) in a simulated “pocket” subcutaneous fat tissue of rats. The wound was sewn with silk. The state of the capsule formed between the implant and the tissues was studied at 30, 90 and 180 days. The evaluation was carried out by morphological and morphometric methods.

It has been determined that the composite based on polylactide and ceramic biomaterial, which is implanted in the subcutaneous fat, does not have a toxic and irritant effect on the connective and adjacent muscle tissue. A thin connective tissue capsule without signs of inflammation and detritus is formed around the biomaterial. On the basis of the analysis of indicators, namely: thickness of capsules, cell density and their phenotype, the presence of cells of inflammation, as well as cells that appear in the case of allergic action of the biomaterial; the packaging and thickness of collagen fibers, the presence and amount of blood vessels, as well as other indicators characterizing biocompatibility of the biomaterial, it has been proved that the material has high biocompatibility. At the final date of the study (180 days), the implant retained its shape, however, slight signs of its destruction were found.

Keywords: polylactic acid, poly (l-lactic) acid, hydroxyapatite and tricalcium phosphate, experiment, rats, subcutaneous fat.

Рецензент – проф. Єрошенко Г. А.

Стаття надійшла 10.10.2017 року