

Н.И. ЖЕРНАКОВА¹, А.А. ДОЛЖИКОВ¹, С.В. ШКОДКИН^{1,2},
К.А. БОЧАРОВА¹, А.Я. КОЛПАКОВ¹, В.Н. ДМИТРИЕВ¹

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ УГЛЕРОДСОДЕРЖАЩИХ НАНОРАЗМЕРНЫХ ПОКРЫТИЙ

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»¹

ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»²,

Российская Федерация

Цель. В эксперименте изучить биоинертность новых углеродсодержащих наноразмерных покрытий.

Материал и методы. Для получения покрытий использовали импульсный вакуумно-дуговой метод. Покрытия нанесены на нитиноловую проволоку. Половозрелым крысам линии Wistar выполнена имплантация исследуемых материалов в паренхиматозные органы (почка и печень) и внепеченочные желчные пути. Из эксперимента животных выводили на 14-е и 30-е сутки после имплантации. Измеряли толщину формирующихся реактивных тканевых зон, проводили оценку цитоархитектоники в непосредственной близости к имплантам.

Результаты. При имплантации в паренхиматозные органы определялись качественные и количественные отличия, зависящие от места имплантации. Воспалительные изменения вокруг имплантов в печени оказались в 1,5–2 раза более выраженными, чем в почках на соответствующих сроках наблюдения. При качественном анализе цитоархитектоники в непосредственной близости имплантов между группами не выявлено статистически достоверных различий в зависимости от имплантируемого материала. Количественная оценка клеточного состава воспалительных инфильтратов в группе наноструктурного покрытия на основе аморфной углеродной матрицы с включениями наноразмерных кластеров серебра показала меньшую выраженность воспалительной реакции по сравнению с другими материалами вне зависимости от места имплантации. Имплантация полученных новых углеродсодержащих наноразмерных материалов в просвет внепеченочных желчных путей крыс не сопровождалась некробиотическими изменениями и перфорацией их стенки, в исследуемых группах отсутствовала летальность. Реакция со стороны внепеченочных желчных путей на введение имплантов гомологична таковой при имплантации в паренхиматозные органы.

Заключение. У исследуемых материалов не зарегистрировано цитотоксичности. Наилучшие показатели биоинертности отмечены в группе наноструктурного покрытия на основе аморфной углеродной матрицы с включениями наноразмерных кластеров серебра. Данный результат можно объяснить инертностью углерода, составляющего основу покрытия, к тканям организма и антипролиферативными свойствами серебра.

Ключевые слова: биомедицинский материал, имплант, импульсный вакуумно-дуговой метод, стент, антипролиферативные свойства серебра, воспаление, цитотоксичность

Objective. To study bioinertness of new nanosized carbon-containing in compounds in experiment.

Methods. The pulsed vacuum arc method was used to deposit the coating of nitinol wire. Nitinol wire stents were implanted in the parenchymal organs (kidney and liver) and in the choledoch of sexually mature Wistar rats. The animals were taken out of the experiment on the 14th and 30th day after implantation. The thickness of developing reactive tissue areas was measured; the cytoarchitectonics around the implants was evaluated.

Results. In the cases of implantation in the parenchymal organs the quantitative and qualitative characteristics depended on the implantation site have been defined. Inflammatory changes around implants in the liver proved to be 1,5–2 fold more intensive than in the kidneys the same period of observation. Qualitative analysis of cytoarchitectonics around the implants in different groups has not revealed statistically significant differences depending on the implant material. The quantitative assessment of inflammatory infiltration in the group with nanostructured coating based on amorphous carbon matrix with including of silver nanoscale clusters was less intense regardless of the implantation site. Implantation of new carbon nanoscale materials into the rat choledoch lumen has not followed by necrobiotic changes and perforation of its wall; no mortality was observed in the study groups. The reaction of the extrahepatic biliary tract to the introduction of implant such homologous when it implanted in parenchymal organs.

Conclusion. The materials being developed for implantation showed no cytotoxicity. The best indicators of bioinertness were registered in the group of implants with nanostructural coating based on amorphous carbon matrix with inclusions of nanoscale clusters of silver. This result can be explained by the inertia of the carbon to the tissues and by antiproliferative properties of silver.

Keywords: biomedical materials, implant, pulsed vacuum arc method, stent, antiproliferative properties of silver, inflammation, cytotoxicity

Novosti Khirurgii. 2015 Sep-Oct; Vol 23 (5): 491-499

Assessment of Cytotoxicity of Carbon-Containing Nanosized Coatings

N.I. Zhernakova, A.A. Dolzhikov, S.V. Shkodkin, K.A. Bocharova, A.J. Kolpakov, V.N. Dmitriem

Введение

Частота стентирования мочеочника при выполнении реконструктивных и эндоурологических оперативных вмешательств может составлять 75-97% [1, 2]. Рутинно в урологии для этих целей используют внутренний мочеочниковый j-j-стент. Показания к проведению стентирования, его длительность, предпочтение перед наружным дренированием остаются предметом дискуссий, что связано с имеющимися дренажными осложнениями. К числу основных следует отнести: проблемы доставки, миграции и удаления стента, адекватность дренирования, адгезию солей к поверхности стента, нарушение микроциркуляции в стенке мочеочника и его перистальтики. Они прогрессируют с увеличением сроков дренирования, что приводит к необратимому склерозу в стенке дренируемого органа. Данные осложнения существенно влияют на терапевтический эффект стентирования. Согласно публикациям последних лет, перспективным вариантом профилактики перечисленных осложнений является создание биоинертных, антибактериальных, антиадгезивных и антипролиферативных покрытий и биодеградирующих стентов [3-13].

Цель. В эксперименте изучить биоинертность новых углеродсодержащих наноразмерных покрытий.

Материал и методы

В научно-исследовательской лаборатории проблем разработки и внедрения ионно-плазменных технологий ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» получены наноразмерные покрытия на основе аморфного углерода без и с добавками серебра. Для получения покрытий использовали импульсный вакуумно-дуговой метод. В качестве катода применен особо чистый графит без или со вставкой химически очищенного серебра. Покрытия нанесены на нитиноловую проволоку диаметром 100 мкм.

В качестве лабораторных животных использованы половозрелые крысы линии Wistar обоего пола массой 250-310 граммов. При работе соблюдались правила гуманного обращения с животными соответственно «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных

целей», принятой Советом Европы (Strasbourg, Франция, 1986) и директивой Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 «По согласованию законов, правил и административных распоряжений стран-участниц в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и научных целях». Перед началом эксперимента животных выдерживали на карантине в течение 7 суток в стандартных условиях вивария, за 4 часа до наркоза животные не получали питания. Хирургические вмешательства выполнены с соблюдением правил асептики под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг внутривенно). Из эксперимента выводили с помощью передозировки хлоралгидрата 3 г/кг.

Изучение цитотоксичности полученных исследуемых наноразмерных покрытий выполнено при имплантации исследуемых материалов в паренхиматозные органы (почка и печень) и внепеченочные желчные пути 20 белых лабораторных крыс линии Wistar. Из срединного лапаротомного доступа выполняли имплантацию стерильных отрезков проволоки длиной 7 мм путем введения в толщу ткани печени и почки (по два импланта), инсулиновой иглой 25G пунктировали холедох, по просвету последней при помощи толкателя устанавливался аналогичный проволочный имплант. В настоящей серии опытов исследована цитотоксичность наноразмерного покрытия на основе аморфного углерода (nC) (10 животных) и наноструктурного покрытия на основе аморфной углеродной матрицы с включениями наноразмерных кластеров серебра (nCAg) (10 животных).

Из эксперимента животных выводили на 14-е и 30-е сутки после имплантации. Данные сроки выбраны с учетом стандартной динамики течения раневого процесса. К 14 суткам нивелируются неспецифические воспалительные изменения, обусловленные хирургической травмой, и морфологические тканевые реакции в большей степени зависят от биоинертных свойств материала имплантов. На 30 сутки в целом завершаются клеточные иммунные реакции, стабилизируются процессы коллагеногенеза и образования отграничительной капсулы с видимой спецификой реакции тканей в зависимости от природы импланта. Эти сроки наблюдения позволят оценить острую цитотоксичность исследуемых покрытий.

Методы морфологического исследования. Извлеченные органы после макроскопического исследования фиксировали в 10% раство-

ре формалина. После внешнего осмотра из фиксированных органов извлекали имплантированные проволочные отрезки. Кусочки для гистологического исследования из почек и печени вырезали поперечно к направлению расположения импланта. При морфологическом исследовании соблюдали максимальную стандартизацию всех подготовительных и аналитических этапов с использованием линейки роботизированного оборудования.

Материал заливали в стандартном режиме в парафин в автомате карусельного типа «СТР-120» (Microm International GmbH, Германия) с использованием батареи из этилового спирта и ксилола. Заливку блоков со стандартной ориентацией кусочков осуществляли на станции для заливки биологического материала в парафин «ЕС 350» (Microm International GmbH, Германия). Для обеспечения стандартизации заливку в парафин осуществляли в виде мультиблоков по 5-6 кусочков. Срезы для гистологического исследования толщиной 5 мкм изготавливали на полуавтоматическом ротационном микротоме с системой транспортировки и расправления срезов «НМ 340Е» (Microm International GmbH, Германия). Окраску гематоксилином и эозином осуществляли в автомате для окраски гистологических срезов и мазков (Microm International GmbH, Германия). Описательное исследование гистологических препаратов выполняли под микроскопом Axio Scope A1 (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия).

Измеряли толщину формирующихся реактивных тканевых зон и капсул, проводили оценку цитоархитектоники в непосредственной близости к имплантам.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2003 на операционной платформе Windows XP. При анализе данных совокупности рассчитывались средние показатели (средняя арифметическая (\bar{x}_{cp}); медиана (Me); мода (Mo)), абсолютные показатели вариации (размах вариации (R); среднее линейное отклонение (d_{cp}); дисперсия (σ^2); среднее квадратичное отклонение (σ); квантильное отклонение Гальтона ($Q=(Q_3-Q_1)/2$)) и относительные показатели вариации исследуемого признака (коэффициент осцилляции ($VR=R/\bar{x}_{cp}$); линейный коэффициент вариации ($Vd_{cp}=d_{cp}/\bar{x}_{cp}$); коэффициент вариации ($V\sigma = \sigma / \bar{x}_{cp}$); квантильный показатель вариации $K_Q=Q/Me$; коэффициент дифференциации $K_V=(Q_3-Q_1)/(Q_3+Q_1)$). Оценка характера распределения производилась по тестам на нормальность. Исследуемые показатели имели нормальное распределение, приведены в их

среднем значении со средним квадратичным отклонением: $M \pm \sigma$. Для установления статистической достоверности различий в показателях основной и контрольной групп рассчитывали вероятность по распределению Стьюдента и Фишера. При вероятности большей 95% различия считали статистически достоверными.

Результаты

При имплантации в паренхиматозные органы определялись качественные и количественные отличия, зависящие от места имплантации. Воспалительные изменения вокруг имплантов в печени (рис. 1, 2) оказались в 1,5-2 раза более выраженными, чем в почках (рис. 3, 4) на соответствующих сроках наблюдения. При качественном анализе цитоархитектоники в непосредственной близости имплантов между группами не было выявлено статистически достоверных различий в зависимости от имплантируемого материала, но воспалительная инфильтрация в группе нСАг была менее выражена вне зависимости от места имплантации.

В группе нС толщина реактивной капсулы варьировала от 61 до 75 мкм, что в среднем составило $67,8 \pm 8,3$ мкм (рис. 1 А, Б). Структура ее была упорядоченной, представлена concentрическими слоями рыхлой волокнистой соединительной ткани с умеренной диффузной воспалительной инфильтрацией и равномерно распределенными фибробластами ($127 \pm 31,4$ кл. в п/з), с примесью гистиоцитарных — $63 \pm 16,8$ кл. в п/з, лимфоидных — $149 \pm 27,2$ кл. в п/з элементов и незначительного количества полиморфноядерных лейкоцитов — $39 \pm 7,2$ кл. в п/з (рис. 1 А, Б).

В группе имплантатов с нСАг реактивные изменения были выражены меньше, в том числе отмечены статистически значимые различия по сравнению с нС. В гистологических срезах вокруг мест расположения имплантов при обзорном микроскопическом исследовании заметная реактивная зона в виде лейкоцитарного вала не определялась (рис. 1 В). На 14-е сутки капсула толщиной $43,1 \pm 6,5$ мкм была достоверно меньше, чем при использовании имплантатов с нС ($p < 0,05$). Уже на этом сроке структура капсулы была более зрелая и содержала равномерно распределенные фибробластические элементы — $56 \pm 19,2$ клеток в поле зрения ($p < 0,05$). Клеточные инфильтраты скудные и имели очаговый характер. Гистиоциты представлены $29 \pm 6,2$ кл. в п/з, малые лимфоциты — $72 \pm 14,7$ кл. в п/з ($p < 0,05$, рис. 1 Г), клетки гранулоцитарного ряда были единич-

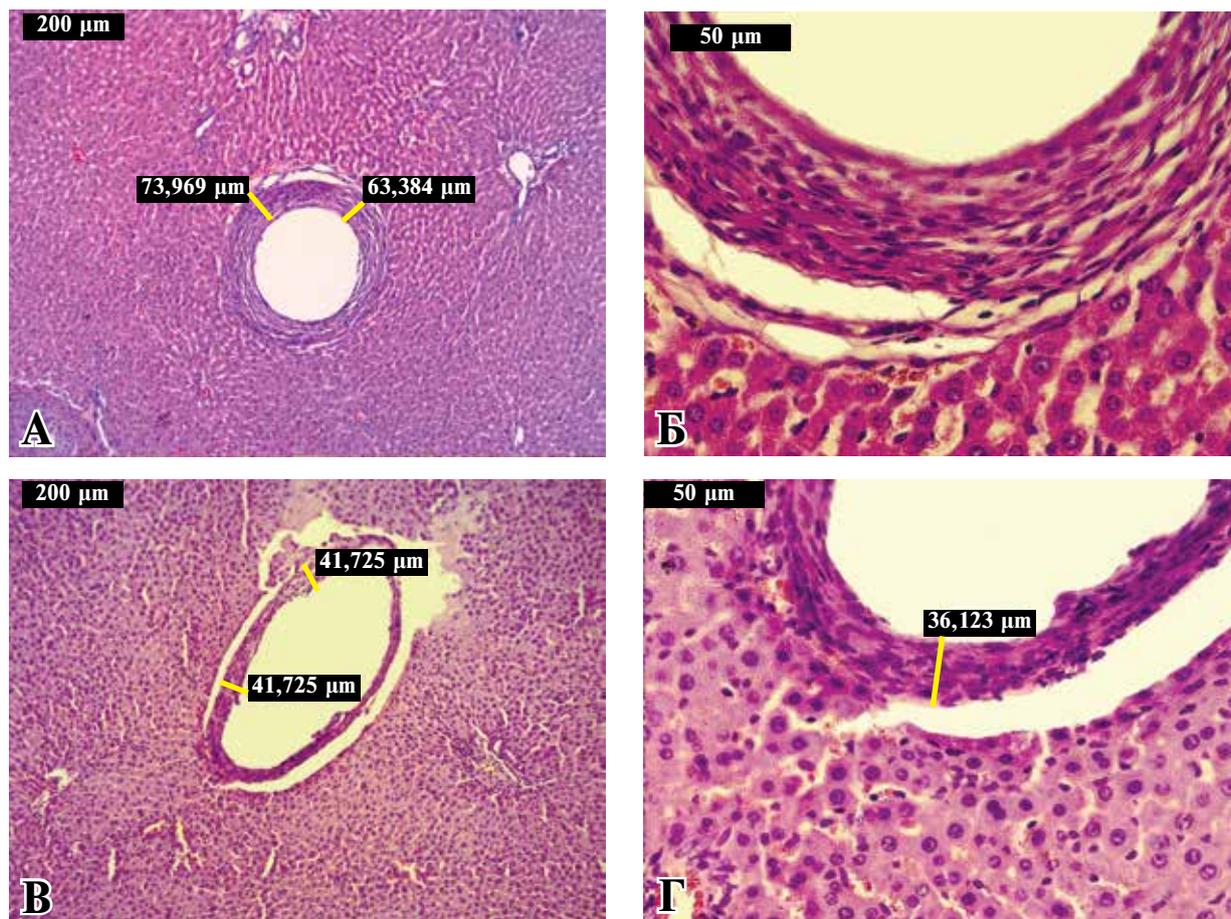


Рис. 1. Морфологические изменения в печени на 14-е сутки после введения импланта с нС (А, Б) и нСАg (В, Г), пояснения в тексте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. А, В – $\times 100$; Б, Г – $\times 400$.

ными и выявлялись не во всех полях зрения, составили $5 \pm 0,4$ кл. в п/з. Участками соединительная ткань непрерывно переходила в окружающие стромальные структуры.

В печени к 30 суткам эксперимента была выявлена завершенная отграничительная реакция на импланты с нС. Толщина капсулы уменьшилась около двух раз, составляя в среднем $31-45$ мкм (рис. 2 А). Структура ее была упорядоченной, представлена слоями умеренно зрелых коллагеновых волокон и равномерно распределенными фибробластами – $29 \pm 9,6$ кл. в п/з и фиброцитами – $74 \pm 16,9$ кл. в п/з. Наружные слои были построены из более рыхлой соединительной ткани с более насыщенным клеточным составом. При близком расположении имплантов к портальным трактам наружные рыхлые слои капсулы непрерывно переходили в соединительную ткань стромы печени (рис. 2 Б). В составе инфильтратов определялись единичные полиморфноядерные лейкоциты – $4 \pm 0,7$ кл. в п/з. Гистиоциты были представлены в инфильтратах $15 \pm 3,8$ кл. в п/з, малые лимфоциты – $72 \pm 8,7$ кл. в п/з (рис. 2 Б).

Реакция на импланты с нСАg на 30-е сутки наблюдения практически отсутствовала. Соединительнотканная капсула плохо дифференцировалась в стандартной световой микроскопии, составив $22,6 \pm 3,7$ мкм ($p < 0,05$, рис. 2 В). Фибробласты были единичные – $4 \pm 0,3$ кл. в п/з, фиброциты – $37 \pm 5,2$ кл. в п/з ($p < 0,05$). Очаговые клеточные инфильтраты не определялись, клетки гранулоцитарного ряда единичны, присутствовали не во всех полях зрения. Диффузно расположенные малые лимфоциты составляли $29 \pm 5,1$ кл. в п/з, единичные гистиоциты – $9 \pm 2,4$ кл. в п/з ($p < 0,05$, рис. 2 Г).

Как отмечено ранее, тканевые реакции в почках менее выражены, чем в печени, и на 14 сутки в группе нС толщина зоны формирующейся отграничительной капсулы составила $30,9 \pm 6,2$ мкм ($p < 0,05$, рис. 3 А). Структура ее была представлена компактными слоями незрелой волокнистой соединительной ткани, содержащей фибробласты – $94 \pm 23,7$ кл. в поле зрения (рис. 3 А, Б) и расположенной снаружи зоной очаговой лимфоидной инфильтрации. В составе инфильтратов содержались немногочисленные полиморфноядерные лейкоциты с

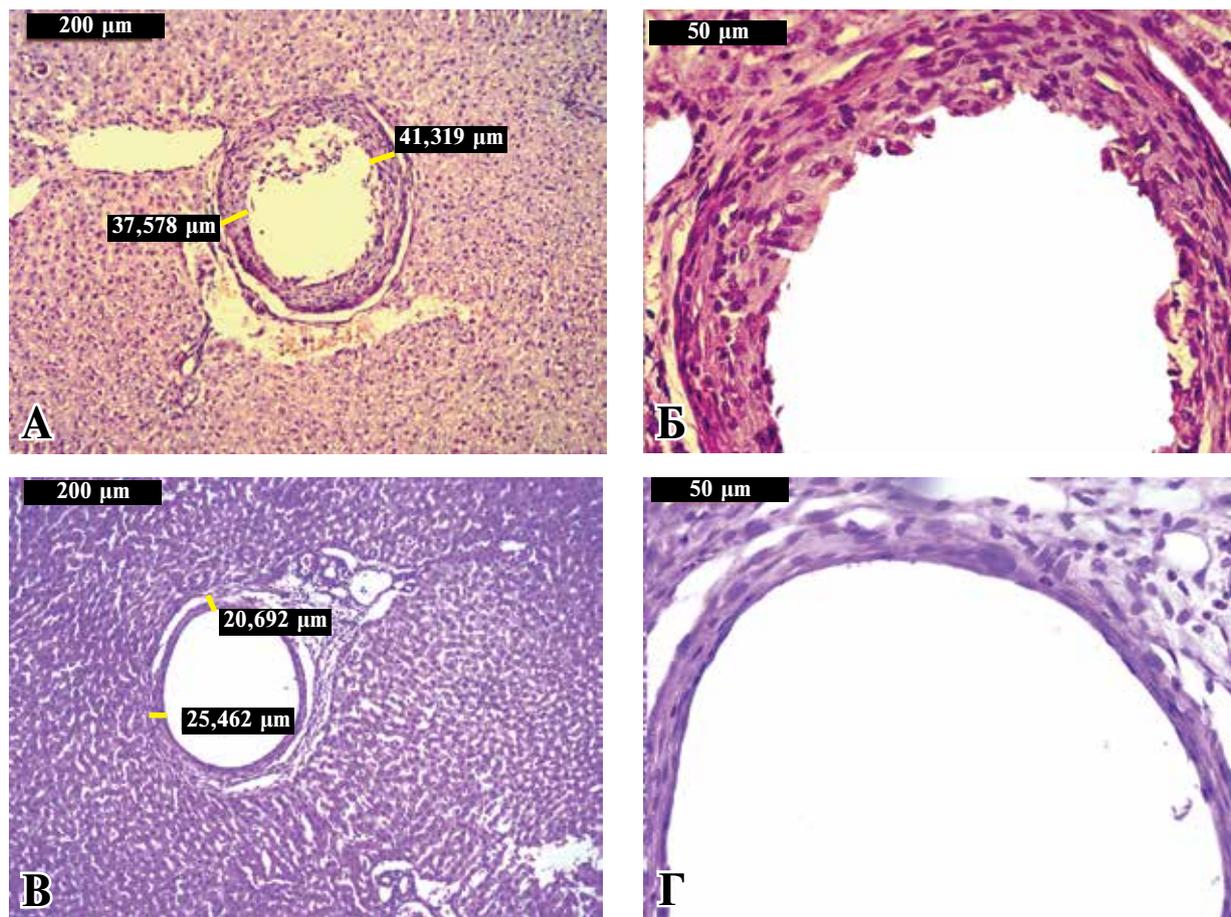


Рис. 2. Морфологические изменения в печени на 30-е сутки после введения импланта с нС (А, Б) и нСАг (В, Г), пояснения в тексте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. А, В – $\times 100$; Б, Г – $\times 400$.

ацидофильной зернистостью $19 \pm 4,7$ кл. в п/з. Гистиоциты были представлены в инфильтратах $28 \pm 5,8$ кл. в п/з, малые лимфоциты – $87 \pm 17,2$ кл. в п/з (рис. 3 Б).

В группе имплантов с нСАг была выявлена меньшая степень воспалительных изменений по сравнению с предыдущей серией. При обзорном микроскопическом исследовании вокруг мест расположения имплантов – отверстий в гистологических срезах – заметная реактивная зона не определялась (рис. 3 В). На 14-е сутки капсула толщиной $19,1 \pm 5,4$ мкм достоверно не отличалась от нС на этом сроке наблюдения ($p > 0,05$). Уже на этом сроке структура капсулы была достаточно зрелая и представлена компактно расположенными коллагеновыми волокнами и равномерно распределенными фибробластическими элементами $41 \pm 8,5$ кл. в п/з, что меньше, чем при имплантации нС ($p < 0,05$). Единичные очаговые лимфоидные инфильтраты не содержали полиморфноядерных лейкоцитов. Количество малых лимфоцитов составляло $48 \pm 6,8$ кл. в п/з ($p < 0,05$), гистиоцитов – $16 \pm 4,4$ кл. в п/з ($p < 0,05$, рис. 3 Г). Участками соединительная

ткань непрерывно переходила в окружающие стромальные структуры.

На 30-е сутки после имплантации в паренхиму почки материалов с нС динамика морфологических изменений так же, как и в печени характеризовалась завершением организации отграничительной капсулы, уменьшением ее толщины в среднем вдвое – $13,6 \pm 2,9$ мкм (рис. 4 А). В почках капсулы вокруг имплантов были образованы компактными слоями коллагеновых волокон, содержащими фиброциты до $46 \pm 9,5$ кл. в п/з и немногочисленные фибробласты – $12 \pm 3,8$ кл. в п/з, что достоверно меньше предыдущего временного интервала ($p < 0,05$). В окружающих участках паренхимы определялись единичные мелкие очаги лимфоидной инфильтрации, содержащие гистиоциты до $6 \pm 1,2$ кл. в п/з и малые лимфоциты до $37 \pm 5,8$ кл. в п/з, полиморфноядерные лейкоциты выявляли не в каждом поле зрения (рис. 4 А, Б).

Через месяц после имплантации в паренхиму почки материала с нСАг капсула при окраске гематоксилином и эозином практически не определялась (рис. 4 В), ее толщина

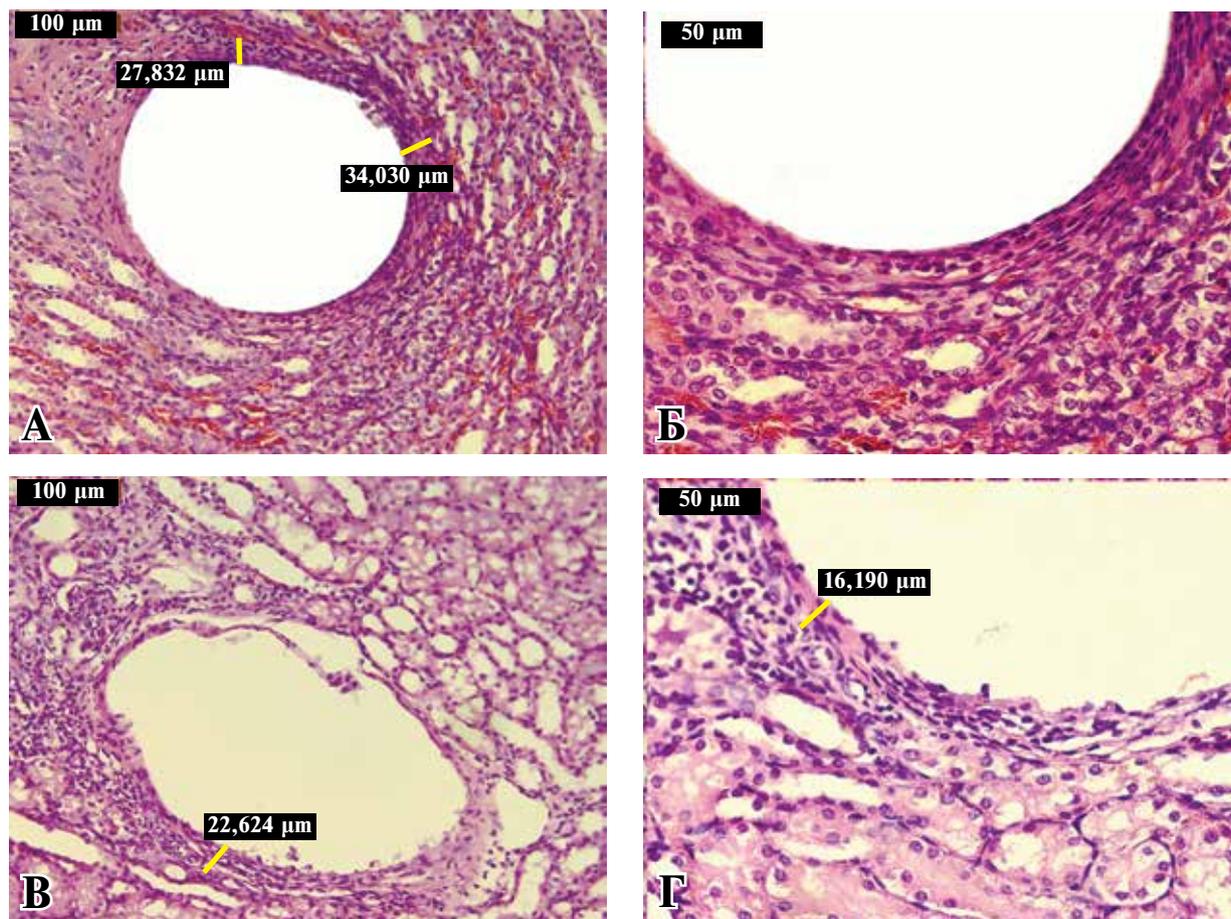


Рис. 3. Морфологические изменения в почках на 14-е сутки после введения импланта с нС (А, Б) и нСаg (В, Г), пояснения в тексте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. А, В – $\times 200$; Б, Г – $\times 400$.

$6,2 \pm 0,8$ мкм, содержала фиброциты в количестве $19 \pm 5,7$ кл. в п/з ($p < 0,05$, рис. 4 Г). Лимфоидные инфильтраты и полиморфноядерные лейкоциты отсутствовали. Количество диффузно расположенных гистиоцитов составляло $4 \pm 0,2$, малых лимфоцитов – $22 \pm 4,8$ кл. в п/з ($p < 0,05$, рис. 4 Г).

Имплантиция полученных новых углеродсодержащих наноразмерных материалов в просвет внепеченочных желчных путей крыс не сопровождалась некробиотическими изменениями и перфорацией стенки, в исследуемых группах отсутствовала летальность. Это говорит об отсутствии выраженной цитотоксичности и приемлемых показателях биоинертности этих материалов на данной экспериментальной модели.

На данном сроке наблюдения (14 суток) в обеих группах регистрировали умеренные гипертрофические разрастания слизистой без десквамации эпителия и отека слизистой, отсутствовали изъязвления эпителия. Гипертрофических и дистрофических изменений в мышечном слое не отмечено (рис. 5 А). Лейкоцитарная инфильтрация ограничена стен-

кой внепеченочных желчных путей, носила смешанный характер, с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов (рис. 5 А). Отделы внепеченочных желчных путей, расположенные проксимальнее импланта, не содержали лейкоцитарных инфильтратов.

К 30 суткам в обеих группах отмечалась тенденция по снижению воспалительного отека и лейкоцитарной инфильтрации (рис. 5 Б). Отсутствовала очаговая инфильтрация, диффузные скопления лейкоцитов не выходили за пределы слизистого слоя и состояли преимущественно из малых лимфоцитов. Не отмечали активизации процессов коллагеногенеза, в слизистом слое располагались немногочисленные фибробласты и фиброциты и единичные волокна рыхлой соединительной ткани (рис. 5 Б).

Обсуждение

При морфологическом изучении реакции структур почек, печени и внепеченочных желчных путей после имплантации полученных новых углеродсодержащих наноразмерных материалов не выявляли некробиотических

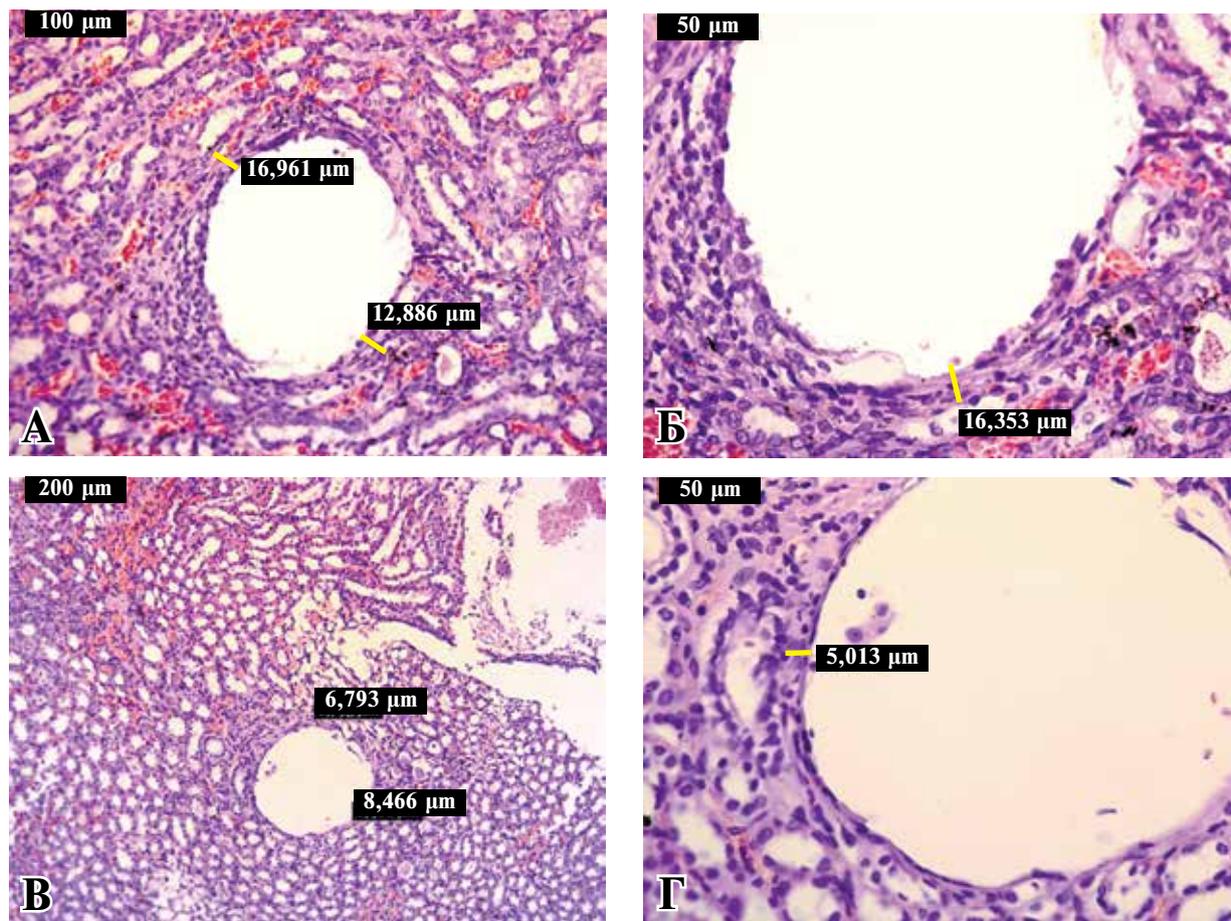


Рис. 4. Морфологические изменения почек на 30-е сутки после введения импланта с нС (А, Б) и нСАg (В, Г), пояснения в тексте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. А – $\times 200$; Б, Г – $\times 400$; В – $\times 100$.

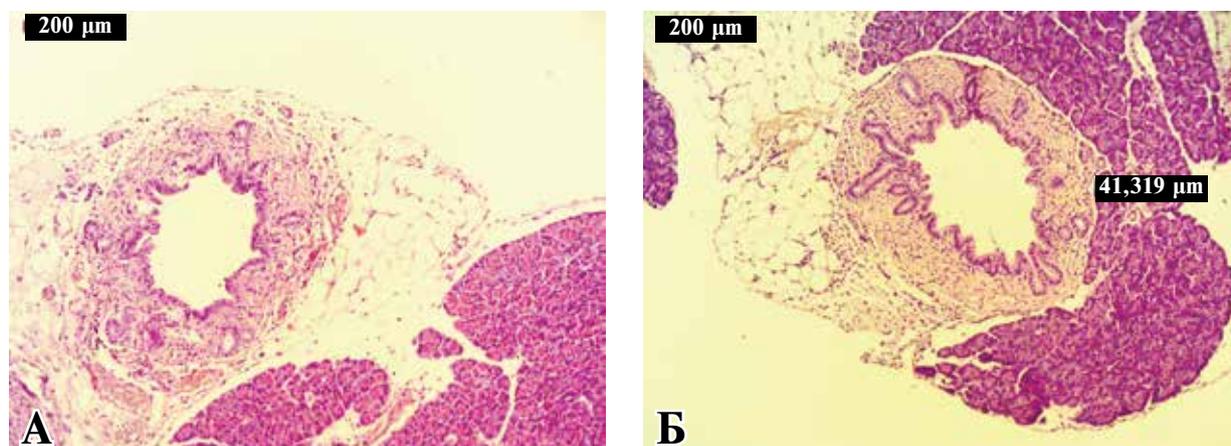
изменений по ходу имплантации, что, с одной стороны, говорит об атравматичности способа установки образцов и нивелировании на этом сроке проявлений хирургической травмы, с другой – об отсутствии прямой цитотоксичности у исследуемых материалов.

Основными клеточно-тканевыми реакциями, характеризующими степень биоло-

гической инертности исследуемых материалов, явились выраженность лейкоцитарной инфильтрации и цитологический состав этих инфильтратов, а также толщина и зрелость соединительнотканной капсулы.

Тканевые реакции в печени характеризовались в 1,5-2 раза большей выраженностью воспалительных изменений по сравнению с

Рис. 5. Морфологические изменения стенки внепеченочных желчных путей после внутри просветного введения проволоки с нС (А) на 14-е сутки и нСАg (Б) на 30-е сутки, пояснения в тексте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.



почками. Такой результат можно объяснить большей экспрессией в печени клеток лимфоцитарно-макрофагальной системы и большей агрессивностью желчи по сравнению с мочой и канальцевым содержимым, которые практически представляют собой межцеллюлярную жидкость с разной степенью дегидратации. Альтерирующие эффекты желчи связаны с наличием свободных радикалов, ферментов и продуктов обмена порфиринов. Все это и определило органоспецифичность тканевых реакций на исследуемые импланты.

Несмотря на различную выраженность клеточных реакций паренхимы печени и почек, причины которой рассмотрены выше, тканевые изменения тесно коррелировали с видом имплантируемого материала. Таким образом, уже с 14 суток нивелировались последствия хирургической травмы, связанной с имплантацией материалов. К 30 суткам наблюдения снижалась интенсивность воспалительной реакции, изменялся цитологический спектр воспалительных инфильтратов, регистрировались процессы организации коллагена в соединительнотканной капсуле. При этом характер этих процессов определялся видом имплантируемого материала и имел идентичные тенденции как в печени, так и в почке.

Наилучшие показатели биоинертности отмечены у нСАг. Данный результат можно объяснить инертностью углерода, составляющего основу покрытия, к тканям организма и антипролиферативными свойствами серебра.

Реакция со стороны внепеченочных желчных путей на введение имплантов аналогична таковой при имплантации в паренхиматозные органы. У исследуемых материалов не зарегистрировано цитотоксичности. Воспалительные изменения стенки холедоха в группах нСАг и нС не выходили за пределы слизистой, гранулоцитарный компонент был не выражен, что позволило избежать выраженной локальной продукции хемокинов и, как следствия, коллагеногенеза к окончанию эксперимента. Т.о., нахождение импланта (стента) в просвете полового органа неминуемо сопровождается воспалением с последующим развитием фиброза даже при временной имплантации, а степень данных изменений во многом зависит от биоинертности импланта.

Заключение

У полученных новых углеродсодержащих наноразмерных материалов с заданными свойствами не выявлено прямой цитотоксичности в эксперименте. В дальнейшем для определе-

ния количественных показателей биоинертности предполагаются исследования на данной модели с введением контроля в виде наиболее часто применяемого для изготовления стентов нитинола. Для морфометрического исследования, в том числе оценки толщины формирующихся реактивных тканевых зон и капсул, подсчета относительного количества клеточных элементов, характеризующих различные стадии раневого процесса (полиморфноядерные лейкоциты всех типов, лимфоциты, гистициты, фибробласты), планируется создание электронной галереи изображений с помощью полуавтоматического сканера микропрепаратов Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия), что позволит максимально стандартизовать режимы морфометрического исследования. С целью изучения особенностей локальной секреции регуляторных и провоспалительных цитокинов, экспрессии Toll-подобных рецепторов, ферментной активности нейтрофильных гранулоцитов при имплантации оригинальных наноструктурированных материалов с заданными свойствами в паренхиматозные органы лабораторных животных предполагается проведение иммуногистохимических исследований.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта «Оценка влияния имплантатов из новых оригинальных наноструктурированных и нанокompозитных материалов медицинского назначения на различные биологические ткани», номер госрегистрации: 01201453644

ЛИТЕРАТУРА

1. Intraoperative and postoperative complications of laparoscopic pyeloplasty: a single surgical team experience with 236 cases / P. Fedelini [et al.] // *J Endourol.* – 2013 Oct. – Vol. 27, N 10. – P. 1224–29. doi: 10.1089/end.2013.0301
2. Development of a rat model for investigation of experimental splinted uretero-ureterostomy, ureteral stenting and stenosis / M. Maruschke [et al.] // *In Vivo.* – 2013 Mar-Apr. – Vol. 27, N 2. – P. 245–49.
3. Длительное дренирование мочеточниковыми стентами: современное состояние вопроса и перспективы / А. К. Чепуров [и др.] // *Андрология и генит. хирургия.* – 2009. – № 2. – С. 32–40.
4. Волова Т. Г. Синтез биорезорбируемых полимеров. Структура и свойства / Т. Г. Волова // *Изв. высших учебных заведений. Физика.* – 2013. – Т. 56, № 12-3. – С. 27–32.
5. Novel reconstruction of the extrahepatic biliary tree with a biosynthetic absorbable graft / P. Nau [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2011 Aug. – Vol. 13, N 8. – P. 573–78. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00337.x.
6. A comparison of the temporary placement of 3 differ-

ent self-expanding stents for the treatment of refractory benign esophageal strictures: a prospective multicentre study / J. M. Canena [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2012 Jun 12. – Vol. 12. – P. 70.

7. New ureteral scaffold constructed with composite poly(L-lactic acid)-collagen and urothelial cells by new centrifugal seeding system / W. J. Fu [et al.] // *J Biomed Mater Res A.* – 2012 Jul. – Vol. 100, N 7. – P. 1725–33. doi: 10.1002/jbm.a.34134.

8. The use of biodegradable (SX-ELLA) oesophageal stents to treat dysphagia due to benign and malignant oesophageal disease / E. A. Griffiths [et al.] // *Surg Endosc.* – 2012 Aug. – Vol. 26, N 8. – P. 2367–75. doi: 10.1007/s00464-012-2192-9

9. Moskovitz, B. A new self-expanding, large-caliber ureteral stent: results of a multicenter experience / B. Moskovitz, S. Halachmi, O. Nativ // *J Endourol.* – 2012 Nov. – Vol. 26, N 11. – P. 1523–27. doi: 10.1089/end.2012.0279.

10. Dexamethasone-eluting vascular / M. Hämäläinen [et al.] // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2013 May. – Vol. 112, N 5. – P. 296–301. doi: 10.1111/bcpt.12056.

11. Biodegradable stent for the treatment of a colonic stricture in Crohn's disease / C. Rodrigues [et al.] //

World J Gastrointest Endosc. – 2013 May 16. – Vol. 5, N 5. – P. 265–69. doi: 10.4253/wjge.v5.i5.265.

12. Brotherhood H. Advances in ureteral stents / H. Brotherhood, D. Lange, B. H. Chew // *Transl Androl Urol.* – 2014. – Vol. 3, N 3. – P. 314–19. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.06.06

13. Yin Y. Safety and efficacy of biodegradable drug-eluting vs. bare metal stents: a meta-analysis from randomized trials / Y. Yin, Y. Zhang, X. Zhao // *PLoS One.* – 2014 Jun 19. – Vol. 9, N 6. – P. e99648. doi: 10.1371/journal.pone.0099648.

Адрес для корреспонденции

308015, Российская Федерация,
г. Белгород, ул. Победы, д. 85, кор. 10,
деканат лечебного дела и педиатрии
Медицинского института
ФГАОУ ВПО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»,
тел. +7 (4722) 30-12-85,
e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru,
Жернакова Нина Ивановна

Сведения об авторах

Жернакова Н.И., д.м.н., профессор, декан факультета лечебного дела и педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Должиков А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Шкодкин С.В., к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ординатор урологического отделения ОГБУЗ «Белгородская об-

ластная клиническая больница Святителя Иоасафа». Бочарова К.А., к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Колпаков А.Я., к.ф.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории проблем разработки и внедрения ионно-плазменных технологий ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Дмитриев В.Н., к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Поступила 4.07.2015 г.