

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ,
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

БАЯРСАЙХАНЫ ҮРЖИНХАНД

**ҮХРИЙН ҮНХЭЛЦЭГ ХАЛЬСНААС БИОМАТЕРИАЛ ГАРГАН АВАХ БОЛОМЖИЙГ
СУДЛАХ НЬ**

Е 720210 Анатоми

Анагаах Ухааны Магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот

2016 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ, ЭРҮҮЛ
МЭНДИЙН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ИХ СУРГУУЛЬ

БАЯРСАЙХАНЫ ҮРЖИНХАНД

**ҮХРИЙН ҮНХЭЛЦЭГ ХАЛЬСНААС БИОМАТЕРИАЛ ГАРГАН
АВАХ БОЛОМЖИЙГ СУДЛАХ НЬ**

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

Анагаах Ухааны Доктор С.Энхбаатар

Эрдэм шинжилгээний ажлын зөвлөх:

Биологийн Ухааны Доктор, профессор С.Энэбиш

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

Анагаах Ухааны Доктор Б. Сувдаа

Улаанбаатар хот

2016 он

ТОВЧ ХУРААНГУЙ

Үндэслэл: Мэс заслын арга техник шинэчлэгдэхийн хирээр, хүний биед зохимжтой өндөр үр дүнтэй материалууд нэн ялангуяа биоматериалуудыг гарган авах боловсруулах, үйлдвэрлэх явдал улам нэмэгдсээр байна. Энэ дундаас үхрийн үнхэлцэг хальс нь коллаген буюу эсийн гаднах матриксийн хамгийн тохиромжтой эх үүсвэр болдог бөгөөд хиймэл хавхлага хийх, тархины хатуу хальс нөхөх, хэвлийн хана нөхөн сэргээх зэрэг мэс засалд сүүлийн үед өргөнөөр хэрэглэгдэх болсон байна.

Зорилго: Үхрийн үнхэлцэг хальсыг боловсруулан гарган авсан эдийг туршилтын амьтны арьсан дор суулгаж, үрэвслийн хариу урвалын байдал буюу эерэг сөрөг нөлөөллийг судлан монгол орны нөхцөлд биоматериал гарган авч, ашиглах боломжийг тодорхойлох

Зорилт:

1. Монгол орны нөхцөлд үхрийн үнхэлцэг хальснаас биоматериал бэлтгэх аргачилалыг боловсруулан туршилт хийж үр дүнг тогтоох.
2. Шилжүүлэн суулгасан үнхэлцэг хальсны биоматериалын дасан зохицох, харь урвал өрнүүлэх байдалд үнэлгээ өгөх.
3. Туршилтын амьтанд шилжүүлэн суулгасан биоматериалын нөхөн төлжөлтийн байдлыг бичил бүтцээр нь тодорхойлох.

Арга, аргачлал: Мал нядалгааны газраас авсан үхрийн үнхэлцэг хальсыг зохих нөхцлийн дор 0.9%-н NaCl-н изотоник уусмалд тээвэрлэн, лабораторит аваачсаны дараа сайтар угааж цэвэрлэн, орчмын өөхөн эдээс нь салган, хяналтын (натрийн хлоридын 0.9%-н уусмал) буюу туршилтын бүлгийн (глютаральдегидийн уусмал-ГА) уусмалуудад 7 хоног байлгасны дараа эдийг 1x1 см хэмжээтэй зүсэж бэлтгэн 12 тооны хархны нурууны арьсан дор суулгав. Суулгалтаас хойшхи 7, 16, 30 дахь хоногт туршилтын амьтныг егүүтгэн суулгасан эд, эд орчмын байдлыг макро аргаар үнэлэн, гистологийн шинжилгээнд биопсийн эд авч микро аргаар үнэлэв.

Үр дүн: Уусмалд байлгасны дараах эдийн байдлыг ажиглахад ГА-н уумсалд байлгасан эд илүү зузаан бөгөөд тод шаргал өнгөтэй, сунамтгай бус болсон байв. Эдийг суулгасны дараа тус хэсэгт ямар нэгэн буглаа, үхжил зэрэг хүндрэл үүсэлгүй шарх цэвэр, анхдагчаар эдгэрсэн бөгөөд туршилтын амьтдад нас баралт тохиолдоогүй. Суулгалтын дараах эхний хоногуудад туршилтын болон хяналтын бүлэгт хоёуланд үрэвслийн идэвхитэй хариу урвал хүчтэй явагдсан байсан боловч цаашид ГА-н уусмалд бэхжүүлсэн эд орчимд шинэ судасжилт болон фибробластууд үүсч эдийн дасан зохицол явагдаж буй нь ажиглагдсан.

Дүгнэлт:

1. Үхрийн үнхэлцэг хальсыг глютаральдегидын уусмалд бэхжүүлэн бэлтгэж биоматериал болгон ашигладаг гадны улсуудад хэрэглэдэг аргачилалыг Монгол Улсад ашиглах боломжтой нь ажиглагдсан.
2. Туршилтын бүлэгт 0 зэргийн үрэвслийн урвал давамгайлж байсан бол хяналтын бүлэгт 2 болон 3-р зэргийн үрэвслийн урвал давамгайлж байгаа нь глютаральдегидад бэхжүүлсэн биоматериал нь дасан зохицох боломж илүүтэй байна.
3. Туршилтын харханд шилжүүлэн суулгасан биоматериалын нөхөн төлжилтийн байдлыг бичил бүтцээр нь тодорхойлж үзэхэд ГА-дад бэхжүүлсэн биоматериал нь фибробластууд болон шинэ судасжилт үүсч ямар нэг задрал үүсэлгүйгээр эзэн биеийн эдтэй нийлэн төлжих чадвартай байна.

ABSTRACT

Topic

The result of the study of possibility to derive biomaterial from the bovine pericardium in Mongolia

Background

The bovine pericardium is a biological tissue widely used as a biomaterial for tissue engineering applications including the construction of a variety of bioprotheses such as vascular grafts, patches for abdominal or vaginal wall reparation and more frequently, heart valves.

Method

After obtaining the bovine pericardium from the slaughterhouse we directly brought the tissue to the laboratory under appropriate condition. Bovine pericardial tissue divided into two groups: experimental and control group. In experimental group we used 0.5% glutaraldehyde solution to fix the tissue. After the fixation tissue was implanted in subcutaneous tissue of the twelve rats. After 7, 16 and 30 days of implantation the rats were sacrificed by thiopental sodium and the tissue samples were harvested. Each sample was used for macro and microscopic evaluation.

Result

After the early days of implantation there was strong inflammatory reaction is observed two groups. However, the finding of gradual reduction of inflammation in every advancing period post operation is observed more in GA group. In GA group regeneration status was superior to control group.

Conclusion

1. We determined that we can use the method of deriving biomaterial form bovine pericardium using glutaraldehyde in Mongolia
2. In experimental group 0 grade inflammatory reaction were dominant, but in control group 2nd and 3rd grade inflammatory reaction means that glutaraldehyde fixed tissue has low antigenicity and more adaptive.
3. The regeneration and degradation rate were acceptable in glutaraldehyde fixed biomaterial.

ГАРЧИГ

ГАРЧИГ	3
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	5
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	6
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	7
УДИРТГАЛ.....	9
1.1. Судалгааны ажлын үндэслэл.....	9
1.2. Судалгааны ажлын таамаглал	10
1.3. Судалгааны ажлын зорилго	10
1.4. Судалгааны ажлын зорилт	10
1.5. Судалгааны ажлын шинэлэг тал	10
1.6. Судалгааны ажлын практик ач холбогдол	11
1.7. Судалгааны ажлын үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	11
1.8. Судалгааны ажлын үр дүнг хэвлүүлсэн байдал.....	11
БҮЛЭГ 1. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	13
1.1 Биоматериалын тухай ойлголт	13
1.2. Бие махбодийн биоматериалд үзүүлэх хариу урвал, түүнийг үнэлэх нь	16
1.3. Үхрийн үнхэлцэг хальсны бүтэц, шинж чанар, давуу тал.....	20
1.3.1. Коллаген ширхэг, түүний онцлог	22
1.3.2. Үнхэлцэг хальсны давуу тал.....	24
1.4. Үхрийн үнхэлцэг хальсны хэрэглээ	26
1.5. Үнхэлцэг хальсны боловсруулалт	30
1.5.1. Эсийн гаднах матриксийг эсгүйжүүлэх аргууд.....	30
1.5.2. Хөндлөн-холбох урвалаар үнхэлцэг хальсыг боловсруулах	31
1.6. Үхрийн үнхэлцэг хальсны үйлдвэрлэл, хэтийн төлөв ба үнэ өртөгийн байдал ..	34
БҮЛЭГ 2.СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ	37
2.1. Судалгааны загвар.....	37

2.2. Судалгааны ажлын хүрээ ба түүвэр.....	37
2.3. Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн.....	38
2.3.1. Судалгааны ажилд хэрэглэсэн материал.....	38
2.3.2. Судалгаанд хэрэглэгдсэн багаж, бодис урвалж	38
2.4. Судалгааны ажлын арга, аргачлал	38
2.4.1. Үнхэлцэг хальсыг авах.....	39
2.4.2. Үнхэлцэг хальсыг боловсруулах арга	39
2.4.3. Туршилтын амьтанд шилжүүлэн суулгах арга	39
2.4.4. Суулгалтын дараах эдийн макроскопийн үнэлгээ	40
2.4.5. Суулгалтын дараах эдийн шинжилгээний арга.....	41
2.4.6. Бичил бэлдмэлийг харан үнэлгээ өгөх	41
2.5. Статистикийн боловсруулалт.	42
БҮЛЭГ 3. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	43
3.1 Макроскопийн үнэлгээ.....	46
3.2. Эдийн шинжилгээний үр дүн	49
БҮЛЭГ 4. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭЛЦЭМЖ	60
БҮЛЭГ 5. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ.....	67
ТАЛАРХАЛ.....	68
НОМ ЗҮЙ.....	69

НОМ 3ҮЙ

1. Rémi E. Pericardial Processing: Challenges, outcomes and future prospects. 2010.
2. Li X. Current usage and future directions for the bovine pericardial patch. 2011;25(4).
3. Xin Li YG. Current usage and future directions for the bovine pericardial patch. 2011;25(4).
4. агентлаг Нздх. *Мах, махан бүтээгдэхүүнийн зах зээл*. Улаанбаатар хот 2015.
5. Duraiswami P.K OMaTSM. 5000 years of Orthopaedics in India. *Clinical Orthopaedics and Related Research*; 1971.
6. Zimmerman LM VI. *Great Ideas in the History of Surgery*. New York: Norman Publishers; 1993.
7. Pandit JCCaA. Development of Naturally-Derived Biomaterials and Optimization of Their Biomechanical Properties. *Topics in Tissue Engineering*. Vol 3; 2007.
8. NS. M. History of blood transfusion. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. 1954;9(1):59-107.
9. Sanan A HS. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery*. 1997;40(3):588-603.
10. MN SP. Evolution of Mould Arthroplasty of the Hip Joint. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 1948;30B(1):59-75.
11. Ratner BD BS. Biomaterials: where we have been and where we are going. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2004;6:41-75.
12. Agrawal CM. *Introduction to biomaterials*: Cambridge University Press; 2014.
13. Williams DF. *The Williams Dictionary of Biomaterials*. Liverpool: Liverpool University Press; 1999.
14. Ratner BD HASFLJ. An Introduction to Materials in Medicine. *Biomaterials Science*. New York: Academic Press; 1996.
15. Eds. N Ashammakhi RR&EC. Development of Naturally-Derived. *Topics in Tissue Engineering*. Galway: National University of Ireland; 2007.

16. NM B. The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *Journal of Periodontology*. 1988;59(6).
17. E.Wnek G. Biomaterials Immune Response. *Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering*. New York: Informa Healthcare; 2008.
18. B.D.Ratner. Biomedical applications of synthetic polymers. *Comprehensive Polymer Sign*. Oxford: Pergamon Press; 1989.
19. Anderson JM. Biological Responses to Materials. 2001;31.
20. J.Pawlowski K. Host reactions. *Encyclopedia pf biomaterials and biomaterials science*. New York; 2008.
21. Fomovsky. Contribution of extracellular matrix to the mechanical properties of the heart. 2010;48(3).
22. Trowbrdige EA. Mechanical characteristics of pericardial tissue and their relevance to bioprosthetic design. 1989.
23. Hort W HB. Studies on the dimensions, wall thickness and microscopic structure of the pericardium in normal and pathological conditions. 1962.
24. Heister E.D MSS. Optimal bovine pericardial tissue selection sites. 1998;39(2).
25. Bailey RGPaAJ. Chemical stabilisation of collagen as a biomimetic. *Scientific World Journal*. 2003;3:138-155.
26. Kielty CMHlaGM. The collagen family structure, assembly and organisation in the extracellular matrix. *Connective tissue and Its Heritable Disorders*. New York: Wiley-Lis; 1993.
27. Comper W. *Extracellular matrix*. Australia: Harwood academic publishing; 1996.
28. Wang HL CM. Guided bone regeneration using bone grafts and collagen membranes. *Quintessence International*. 2001;32:15.
29. Pitaru S THSMNM. Collagen membranes prevent apical migration of epithelium and support new connective tissue attachment during periodontal wound healing in dogs. *Journal of Periodontal Research*. 1989;24(247):53.
30. NM B. The Use of Collagen Membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *Journal of Periodontology*. 1988;59(830):6.

31. Yousaf Athar SLAZZBAHASMkA. Bovine pericardium: A Highly Versatile Graft Material. *International Medical Journal*. June 2014;21:321-324.
32. Chang Y LH. Tissue regeneration patterns in acellular bovine pericardia implanted in a canine model as a vascular patch. 2004;69(2).
33. Ionescu MI TACVSN. Durability of the pericardial valve. *European Heart Journal*. October 1984;101(6).
34. Yakirevich VS AS. Reconstruction of the pericardial sac with glutaraldehyde preserved bovine pericardium. 1984.
35. T D. Use of pericardium in acquired heart disease: review article. 1998.
36. Cavallaro A ea. Use of biological meshes for abdominal wall reconstruction in highly contaminated fields.. 1928.
37. GM A. Surgical treatment of emphysema using bovine pericardium strips. 1996.
38. Juettner F KPPHKG. Reinforced staple line in several emphysematous lungs. 1989.
39. Baharuddin A GBF. Bovine pericardium for dural graft: Clinical results in 22 patients. 2002.
40. Gupta M SARP. Bovine pericardium (Ocuguard) wrap for hydroxyapatite implants. 2004.
41. Khana RK ME. Bovine pericardium in treating large corneal perforation secondary to alkali injury. 2008.
42. Rossouw. Bovine pericardial ligament and tendon augmentation: a new and revolutionary ligament. 2005.
43. EJ L. Bovine pericardium in penile prosthesis reimplantation. 2007.
44. EC T. Xenograft use in reconstructive pelvic surgery: a review of the literature. 2007.
45. TW G. Decellularization of tissues and organs. 2006;27.
46. CE S. Acellular vascular tissues: natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering. 2000;21.
47. Escanda Remi NK. Pericardial processing: Challenges, outcomes and future prospects. 2010.

48. J.Bailey RGP. Chemical Stabilisation of Collagen as a Biomimetic. *The Scientific World Journal*. 2003;3:138-155.
49. Mirsadraee S WH. Biocompatibility of acellular human pericardium. 2007;143.
50. A C. Biological factors affecting long term results in valvular heterografts. 1969;58(4).
51. Gratzner PF. Effect of Chemical Modification on the Enzymatic Degradation of Acellular Matrix Processed Biomaterials
52. Schoen FJRJL. Tissue heart valves, current challenges and future research perspectives;47(4).
53. Nimni M. Factors which affect calcificationm of tissue derived bioprosthesis. 1997;35(4).
54. Research GV. *Cardiovascular and Soft Tissue Repair Patches Market Analysis by Application (Cardiac Repair, Vascular Repair, Pericardial Repair, Dural Repair, Soft Tissue Repair), by Raw Material (ePTFE, Biomaterial, Tissue Engineered Material) and Segment Forecasts*. San Francisco 2016.
55. MI I. Durability of the pericardial valve. 1984.
56. Lifesciences E. Edwards Lifesciences U.S. Product Price List Heart Valve Therapy Products
57. Honjon perme AKS. In-vitro biocompatibility evaluation pf crosslinked cellular and acellular bovine pericardium. 2009;32(2).
58. Cheul Lee SHKSHC. High-concentration glutaraldehyde fixation of bovine pericardium in organic solvent and post fixation glycine treatment. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2010.
59. R.Zeeman PDPBvWMJAvLMHPTCaJF. Cross linking and calcification of collagen based materials
60. D. T. Cheung MEN. Mechanism of crosslinking of protein by glutaraldehyde- I. 1982;10.
61. Santillan-Doherty JVRSA. Thoracoabdominal wall repair with glutaraldehyde-preserved bovine pericardium. *Journal of Investigative Surgery*. Jan-Feb 1996;9(1):45-55.
62. Taddese Ayele Z. A comparative study of lyophilized bovine pericardium and tunica parietalis vaginalis for repair of large abdominal wall defects in rabbit model.

2011;10(44).

63. Ravanzo E. Collagen membrane for host-graft integration: an animal study. 2011;19(2).
64. Abouelnasr KSZAEaKGI. Comparative evaluation of glycerolized bovine pericardium implant with prolene mesh for closure of large abdominal wall defects in dogs. *Iranian journal of veterinary research*. 2014;15(3):211-217.
65. Daniel J.Modulevsky CMCaAEP. Biocompatibility of Subcutaneously implanted Plant Derived Cellulose Biomaterials
66. James S.A NM. Tissue response to bovine fetal collagen extracellular matrix in full thickness skin wounds. *American Journal of Clinical Pathology*. July 2013;140:248-252.
67. D.Rothamel RSTFDFTDLRJZ. Biocompatibility and Biodegradation of a Native, Porcine Pericardium Membrane, Results from in vitro/in vivo Examination
68. Hsin-Chung Lin HSL. Histopathological assessment of inflammation and expression of inflammatory markers in patients with ketamine-induced cystitis. *Molecular Medicine Reports*. 2015;11:2421-2428.
69. Pandit JCCaA. Development of Naturally-Derived. *Topics in Tissue Engineering*. Vol 3; 2007.
70. Gallin JI SR. *Inflammation: Basic principles and Clinical Correlates*. 2nd ed. New York: Raven; 1999.
71. Cotran RZ KQRS. *Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
72. Hunt J. Foreign Body Response. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. Liverpool: Infroma Healthcare; 2008.