

УДК: 616.34-007.43-74:615.46:669.294:661.888.3'022(048.8)

ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ ПОЛІПРОПІЛЕНОВИХ ХІРУРГІЧНИХ СІТОК ІЗ ПОКРИТТЯМ НА ОСНОВІ ТАНТАЛУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

Наконечна О.А., Кислов О.В.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Відомо, що покриття на основі танталу для хірургічних сіток, що використовуються для герніопластики, зменшують утворення спайк та запальний процес при загоєнні. Метою нашого дослідження було визначення стану антиоксидантної системи за активністю Супер-ОксидДисмутази 1 (СОД 1) та каталази в крові щурів після імплантації хірургічних сіток з покриттям на основі танталу та без покриття. Проведено дослідження на 40 лабораторних щурах, розподілених на 6 груп, в яких було: 6 інтактних щурів, 6 прооперованих на черевній порожнині щурів без імплантації хірургічної сітки, і 4 групи по 7 щурів з імплантованою хірургічною сіткою (покрита танталом, оксидом танталу, нітридом танталу та без покриття). Через 28 днів після оперативного втручання у крові тварин була визначена активність СОД 1 та каталази. Активність СОД 1 була статистично на 126,3 % вище, та активність каталази була на 92,5 % в групі з хірургічною сіткою без покриття. Активність СОД 1 була на 126,6 % вище та активність каталази була на 100,0 % вище у групі з хірургічною сіткою з покриттям на основі нітриду танталу. У групах, де тваринам було імплантовано поліпропіленові хірургічні сітки з покриттям на основі танталу та оксиду танталу активність СОД 1 була вище на 86,2 % та 97,1 % відповідно, та активність каталази була вище на 70,3 % та 67,6 % відповідно. У результаті дослідження ми дійшли висновку, що покриття з танталу і оксиду танталу демонструють високу біосумісність у порівнянні з результатами групи тварин, яким було імплантовано хірургічну сітку без покриття. Використання покриттів з танталу та оксиду танталу забезпечує захисний ефект імпланту від окисного пошкодження, що свідчить про можливість покращити результати післяопераційного відновлення за рахунок використання таких сіток.

Ключові слова: оксид танталу, супероксиддисмутаза 1, каталаза.



Цитуйте українською: Наконечна ОА, Кислов ОВ. Визначення стану антиоксидантної системи у щурів після імплантації поліпропіленових хірургічних сіток із покриттям на основі танталу та його похідних. Експериментальна і клінічна медицина. 2023;92(4):7с. In press. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.4.nak>

Cite in English: Nakonechna OA, Kyslov OV. Determination of the status of the antioxidant system in rats after implantation of polypropylene surgical mesh with a coating based on tantalum and its derivatives. Experimental and Clinical Medicine. 2023;92(4):7p. In press. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.4.nak> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Кислов О.В.
Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.
E-mail: ov.kyslov@knmu.edu.ua

Corresponding author: Kyslov O.V.
Ukraine, 61022, Kharkiv, Nauky av., 4, KhNMU.
E-mail: ov.kyslov@knmu.edu.ua

Вступ

Використання хірургічних сіток, особливо виготовлених з поліпропілену, стало «золотим стандартом» лікування гриж та інших тканинних дефектів. Поява у 1956 році поліпропіленових хірургічних сіток здійснила революцію в галузі реконструктивної хірургії, а саме герніопластики, запропонувавши суттєві зміни у підходах до лікування гриж. Не зважаючи на їх широке визнання та використання, ефективність поліпропіленових сіток часто скомпрометована післяхірургічними ускладненнями, та включає приєднання інфекції, розвиток запалення у місці імплантації, а також розвиток оксидативного стресу [1]. Дослідження хірургічних сітчастих покриттів є ключовим перетинним матеріалознавства та біомедичних досліджень, спрямованих на вирішення подвійних проблем механічної ефективності та біологічної сумісності використання матеріалів.

Оксидативний стрес, який визначається як дисбаланс між продукцією активних форм кисню (АФК) і процесами антиоксидантного захисту організму, відіграє ключову роль у патогенезі цих ускладнень [2]. Серед ланок антиоксидантного захисту організму є ферментативна, яка представлена СуперОксидДисмутазою 1 (СОД 1) та каталазою. Такі ферменти є критично важливими для пом'якшення шкідливого впливу АФК, тим самим впливає на процес загоєння та біосумісність імплантованих матеріалів [3].

Останні досягнення в матеріалознавстві призвели до розробки хірургічних сіток з експериментальними покриттями, такими як титан та тантал, спрямованих на покращення біосумісності сіток і зменшення ускладнень, пов'язаних з розвитком оксидативного стресу [4]. Танталові покриття славляться своєю стійкістю до корозії та

біосумісністю, пропонують багатообіцяючі результати в хірургічних, стоматологічних та ортопедичних застосуваннях [5]. Подібним чином у 2020 році було досліджено потенціал нітриду та оксиду танталу покращувати механічні та хімічні властивості хірургічних сіток, сприяють зменшенню запальної реакції та покращенню інтеграції в тканини [6].

Оцінка активності СОД 1 та каталази в крові у відповідь на імплантацію хірургічної сітки дає цінну інформацію про біологічну сумісність цих матеріалів і ефективність покриттів у модулюванні оксидативного стресу [7]. Антиоксидантні ферменти, зокрема СОД 1 і каталаза, служать маркерами для оцінки фізіологічної реакції організму на імплантовані матеріали. СОД 1 діє як перша лінія захисту від АФК, каталізує дисмутацію супероксидних радикалів у перекис водню, який потім розкладається каталазою на воду та кисень, додатково знижує пошкодження клітин і тканин від АФК. Оцінка активності цих ферментів після імплантації дає розуміння реакції організму на окислювальний стрес і біосумісності імплантованих матеріалів з тканинами [8].

Розуміння стану антиоксидантної системи в організмі пацієнтів має вирішальне значення для розробки хірургічних сіток, які не тільки забезпечують механічну підтримку після герніопластики, але й утворюють сприятливе середовище для загоєння хірургічного поля, мінімізуючи ризик післяопераційних ускладнень, таких як спайкоутворення та гнійно-септичний процес.

Мета дослідження – визначення стану антиоксидантної системи за активністю СОД 1 та каталази в крові щурів після імплантації хірургічних сіток з покриттям на основі танталу, оксиду танталу та нітриду танталу.

Матеріали та методи

До експериментальних груп увійшли 40 щурів – самців популяції Wistar Albino Glaxo (WAG) масою (220 ± 20) г. Після акліматизації, яка тривала 21 день, методом випадкової вибірки експериментальні тварини були поділені на 6 груп: до першої (інтактної) групи увійшли 6 щурів. До другої групи увійшли 6 щурів, яким було проведено хірургічне втручання, але без імплантації хірургічної сітки. До третьої групи увійшли 7 щурів з імплантованою хірургічною сіткою, покритою танталом. До четвертої групи увійшли 7 щурів з імплантованою хірургічною сіткою, покритою оксидом танталу. До п'ятої групи – 7 щурів з імплантованою хірургічною сіткою, покритою нітридом танталу. До шостої групи увійшли 7 щурів з імплантованою хірургічною сіткою без покриття.

Щурів утримували у стандартних лабораторних умовах відповідно до «Стандартних правил по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік», принципів біоетики, визначених Гельсінською декларацією, прийнятою на Всесвітній медичній асамблеї у 1964 році. Тварини отримували однаковий обсяг води, доступ до їжі був вільним в усіх групах. При проведенні маніпуляцій із експериментальними тваринами ми дотримувалися вказівок Директиви ЄС № 63 від 2010 року щодо захисту тварин, що використовуються в наукових цілях, і Конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях, яка була прийнята на засіданні у Страсбурзі у 1986 році. Дослідження ухвалено Комітетом з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 3 від 21.09.2020).

За допомогою хірургічного втручання було імплантовано поліпропіленову хірургічну сітку розміром 15×15 мм між черевною стінкою та різними відділами товстої кишки. Анестезія проводилася за допомогою внутрішньочеревного шляху введення препарату «Релакс» (BioTestLab, Україна) у дозі 8 мг/кг, діючою речовиною якого є пропфол (1 %).

Фіксація хірургічної сітки була виконана простими швами по її вершині, вузлами в бік апоневротичної площини, для мінімізації кількості внутрішньоочеревного стороннього тіла.

Через 28 діб після оперативного втручання було проведено декапітацію експериментальних тварин та відразу зібрано кров в стерильні пробірки K2 EDTA VACUTAINER (BD Vacutainer®, Китай). Зразки крові використовували для визначення активності СОД 1 за допомогою набору "Superoxide Dismutase 1 ELISA Kit" (Abscam, США), активність каталази – за допомогою набору "Catalase ELISA Kit" (Cayman Chemical, США) згідно з інструкціями виробника на спектрофотометрі "Solar" PV-1251C.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Graph Pad Prism (Version 5.0, Graph Pad, США). Показники порівнювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Результати по групах представляли у вигляді медіанного (Me) діапазону. Відмінності при $p < 0,05$ вважалися статистично значущими.

Результати та їх обговорення

На 28 добу було визначено, що результати активності СОД 1 та каталази у плазмі крові експериментальних тварин, яким було проведено хірургічне втручання без імплантації (група 2), статистично не відрізнялося від отриманих результатів у групі інтактних тварин.

У групах тварин, яким було імплантовано поліпропіленові хірургічні сітки з покриттям на основі танталу (група 3) та оксиду танталу (група 4), активність СОД 1 була вище на 86,2 % та 97,1 % відповідно, та активність каталази була вище на 70,3 % та 67,6 % відповідно у порівнянні з результатами, отриманими у групі інтактних тварин (група 1). Отримані дані вказують на те, що покриття з Та (тантал) і Та₂O₅ (оксид танталу) демонструють чудову біосумісність у порівнянні з результатами групи експериментальних тварин, яким було імплантовано хірургічну сітку без покриття (група 6).

Також, було визначено, що активність СОД 1 в крові був статистично на 126,3 % вище в експериментальній групі, якій було імплантовано хірургічну сітку без покриття (група 6), та на 126,6 % вище у експериментальній групі, якій було імплантовано поліпропіленову хірургічну сітку з покриттям на основі нітриду танталу (група 5) у порівнянні із результатами групи інтактних тварин (група 1) (таблиця). Дані результати вказують на активацію антиоксидантної системи організму експериментальних тварин у відповідь на гіперпродукцію АФК.

Даний висновок також підтверджують отримані результати поточного дослідження щодо активності каталази, яка статистично була на 92,5 % вище у групі 6 та на 100,0 % вище у групі 5), у порівнянні із результатами групи 1 (інтактні тварини).

Результати нашого дослідження показують значні коливання активності супероксиддисмутази та каталази серед щурів, яким імплантували поліпропіленові хірургічні сітки з біосумісними покриттями та без них. Значне підвищення активності СОД 1 та каталази в групі з хірургічними сітками без покриття свідчить про значну реакцію на розвиток оксидативного стресу порівняно з групами тварин з сітками з покриттям на основі танталу та оксиду танталу, що узгоджується з дослідженнями, які вказують на те, що немодифіковані поліпропіленові сітки можуть викликати виражену реакцію на розвиток запального процесу і оксидативний стрес [9; 10].

Активність антиоксидантних ферментів в крові щурів із хірургічними сітками, покритими танталом та оксидом танталу, підкреслює ефективність використання покриттів у здійсненні балансу оксидантно-антиоксидантної системи і, як наслідок, підтверджує існуючі

Таблиця. Активність каталази (МО/мл) та супероксиддисмутази (МО/мл) у крові експериментальних тварин після імплантації хірургічних сіток без покриття та з покриттям на основі танталу та його похідних (медіана [25 %; 75 %]).

Групи	Каталаза (МО/мл)	СОД 1 (МО/мл)
Група 1 (інтактні тварини)	76,1 [75,0; 80,1]	173,1 [16,5; 177,8]
Група 2 (Без імплантації)	120,6 [108,7; 123,8] ¹	318,0 [285,1; 353,1] ¹
Група 3 (покриття Та)	129,6 [123,7; 131,4] ¹	322,4 [312,9; 351,2] ¹
Група 4 (покриття Та ₂ O ₅)	127,6 [123,4; 134,2] ¹	341,1 [324,9; 356,5] ¹
Група 5 (покриття ТаN)	152,2 [147,5; 154,9] ^{1,2,3}	392,3 [371,2; 392,6] ^{1,2}
Група 6 (без покриття)	146,5 [143,2; 150,2] ^{1,2}	391,8 [381,5; 405,4] ^{1,2}

Примітка: 1 – значима (p<0,0001) відмінність порівняно з показниками групи 1;
 2 – значима (p<0,0001) відмінність порівняно з показниками груп 2–4;
 3 – значима (p=0,0003) відмінність порівняно з показниками групи 3.

наукові дані про біосумісність танталу та його потенціал для покращення результатів хірургічних операцій [11].

Висновки

У результаті проведеного експерименту встановлено, що поліпропіленові хірургічні сітки з біосумінім покриттям, вмістом танталу та оксиду танталу, можуть зменшити розвиток оксидативного стресу. Використання покриттів з танталу та оксиду танталу забезпечує захисний ефект імпланту від окисного пошкодження, що свідчить про їхню можливість покращити біосумісність хірургічних сіток.

Перспективи подальших досліджень враховують критичну роль оксидативного стресу в процесі загоєння та потенціал післяхірургічних ускладнень. Ми вважаємо необхідним продовжувати дослідження задля покращення результатів лікування пацієнтів та якості їх життя. Заплановане вивчення довгострокового впливу цих покриттів на розвиток оксидативного стресу і результати загоєння в клінічних умовах. Також планується вивчення ефектів інших покриттів хірургічних поліпропіленових сіток.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Seifalian A, Basma Z, Digesu A, Khullar V. Polypropylene Pelvic Mesh: What Went Wrong and What Will Be of the Future? *Biomedicine*. 2023;11(3):741. DOI: 10.3390/biomedicine11030741. PMID: 36979721.
2. Bredikhin M, Gil D, Rex J, Cobb W, Reukov V, Vertegel A. Anti-inflammatory coating of hernia repair meshes: a 5-rabbit study. *Hernia*. 2020;24(6):1191-9. DOI: 10.1007/s10029-020-02122-9. PMID: 32026188.
3. Sahlender B, Windolf J, Suschek CV. Superoxide dismutase and catalase significantly improve the osteogenic differentiation potential of osteogenetically compromised human adipose tissue-derived stromal cells in vitro. *Stem Cell Res*. 2022;60:102708. DOI: 10.1016/j.scr.2022.102708. PMID: 35180586.
4. Yu S, Shi W, Houshyar S, Wang X, Ma P. Preparation and performances of coated polypropylene hernia mesh with natural biomaterials, *Colloid and Interface Science Communications*. 2021;45:100535. DOI: 10.1016/j.colcom.2021.100535.
5. Pace B, Bendavid A, Ahsan M, Dargusch M, Bhatia V, Byrnes J, Cairney J. Tuning Ta coating properties through chemical and plasma etching pre-treatment of NiTi wire substrates. *Surface and Coatings Technology*. 2021;418:127214. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2021.127214.
6. Huang G, Pan ST, Qiu JX. The Clinical Application of Porous Tantalum and Its New Development for Bone Tissue Engineering. *Materials (Basel)*. 2021;14(10):2647. DOI: 10.3390/ma14102647. PMID: 34070153;
7. Tomusiak-Plebanek A, Heczko P, Skowron B, Baranowska A, Okon K, Thor PJ, Strus M. Lactobacilli with superoxide dismutase-like or catalase activity are more effective in alleviating inflammation in an inflammatory bowel disease mouse model. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3221-33. DOI: 10.2147/DDDT.S164559. PMID: 30319243.
8. Kalaba S, Gerhard E, Winder J, Pauli E, Haluck R, Yang J. Design strategies and applications of biomaterials and devices for Hernia repair, *Bioactive Materials*, 2016;1(1):2-17. DOI:10.1016/j.bioactmat.2016.05.002. PMID: 28349130.
9. Protsepko O, Voisard P, Kuhn C, Maccagno A, Dannecker C, Jeschke U, et al. Induction of a different immune response in non-titanized compared to titanized polypropylene meshes. *Acta Biomater*. 2023;169:363-371. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.08.018. PMID: 37579913.

10. Baylon K, Rodriguez-Camarillo P, Elias-Zuniga A, Diaz-Elizondo JA, Gilkerson R, Lozano K. Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review. *Membranes (Basel)*. 2017; 7(3):47. DOI:10.3390/membranes7030047. PMID: 28829367.

11. Gee ECA, Eleoterio R, Bowker LM, Saithna A, Hunt JA. The influence of tantalum on human cell lineages important for healing in soft-tissue reattachment surgery: an in-vitro analysis. *J Exp Orthop*. 2019;6(1):40. DOI:10.1186/s40634-019-0210-8. PMID: 31659540.

Nakonechna O.A., Kyslov O.V.

DETERMINATION OF THE STATUS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS AFTER IMPLANTATION OF POLYPROPYLENE SURGICAL MESH WITH A COATING BASED ON TANTALUM AND ITS DERIVATIVES

For the past 10 years, specialists in hernioplasty have noted that there is a problem with the occurrence of an adhesion process after the implantation of surgical meshes. In the future, tantalum-based coatings may become an inhibitor of the development of adhesion and inflammatory processes after surgical mesh implantation. The aim of our study was to determine the state of the antioxidant system by the activity of superoxide dismutase 1 and catalase in the blood of rats after implantation of surgical meshes coated on the basis of tantalum, tantalum oxide and tantalum nitride. After acclimatization, which lasted 21 days, the experimental animals were divided into 6 groups by random sampling: the first (intact) group included 6 rats. The second group included 6 rats that underwent surgery, but without implementation of a surgical mesh. The third group included 7 rats with an implanted surgical mesh coated with tantalum. The fourth group included 7 rats with an implanted surgical mesh covered with tantalum oxide. The fifth group includes 7 rats with an implanted surgical mesh covered with tantalum nitride. The sixth group included 7 rats with an implanted surgical mesh without a coating. To achieve the goal, 40 laboratory rats were implanted with surgical meshes between the abdominal wall and various sections of the large intestine. After 28 days, the activity of SuperOxide Dismutase 1 (SOD 1) and catalase was determined in the blood of the animals. SOD 1 activity was statistically 126.3% higher, and catalase activity was 92.5% higher in the experimental group with surgical mesh without coating. SOD 1 activity was 126.6% higher and catalase activity was 100.0% higher in the experimental group with tantalum nitride coated surgical mesh. In the groups implanted with polypropylene surgical meshes coated with tantalum and tantalum oxide, the activity of SOD 1 was higher by 86.2% and 97.1%, respectively, and the activity of catalase was higher by 70.3% and 67.6%, respectively. As a result of the study, we came to the conclusion that coatings made of tantalum and tantalum oxide demonstrate high biocompatibility in comparison with the results of a group of experimental animals that were implanted with a surgical mesh without a coating. The use of tantalum and tantalum oxide coatings provides a protective effect of the implant against oxidative damage, which indicates their potential to improve the effectiveness of the use of surgical meshes.

Keywords: *tantalum oxide, superoxide dismutase 1, catalase.*

Надійшла до редакції 17.11.2023

Відомості про авторів:

Наконечна Оксана Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

E-mail: oa.nakonechna@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-2614-1587.

Кислов Олександр Вікторович – аспірант кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

E-mail: ov.kyslov@knmu.edu.ua

ORCID: 0009-0000-9503-7524.