

4. Silibinin causes cell cycle arrest and apoptosis in human bladder transitional cell carcinoma cells by regulating CDKI-CDK-cyclin cascade, and caspase 3 and PARP cleavages / A. Tyagi [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2004. — Vol. 25, № 9. — P. 1711–1720.
5. Silibinin upregulates the expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and causes cell cycle arrest and apoptosis in human colon carcinoma HT-29 cells / Agarwal C [et al.] // *Oncogene*. — 2003. — Vol. 22, № 51. — P. 8271–8282.
6. Anticarcinogenic effect of a flavonoid antioxidant, silymarin, in human breast cancer cells MDA-MB 468: induction of G1 arrest through an increase in Cip1/p21 concomitant with a decrease in kinase activity of cyclin-dependent kinases and associated cyclins / X. Zi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 4, № 4. — P. 1055–1064.
7. Silibinin efficacy against human hepatocellular carcinoma / L. Varghese [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11, № 23. — P. 8441–8448.
8. Oral silibinin inhibits in vivo human bladder tumor xenograft growth involving down-regulation of survivin / R. P. Singh [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 300–308.
9. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line / S. H. Yang [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2003. — Vol. 113, № 1. — P. 133–138.
10. Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice / R. P. Singh [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98, № 12. — P. 846–855.
11. Antitumor activity of the silybinphosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer / D. Gallo [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 39, № 16. — P. 2403–2410.
12. Silibinin inhibits the invasion of human lung cancer cells via decreased productions of urokinase-plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2 / S. C. Chu [et al.] // *Mol. Carcinog.* — 2004. — Vol. 40, № 3. — P. 143–149.
13. Kren, V. Silybin And Silymarin — new effects and applications / V. Kren, D. Walterova // *Biomed. Papers.* — 2005. — Vol. 149, № 1. — P. 29–41.
14. Silymarin inhibits function of the androgen receptor by reducing nuclear localization of the receptor in the human prostate cancer cell line LNCaP // W. Zhu [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2001. — Vol. 22, № 9. — P. 1399–1403.
15. Antiproliferative effect of silybin on gynaecological malignancies: synergism with cisplatin and doxorubicin / G. Scambia [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 32, № 5. — P. 877–882.
16. Oral silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor kappaB-mediated inducible chemoresistance / R. P. Singh [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10, № 24. — P. 8641–8647.
17. Silibinin up-regulates insulin-like growth factor-binding protein 3 expression and inhibits proliferation of androgen-independent prostate cancer cells / X. Zi [et al.] // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60, № 20. — P. 5617–5620.
18. Dietary feeding of silibinin inhibits advance human prostate carcinoma growth in athymic nude mice and increases plasma insulin-like growth factor-binding protein-3 levels / R. P. Singh [et al.] // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62, № 11. — P. 3063–3069.
19. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats / H. Kohno [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11, № 13. — P. 4962–4967.
20. Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model / S. K. Katiyar [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 89, № 8. — P. 556–566.
21. Silibinin inhibits inflammatory and angiogenic attributes in photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice / M. Gu [et al.] // *Cancer Res* — 2007. — Vol. 67, № 7. — P. 3483–3491.
22. Chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice / P. Q. Vinh [et al.] // *Jpn J Cancer Res.* — 2002. — Vol. 93, № 1. — P. 42–49.
23. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats / H. Kohno [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 101, № 5. — P. 461–468.
24. Suppression of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis by silymarin in rats / G. Ramakrishnan [et al.] // *Chem Biol Interact.* — 2006. — Vol. 161, № 2. — P. 104–114.
25. Enhancement of mammary carcinogenesis in two rodent models by silymarin dietary supplements / B. Malewicz [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2006. — Vol. 27, № 9. — P. 1739–1747.
26. Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain / C. Nencini [et al.] // *Phytomedicine.* — 2007. — Vol. 14, № 2–3. — P. 129–135.
27. Neurotrophic and neuroprotective effects of milk thistle (Silybum marianum) on neurons in culture // S. Kittur [et al.] // *J Mol Neurosci.* — 2002. — Vol. 18, № 3. — P. 265–269.
28. Silymarin protects dopaminergic neurons against lip polysaccharide-induced neurotoxicity by inhibiting microglia activation / M. J. Wang [et al.] // *Eur J Neurosci.* — 2002. — Vol. 16, № 11. — P. 2103–2112.
29. Immunosuppressive effect of silibinin in experimental autoimmune encephalomyelitis / K. Min [et al.] // *Arch Pharm Res.* — 2007. — Vol. 30, № 10. — P. 1265–1272.
30. Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes. Part I Silymarin and its flavonolignans / S. Chlopickova [et al.] // *Phytother Res.* — 2004. — Vol. 18, № 2. — P. 107–110.
31. Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats / V. Krecman [et al.] // *Planta Med.* — 1998. — Vol. 64, № 2. — P. 138–142.
32. Silymarin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells / J. S. Kang [et al.] // *FEBS Lett.* — 2003. — Vol. 550, № 1–3. — P. 89–93.
33. Stimulatory effects of silibinin and silicristin from the milk thistle Silybum marianum on kidney cells / J. Sonnenbichler [et al.] // *J Pharm Exp Ther.* — 1999. — Vol. 290, № 3. — P. 1375–1383.
34. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide antitumor activity / C. Bokemeyer [et al.] // *Br J Cancer.* — 1996. — Vol. 74, № 12. — P. 2036–2041.
35. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin/ C. Soto [et al.] // *Comp Biochem Physiol.* — 1998. — Vol. 119, № 2. — P. 125–129.
36. Silymarin induces recovery of pancreatic function after alloxan damage in rats / C. Soto [et al.] // *Life Sci.* — 2004. — Vol. 75, № 18. — P. 2167–2180.
37. The flavonoid silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase / B. Guigas [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* — 2007. — Vol. 20, № 6. — P. 925–934.
38. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients / M. Velussi [et al.] // *J Hepatol.* — 1997. — Vol. 26, № 4. — P. 871–879.

Посылана 18.02.2010

УДК 616.713:616.12-089

БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ПОЛИМЕРНОГО ПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

С. В. Шилько¹, В. Ф. Хиженок¹, В. В. Аничкин²¹Институт механики металлополимерных систем им. В. А. Белого НАНБ, г. Гомель²Гомельский государственный медицинский университет

В статье обсуждается биосовместимость кардиоимплантатов на основе природных и синтетических материалов. Изучены механические характеристики искусственного клапана сердца с эластичными замыкательными элементами из однородных изотропных и направленно-армированных анизотропных полимерных материалов. Показано, что важнейшим критерием работоспособности указанной конструкции является усталостная прочность замыкательных элементов при изгибе в диапазоне 108–109 циклов. Выполнен конечно-элементный расчет напряженно-деформированного состояния аортального протеза в систолической фазе сердечного цикла. Моделирование деформационных характеристик и анализ усталостной прочности позволяет рекомендовать для дальнейшего изучения конструкцию протеза с замыкательными элементами из направленно-армированного полимерного композита на основе полиуретановой матрицы.

Ключевые слова: кардиопротезы, искусственный клапан сердца, биосовместимость, эластичные запирающие элементы, полимерные композиты, математическое моделирование.

**BIOMECHANICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT
OF ADVANCED POLYMER PROSTHESIS OF HEART VALVE**S. V. Shilko¹, V. F. Khizhenok¹, V. V. Anichkin²¹V. A. Belyi Metal-Polymer Research Institute of NASB, Gomel²Gomel State Medical University

The biocompatibility of cardioimplants based on the natural and synthetic materials has been discussed in the paper. The biomechanical characteristics of artificial heart valve with elastic leaflets made of homogeneous isotropic and directly reinforced anisotropic polymer materials have been studied. It was shown that bending fatigue strength of leaflets in a range of 108–109 cycles is most important criteria of this structure durability. The finite element calculations of stress-strained state of aortic prosthesis in systolic phase of heart cycle have been done. Modeling of deformational characteristics and analysis of fatigue strength allows proposing the prosthesis with leaflets made of directly reinforced anisotropic polymer composite based on polyurethane matrix.

Key words: cardioprostheses, artificial heart valve, biocompatibility, elastic locking elements, polymer composites, mathematical modeling.

Введение

Повышение качества жизни и улучшение демографической ситуации в значительной степени связано с лечением заболеваний сердечно-сосудистой системы, как основной причины смертности и инвалидности населения. Хирургическое лечение указанных заболеваний невозможно без массового использования средств протезирования, в частности, искусственных клапанов сердца (ИКС). В настоящей статье рассматриваются полимерные клапаны сердца, которые авторы относят к новому, перспективному поколению ИКС. Действительно, полимерные ИКС принципиально отличаются как от дисковых протезов на основе углесталла (по эластичности), так и от протезов на основе биотканей (например, перикарда), поскольку изготавливаются из синтетических полимеров ([1, 2]). Представляет также интерес комбинация синтетических и природных полимеров.

Цель исследования — разработка конструкции и биомеханический анализ эластичных ИКС на основе синтетических полимерных материалов.

Полимерные материалы, используемые в медицине. Полимерные материалы могут быть разделены на природные (биополимеры) и синтетические.

Биополимеры естественного происхождения позволяют реализовать широкий диапазон механических свойств, обладают высокой степенью совместимости с организмом и являются эффективными биостимуляторами. К ним относится шелк тутового шелкопряда, который используется в качестве хирургического шовного материала в течение нескольких столетий. Однако существуют проблемы имплантации этого биополимера, например, загрязнение остаточным серицином. Применение для изготовления ИКС имплантатов из биотканей животных, в частности, перикарда, может вызвать иммунные реакции и аллергию у пациента. Серьезным недостатком биологических кардиопротезов является их кальцификация.

Уникальные поверхностные свойства (например, гидрофобность) позволяют успешно использовать в кардиохирургии, нейрохирургии, урологии и др. *синтетические полимерные материалы* [3]. Это обусловлено единой высокомолекулярной природой полимеров и биотканей, близостью их физико-механических свойств (эластичность, твердость, вязкость, теплопроводность и др.) и технологичностью переработки в изделия. Гемосовместимость синтетических полимеров, как важнейшее условие изготовления адекватных кардиопротезов, определяется химическим составом, адгезией, пористостью, способностью к прорастанию биотканями и формированию слоя эндотелия. В последнее время был доказан единый механизм гемосовместимости гидрофильных и гидрофобных полимерных материалов, что позволило сформулировать основные подходы к созданию «идеальной» гемосовместимой поверхности с мозаичной гидрофильно-гидрофобной структурой.

Известны гипотезы, связывающие гемосовместимость поверхности имплантата со свободной энергией этой поверхности, гидрофильно-гидрофобным балансом, зарядом поверхности, микрогетерофазностью, селективной адсорбцией белков. Однако эти гипотезы часто противоречивы и не подтверждаются однозначными экспериментальными результатами [1]. Остановимся на двух наиболее известных гемосовместимых полимерах.

Полиуретаны (ПУ) получают полимеризацией двухатомных спиртов (гликоли) и диизоцианатов (полиэферы) разного химического состава. Сегментированная структура полиуретана обеспечивает гибкость и необходимую жесткость изделиям. ПУ отличаются незначительной гигроскопичностью, которая объясняется присутствием в составе сложноэфирных групп. Важнейшим преимуществом полиуретанов перед другими медицинскими полимерами, включая полиэтилен, полиамид, ПВХ и т. д., является наличие резиноподобных свойств, что обеспечивает высокую эластичность медицинских изделий [2, 4]. Вместе

с тем относительно высокий модуль упругости полиуретанов по сравнению с другими эластомерами (например, силиконом) позволяет получать изделия малой толщины (пленки, оболочки).

Политетрафторэтилен (ПТФЭ) и материалы на его основе фторопласт-4 (Россия) и Тефлон (западные фирмы-производители) представляет собой волокнистый порошок белого цвета. Биологическая и химическая инертность определяют широкое и все возрастающее применение ПТФЭ в сердечно-сосудистой хирургии. Клиническая практика показала, что изделия из него характеризуются малой длительностью реактивных тканевых процессов и не вызывают отложения фибрина и тромбообразования. Для изготовления протезов и трансплантатов применяются ткань и войлок из волокна ПТФЭ. Фторопласт-4 применяется также при изготовлении емкостей для приема коронарной крови и сосудов с пеногасителем к АИК.

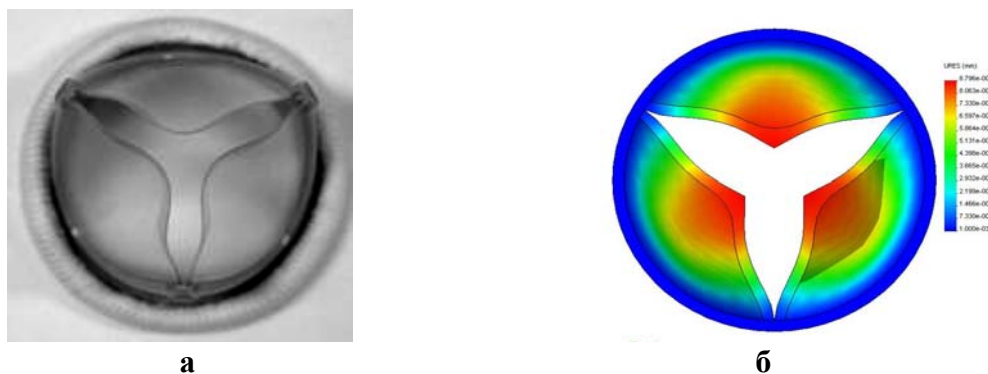


Рисунок 1 — Искусственный клапан сердца с эластичными створками (а) и распределение изгибных перемещений в стадии открытия (б)

Ниже рассматриваются композиты на основе полиуретана и политетрафторэтилена с армирующим наполнителем в виде волокон полиэфира и полиамида, бионейтральность которых обеспечивалась капсуляцией в матричной фазе.

Определение деформационно-прочностных характеристик матричных материалов. Механические характеристики ПУ и ПТФЭ определялись на машине Instron 5567 по ГОСТ 11262-80 (растяжение). Установлено, что данные материалы характеризуются значительными предельными деформациями, что важно для реализации больших изгибных перемещений створок ИКС. Для получения высокой прочности при малой изгибной жесткости, а также для имитации структуры миокарда, содержащего относительно жесткие волокна (хорды), авторами рассматривалось направленное армирование указанных полимеров прочными высокомодульными волокнами. Направленная укладка волокон в одной плоскости описывается моделью ортотропного материала с набором упругих констант $E_x, E_y, E_z, \nu_{xy}, \nu_{yz}, \nu_{xz}, G_{xy}, G_{yz}, G_{xz}$. Пред-

Клапанные протезы с эластичными запирающими элементами. ИКС с композитными запирающими элементами (створками) в основном моделируют морфологию и деформационные свойства природного прототипа (миокарда). В частности, на рисунке 1 представлен вариант конструкции ИКС с тремя запирающими элементами (а) и показана фаза его открытия за счет прогиба створок (б). Использование эластичных биосовместимых полимерных материалов в принципе позволяет создать клапанный протез, эквивалентный естественному клапану сердца, но, в отличие от биологического протеза, не подверженный кальцификации. Проблема заключается в обеспечении необходимого уровня прочностных характеристик эластичных ИКС, что резко сужает ограниченный (по критерию биосовместимости) перечень пригодных для изготовления кардиоимплантатов базовых полимерных материалов.

ставляют интерес и более сложные, пространственные схемы армирования.

Исходя из описанных выше испытаний на растяжение, задавались модули упругости матриц (ПУ и ПТФЭ) $E_{ПУ} = 10$ МПа и $E_{ПТФЭ} = 0,4$ ГПа соответственно; коэффициенты Пуассона указанных материалов принимались равными $\nu_{ПУ} = 0,43$ и $\nu_{ПТФЭ} = 0,45$. Наполнителем служили волокна полиэфира и полиамида с модулем упругости и коэффициентом Пуассона соответственно: $E_{П} = 1$ ГПа, $\nu_{П} = 0,46$; $E_{ПА} = 2,4$ ГПа, $\nu_{ПА} = 0,4$. Были рассмотрены варианты структуры материала (рисунок 2), различающиеся по объемной доле волокон в продольном и поперечном направлении, а также углу армирования.

Установлено, что даже при использовании эластичной ПУ матрицы исследуемые материалы характеризуются существенно более высоким модулем упругости в сравнении с миокардом (на рисунке 3 приведены данные, полученные совместно с к.м.н. Э. В. Тумановым на подопытных животных (крысах) *in vivo* методом контактного индентирования).

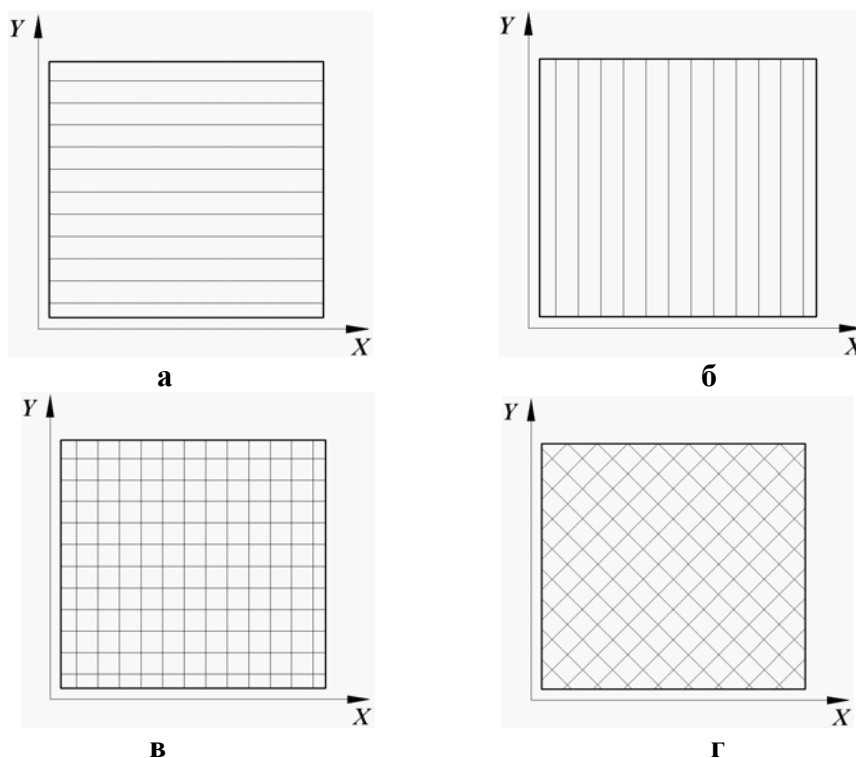


Рисунок 2 — Варианты армирования материала

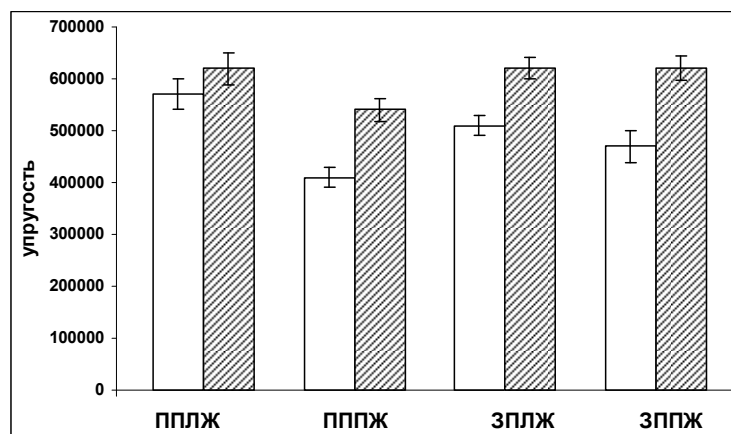


Рисунок 3 — Оценка статического модуля упругости миокарда в области передних и задних стенок правого и левого желудочков сердца (Па)

Анализ деформационно-прочностных характеристик композитного ИКС. Биомеханическое моделирование ИКС, подробности которого описаны в работе [5], выполнялось в среде SolidWorks (Cosmos/Works) на геометрически идентичной 3D модели. Задаваемые граничные условия соответствовали свободному краю запирающего элемента и соединению части его контура с относительно жестким опорным кольцом (рисунок 1а). На поверхности элемента задавалось равномерно распределенное давление, равное систолическому $p(x) = p_0 = 13,33$ кПа (100 мм рт. ст.) в момент начала открытия клапана (рисунок 4а). Результаты расчета запирающего элемента постоянной толщины $h = 1$ мм приведены на рисунке 4 (б, в).

Установлено, что напряжения максимальны при значении угла армирования $\alpha = 45^\circ$. Оптимальным по прочности и эластичности запирающего элемента, по-видимому, является армирование, близкое к однонаправленному (угол ориентации волокон $\alpha = 800-900$). Запирающие элементы на основе ПТФЭ при толщине $h = 1$ мм являются слишком жесткими, что, очевидно, вызовет увеличенное гемодинамическое сопротивление при открытии ИКС. Приемлемая эластичность при заданной толщине достигается при использовании композитов на основе ПУ, армированного полиэфирными волокнами. Однако даже в этом случае материал имплантата имеет существенно более высокий модуль упругости в сравнении с биопрототипом (рисунок 5).

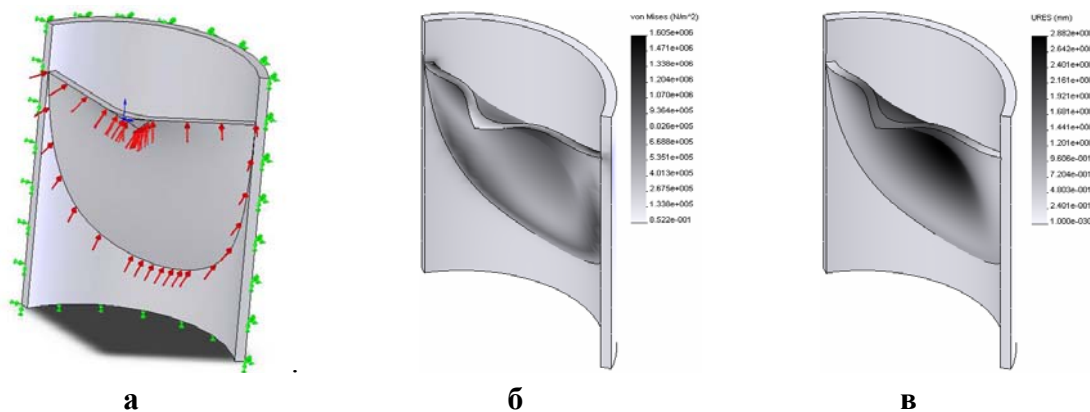


Рисунок 4 — Расчетная схема запирающего элемента (а), эквивалентные напряжения (б) и перемещения изгиба (в) при максимальном открытии ИКС

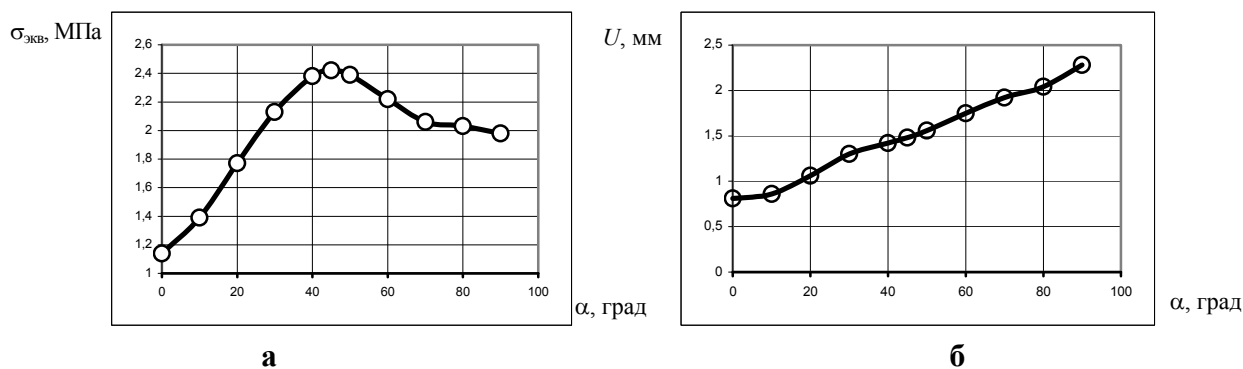


Рисунок 5 — Зависимость эквивалентных напряжений (а) и перемещений изгиба (б) от угла армирования

Критическим показателем работоспособности ИКС с эластичными элементами является прочность при длительной циклической нагрузке (не менее 10 лет функционирования протеза или 400 млн. циклов срабатывания). Для прогнозирования долговечности проводили расчет на усталость при изгибе с использованием программы КЭ анализа SolidWorks/Cosmos. В расчете были использованы экспериментальные данные по изгибной усталости полиуретанов (рисунок 6), полученные в [4].

На рисунке 7 показана зона возникновения повреждений и расчетная оценка ресурса (число циклов до разрушения) запирающего эле-

мента ИКС в соответствии с гипотезой линейного суммирования усталостных повреждений. Видно, что усталостная долговечность ИКС из полиуретана может быть весьма высокой, приближаясь к требуемой (400 млн. циклов). Тем не менее существенная неоднородность распределения повреждений, необходимость реализации значительных изгибных перемещений и обеспечения равнопрочности конструкции, а также учета процесса гидролиза эластомера в биологически активной среде показывают необходимость дальнейшей оптимизации геометрии и структуры материала перспективных полимерных протезов клапана сердца.

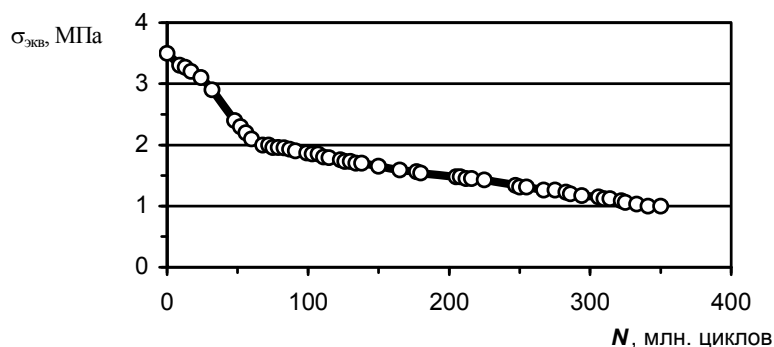


Рисунок 6 — Усталостная кривая для ПУ по данным [4]

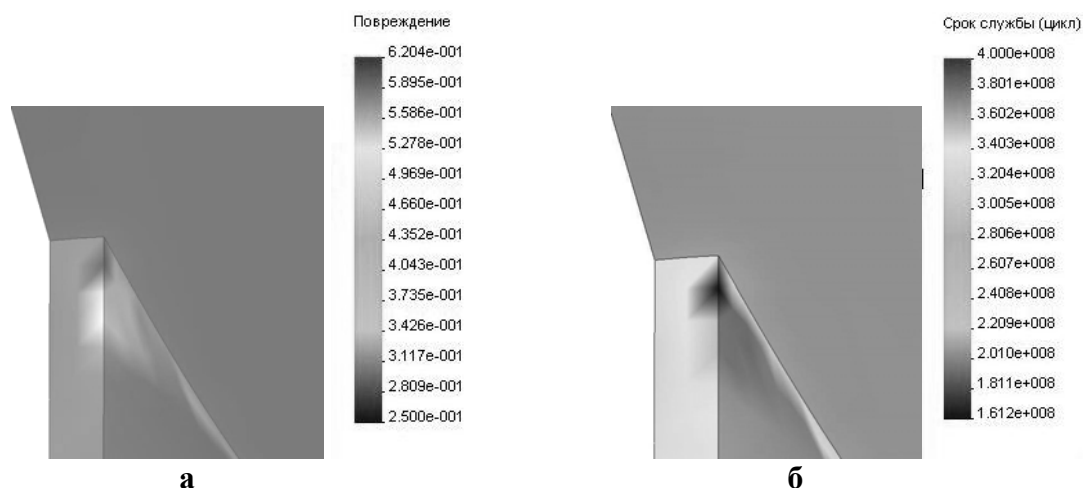


Рисунок 7 — Характеристики усталостной прочности эластичного ИКС: локализация повреждений в запирающем элементе (а), прогнозируемый срок службы ИКС (б)

Заключение

Направленно-армированные материалы на основе синтетических полимеров и эластомеров наиболее перспективны для создания кардиопротезов, эквивалентных природным по геометрическим и деформационным характеристикам. Моделирование деформационных характеристик и анализ усталостной прочности выявил потенциальную работоспособность эластичных запирающих элементов искусственного клапана сердца на основе направленно-армированного полиуретана при условии дальнейшей геометрической и структурной оптимизации с учетом гидролиза в биологически активной среде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Clinical performance of biological and mechanical prostheses / G. J. Fradet [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 1995. — Vol. 60, № 2. — P. 453–458.
2. *Островский, Ю. П.* Хирургия сердца / Ю. П. Островский. — М., 2007. — 576 с.
3. Functional polymeric coatings — from polymer synthesis to heart valve implants to endotracheal tubes / R. Toomey [et al.] // *European Cells and Materials*. — 2003. — Vol. 6. — P. 24.
4. Static and dynamic mechanical testing of a polymer with potential use as heart valve material / A. F. Aguirre [et al.] // *Summer Bioeng. Conf., Florida*. — 2003. — P. 1039–1040.
5. *Хиженок, В. Ф.* Деформационно-прочностные характеристики полимерного протеза клапана сердца / В. Ф. Хиженок, С. В. Шилько // *Российский журнал биомеханики*. — 2006. — Т. 10, № 4. — С. 47–55.

Поступила 18.02.2010

УДК 616-002.6-006.52-08

СПОСОБ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ЭНДОВАГИНАЛЬНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В. Н. Беляковский¹, О. В. Аль-Яхири², А. К. Аль-Яхири²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

В статье представлены результаты использования интерфероновых суппозиторий по разработанной авторами методике для терапии различных клинических вариантов патологии шейки матки, обусловленных папилломавирусной инфекцией. Оценка результатов проводимой схемы терапии показала ее высокую эффективность. При использовании данного метода отмечена хорошая переносимость, отсутствие как местных, так и общих токсических и аллергических реакций. При этом затраты на лечение в среднем составили 280 тыс. белорусских рублей.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция (ПВИ), вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), патология шейки матки, интерфероны.

ROLE INTERFERONOTHERAPY IN TREATMENT OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION

V. N. Belyakovskiy¹, O. V. Al-Yahiri², A. K. Al-Yahiri²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Oncological Center

Presented results of the use vaginal supp. Interferon on designed author to methods for therapy different clinical of various clinical forms of uterine cervix pathology, caused by papilloma virus infection. Evaluation of the results of the employed of therapy scheme has shown its high efficiency. When use given method is noted absence, as local, so and the general allergic reaction. At expenses on treatment 280 000 B. rouble have formed in average.

Key words: human papillomavirus infection, uterine cervix pathology, interferon's.