



СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ИМПЛАНТАЦИЮ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫХ СЕТЧАТЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель,
Республика Беларусь

Цель. Изучить клеточные и тканевые реакции у экспериментальных животных при имплантации полипропиленовых сетчатых эндопротезов, модифицированных раствором поликапролактона с различными методами его нанесения.

Материал и методы. Изучались клеточные и тканевые реакции на имплантацию полипропиленовых сетчатых эндопротезов у лабораторных животных. Животные были разделены на три группы: контрольная группа – с полипропиленовым сетчатым эндопротезом без его модификации; первая опытная группа – с модификацией поликапролактоном путем его равномерного распределения по поверхности эндопротеза; вторая опытная группа – с образцами полипропиленовых сетчатых эндопротезов, модифицированных методом электроспиннинга. Проводился подсчет клеточных элементов воспалительного и соединительно-тканного происхождения по периферии имплантов.

Результаты. Установлено статистически значимое увеличение количества фибробластов на 3-и сутки наблюдения у животных второй опытной группы в сравнении с контрольной группой ($p=0,047$). Аналогичная тенденция отмечалась и на 7-е сутки исследования как в сравнении с контрольными животными ($p=0,002$), так и с животными первой опытной группы ($p<0,001$). На 7-е сутки эксперимента у животных второй опытной группы отмечалось значимое увеличение содержания фиброцитов как в сравнении с контролем ($p=0,002$), так и в сравнении с аналогичным показателем животных первой опытной группы ($p<0,001$), что указывало на более высокую скорость созревания грануляционной ткани при использовании модифицированных методом электроспиннинга образцов.

Заключение. Установлено, что тканевые и клеточные реакции вокруг образцов, модифицированных раствором поликапролактона методом электроспиннинга, характеризуются слабой воспалительной реакцией периферических тканей и более выраженной фибропластической реакцией в сравнении с контрольными образцами. Полученные таким образом эндопротезы могут использоваться для стимуляции миграции фибробластов и усиления местного синтеза коллагена, ускорения процессов репаративной регенерации у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: эксперимент, эндопротез, имплантация, поликапролактон, полипропилен, клеточные реакции, тканевые реакции

Objective. To study cellular and tissue reactions in experimental animals in response to the implantation of a polypropylene mesh endoprosthesis modified with a polycaprolactone solution by the different methods.

Methods. The object of the study was modified with polypropylene mesh endoprostheses implanted in experimental animals. The animals were divided into three groups: the control group – with polypropylene mesh endoprosthesis without its modification; the first experimental group – with polycaprolactone modification by its uniform distribution on the endoprosthesis surface; the second experimental group - with the samples of polypropylene mesh endoprosthesis modified by method of electrospinning. The morphological assessment of reactions to the implantation of the materials was carried out by means of the calculation of the cellular elements of inflammatory and connective tissue origin along the periphery of the implants

Results. A statistically significant increase in the number of fibroblasts was revealed on the 3rd day of observation in the animals of the second experimental group in comparison with the control one ($p=0,047$). The analogous trend was noted on the 7th day of the study in comparison with the control animals ($p=0,002$), as well as with the animals from the first experimental group ($p<0,001$). On the 7th day of the experiment the enhancement of the fibroplastic properties of the samples modified with polycaprolactone by electrospinning was characterized by a less pronounced inflammatory reaction of the peripheral tissues and it indicates a higher rate of granulation tissue maturation.

Conclusion. Tissue and cellular reactions around the specimens modified with polycaprolactone solution by the electrospinning method were found to be characterized by a less pronounced inflammatory reaction of the peripheral tissues and more expressed fibroplastic reaction in comparison with the control specimens. The endoprostheses obtained in this way can be used to stimulate the migration of fibroblasts and enhance local collagen synthesis, accelerate the processes of reparative regeneration in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Thus it makes possible to recommend introducing this method of PSE modification in clinical practice.

Keywords: experiment, endoprosthesis, implantation, polycaprolactone, polypropylene, cellular reactions, tissue reactions

Novosti Khirurgii. 2021 Nov-Dec; Vol 29 (6): 645-653

The articles published under CC BY NC-ND license

Comparative Morphological Features of Subcutaneous Tissue of Experimental Animals in Response to the Implantation with Modified Polypropylene Mesh Endoprosthesis



V.V. Bereshchenko, A.N. Lyzikov, E.A. Nadyrov, A.N. Kondrachuk

Научная новизна статьи

Впервые были изучены морфологические изменения тканей вокруг образцов полипропиленовых сетчатых эндопротезов, модифицированных раствором поликапролактона с различными методами его нанесения. Установлено, что изменения тканей вокруг образцов полипропиленовых сетчатых эндопротезов, модифицированных раствором поликапролактона методом электроспиннинга, характеризуются низкой периферической воспалительной реакцией тканей с усилением фибропластических изменений в сравнении с контрольными образцами.

What this paper adds

For the first time, morphological features of subcutaneous tissue around samples of polypropylene mesh endoprosthesis modified with polycaprolactone solution by the different methods of its application have been studied. The changes in tissues around the samples of polypropylene mesh endoprosthesis modified with a polycaprolactone solution by electrospinning are found to be characterized by a low peripheral inflammatory response of tissues with an increase of fibroplastic changes in comparison with control ones.

Введение

Внедрение в хирургическую практику синтетических материалов позволило совершить прорыв в лечении многих заболеваний. Вместе с тем, синтезируются новые и совершенствуются уже известные синтетические материалы, позволяющие улучшить результаты лечения пациентов с различной патологией. Разработка и внедрение в клиническую практику искусственных эндопротезов существенно повлияли на развитие герниологии. Так, количество рецидивов после операции Лихтенштейна и лапароскопической герниопластики снизилось соответственно до 3,8-2,4% и 1-4,3% [1, 2]. Однако имеются сообщения отдельных авторов о наличии рецидивов грыж передней брюшной стенки после оперативного лечения, что указывает на имеющиеся проблемы в данном направлении [3, 4].

В настоящее время можно считать грыжи полиэтиологическим заболеванием. Известно, что нарушение синтеза коллагеновых волокон фибробластами является одним из патогенетических факторов формирования грыж. Отдельные авторы в качестве механизма развития данной патологии указывают на ускоренную возрастную деполимеризацию коллагеновых волокон [5, 6]. У пациентов с абдоминальными грыжами отмечается снижение образования коллагена I типа и увеличение – коллагена III типа. При этом в коллаген III типа может входить неполимеризованный коллаген, наличие которого предрасполагает к формированию первичной или рецидивной грыжи после первичной герниопластики [7, 8, 9]. Снижение пула фибробластов и их старение приводят к снижению экспрессии коллагена, и увеличивается число ферментов, отвечающих за его деградацию [10].

В этой связи разработка способов, стимулирующих миграцию фибробластов и синтез

ими коллагеновых волокон, путем нанесения на полипропиленовые сетчатые эндопротезы биологически активных полимеров, позволит снизить количество осложнений в герниологии.

В последнее время отмечается возврат к уже, казалось бы, хорошо изученному синтетическому материалу – поликапролактону, который хорошо себя зарекомендовал в медицинской практике. В исследованиях отмечена способность к образованию неоколлагеновых волокон вокруг нитей поликапролактона, которые сохранялись на протяжении 13 месяцев как у экспериментальных животных, так и у добровольцев. Поликапролактон привел к стимуляции образования коллагеновых волокон, что может представлять интерес не только в косметической медицине, но и в герниологии [11]. Тем не менее, в научных публикациях описаны осложнения в виде образования дермальной гранулемы после инъекционного введения поликапролактона, что требует дальнейшего изучения [12]. Ранее нами были получены модифицированные поликапролактоном эндопротезы для герниопластики методом электроспиннинга, которые не вызывали выраженной воспалительной реакции периферических тканей [13]. Интерес представляет изучение морфологических реакций тканей в ответ на имплантацию эндопротезов с различными методами нанесения поликапролактона.

Цель. Изучить тканевые и клеточные реакции, возникающие при имплантации полипропиленовых сетчатых эндопротезов, модифицированных раствором поликапролактона с различными методами его нанесения.

Материал и методы

Были изготовлены две группы образцов модифицированных полипропиленовых сет-

чатых эндопротезов (ПСЭ). Первая группа образцов ПСЭ подвергалась модификации путем нанесения на их поверхность 10% раствора поликапролактона в хлороформе из расчёта 0,2 мл/см². После полного высыхания полимера образцы промывали и выдерживали в 96% этаноле 30 мин. Затем их извлекали из спирта и высушивали в боксе ламинарным потоком воздуха в течение 30 мин. Поликапролактоновое покрытие формировалось в виде пленки на поверхности полипропиленовой сетки.

Вторую группу образцов ПСЭ получили путем нанесения 7,5% раствора поликапролактона, разведенного в хлороформе, методом электроспиннинга на установке NANO SPYDER NS LAB 500 (ELMARCO, Чехия), ОАО «Завод горного воска». Напряжение было 30 кВт, расстояние между иглой и эндопротезом – 10 см, и скорость нанесения раствора – 14 см/мин. Все образцы эндопротезов стерилизовались в плазменном стерилизаторе STERRAD (Johnson&Johnson, USA).

Биологическую реакцию на имплантируемые образцы определяли в соответствии с ГОСТ ISO 10993-6–2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий», «Исследования местного действия после имплантации» [14]. Согласно приложению В указанного руководства, образцы ПСЭ вводили в области спины в подкожную клетчатку экспериментальных животных. В качестве экспериментальных животных использовали по десять половозрелых беспородных крыс (самцов) массой тела 180–200 г для каждого наблюдаемого периода. Животным у основания шеи по средней линии спины рассекали кожу и подкожную клетчатку. В подкожной клетчатке зажимом создавался туннель, и, отступая от края разреза не менее 10 мм, имплантировали исследуемый образец ПСЭ. В зависимости от имплантируемого материала животные были разделены на три группы: животные контрольной группы – с ПСЭ без нанесения на него поликапролактона; первая опытная группа – с первыми модифицированными поликапролактоном образцами ПСЭ; вторая опытная группа – с образцами ПСЭ, модифицированными методом электроспиннинга. Животные выводились из эксперимента на 3-и, 7-е и на 60-е сутки.

Все работы с животными проводили в соответствии с приказом Минвуза СССР 742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», «Положением о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского

института и методах по реализации требований биомедицинской этики» 54-А от 23.05.2002.

После окончания эксперимента ПСЭ иссекались в пределах неизмененных тканей без элементов кожи. Удалялись также плечевые и подмышечные лимфатические узлы. Экспериментальный материал фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафиновые блоки по стандартной методике. Полученные депарафинизированные срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе «NikonEclipse 50i».

Морфологическую реакцию на имплантацию контрольных и модифицированных ПСЭ изучали путем подсчета клеточных элементов воспалительного и соединительнотканного происхождения по периферии имплантов (нейтрофильные лейкоциты, фагоцитирующие нейтрофильные лейкоциты, дегенерирующие нейтрофильные лейкоциты, эозинофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, макрофаги, фиброциты, фибробласты, гигантские многоядерные клетки). Изучение клеточного состава участков тканей по периферии импланта проводилось в пяти полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$.

Статистика

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica» 13.0 (Trial-версия). Оценка нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro-Wilk test. Принимая во внимание, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q¹; Q³]. Сравнительный анализ проводился с использованием Mann-Whitney test.

Результаты

На третьи сутки после имплантации полипропиленовых сетчатых эндопротезов по их периферии у всех трех группах животных наблюдалась одинаковая морфологическая картина. В гистологических срезах имелось большое количество капилляров с широким просветом, в которых определялись нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты и эритроциты. При этом фибробласты являлись наиболее многочисленной популяцией клеток, а фиброциты и коллагеновые волокна между кровеносными сосудами присутствовали в небольшом количестве. Острая воспалительная реакция в форми-

рующей грануляционной ткани характеризовалась наличием между кровеносными сосудами умеренного количества нейтрофильных, фагоцитирующих и дегенерирующих лейкоцитов, лимфоцитов (рис. 1).

Во всех трех группах животных поверхностные и глубокие слои грануляционной ткани по своему морфологическому строению не отличались друг от друга.

Во всех трех группах животных в лимфатических узлах на третьи сутки определялась примерно одинаковая морфологическая структура: в корковом веществе дифференцировались лимфатические фолликулы, при этом отдельные фолликулы имели реактивные центры. Мозговые синусы дифференцировались слабо. Краевые и промежуточные корковые синусы в единичных лимфатических узлах были расширены и заполнены лимфоцитами.

На седьмые сутки после имплантации материала по периферии у животных контрольной группы визуализировалась незрелая грануляционная ткань. В просветах капилляров выявлялись лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты. Межкапиллярное пространство заполнялось фибробластами, фиброцитами, большим количеством нейтрофильных лейкоцитов, умеренным количеством фагоцитирующих, дегенерирующих нейтрофильных лейкоцитов и единичными лимфоцитами и гистиоцитами. В гиподерме начинала созревать грануляционная ткань. Количество кровеносных сосудов уменьшалось, в то время как число фибробластов, фиброцитов и количество коллагеновых волокон увеличивалось (рис. 2А).

В первой опытной группе животных, по периферии ПСЭ формировалась незрелая грануляционная ткань. Грануляционная ткань включала тонкостенные кровеносные сосуды типа капилляров, в просветах которых определялись эритроциты и нейтрофильные лейкоциты. Фибробласты, фиброциты, нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты располагались в меж-

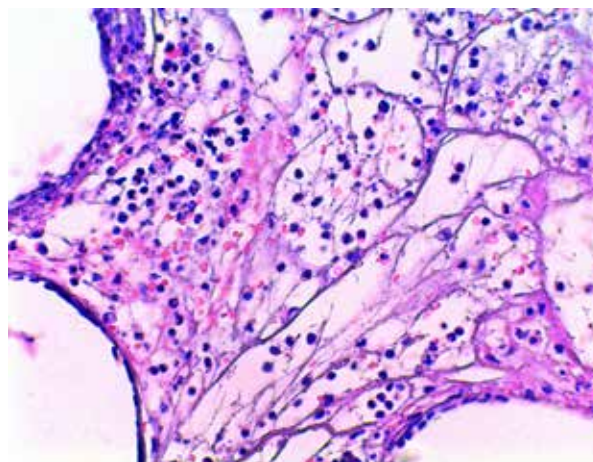


Рис. 1. Грануляционная ткань по периферии импланта на 3-и сутки эксперимента у всех трёх групп животных. Тонкостенные кровеносные сосуды, в просветах нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты. Между кровеносными сосудами умеренное количество нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток. Окраска препарата гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

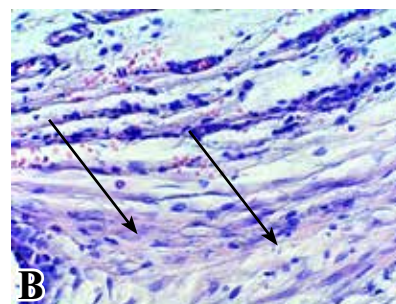
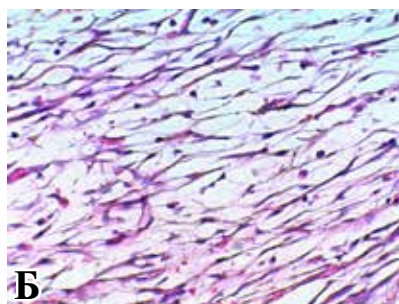
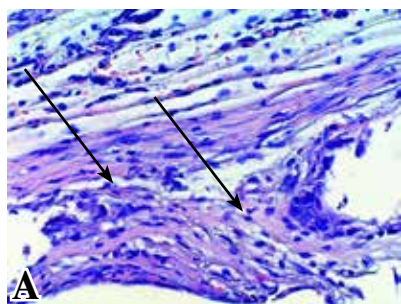
капиллярных пространствах. Следует отметить, что в более глубоких слоях гиподермы, в сравнении с контрольными имплантами, процессов созревания грануляционной ткани отмечено не было (рис. 2 Б).

У второй опытной группы животных вокруг эндопротеза мы выявили созревающую грануляционную ткань, которая имела в своем составе капилляры, в промежутках между которыми было большое количество фибробластов и хорошо выраженных коллагеновых волокон. Также отмечались единичные элементы воспаления (нейтрофильные, дегенерирующие лейкоциты). Отмечена гистологическая схожесть поверхностных и более глубоких слоёв гранулирующей ткани (рис. 2 В).

На данном сроке наблюдения в региональных лимфатических узлах животных всех трех групп выявлялась однотипная морфологическая картина: корковое вещество включало лимфатические фолликулы без светлых реактивных центров, в краевых синусах в отдельных участках

Рис. 2. Грануляционная ткань по периферии импланта на 7-и сутки эксперимента.

А – созревание грануляционной ткани у животных контрольной группы (указано стрелками); Б – незрелая грануляционная ткань у животных первой опытной группы; В – созревание грануляционной ткани при имплантации образца у животных второй опытной группы (указано стрелками). Окраска препарата гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.



наблюдалась слабо выраженная гиперплазия ретикулоэндотелиальных клеток. Мозговые тяжи были выражены слабо, и в отдельных участках мозгового вещества наблюдались плазматические клетки. Промежуточные корковые и мозговые синусы почти не дифференцировались. Следует отметить, что отсутствие реактивных центров в корковом веществе, слабая их выраженность и плазматизация мозговых тяжей отражают очень слабую реакцию иммунной ткани лимфатического узла на введение инородного тела (импланта).

После имплантации ПСЭ на 60-е сутки по периферии у животных контрольной группы определялась зрелая грануляционная ткань, состоящая из толстых пучков коллагеновых волокон, между которыми располагалось небольшое количество кровеносных сосудов и единичные лимфоциты. В отдельных участках сохранялась незрелая грануляционная ткань, содержащая кровеносные сосуды, коллагеновые волокна. Между кровеносными сосудами визуализировались тонкие пучки коллагеновых волокон, единичные извитые пучки из более толстых коллагеновых волокон, а также небольшое количество лимфоцитов и умеренное количество нейтрофильных лейкоцитов. По периферии нитей импланта формировались структуры, похожие на тонкостенные капсулы с наличием клеток Пирогова-Лангханса (рис. 3 А).

По периферии импланта у животных первой опытной группы формировались хорошо выраженные ячейки из тонких коллагеновых волокон в виде тонкой капсулы. До одной трети участков тканей по периферии импланта занимала созревающая и зрелая грануляционная ткань. Оставшиеся две трети ткани, окружающие импланты, были представлены незрелой грануляционной тканью, которая имела тонкостенные кровеносные сосуды и расположенные между ними фибробласты. Нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты и плазматические клетки определялись между сосудами в умеренном количестве. Клетки Пирогова-Лангханса визу-

ализировались только в участках, окружающих нити имплантов.

По периферии импланта и его нитей у животных второй опытной группы формировалась созревающая грануляционная ткань, местами переходящая в грубоволокнистую соединительную ткань, состоящую из толстых пучков коллагеновых волокон, небольшого количества кровеносных сосудов и расположенных между ними фибробластов и большого количества фиброцитов. В отдельных участках по периферии нитей импланта формировались структуры, похожие на тонкую соединительнотканную капсулу. Гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса не определялись.

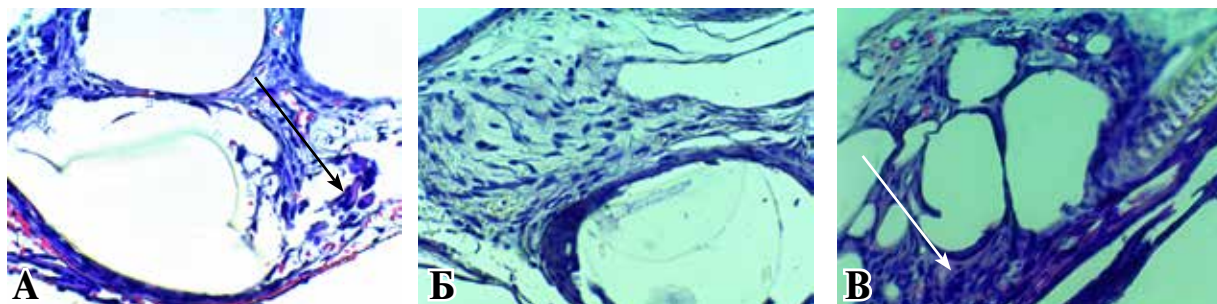
Гистологическая структура лимфатических узлов у животных на данном сроке эксперимента имела примерно одинаковое строение — в корковом веществе определялись лимфатические узелки. Они располагались в один ряд, реактивные центры отсутствовали. Краевые, а также промежуточные корковые синусы дифференцировались плохо. В мозговом веществе определялись мозговые тяжи без признаков плазматизации, мозговые синусы плохо дифференцировались.

Как видно из таблицы, на 3-и сутки от начала эксперимента основными клетками вокруг имплантируемых эндопротезов были фибробласты, при этом количество фибробластов у животных второй опытной группы было выше в сравнении с контролем ($p=0,048$). Статистически значимые различия определялись у опытных лабораторных животных первой и второй групп по уровню гистиоцитов. Медиана их количества вокруг ПСЭ у животных во второй группе была статистически значимо ниже в сравнении с первой опытной группой ($p=0,034$).

Преобладающим видом клеток на 7-е сутки эксперимента по периферии всех имплантируемых образцов являлись фибробласты и нейтрофильные лейкоциты. Наиболее низкие значения нейтрофильных лимфоцитов наблюдались у

Рис. 3. Морфологические изменения по периферии импланта на 60-и сутки эксперимента.

А — клетки Пирогова-Лангханса у животных контрольной группы (указано стрелкой); **Б** — созревающая и зрелая грануляционная ткань у животных первой опытной группы; **В** — грубоволокнистая соединительная ткань у животных второй опытной группы (указано стрелкой). Окраска препарата гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.



животных контрольной группы и животных второй опытной группы. Следует отметить, что статистически значимых различий в указанных группах установить не удалось ($p=0,85$). При этом количество нейтрофильных лейкоцитов в первой опытной группе было выше в сравнении с контролем ($p=0,002$) и второй опытной группой ($p=0,007$).

Самое низкое количество фагоцитирующих нейтрофильных лейкоцитов определялось во

второй опытной группе, что было в два раза ниже в сравнении с показателем контрольной группы ($p=0,039$) и в четыре раза ниже в сравнении с первой опытной группой ($p=0,031$).

Максимальное количество фиброцитов отмечалось в тканях у животных второй опытной группы и было статистически значимо выше в сравнении с контролем ($p=0,001$) и первой опытной группой ($p<0,001$). Для данного срока наблюдения наиболее многочисленной культу-

Таблица

Показатели клеточного состава групп сравнения				
Показатель	Группы животных	Сроки наблюдений		
		3-и сутки	7-е сутки	2 мес.
Нейтрофильные лейкоциты	Контрольная	4,50 [4,00; 6,00]	3,50 [2,00; 5,00]	3,00 [2,00; 2,00]
	Опытная 1	4,50 [4,00; 7,00]	10,00 [7,00; 12,00]*	2,00 [0,00; 4,00]
	Опытная 2	5,00 [2,00; 5,00]	4,00 [2,00; 7,00]***	1,00 [0,00; 2,00] **
Фагоцитирующие нейтрофильные лейкоциты	Контрольная	2,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 2,00]	0,00 [0,00; 1,00]
	Опытная 1	1,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00] **	0,00 [0,00; 0,00]
	Опытная 2	1,00 [0,00; 1,00]	0,50 [0,00; 1,00] ***	0,00 [0,00; 0,00]
Дегенерирующие нейтрофильные лейкоциты	Контрольная	1,50 [0,00; 3,00]	1,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
	Опытная 1	1,00 [0,00; 2,00]	1,00 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 0,00]
	Опытная 2	1,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Эозинофильные лейкоциты	Контрольная	1,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]
	Опытная 1	1,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]
	Опытная 2	0,50 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Лимфоциты	Контрольная	0,00 [0,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [0,00; 2,00]
	Опытная 1	0,50 [0,00; 1,00]	0,50 [0,00; 1,00]	1,00 [1,00; 3,00]
	Опытная 2	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]
Плазматические клетки	Контрольная	0,00 [0,00; 0,00]	0,50 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]
	Опытная 1	0,00 [0,00; 0,00]	1,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 1,00]
	Опытная 2	0,00 [0,00; 0,00]	0,50 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Гистиоциты	Контрольная	1,00 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 1,00]	1,50 [0,00; 3,00]
	Опытная 1	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 2,00]*	0,50 [0,00; 3,00]
	Опытная 2	0,00 [0,00; 1,00] ***	1,50 [0,00; 2,00]	0,50 [0,00; 1,00]
Макрофаги	Контрольная	1,00 [1,00; 2,00]	0,50 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 0,00]
	Опытная 1	1,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 0,00]
	Опытная 2	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]
Фиброциты	Контрольная	0,00 [0,00; 1,00]	3,50 [1,00; 5,00]	12,00 [11,00; 17,00]
	Опытная 1	0,00 [0,00; 1,00]	2,00 [0,00; 3,00]	16,00 [15,00; 21,00]
	Опытная 2	0,50 [0,00; 1,00]	8,00 [7,00; 12,00]** / ***	25,00 [20,00; 32,00] ** / ***
Фибробласты	Контрольная	12,00 [11,00; 15,00]	11,00 [9,00; 12,00]	11,00 [9,00; 14,00]
	Опытная 1	13,00 [11,00; 15,00]	9,00 [7,00; 12,00]	10,00 [6,00; 12,00]
	Опытная 2	15,00 [14,00; 18,00] **	23,00 [20,00; 27,00] ** / ***	7,00 [6,00; 10,00] **
Гигантские многоядерные клетки	Контрольная	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	2,00 [1,00; 3,00]
	Опытная 1	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	2,00 [1,00; 4,00]
	Опытная 2	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 1,00] ** / ***

Примечание: * – различия статистически значимы при сравнении группы контроля и опытной группы 1; ** – различия статистически значимы при сравнении группы контроля и опытной группы 2; *** – различия статистически значимы при сравнении опытной группы 1 и опытной группы 2.

рой клеток являлись фибробласты. Больше всего они определялись во второй опытной группе, их количество было статистически значимо выше как в сравнении с контролем ($p < 0,001$), так и с показателем первой опытной группы ($p < 0,001$).

На 60-е сутки эксперимента во всех группах наблюдения увеличивалось число фиброцитов, а количество фибробластов снижалось. Особенностью данного срока эксперимента являлось появление по периферии имплантов гигантских многоядерных клеток. Анализ клеточного состава на данном сроке наблюдения показал, что минимальный показатель количества нейтрофильных лейкоцитов определялся у животных второй опытной группы и был статистически значим в сравнении с контролем ($p = 0,004$).

Наибольшее число фиброцитов наблюдалось у животных второй опытной группы и статистически было значимо выше в сравнении с аналогичными показателями у контрольных животных ($p = 0,001$) и животных первой опытной группы ($p = 0,005$). Наименьшее количество фибробластов на данном сроке наблюдения определялось у животных второй опытной группы, что и было статистически значимо меньше в сравнении с контролем ($p = 0,031$).

В этот срок наблюдения вокруг имплантов определялся рост количества гигантских многоядерных клеток в контрольной группе животных и у животных первой опытной группы. В то же время у животных второй опытной группы данный показатель находился на минимальных значениях и был статистически значимо ниже в сравнении с контролем ($p = 0,009$) и животными первой опытной группы ($p = 0,025$).

Обсуждение

Изучение морфологических изменений вокруг имплантированных полипропиленовых сетчатых эндопротезов проводилось ранее многими авторами [15, 16], и в целом они соответствовали тканевым реакциям у животных контрольной группы. В данном исследовании впервые проведено сравнительное исследование тканевых реакций в ответ на имплантацию эндопротезов с различным типом нанесения поликапролактона на сетчатый полипропилен.

В результате сравнительного анализа между модифицированными протезами и контролем на 3-е сутки значимых различий морфологического характера выявлено не было, за исключением инфильтрации тканей фибробластами вокруг образцов второй группы в сравнении с контролем. Однако уже на седьмые сутки вокруг протезов, модифицированных поликапролактоном протезов методом электроспиннинга,

отмечалась более выраженная фибропластическая реакция как в сравнении с контролем, так и с первой опытной группой. К 2 месяцам указанные изменения сохранялись, что определялось, как и в предыдущем сроке наблюдения, статистически значимым увеличением количества фиброцитов и фибробластов вокруг эндопротезов, модифицированных методом электроспиннинга.

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены закономерности в формировании клеточных тканевых реакций в ответ на имплантацию ПСЭ, модифицированных различными вариантами нанесения раствора поликапролактона, и контрольного ПСЭ. Данные реакции характеризовались общебиологическими процессами, которые проявлялись формированием незрелой грануляционной ткани по периферии имплантированного материала в ранние сроки наблюдения. В то же время к концу второго месяца эксперимента формирование и созревание соединительной ткани были более выражены у животных второй группы.

Заключение

Полученные данные указывают на усиление фибропластических реакций в тканях вокруг эндопротезов, обработанных поликапролактоном методом электроспиннинга, при низкой воспалительной реакции на имплантируемый материал. Выявленные закономерности позволяют рекомендовать использование ПСЭ, модифицированных поликапролактоном методом электроспиннинга, для усиления процессов регенерации соединительной ткани при выполнении герниопластики.

Финансирование

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», подпрограмма 3 «Новые технологии купирования заболеваний», задание 3.15 «Разработать биоинженерную технологию для повышения репаративных процессов в органах и тканях» номер госрегистрации 20160569 от 01.04.2016). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения и другого оборудования не получали.

Благодарность

Выражаем благодарность сотрудникам ОАО «Завод горного воска»: начальнику технического отдела Данишевскому В.Н. и начальнику исследовательской лаборатории Мазовко Е.С.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burcharth J, Andresen K, Pommergaard HC, Bisgaard T, Rosenberg J. Recurrence patterns of direct and indirect inguinal hernias in a nationwide population in Denmark. *Surgery*. 2014 Jan;155(1):173-77. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.006
2. Eklund AS, Montgomery AK, Rasmussen IC, Sandbue RP, Bergkvist LA, Rudberg CR. Low recurrence rate after laparoscopic (TEP) and open (Lichtenstein) inguinal hernia repair: a randomized, multicenter trial with 5-year follow-up. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):33-38. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819255d0
3. Kehlet H, Bay-Nielsen M; Danish Hernia Database Collaboration. Nationwide quality improvement of groin hernia repair from the Danish Hernia Database of 87,840 patients from 1998 to 2005. *Hernia*. 2008 Feb;12(1):1-7. doi: 10.1007/s10029-007-0285-5
4. Neumayer L, Giobbie-Hurder A, Jonasson O, Fitzgibbons R Jr, Dunlop D, Gibbs J, Reda D, Henderson W; Veterans Affairs Cooperative Studies Program 456 Investigators. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 29;350(18):1819-27. doi: 10.1056/NEJMoa040093
5. Van Gulick L, Saby C, Morjani H, Beljebbar A. Age-related changes in molecular organization of type I collagen in tendon as probed by polarized SHG and Raman microspectroscopy. *Sci Rep*. 2019 May 13;9(1):7280. doi: 10.1038/s41598-019-43636-2
6. Mays PK, McAnulty RJ, Campa JS, Laurent GJ. Age-related changes in collagen synthesis and degradation in rat tissues. Importance of degradation of newly synthesized collagen in regulating collagen production. *Biochem J*. 1991 Jun 1; 276(Pt 2):307-13. doi: 10.1042/bj2760307
7. Friedman DW, Boyd CD, Norton P, Greco RS, Boyarsky AH, Mackenzie JW, Deak SB. Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias. *Ann Surg*. 1993 Dec;218(6):754-60. doi: 10.1097/00000658-199312000-00009
8. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011 Feb;98(2):210-9. doi: 10.1002/bjs.7339
9. Rosch R, Junge K, Knops M, Lynen P, Klinge U, Schumpelick V. Analysis of collagen-interacting proteins in patients with incisional hernias. *Langenbecks Arch Surg*. 2003 Feb;387(11-12):427-32. doi: 10.1007/s00423-002-0345-3
10. Gunin G, Kornilova NK, Petrov VV, Vasilyeva OV. Age changes in the number and proliferation of fibroblasts in the human skin. *Adv Gerontol*. 2011;1(4):299-303. doi:10.1134/S2079057011040059

11. Kim JA, Van Abel D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *J Cosmet Laser Ther*. 2015 Apr;17(2):99-101. doi: 10.3109/14764172.2014.968586
12. Skrzypek E, Gyrnicka B, Skrzypek DM, Krzysztof MR. Granuloma as a complication of polycaprolactone-based dermal filler injection: ultrasound and histopathology studies. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(2):65-68. doi: 10.1080/14764172.2018.1461229
13. Берещенко ВВ, Надыров ЭА, Лызилов АН, Петренёв ДР, Кондрачук АН. Тканевые реакции подкожной клетчатки в ответ на имплантацию полипропиленового эндопротеза, модифицированного раствором поликапролактона методом электроспиннинга. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;(1):65-71. <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/7100>
14. ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 6: Исследования местного действия после имплантации [Интернет]. Москва, РФ: Стандартинформ; 2010. 23 с. Режим доступа: <https://files.stroyinf.ru/Data/488/48898.pdf>
15. Dabrowiecki S, Svanes K, Lekven J, Grong K. Tissue reaction to polypropylene mesh: a study of oedema, blood flow, and inflammation in the abdominal wall. *Eur Surg Res*. 1991;23(3-4):240-49. doi: 10.1159/000129159
16. Biondo-Simxes Mde L, Moura PA, Colla K, Tocchio AF, Morais CG, Miranda RA, Robes RR, Ioshii SO. Inflammatory reaction and tensile strength of the abdominal wall after an implant of polypropylene mesh and polypropylene/poliglecaprone mesh for abdominal wall defect treatment in rats. *Acta Cir Bras*. 2014;29 Suppl 1:45-51. doi: 10.1590/s0102-86502014001300009

REFERENCES

1. Burcharth J, Andresen K, Pommergaard HC, Bisgaard T, Rosenberg J. Recurrence patterns of direct and indirect inguinal hernias in a nationwide population in Denmark. *Surgery*. 2014 Jan;155(1):173-77. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.006
2. Eklund AS, Montgomery AK, Rasmussen IC, Sandbue RP, Bergkvist LA, Rudberg CR. Low recurrence rate after laparoscopic (TEP) and open (Lichtenstein) inguinal hernia repair: a randomized, multicenter trial with 5-year follow-up. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):33-38. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819255d0
3. Kehlet H, Bay-Nielsen M; Danish Hernia Database Collaboration. Nationwide quality improvement of groin hernia repair from the Danish Hernia Database of 87,840 patients from 1998 to 2005. *Hernia*. 2008 Feb;12(1):1-7. doi: 10.1007/s10029-007-0285-5
4. Neumayer L, Giobbie-Hurder A, Jonasson O, Fitzgibbons R Jr, Dunlop D, Gibbs J, Reda D, Henderson W; Veterans Affairs Cooperative Studies Program 456 Investigators. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 29;350(18):1819-27. doi: 10.1056/NEJMoa040093
5. Van Gulick L, Saby C, Morjani H, Beljebbar A. Age-related changes in molecular organization of type I collagen in tendon as probed by polarized SHG and Raman microspectroscopy. *Sci Rep*. 2019 May 13;9(1):7280. doi: 10.1038/s41598-019-43636-2
6. Mays PK, McAnulty RJ, Campa JS, Laurent GJ. Age-related changes in collagen synthesis and degradation in rat tissues. Importance of degradation

of newly synthesized collagen in regulating collagen production. *Biochem J.* 1991 Jun 1; 276(Pt 2):307-13. doi: 10.1042/bj2760307

7. Friedman DW, Boyd CD, Norton P, Greco RS, Boyarsky AH, Mackenzie JW, Deak SB. Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias. *Ann Surg.* 1993 Dec;218(6):754-60. doi: 10.1097/0000658-199312000-00009

8. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg.* 2011 Feb;98(2):210-9. doi: 10.1002/bjs.7339

9. Rosch R, Junge K, Knops M, Lynen P, Klinge U, Schumpelick V. Analysis of collagen-interacting proteins in patients with incisional hernias. *Langenbecks Arch Surg.* 2003 Feb;387(11-12):427-32. doi: 10.1007/s00423-002-0345-3

10. Gunin G, Kornilova NK, Petrov VV, Vasilyeva OV. Age changes in the number and proliferation of fibroblasts in the human skin. *Adv Gerontol.* 2011;1(4):299-303. doi:10.1134/S2079057011040059

11. Kim JA, Van Abel D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *J Cosmet Laser Ther.* 2015 Apr;17(2):99-101. doi: 10.3109/14764172.2014.968586

12. Skrzypek E, Gyrnicka B, Skrzypek DM, Krzysztof MR. Granuloma as a complication of polycaprolactone-based dermal filler injection: ultrasound and

histopathology studies. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(2):65-68. doi: 10.1080/14764172.2018.1461229

13. Bereshchenko VV, Nadyrov EA, Lyzikov AN, Petrenev DR, Kondrachuk AN. Reaction of subcutaneous cellular tissue in response to the implantation of a polypropylene endoprosthesis modified with a polycaprolactone solution by electrospinning. *Problemy Zdorov' I Ekology.* 2020;(1):65-71. <https://elibrary.gsmu.by/handle/GomSMU/7100> (In Russ.)

14. GOST R ISO 10993-6-2009 Izdaniia meditsinskii. Otsenka biologicheskogo deistviia meditsinskikh izdelii. Ch. 6: Issledovaniia mestnogo deistviia posle implantatsii [Internet]. Moscow. RF Standartinform; 2010. 23 p. Rezhim dostupa, <https://files.stroyinf.ru/Data/488/48898.pdf> (In Russ.)

15. Dabrowiecki S, Svanes K, Lekven J, Grong K. Tissue reaction to polypropylene mesh: a study of oedema, blood flow, and inflammation in the abdominal wall. *Eur Surg Res.* 1991;23(3-4):240-49. doi: 10.1159/000129159

16. Biondo-Simxes Mde L, Moura PA, Colla K, Tocchio AF, Morais CG, Miranda RA, Robes RR, Ioshii SO. Inflammatory reaction and tensile strength of the abdominal wall after an implant of polypropylene mesh and polypropylene/poliglecaprone mesh for abdominal wall defect treatment in rats. *Acta Cir Bras.* 2014;29 Suppl 1:45-51. doi: 10.1590/s0102-86502014001300009

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, д. 5,
Гомельский государственный
медицинский университет,
кафедра хирургических болезней № 3,
тел. раб.: 80232 50 08 14,
e-mail: val_71@inbox.ru,
Берещенко Валентин Владимирович

Address for correspondence

246000, Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5, Gomel State Medical
University, the Department of surgical diseases №3,
tel. office: 80232 50 08 14,
e-mail: val_71@inbox.ru,
Bereshchenko Valentin V.

Сведения об авторах

Берещенко Валентин Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 3, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

Лызык Анатолій Николаевич, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Надыров Эльдар Аркадьевич, к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>

Кондрачук Алексей Николаевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0003-1546-3772>

Information about the authors

Bereshchenko Valentin V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No.3, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

Lyzikov Anatoly N., MD, Professor of the Department of Surgical Diseases No.1, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Nadyrov Eldar A., PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>

Kondrachuk Alexey N., Senior Researcher of the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0003-1546-3772>

Информация о статье

Поступила 17 ноября 2020 г.
Принята в печать 25 октября 2021 г.
Доступна на сайте 1 января 2022 г.

Article history

Arrived: 17 November 2020
Accepted for publication: 25 October 2021
Available online: 1 January 2022