

are also associated with ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2013 Aug;20(2):300-308. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03846.x>.

4. Chichkova MA, Kozlova OS, Adzhigitov AI, Chichkov AM. Klinicheskie prediktory razvitiya ostrogo ishemicheskogo insulta u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda. *Sovrem Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016;(5):123. (in Russ.)

5. Cordero AP, Morillas A, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazón P, Guindo J, Soria F, Llácer A, Lekuona I, Gonzalez-Juanatey JR. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J of Human Hypertension*. 2011 Dec;25(10):600-607. doi.org/10.1038/jhh.2010.109.

6. Okura H, Asawa K, Kubo T, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Incidence and predictors of plaque rupture in the peripheral arteries. *Cir. Cardiovasc Interv*. 2010 Feb;3(1):63-70. doi.org/10.1161/circinterventions.109.900779.

7. Vertkin AL, Skotnikov AS, Algijan EA, Mikhailovskaya EM. Nevrologicheskie problemy terapevticheskogo bol'nogo. *Lechashchii Vrach*. 2012;(5):16-21. (in Russ.)

8. Osmolovskii AN. Ostrye bradiaritmii, oslozhnyayushchie techenie infarkta miokarda i vozmozhnosti ikh prognozirovaniya. *Vestn Smolenskoj Gos Med Akademii*. 2016;15(3):31-38. (in Russ.)

9. Sergeeva SP. Tsitokiny i otvet immunnou sistema v usloviyakh ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. *Vestn Vitenskogo Gos Med Un-ta*. 2009;(1):1-15. (in Russ.)

10. Chamorro A, Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*. 2006 Feb; 37(2):291-293.

11. Limankina IN. Tserebrokardial'nyi sindrom. *Vestn Aritmologii*. 2009;(58):26-34. (in Russ.).

Поступила 07.02.2019

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.34-007.43-089.85:615.462

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫЙ ЭНДОПРОТЕЗ ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

В. В. Берещенко, Э. А. Надыров, А. Н. Лызи́ков, Д. Р. Петренёв, А. Н. Кондрачук

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить биологические свойства модифицированного полипропиленового эндопротеза для герниопластики.

Материалы и методы. Объектом исследования стали модифицированные поликапролактоном сетчатые эндопротезы для герниопластики, имплантированные в экспериментальных животных.

Результаты. В ходе исследования было определено, что имплантированные модифицированные эндопротезы вызывали более выраженную пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани в сравнении с контрольной группой имплантов. Также следует отметить более инертные общие биологические реакции со стороны окружающих тканей.

Ключевые слова: сетчатые эндопротезы, герниопластика.

Objective: to assess the biological properties of a modified polypropylene endoprosthesis for hernia repair.

Material and methods. The object of the study was polycaprolactone-modified mesh endoprostheses for hernia repair implanted in experimental animals.

Results. During the study it was determined that the implanted modified endoprostheses caused more pronounced proliferation of fibroblasts and formation of connective tissue in comparison with the control group of implants. It should be also noted that there were more inert general biological reactions from the surrounding tissues.

Key words: mesh endoprostheses, hernia repair.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 107-112

Modified Polypropylene Endoprosthesis for Hernia Repair: Experimental Assessment of the Efficiency of its Application

V. V. Bereschenko, E. A. Nadyrov, A. N. Lyzikov, D. R. Petrenyev, A. N. Kondrachuk

Введение

Герниопластика в плановой хирургии сегодня остаётся одной из самых распространённых операций. В США ежегодно проводится более миллиона операций по поводу грыж. Около 800 000 из них паховые герниопластики, а остальные — для других типов грыж [1]. В нашей стране в 2016 г. было проведено

23145 операций по поводу неущемленной грыжи, что составило 19,67 % от всех операций на органах брюшной полости. В экстренной хирургии в Республике Беларусь операции по поводу ущемленной грыжи занимают четвертое место среди острой хирургической патологии после острого аппендицита, острого холецистита и желудочно-кишечных кровоте-

чений. По поводу ущемленных грыж в 2016 г. было выполнено 1842 операций [2].

Основным методом лечения грыж брюшной стенки в настоящее время являются герниопластики с использованием различных синтетических материалов. Многочисленными исследованиями убедительно доказаны преимущества операций с применением дополнительных пластических материалов перед традиционными способами [3]. В то же время использование имплантационных технологий вызывает ряд осложнений в месте протезирования. Основные причины осложнений — инфицирование протеза и нарушение процессов регенерации соединительной ткани [4]. Первая проблема решается за счёт использования сетчатых эндопротезов, изготовленных из монофиламентной полипропиленовой или политетрафторэтиленовой нити. Их структура и низкая адгезивность обеспечивает наименьшую вероятность инфицирования эндопротеза. Вторая проблема может быть преодолена введением дополнительных веществ, стимулирующих ангиогенез или пролиферацию фибробластов, которые способствуют образованию плотной соединительной ткани и укреплению брюшной стенки в области оперативного вмешательства. Это обеспечивает ускорение процессов ремоделирования тканей, сокращает сроки выздоровления и снижает риск развития осложнений.

Цель исследования

Оценить биологические свойства модифицированного полипропиленового эндопротеза для герниопластики.

Материалы и методы

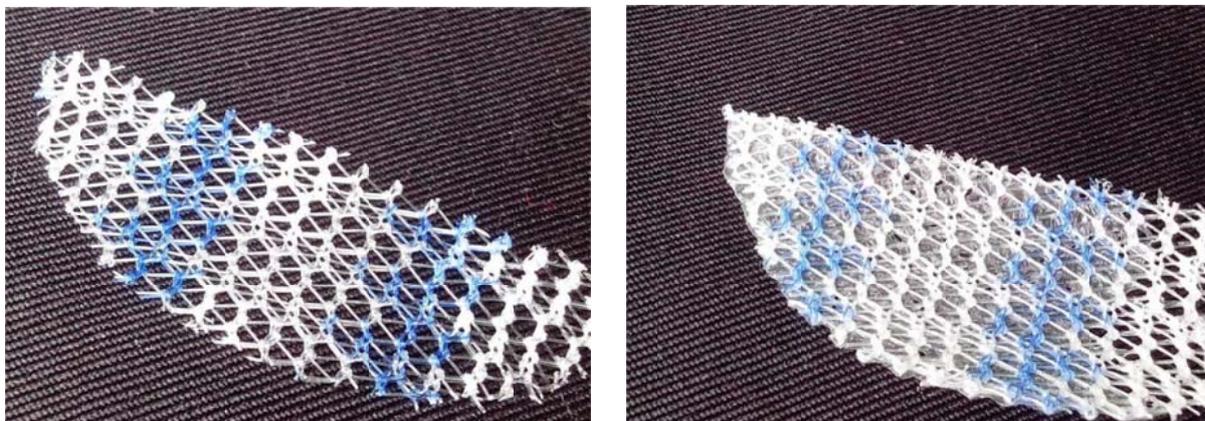
Объектом исследования были модифицированные поликапролактоном сетчатые эндопротезы «Эсфил». Хирургическая сетка «Эсфил» («Линтекс», Россия) состояла из мононитей монофиламентного полипропилена. Диаметр нити — 0,12 мм, толщина сетки — 0,5 мм, поверхностная плотность — 62 г/м², объемная

пористость — 85 %. Для формирования покрытия образец сетки переносили в стеклянную чашку Петри (ЧП) подходящего размера, ориентируя сетку гладкой стороной вниз (к стеклу). На поверхность сетки пастеровской пипеткой наносили 10 % раствор поликапролактона в хлороформе из расчета 0,2 мл/см². После распределения раствора полимера по поверхности сетки ЧП закрывали и фиксировали в наклонном положении (10–15°) на 2 мин. Далее экспонировали приоткрытую ЧП в боксе с ламинарным потоком воздуха в течение 5–10 мин. [5].

После полного высыхания полимера (видимое помутнение) ЧП с образцом промывали и выдерживали в 96 % этаноле 30 мин. После удаления спирта декантированием или аспирацией сетку с покрытием отслаивали от стеклянной подложки, переносили в стерильную ЧП и дополнительно экспонировали приоткрытую ЧП в боксе с ламинарным потоком воздуха в течение 30 мин. до полного высыхания.

Покрытие формировалось в виде пленки на поверхности хирургической сетки (рисунок 1). После отделения сетчатого протеза от стеклянной подложки в просвете пор сетки образовывалась полимерная мембрана с характерными фрактальными узорами и деформациями.

При формировании покрытия использовали стерильные исходные сетки, растворы поликапролактона в хлороформе, этанол, ЧП, пипетки, инструменты. Все процедуры проводили в ламинарном боксе с использованием стерильного инструментария и посуды, поэтому эндопротез с покрытием является готовым для применения. В случае необходимости длительного хранения или транспортировки эндопротез упаковывали в пакеты для последующей низкотемпературной стерилизации окисью этилена или плазмой перекиси водорода, так как материал покрытия плавится при температуре выше 60°C.



a

b

Рисунок 1 — Вид полипропиленового сетчатого протеза для герниопластики без покрытия (a) и покрытого поликапролактоном (b)

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Минвуза СССР №742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 году, согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ №54-А от 23.05.2002 года [6].

Для изучения реакции тканей на протез с покрытием и без него образцы размером 1,0×2,0 см имплантировали в подкожную жировую клетчатку в межлопаточную область белых беспородных лабораторных крыс-самцов (возраст 8 месяцев, масса тела 180–200 г) под общим ингаляционным наркозом. Соответственно этому животные были разделены на две группы: опытную (n = 20) и контрольную (n = 20). После визуального осмотра по 10 животных из группы наблюдения выводили из эксперимента на 3-и и 14-е сутки после его начала. Выполнялось рассечение кожи, подкожной клетчатки над местом имплантации и иссечение эндопротезов с прилегающими тканями. Полученные участки тканей фиксировали в течение 24 часов в 10 % растворе формалина. Материал заливали парафином в блоки. Срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали

гематоксилином и эозином по стандартной методике. Препараты исследовали на микроскопе Leica DFC-320. Измерение толщины слоя формирующейся соединительной ткани проводили в 5 случайных полях зрения при увеличении микроскопа ×400. Патоморфологическое гистологическое исследование проводили на базе НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет». Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 12.0. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Лиллиефорса. Результаты были представлены в виде медианы (Me), 25- и 75-й перцентилями: Me [25 %; 75 %]. При сравнительном анализе между группами применялись методы непараметрической статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$ [7].

Для оценки местного биологического действия после имплантации использовался ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации» [8]. Для каждой исследуемой гистологической характеристики, такой как образование капсулы, наличие процесса воспаления, полиморфноядерных клеток, гигантских клеток, плазматических клеток, некроза, неоваскуляризации, фиброза, жирового инфильтрата использовали полуколичественную оценочную систему (таблицы 1, 2).

Таблица 1 — Гистологическая система оценки — Тип клетки/ответная реакция

Тип клетки/ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Полиморфноядерные клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Лимфоциты	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Плазматические клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Макрофаги	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Гигантские клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Некроз	0	Минимальный	Легкий	Средний	Тяжелый

* — число клеток на одно поле при увеличении микроскопа ×400

Таблица 2 — Гистологическая система оценки — Ответная реакция

Ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Неоваскуляризация	0	Минимальная капиллярная пролиферация, 1–3 очага неоваскуляризации	Группы из 4–7 капилляров с фибробластными структурами	Широкая полоса капилляров с фибробластными структурами	Обширная полоса капилляров с фибробластными структурами

Окончание таблицы 2

Ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Фиброз	0	Узкая полоса соединительной ткани (рубец)	Умеренно толстая полоса соединительной ткани (рубец)	Толстая полоса соединительной ткани (рубец)	Интенсивная полоса соединительной ткани (рубец)
Жировой инфильтрат	0	Минимальное количество жира, связанного с фиброзом	Несколько слоев жира и фиброза	Протяженное и обширное накопление жировых клеток вокруг места имплантата	Обширный жир, полностью окружающий имплант

Следует отметить, что методы оценки реакции тканей на имплантацию являлись количественными и в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 (представлен выше) оценивались только как средние арифметические значения без учета меры рассеяния (доверительный интервал, стандартная ошибка средней и т. д.). В дальнейшем данные, полученные в ходе гистологической оценки реакции тканей, представленной в таблицах 1 и 2, преобразовывали в систему оценки местного биологического действия имплантов.

Сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяется как разница между итоговым средним количеством баллов исследуемого и контрольного образцов. Отрицательная разница, получающаяся при определении среднего показателя, записывалась как ноль. В результате оценки опытный образец может быть признан: 1) нераздражающим (средний показатель от 0,0 до 2,9); 2) легким раздражителем (средний показатель от 3,0 до 8,9); 3) умеренным раздражителем (средний показатель от 9,0 до 15,0); 4) сильным раздражителем (средний показатель больше 15,0).



Рисунок 2 — Забор имплантированного эндопротеза без покрытия (а) и покрытого поликапролактоном (б)

Результаты и обсуждение

В контрольной группе животных на 3-и сутки эксперимента по периферии имплантата определялся умеренно выраженный отек, полнокровие сосудов, умеренно выраженная инфильтрация лейкоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками.

На 3-и сутки в опытной группе отмечалось образование тонкого слоя незрелой грануляционной ткани по периферии имплантата, сохра-

нялся слабо выраженный отек, полнокровие преимущественно сосудов микроциркуляторного русла, умеренно выраженная инфильтрация гистиоцитами, плазматическими клетками, лимфоцитами, нейтрофильными лейкоцитами.

При оценке биологического воздействия на ткани показатель воспаления на 3-и сутки после имплантации составил -0,35 балла, что соответствовало 0 баллов по ГОСТу Р ИСО 10993-6-2009 (таблица 3).

Таблица 3 — Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции на 3-и сутки после имплантации эндопротеза

Показатель	Опытный образец	Контрольный образец
Воспаление (баллы)		
Полиморфноядерные клетки	3,00	2,90
Лимфоциты	1,00	0,90
Плазматические клетки	0,22	0,88
Макрофаги	1,22	0,88
Гигантские клетки	0,00	0,00
Некроз	0,88	1,11
Промежуточный итог (баллы)	6,32	6,67
Тканевая реакция (баллы)		
Неоваскуляризация	0,00	0,00
Фиброз	0,00	0,00
Жировой инфильтрат	0,00	0,00
Промежуточный итог (баллы)	0,00	0,00
ИТОГ (баллы)	6,32	6,67
Сравнительный показатель реакции на имплантацию*	-0,35(0)	

* — сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяли как разницу между итоговым количеством баллов исследуемого и контрольного образцов. Отрицательную разницу, получающуюся при определении среднего показателя, записывали как ноль.

Таким образом, на 3-и сутки после имплантации опытный образец был признан как не раздражающий, не имел каких-либо значительных отличий в сравнении с контрольным образцом.

На 14-е сутки эксперимента в контрольной группе животных определялся клеточный инфильтрат, который состоял преимущественно из лимфоцитов, гистиоцитов, единичных многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса и «инородных тел», отмечались единичные разрушенные лейкоциты. В зоне контакта имплантата с тканями определялось скопление

пролиферирующих фибробластов с очаговым формированием незрелой соединительной ткани. В опытной группе животных отмечали формирование более зрелой соединительной ткани вокруг мононитей имплантата, а также слабовыраженную продуктивную воспалительную реакцию.

При оценке местного биологического действия на 14-е сутки после имплантации средний показатель составил -1,6 балла, что соответствовало 0 баллов по ГОСТу Р ИСО 10993-6-2009 (таблица 4).

Таблица 4 — Полуколичественная оценка воспаления и тканевой реакции на 14-е сутки после имплантации эндопротеза

Показатель	Опытный образец	Контрольный образец
Воспаление (баллы)		
Полиморфноядерные клетки	0,11	1,11
Лимфоциты	0,88	1,33
Плазматические клетки	0,88	1,00
Макрофаги	1,11	1,22
Гигантские клетки	1,11	1,77
Некроз	0,00	0,00
Промежуточный итог (баллы)	4,09	6,43
Тканевая реакция (баллы)		
Неоваскуляризация	1,00	1,11
Фиброз	2,11	1,44
Жировой инфильтрат	0,00	0,00
Промежуточный итог (баллы)	1,03	0,85
ИТОГ (баллы)	8,23	9,83
Сравнительный показатель реакции на имплантацию*	-1,6 (0)	

* — сравнительный показатель реакции тканей на имплантацию определяется как разница между итоговым количеством баллов исследуемого и контрольного образцов. Отрицательная разница, получающаяся при определении среднего показателя, записывается как ноль.

Очевидно, что и на 14-е сутки после имплантации полипропиленового сетчатого эндопротеза, модифицированного поликапролактоном, следует признать более инертными общие биологические реакции со стороны окружающих тканей по сравнению с контролем: сравнительный показатель реакции на имплантацию составил -1,6 (0) баллов.

Морфометрическое исследование толщины слоя формирующейся соединительной ткани по периферии имплантов показало, что ее толщина в опытных образцах составила 222,0 [129,0; 299,0] мкм, в контрольном образце — 157,0 [100,0; 220,0] мкм ($p = 0,015$).

Заключение

По результатам предварительного исследования установлено, что опытное покрытие не вызывает раздражающих действий на окружающие ткани: сравнительный показатель реакции на имплантацию на 3-и сутки составил -0,35 (0) баллов, на 14-е сутки — -1,6 (0) баллов.

На 14-е сутки после имплантации репаративные процессы в виде ответной реакции тканей лабораторных животных характеризуются закономерным формированием соединительной ткани по периферии имплантированного полипропиленового сетчатого протеза. Однако при этом в опытной группе наблюдались выраженные процессы пролиферации фибробластов с формированием более зрелой соединительной ткани. Толщина формирующейся соединительной ткани в опытном образце составила 222,0 [129,0; 299,0] мкм, что было статистически значимо выше в сравнении с контрольным образцом — 157,0 [100,0; 220,0] мкм ($p = 0,015$). Полученные результаты можно расценить как дополнительную стимуляцию образования соединительной ткани в месте

оперативного вмешательства при имплантации полипропиленового сетчатого эндопротеза, модифицированного поликапролактоном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rutkow IM. Demographic and Socieconomic Aspects of Hernia Repair in the United States in 2003. *Surg Clin North Am.* 2003;83(5):1045-51.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2016 г. – Минск: РНМБ; 2017. 277 с.
3. Hernia Surge Group: International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018;22:1-165.
4. Basoglu M, Yildirgan MI, Yilmaz I, Balik A, et al. Late complications of incisional hernias following prosthetic mesh repair. *Acta Chir Belg.* 2004;104(4):425-28.
5. Берещенко ВВ, Петренёв ДР, Лызикив АН, Надьров ЭА. Способ подготовки сетчатого эндопротеза для герниопластики. *Афіцыйны Бюлетэнь.* 2017;1(114):62-63.
6. Денисов СД, Морозкина ТС. Требования к научному эксперименту с использованием животных. *Здравоохранение.* 2001;4:40-43.
7. ГОСТ Р ИСО 10993-6–2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации. – Москва, РФ: Стандартинформ; 2010. 23 с.

REFERENCES

1. Rutkow IM. Demographic and Socieconomic Aspects of Hernia Repair in the United States in 2003. *Surg Clin North Am.* 2003;83(5):1045-51.
2. Zdravoohranenie v Respublike Belarus': ofic. stat. sb. za 2016 g. – Minsk: RNMB; 2017. 277 p. (in Russ.)
3. Hernia Surge Group: International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018;22:1-165.
4. Basoglu M, Yildirgan MI, Yilmaz I, Balik A, et al. Late complications of incisional hernias following prosthetic mesh repair. *Acta Chir Belg.* 2004;104(4):425-28.
5. Bereshchenko VV, Petrenev DR, Lyzikov AN, Nadyrov EA. Sposob podgotovki setchatogo endoproteza dlya gernioplastiki. *Afitysyny Byuleten'.* 2017;1(114):62-63.
6. Bereshchenko VV, Petrenev DR, Lyzikov AN, Nadyrov EA. Sposob pod-gotovki setchatogo endoproteza dlya gernioplastiki. *Afitysyny Byuleten'.* 2017;1(114):62-63.
7. Denisov SD, Morozkina TS. Trebovaniya k nauchnomu eksperimentu s ispol'zovaniem zhivotnykh. *Zdravookhranenie.* 2001;4:40-43. (in Russ.)
8. GOST R ISO 10993-6–2009 Izdeliya meditsinskie. Otsenka biologicheskogo deystviya meditsinskikh izdeliy. Chast' 6. Issledovaniya mestnogo dey-stviya posle implantatsii. – Moskva, RF: Standartinform; 2010. 23 p. (in Russ.)

Поступила 13.02.2019