

На правах рукописи

Пономарева Ирина Владимировна

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
КОЛЛАГЕНСТИМУЛИРУЮЩИХ ИМПЛАНТАТОВ С УЧЕТОМ
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.9 Хирургия

1.5.22 Клеточная биология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

КУРСК – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

кандидат медицинских наук, доцент **Цуканов Андрей Викторович**;
доктор медицинских наук, профессор **Затолокина Мария Алексеевна**

Официальные оппоненты:

Эттингер Александр Павлович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экспериментальной хирургии НИИ клинической хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Одинцова Ирина Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой (гистологии с курсом эмбриологии) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.015.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Сараев Игорь Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема хирургического лечения грыж передней брюшной стенки не теряет своей актуальности и в настоящее время. Грыжи передней брюшной стенки (ГПБС) встречаются у 2-4% населения. После плановых операций частота развития грыж передней брюшной стенки может достигать 31,5%, тогда как после экстренных лапаротомий этот показатель составляет 68,4% [Кириленко А.И., 2017, Ключкин И.В., 2020].

Факторами риска образования грыж передней брюшной стенки являются тяжелая физическая работа и хронический кашель, повышающие внутрибрюшное давление и увеличивающие нагрузку на брюшную стенку, ожирение, курение, влияющее на качество соединительной ткани, а также генетические факторы, предрасполагающие к несостоятельности соединительной ткани. Дополнительно сахарный диабет и возрастные изменения, которые связаны с нарушением метаболизма коллагена, такими как дисплазия соединительной ткани (ДСТ) и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ), могут ослаблять соединительную ткань, делая ее менее прочной и эластичной [Кириленко А.И., 2017, Аблаев Н.Р., 2018, Кравцов Ю.А., 2020].

При этом не у всех пациентов с вышеперечисленными факторами риска развивается грыжа передней брюшной стенки, что, вероятно, связано с отсутствием нарушений метаболизма коллагена или дисплазией соединительной ткани, проявляющейся дефектами синтеза и структурной организацией коллагена, в свою очередь, снижающей прочность и эластичность соединительной ткани. Пациенты с ДСТ имеют врожденные генетически обусловленные нарушения, приводящие к тому, что соединительная ткань становится более подверженной к растяжению и повреждению под воздействием механических нагрузок, что значительно увеличивает риск развития грыж передней брюшной стенки [Рыбачков В.В., 2024].

Другим фактором, который оказывает влияние на синтез и структуру коллагена, является длительное накопление конечных продуктов гликирования, замедляющих протекающие реакции и вызывающих внутриклеточные повреждения, приводящие к структурно-функциональной модификации белков, повреждению ДНК и образованию межбелковых сшивок, снижая эластичность тканей. КПГ являются результатом неферментативной реакции между сахарами и белками, липидами или нуклеиновыми кислотами, которые накапливаются в тканях с возрастом и при различных патологических состояниях изменяют структуру и функцию коллагена, что приводит к утрате прочности и эластичности соединительной ткани, повышает ее уязвимость к механическим нагрузкам и способствует образованию грыж. Анализ КПГ с использованием индекса аутофлуоресценции кожи позволяет неинвазивно оценивать уровень накопления КПГ в тканях. Анализатор КПГ является важным инструментом в диагностике и мониторинге состояния соединительной ткани, особенно у пациентов с нарушением коллагенового обмена [J.J. Harlaar, 2017.]. Изменения структурных белков соединительной ткани (коллагена, эластина) вследствие

ДСТ и накопления КПП повышают вероятность образования грыж, так как «слабая» соединительная ткань не может эффективно выдерживать нагрузки.

В хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки применяются современные синтетические имплантаты, в том числе обладающие коллагенстимулирующим действием [Азимов Р.Х., 2021]. Однако процент рецидива грыж остается высоким и достигает 16%. Поэтому поиск совершенного имплантата, включая использование коллагенстимулирующих материалов, является актуальной задачей.

За рубежом имплантаты с коллагенстимулирующими покрытиями имеют высокую стоимость, что делает их недоступными для отечественных потребителей. Обязательный учет особенностей метаболизма коллагена у пациентов с ДСТ и высоким уровнем КПП при создании отечественных коллагенстимулирующих имплантатов послужил основой для выбора их покрытий. В качестве покрытий для таких имплантатов, обладающих коллагенстимулирующими свойствами и улучшающих качество и прочность соединительной ткани, были выбраны аскорбиновая кислота, декспантенол и рутин.

Отечественное производство таких имплантатов, способствующих синтезу коллагена, позволит снизить зависимость от импортных материалов, уменьшить затраты и обеспечить доступность высококачественных медицинских изделий для широкого круга пациентов. Однако их применение должно быть строго обосновано, поскольку нарушения метаболизма коллагена встречаются не у всех пациентов. Назначение таких имплантатов целесообразно лишь при подтвержденных дефектах синтеза коллагена, выявленных диагностическими исследованиями, что позволяет минимизировать необоснованное применение и обеспечить максимальную эффективность терапии у пациентов.

Таким образом, исследование роли КПП и ДСТ у пациентов с грыжами передней брюшной стенки, а также разработка и внедрение отечественных коллагенстимулирующих имплантатов являются актуальными направлениями в современной медицине.

Степень разработанности темы исследования

Исследования, посвященные изучению факторов риска развития ГПБС, являются крайне актуальными, а сама тема недостаточно изученной в современном научном мире. Несмотря на проведенные исследования, касающиеся патогенетических механизмов дисфункции соединительной ткани, в частности нарушений коллагеногенеза, их роль в развитии грыжевого дефекта требует дальнейшего анализа.

Выявленные корреляционные связи между нарушением синтеза коллагена I и III типов и развитием ДСТ, что увеличивает риск возникновения грыж, в контексте профилактики и лечения изучены недостаточно. Дополнительную значимость в исследованиях приобретает использование таких маркеров, как повышенный индекс аутофлюоресценции кожи и накопление КПП, оказывающих влияние на прочность соединительной ткани. Тем не менее роль индекса аутофлюоресценции кожи как предиктора риска

грыжевой патологии, а также степень влияния выраженности ДСТ на риск развития грыж остаются малоизученными. В связи с этим разработка модели применения коллагенстимулирующих имплантатов у пациентов с нарушениями коллагеногенеза является важным шагом в совершенствовании хирургического лечения и профилактики. Такая модель не только улучшит исходы лечения, но и снизит вероятность рецидивов грыжевой болезни, что подчеркивает ее актуальность и научную новизну.

Цель исследования – на основании морфологического исследования оптимизировать показания к применению коллагенстимулирующих имплантатов при операциях у пациентов с грыжами передней брюшной стенки и без грыж.

Задачи исследования:

1. Определить взаимосвязь индекса аутофлуоресценции кожи с риском возникновения грыж передней брюшной стенки на основе изучения этиологических факторов.

2. Провести математический анализ значимости этиологических факторов возникновения грыж у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

3. Разработать модель применения коллагенстимулирующих имплантатов на основе анализа факторов риска.

4. Разработать имплантаты на основе полипропиленовой сетки с нанесением коллагенстимулирующих покрытий: витамин С, декспантенол и витамин С + рутин.

5. Изучить и сравнить в условиях эксперимента степень выраженности реактивных изменений соединительной ткани, окружающей имплантаты с коллагенстимулирующими покрытиями.

6. На основе изученных морфологических изменений в соединительной ткани, окружающей отечественный имплантат, определить наиболее оптимальное покрытие, обладающее коллагенстимулирующим эффектом.

Научная новизна

Впервые выявлена взаимосвязь индекса аутофлуоресценции кожи с диагнозом грыжи на основе изучения этиологических факторов грыж передней брюшной стенки.

Впервые было выявлено, что неинвазивное измерение конечных продуктов гликирования превосходит биопсию кожи в диагностической значимости у пациентов с грыжей передней брюшной стенки. Это подтверждено корреляционным анализом и анализом receiver operating characteristic – операционная характеристика приемника (ROC).

Впервые были разработаны и доклинически изучены покрытия с коллагенстимулирующим эффектом на отечественные имплантаты, подтвержденные патентом РФ на изобретение № 2756357 от 29 сентября 2021 года.

Впервые разработаны отечественные полипропиленовые имплантаты с коллагенстимулирующим покрытием и проведен комплексный морфологический анализ их взаимодействия с окружающей соединительной тканью.

Впервые в экспериментальном исследовании на основе морфологических изменений соединительной ткани доказана эффективность применения разработанных покрытий имплантатов с коллагенстимулирующим эффектом и определены наиболее оптимальные из них.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты экспериментального исследования подтверждают практическую значимость применения новых коллагенстимулирующих покрытий имплантатов, способствующих активации процессов синтеза коллагена. Этот подход представляет собой важный шаг в направлении импортозамещения, поскольку он уменьшает зависимость медицинской практики от импортных материалов и технологий.

Исследование взаимосвязи индекса аутофлюоресценции кожи с диагнозом «ГПБС» способствует раннему выявлению риска развития грыжи, подбору оптимального имплантата для хирургического лечения.

Практическая значимость модели для герниопластики с использованием коллагенстимулирующих имплантатов заключается в том, что данная модель позволяет оптимизировать процесс диагностики и выбора имплантата для оперативного лечения пациентов, основываясь на таких критериях, как: индивидуальные факторы риска (такие как ДСТ), индекс аутофлюоресценции кожи, возраст пациента, индекс массы тела, данные анамнеза, о наследственности и рецидивах (что позволяет более точно определить предрасположенность к грыжам и подобрать наиболее подходящие имплантаты). Это улучшает персонализацию лечения, повышает его эффективность и снижает риск рецидива грыжи.

Методология и методы исследования

В клинической части работы выполнено гистологическое исследование биопсийных препаратов кожи пациентов с грыжами передней брюшной стенки и без грыж, определен индекс аутофлюоресценции кожи, а также изучены фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани у этих пациентов.

Исследование индекса аутофлюоресценции кожи проводили неинвазивно с помощью анализатора конечных продуктов гликирования. Изменение проводили в области средней трети внутренней поверхности обеих предплечий (Анализатор конечных продуктов гликирования AGE Reader, Diagnostix Technologies, 2018). Оценка выраженности степени дисплазии определялась с помощью критериев Т.Ю. Смольновой (2003). Всем пациентам из первой и второй группы проводилась интраоперационная биопсия кожи с изготовлением гистологических срезов, которые окрашивали пикросириусом красным. В дальнейшем с использованием поляризационных фильтров проводили идентификацию коллагеновых волокон I и III типов и микрофотографирование с целью определения индекса соотношения коллагена I и III типов.

В экспериментальной части работы в область передней брюшной стенки были имплантированы отечественные имплантаты с коллагенстимулирующим покрытием (декспантенол, витамин С, рутин) и две группы сравнения (полипропиленовый имплантат, двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой). Эксперимент выполнен на крысах-самцах породы

Wistar с последующим гистологическим исследованием участков передней брюшной стенки с имплантатами размерами 1,0x1,0 см. Полученный биоматериал фиксировали 10% раствором нейтрального формалина, заливали в парафин по стандартной методике, изготавливали гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином (с целью обзорного изучения структурных изменений соединительной ткани, окружающей имплантат), по методу Ван-Гизон и Маллори (с целью изучения морфологических особенностей коллагеновых волокон). Животные выводились из эксперимента на 7-е, 10-е, 30-е, 60-е, 90-е сутки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием параметрических и непараметрических критериев (STATISTICA-10), а также программы Microsoft Excel. Нормальность распределения данных проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Корреляционные связи оценивались с использованием коэффициента корреляции, а значимость различий – по уровню p . Для оценки значимости выявленных факторов риска возникновения грыж использовался ROC-анализ. Вероятность формирования грыж оценивалась на основе расчета шансов.

Положения, выносимые на защиту

1. Анализ этиологических факторов развития грыж передней брюшной стенки выявил высокую патогенетическую значимость дисплазии соединительной ткани и индекса аутофлюоресценции кожи, который может быть использован в качестве неинвазивного метода диагностики риска возникновения ГПБС.

2. Разработанная модель, основанная на изучении значимости этиологических факторов, оптимизирует показания к использованию коллагенстимулирующих имплантатов у пациентов с грыжей передней брюшной стенки и без грыж.

3. Разработанные имплантаты с коллагенстимулирующим покрытием на основе витамина С и декспантенола успешно демонстрируют высокую эффективность в стимуляции синтеза коллагена, являющегося «структурным медиатором» в регуляции дифференцировки на клеточном и тканевом уровнях.

4. В основе выявленных морфологических закономерностей лежит ответ клеточного и волокнистого компонентов соединительной ткани, выражающийся формированием воспалительной реакции и сопровождающийся пролиферацией и дифференцировкой фибробластов, приводящей к ускоренной внеклеточной сборке коллагеновых фибрилл и ремоделированию соединительной ткани.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений диссертационной работы определены строгим соответствием протоколам исследования и принципам биоэтики, соблюдением процедур получения, регистрации и учета исходных данных, стандартизацией условий взятия биоматериала для гистологического исследования. Также использованием лабораторных животных, приобретенных в

сертифицированных питомниках, достаточным количеством обследуемых, их рандомизацией, формированием групп сравнения, адекватным морфологическим методом исследования, методами параметрического и непараметрического статистического анализа.

Материалы диссертации были представлены и доложены на: VIII Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2020 г.); 86-й Дистанционной международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2021 г.); XV Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков «СОВА – 2021» (Курск, 2021 г.); V Всероссийском съезде герниологов «Герниология в эпоху высоких технологий» (Москва, 2021 г.); 87-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2022 г.); III съезде хирургов ПФО (Нижний Новгород, 2022 г.); I Всероссийской научно-практической конференции памяти профессора Иванова С.В. (Курск, 2023 г.).

Апробация работы состоялась 13.06.2024 года на совместном заседании кафедр Курского государственного медицинского университета: кафедры хирургических болезней № 1, кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова, кафедры общей хирургии, кафедры хирургических болезней ИНО.

Реализация и внедрение результатов исследования

Материалы диссертации внедрены и используются в научной работе и педагогическом процессе на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре госпитальной хирургии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», а также на кафедре анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева».

Личный вклад автора

В рамках достижения поставленной цели и решения задач автор разработал план и дизайн экспериментального исследования, провел анализ современной отечественной и зарубежной литературы и на основе этого написал литературный обзор. Автором лично выполнены клиническая (обследование 137 пациентов) и экспериментальная части исследования (введение имплантата 125 лабораторным животным). Под руководством опытных специалистов автор участвовал в разработке имплантатов с коллагенстимулирующим покрытием, а также проводил гистологическое исследование и оценку полученных результатов и их статистическую обработку. Автором написаны все статьи и тезисы по теме диссертации, а также рукописи диссертации и автореферата.

С учетом степени вовлеченности можно отметить, что доля автора в сборе информации по теме диссертации составила 100%, а в анализе и обобщении результатов работы – 95%. Эти процентные соотношения подчеркивают активное и самостоятельное участие автора на каждом этапе исследования, что является заслугой в обеспечении научной новизны и оригинальности работы.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, области исследований «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и паспорту научной специальности 1.5.22 Клеточная биология (медицинские науки) области исследований: «Изучение закономерностей цито- и гистогенеза, клеточной дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации тканей, а также регуляции этих процессов» и «Исследование адаптации тканевых элементов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 2 работы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 1 работа в журнале, индексируемом в международных базах цитирования Scopus и Web of Science для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, 5 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций. Получен патент РФ на изобретение № 2756357 от 29.09.2021 г. («Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта»).

Объем и структура диссертации

Структура диссертации и ее оформление соответствуют действующим нормативным документам. Диссертационная работа изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, из которых 61 отечественный и 29 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами, 39 рисунками, включая макрофотографии, микрофотографии и диаграммы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В клиническом исследовании приняли участие 137 пациентов в возрасте от 21 до 75 лет, проходивших лечение в хирургическом отделении Курской областной многопрофильной клинической больницы. Все пациенты были разделены на две группы: контрольную (n=68) и основную (n=69). В контрольную группу вошли пациенты без грыж, в то время как основную составили пациенты с пупочной грыжей и грыжей белой линии живота.

Методы клинического исследования включали сбор анамнеза, физикальный осмотр с расчетом ИМТ, а также лабораторные исследования крови для определения уровня глюкозы и гликированного гемоглобина. Оценивались факторы риска, такие как наличие грыж в анамнезе, грыжа у родственников, хронические заболевания, курение, запоры, тяжелая физическая нагрузка, ДСТ, а также индекс аутофлюоресценции кожи. Индекс аутофлюоресценции кожи оценивали с помощью аппарата-анализатора конечных продуктов гликирования, который позволяет неинвазивно измерять накопление гликированных белков в тканях. Диагностика ДСТ проводилась на основе критериев Т.Ю. Смольновой (2003): малые признаки оценивались в 1 балл, большие – в 2 балла, а тяжелые состояния, требующие хирургического вмешательства, – в 3 балла. Для диагностики применялось анкетирование.

Экспериментальная часть исследования была проведена на 125 крысах линии Wistar. В ходе эксперимента использовались пять типов синтетических сетчатых имплантатов: полипропиленовый имплантат, двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой, полипропиленовый имплантат с покрытием витамина С и рутина, полипропиленовый имплантат с покрытием декспантенола, а также полипропиленовый имплантат с покрытием витамином С. Имплантаты вводились животным, после чего на 7-е, 10-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки проводилось гистологическое исследование для анализа зрелости коллагеновых волокон и оценки воспалительной реакции.

Для статистической обработки данных использовались как параметрические, так и непараметрические методы. Нормальность распределения данных проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Корреляционные связи оценивались с использованием коэффициента корреляции, а значимость различий – по уровню p . Для оценки значимости выявленных факторов риска возникновения грыж использовался ROC-анализ. Вероятность формирования грыж оценивалась на основе расчета шансов, что позволило провести глубокий статистический анализ факторов, таких как пол, возраст, ИМТ, соотношение коллагенов I и III типов, индекс аутофлюоресценции кожи, уровень глюкозы в крови, наличие грыж у родственников и в анамнезе пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления факторов риска развития грыж передней брюшной стенки были проанализированы данные 137 пациентов. Средний возраст пациентов без грыж составил $54,5 \pm 2,55$ года, с грыжами – $56,1 \pm 1,83$ года. Половой состав: 29,93% мужчин и 70,07% женщин. Нормальный уровень глюкозы ($\leq 5,5$ ммоль/л) наблюдался у 57,35% пациентов без грыж и 79,71% – с грыжами, что указывает на более частую нормогликемию у пациентов с грыжами. Уровень ИМТ > 30 , свидетельствующий об ожирении, наблюдался у 36,76% пациентов первой группы и у 66,67% – во второй. Средний индекс аутофлюоресценции кожи составил $1,4 \pm 0,60$ в первой группе и $2,6 \pm 0,46$ во

второй, что подтверждает значительное повышение этого показателя у пациентов с грыжами.

Грыжи в анамнезе встречались у 39,13% пациентов второй группы, что существенно выше, чем у пациентов первой группы. Также у 43,48% пациентов с грыжами были родственники с данной патологией. Анализ дисплазии соединительной ткани (ДСТ) по методике Т.Ю. Смольновой (2003) показал, что у 82,35% пациентов первой группы отсутствовали признаки ДСТ, в то время как у 46,38% пациентов второй группы была выявлена легкая степень ДСТ, у 34,78% – средняя и у 18,8% – тяжелая.

При поляризационной микроскопии биопсийных препаратов кожи, окрашенных Sirius Red, было выявлено значительное преобладание коллагена I типа ($84,37 \pm 6,76\%$) у пациентов без грыж (с грыжами количество коллагена III типа составило $15,62 \pm 6,76\%$). При этом в первой группе соотношение коллагена I типа к коллагену III типа составило $6,34 \pm 2,86$.

У пациентов с грыжами (вторая группа) наблюдалось изменение соотношения коллагенов I и III типов в сторону преобладания последнего, что, вероятно, способствовало ослаблению брюшной стенки и развитию грыж.

Содержание коллагена III типа в 2,5 раза превышало количество коллагена I типа, а в сравнении с первой группой – в 4,7 раза (объем коллагена I и III типов в данной группе составил $28,02 \pm 6,96\%$ и $71,98 \pm 6,96\%$ соответственно).

На рисунке 1 представлены микрофотографии биоптатов кожи, наглядно демонстрирующие преобладание I или III типов коллагена в зависимости от возраста и наличия в анамнезе грыжевой болезни. Наблюдаемые морфологические изменения в волокнистом компоненте соединительной ткани косвенно свидетельствуют о несостоятельности коллагеногенеза и преобладании молодого, незрелого коллагена, что, в свою очередь, приводит к слабости передней брюшной стенки и образованию грыж с большей долей вероятности.

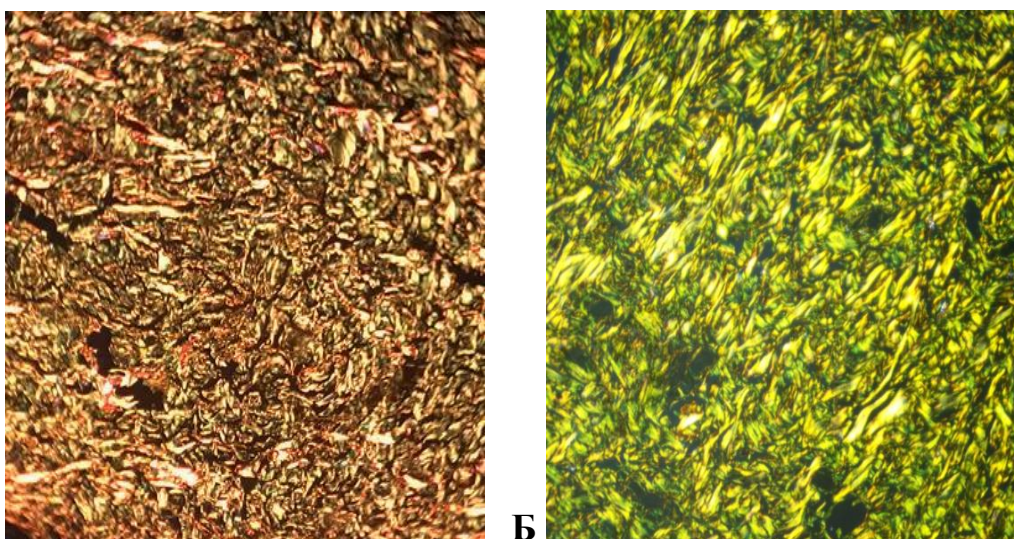


Рисунок 1 – Микрофотография участка кожи пациента без пупочной грыжи и грыжи белой линии живота – А и Б – с грыжей. Поляризационная микроскопия. Окрашено Sirius Red. Ув. x400.

Данное предположение основано на отличиях в строении коллагена I и III типов, которое заключается в том, что молекула коллагена III типа содержит дисульфидные поперечные связи, является гомотримером и построена из $\alpha 1$ (III) полипептидных цепей, центральный спирализованный домен которых на девять остатков длиннее домена коллагена III типа. Таким образом, у пациентов с пупочной грыжей и грыжей белой линии живота наблюдается значительное снижение содержания коллагена I типа в гистологических образцах кожи по сравнению с пациентами без грыж. Эти результаты указывают на изменения в структуре соединительной ткани, связанные с предрасположенностью к грыжевым образованиям, и подчеркивают роль коллагена I типа в поддержании целостности и прочности тканей.

Далее был проведен корреляционный анализ, отражающий наличие связи и ее силы между анализируемыми факторами риска и образованием пупочной грыжи и грыжи белой линии живота. Полученный коэффициент корреляции определяет направленность и силу вероятностной взаимосвязи не только факторов риска с образованием пупочной грыжи/грыжи белой линии живота, но и связь факторов риска между собой. При помощи корреляционного анализа обнаружили зависимость между факторами риска развития пупочной грыжи и грыжи белой линии живота.

На рисунке 2 наглядно представлены отношения между коррелирующими переменными.

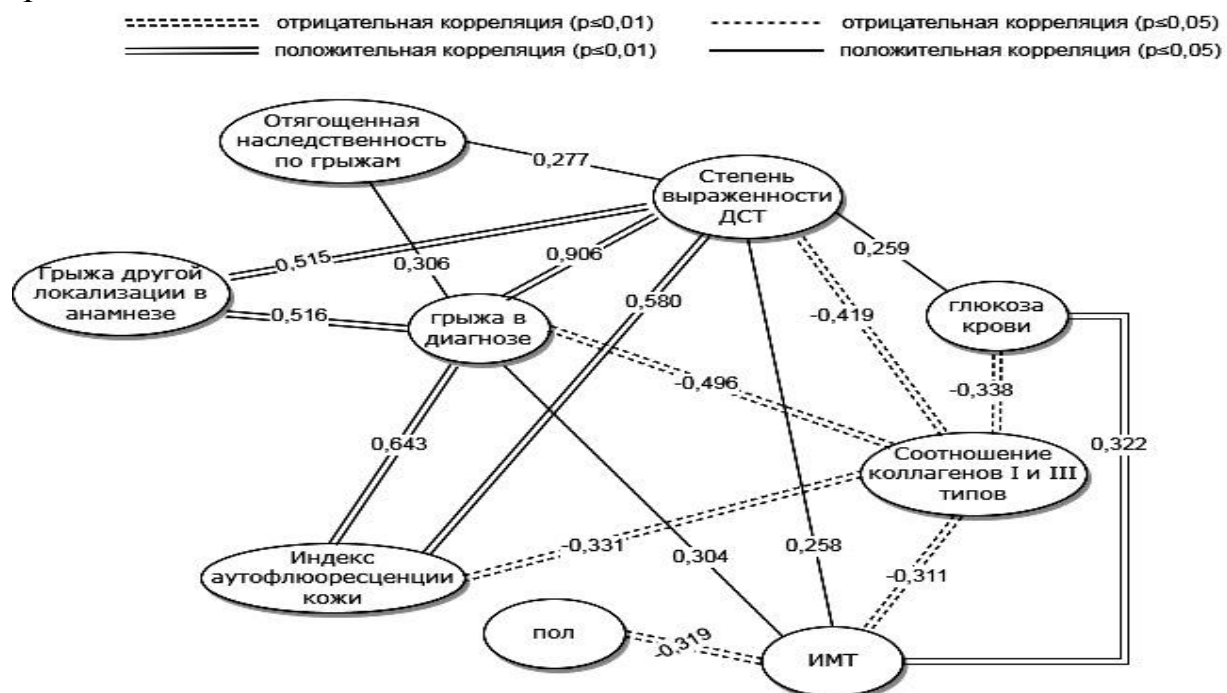


Рисунок 2 – Диаграмма, отражающая силу и направление корреляционной связи между изучаемыми признаками.

Исследование выявленных корреляционных связей между дисплазией соединительной ткани, индексом аутофлюоресценции кожи и грыжами передней брюшной стенки подчеркивает значительные связи ($r > 0,5 \leq 0,7$ – связь значительная) между этими факторами в контексте развития грыж.

Накопление конечных продуктов гликирования, вызванное появлением межбелковых сшивок, приводит к повреждению коллагена, что снижает каркасную прочность передней брюшной стенки и способствует формированию грыж. Поэтому выявленная значительная связь этого показателя с ГПБС показывает, что он является фактором риска, как ДСТ и СК. Исследование СК, такое как микроскопия в поляризационном свете гистологических препаратов, хотя и предоставляет информацию о процентном соотношении коллагенов I и III типов, однако требует инвазивных процедур, что делает их менее удобными для рутинного применения. В отличие от оценки фенотипических признаков ДСТ индекс аутофлюоресценции кожи позволяет получить объективные количественные данные, отражающие изменения коллагена, которые могут быть использованы в ранней диагностике ГПБС. В совокупности индекс аутофлюоресценции кожи демонстрирует большую корреляционную связь по сравнению с этим методом, что доказывает преимущество неинвазивного метода оценки нарушения коллагена и связи его с риском развития грыж.

Рисунок 3 демонстрирует значимость различных переменных при оценке факторов риска развития пупочной грыжи и грыжи белой линии живота с использованием ROC-анализа. В результате индекс аутофлюоресценции кожи показал высокую значимость ($AUC = 0,873$) среди других факторов. Также высокие значения были отмечены для наличия грыжи другой локализации в анамнезе ($AUC = 0,724$) и отягощенной наследственности по грыжам ($AUC = 0,650$), что подтверждает их значимость как факторов риска для ГПБС.

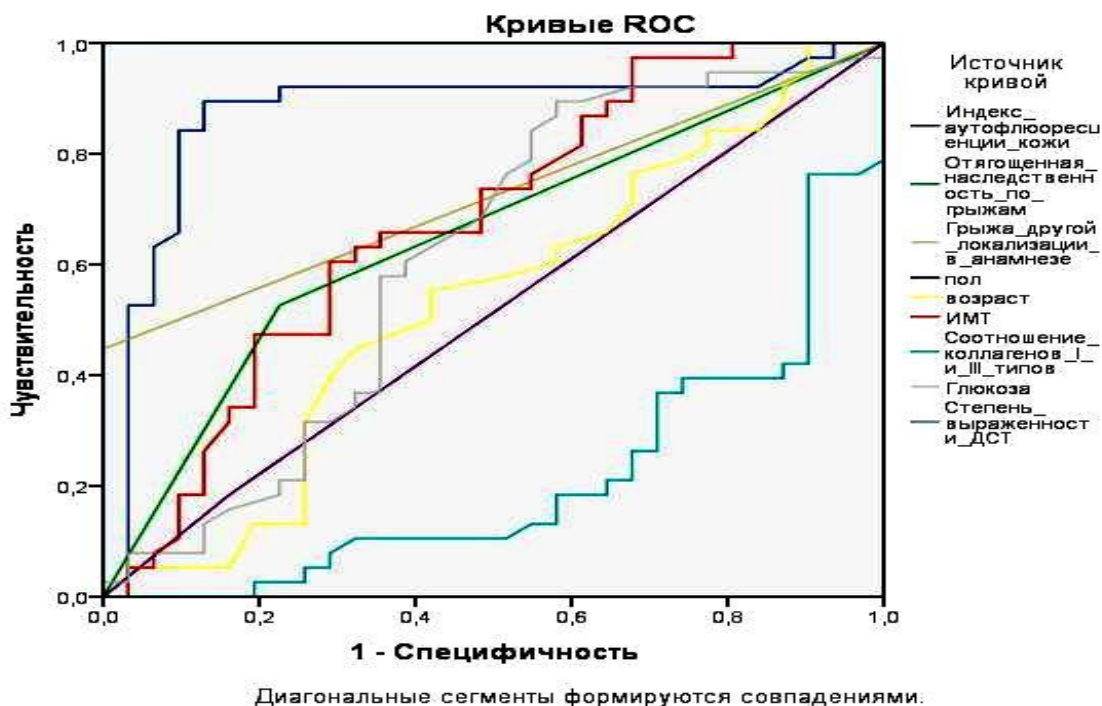


Рисунок 3 – Данные ROC-анализа.

Наибольшая площадь под ROC-кривой наблюдалась для степени выраженности дисплазии соединительной ткани (ДСТ), что доказывает значимость врожденных нарушений коллагена у пациентов с ГПБС. В то же время пол ($AUC = 0,511$), возраст ($AUC = 0,531$) и соотношение коллагена

I и III типов ($AUC = 0,212$) имели более низкие значения, что свидетельствует об их менее значимой роли в диагностике указанных состояний.

Полученные результаты подчеркивают значимость индекса аутофлюоресценции кожи и степени выраженности дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития ГПБС, врожденного и приобретенного нарушения коллагена, на основе которых можно выставить показания к коррекции этих нарушений, а также наглядно продемонстрировать преимущество неинвазивных методов оценки нарушений коллагена.

Далее были рассчитаны шансы развития грыж передней брюшной стенки для определения влияния различных факторов риска на вероятность формирования данной патологии. Расчет шансов для степени выраженности дисплазии соединительной ткани не мог быть осуществлен ввиду отсутствия пациентов в контрольной группе со средней и тяжелой степенью дисплазии ткани. Однако при моделировании ситуации, когда имеются пациенты средней и тяжелой степени в контрольной группе, расчет показывает кратное увеличение шансов риска развития ГПБС.

Шанс появления ГПБС у пациента женщины с грыжей был в 1,26 выше, чем у пациента мужчины. Из рассмотренных 6 возрастных групп было отмечено постепенное увеличение шансов развития ГПБС до 49 лет. Однако уже начиная с 50 лет шанс увеличивался до 9,0 с последующим постепенным увеличением. Шанс появления ГПБС возрастает с увеличением ИМТ. Так, в группе ИМТ 35-40, что соответствует ожирению второй степени, был более высокий шанс встретить пациента с грыжей по сравнению с пациентом с избыточной массой тела (ИМТ 15-25) в 14,57. Шанс появления грыжи при наличии грыж у родственников увеличивался в 3,25. Шанс фактора грыжи в анамнезе оценить не представлялось возможным из-за отсутствия их в контрольной группе. Шанс встретить пациента с грыжей возрастает при увеличении индекса аутофлюоресценции кожи. При увеличении индекса аутофлюоресценции кожи больше 2,6, шанс встретить пациента с грыжей увеличивался в 5,6. Кроме того, шансы образования грыжи увеличиваются при повышении уровня глюкозы крови выше 5,5 ммоль/л в 1,06 соответственно. Стоит отметить незначительное увеличение шанса 0,22, которое отмечалось у пациентов с низким соотношением коллагена I и III типов, которое практически не изменялось с увеличением соотношения.

Таким образом, шанс образования грыжи возрастает с выявлением в анамнезе грыжи у родственников и с увеличением возраста, ИМТ, индекса аутофлюоресценции кожи, степени дисплазии соединительной ткани, сахара в крови. Также следует отметить минимальный шанс развития ГПБС в нашем исследовании при низком соотношении коллагена I и III типов, что вновь доказывает диагностическую значимость исследования степени выраженности ДСТ и индекса аутофлюоресценции кожи.

Учитывая все полученные результаты в исследовании, можно сказать, что врожденные и приобретенные нарушения коллагеногенеза играют ключевую роль в формировании «слабости» соединительной ткани, что значительно увеличивает риск развития грыж передней брюшной стенки. Эти нарушения,

характеризующиеся изменением структуры и функции коллагеновых волокон, приводят к ослаблению прочности тканей, что особенно выражено у пациентов с дисплазией соединительной ткани. В связи с этим возникает необходимость разработки эффективных методов коррекции данных нарушений, направленных на стимуляцию синтеза коллагена и укрепление соединительной ткани. На основе результатов корреляционного анализа, ROC-анализа и анализа шансов развития ГПБС была разработана модель, в которой определены показания для коррекции нарушений коллагена с помощью имплантатов с коллагенстимулирующим покрытием. Основываясь на анализе полученных результатов, в данной модели ДСТ и индекс аутофлюоресценции кожи отнесены к категории «больших» признаков, обладающих высокой диагностической значимостью, так как они показали значительную связь и значимость с повышенным риском развития грыж и обеспечивали высокую вероятность развития ГПБС. Остальные параметры, такие как возраст, ИМТ, наличие грыж в анамнезе, грыж у родственников, рассматриваются как «малые» признаки, так как они имели менее выраженную диагностическую значимость в сравнении с ДСТ и индексом аутофлюоресценции кожи. Поэтому их использование в диагностике и прогнозировании имеет вспомогательный характер и менее критично для точного определения необходимости применения коллагенстимулирующих имплантатов.

Согласно разработанной модели, рекомендуется применение коллагенстимулирующего имплантата при наличии дисплазии соединительной ткани или повышенного индекса аутофлюоресценции кожи ($> 2,6$), а также при сочетании этих двух признаков. Случай наличия у пациента только «малых» признаков тоже является показанием к применению коллагенстимулирующего имплантата. При отсутствии у пациента «малых» и «больших» признаков рекомендовано выполнение герниопластики синтетическим имплантатом при ГПБС или выполнение лапаротомии пациентам без грыж. Этот подход позволяет индивидуализировать рекомендации по применению коллагенстимулирующих покрытий, учитывая основные факторы риска, что оптимизирует лечение и снижает вероятность рецидивов ГПБС.

Все полученные ранее данные позволили разработать покрытие синтетического имплантата, обладающего не только противовоспалительным, но и коллагенстимулирующим эффектами. Новый метод включает использование метилцеллюлозы декспантенола, рутина и аскорбиновой кислоты, что позволяет значительно улучшить свойства покрытия имплантата и его взаимодействие с тканями пациента.

Получен патент РФ на изобретение «Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта» № 2756357 от 29 сентября 2021 года. Внедрение данного метода в практическую хирургию значительно повысит качество герниопластики и снизит риск осложнений, связанных с использованием синтетических имплантатов.

По завершении клинико-математического этапа работы, достоверно подтвердившего необходимость разработки покрытия для отечественных

имплантатов, было проведено экспериментальное морфологическое исследование, цель которого заключалась в изучении степени выраженности реактивных изменений волокнистого и клеточного компонентов соединительной ткани, окружающей отечественный имплантат с нанесенным покрытием, обладающим коллагенстимулирующим эффектом.

Материалом для гистологического исследования были участки передней брюшной стенки с отечественными имплантатами, два из них с нанесением декспантенола и витамина С, которые продемонстрировали наилучшую биосовместимость с окружающими тканями и наиболее ярко выраженный коллагенстимулирующий эффект.

Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом свидетельствовали об оптимальном приживлении имплантата. На 7-е сутки в окружающих тканях наблюдались интерстициальный отек, отложения фибрина, обширная круглоклеточная инфильтрация. На 10-е сутки наблюдались морфологические изменения, такие как: гетерогенность в строении перипротезной соединительной ткани, проявляющаяся хаотичным чередованием участков, преобладающим компонентом которых являлись или волокна, или клетки, уплотнение и структуризация волокнистого компонента соединительной ткани будущей перипротезной капсулы с наибольшей выраженностью со стороны эпидермиса и дермы, что является вполне закономерным явлением разной силы давления, оказываемого на область передней брюшной стенки с имплантированным герниоимплантатом. Выраженная оксифилия волокон (при окрашивании по методу Ван-Гизон) начальных слоев перипротезной капсулы свидетельствовала об их достаточной степени зрелости уже к 10-м суткам эксперимента. Капсула, окружающая имплантат, на 30-е сутки хорошо сформирована и состоит из двух слоев: клеточного и волокнистого. При этом новообразованные коллагеновые волокна наружного слоя высокой степени зрелости. На нитях имплантата кроме активных фибробластов определялись гигантские клетки инородных тел. По истечении двух месяцев от начала эксперимента (на 60-е сутки) наблюдаются признаки ремоделирования перимплантационной ткани, что свидетельствует об активно протекающем коллагеногенезе. На 90-е сутки в поле зрения плотность клеток низкая, визуализируется плотная, структурированная капсула, между нитями имплантата располагаются новообразованные коллагеновые волокна, степень зрелости которых подтверждена специальными методами окраски на соединительную ткань: по методу Ван-Гизон волокна ярко оксифильные, по методу Маллори – темно-синие (рисунок 4).

Морфологические изменения в зоне подкожного расположения имплантата с покрытием витамином С (рисунок 5) также свидетельствовали об оптимальной биосовместимости с тканями организма. На 7-е сутки на фоне слабо выраженного интерстициального отека в поле зрения преобладали лимфоциты и клетки фибробластического дифферона. В непосредственной близости к нитям имплантата визуализировались мелкие кровеносные сосуды артериального русла.

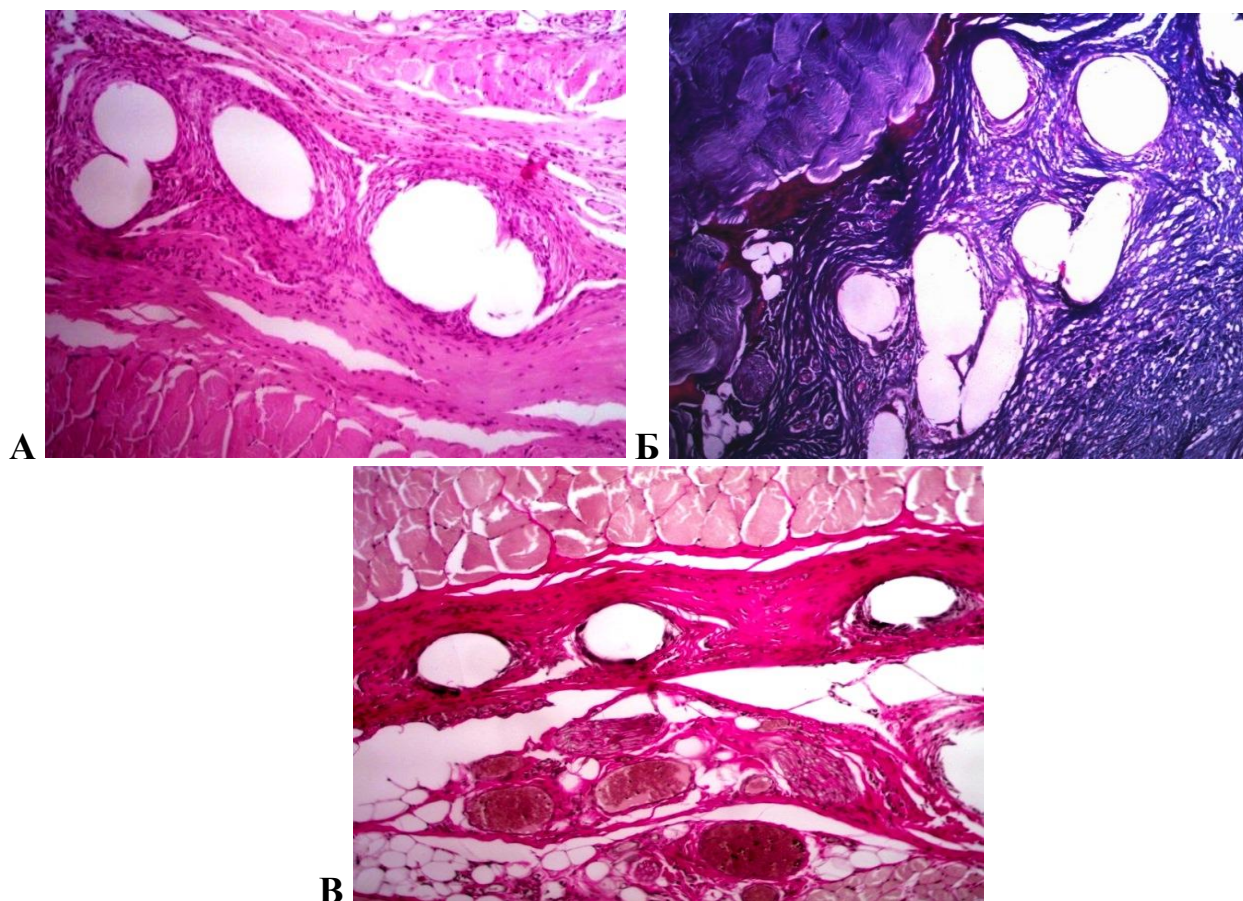


Рисунок 4 – Микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом на 90-е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А), по методу Маллори (Б), по методу Ван-Гизон (В). Ув. х200.

На 10-е сутки наблюдалось формирование перипротезной соединительнотканной капсулы одинаковой толщины на всем протяжении, с устойчивой тенденцией к прорастанию зрелых коллагеновых волокон вовнутрь, между нитями имплантата, на которых визуализировались единичные гигантские клетки инородных тел. На 30-е сутки наблюдалось ремоделирование, преимущественно внутренних слоев перипротезной капсулы и соединительнотканых волокон между нитями имплантата, в поле зрения увеличивалось количество макрофагов, гигантских многоядерных клеток, функциональная активность которых была достаточно высокой. К 60-м суткам эксперимента начавшееся раннее ремоделирование привело к формированию более толстой перипротезной капсулы, зрелые коллагеновые волокна которой обладали высокой степенью организации и упорядоченности. К завершению эксперимента (90-е сутки) достоверно значимых морфологических отличий в структурной организации волокнистого компонента окружающей соединительной ткани и скорости коллагеногенеза выявлено не было (рисунок 5).

Капсула зрелая, без участка деформации, каждая отдельная нить имплантата окружена зрелыми коллагеновыми волокнами, расположенными плотно, компактно и параллельно друг другу. Вокруг нитей имплантата

визуализировались единичные гигантские клетки инородных тел и активные макрофаги, являющиеся катализаторами коллагеногенеза. Увеличение скорости протекания коллагеногенеза обеспечивает максимальную биосовместимость имплантата и окружающих тканей, что, в свою очередь, позволяет использовать данный отечественный имплантат с покрытием, обладающим коллагенстимулирующим эффектом, у пациентов с нарушением образования коллагена в анамнезе.

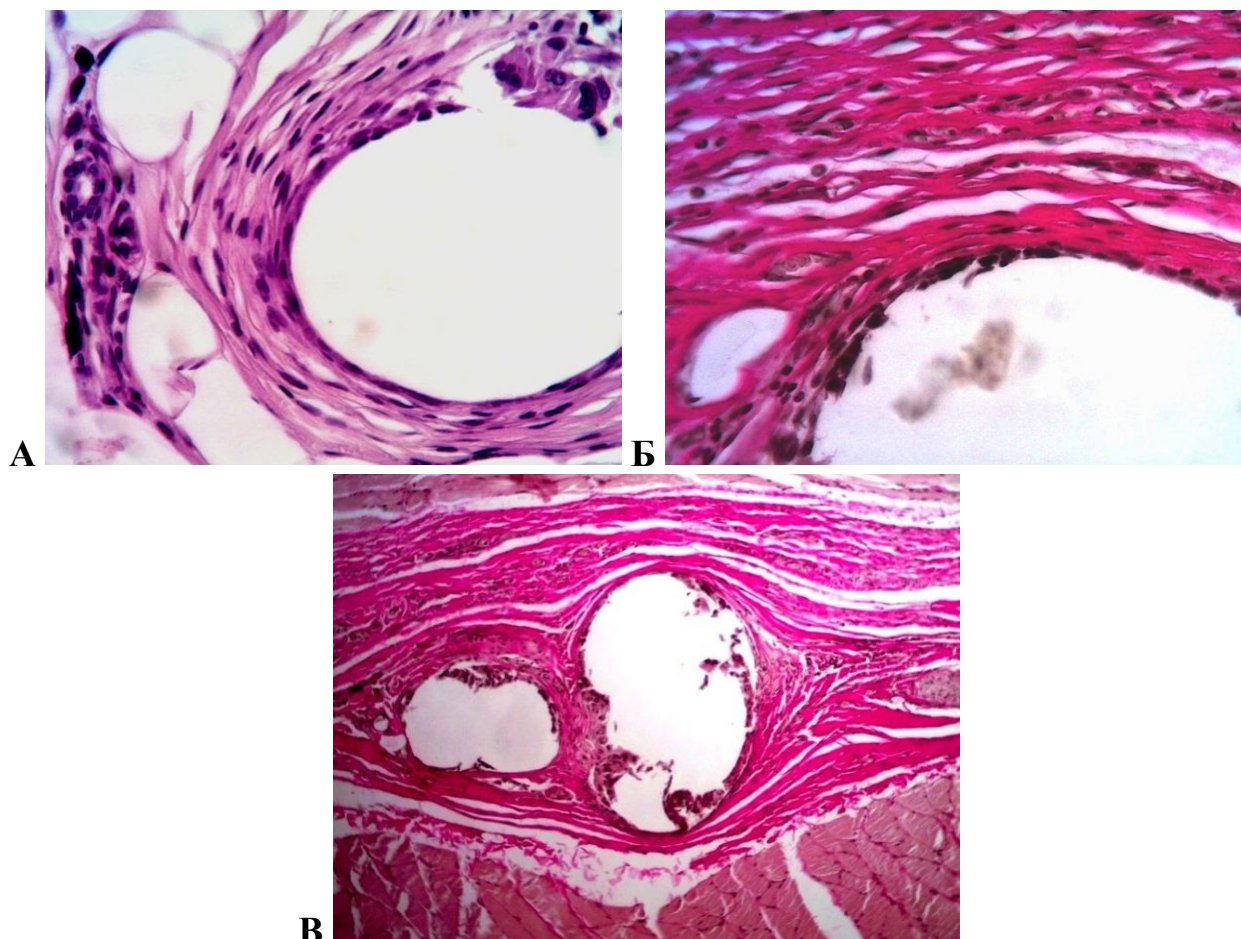


Рисунок 5 – Микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием витамином С на 90-е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А), по методу Ван-Гизон (Б, В). Ув. х200 (В), х400 (А, Б).

Таким образом, наблюдаемый к завершающему этапу эксперимента активный коллагеногенез, материальным субстратом которого является утолщение капсулы, ее морфологическая структуризация и организация, разрастание зрелых коллагеновых волокон (оксифильный цвет волокон при окраске по Ван-Гизон) между нитями имплантата, отсутствие клеток воспалительного ряда, абсолютное преобладание клеток фибробластического ряда в поле зрения свидетельствуют не только об оптимальной ответной реакции на инородное тело, но и о достижении основной цели работы – разработки наиболее оптимального имплантата с коллагенстимулирующим покрытием и его применение согласно предложенному алгоритму у пациентов

при герниопластике с нарушением коллагенообразования в анамнезе. Визуализируемые ГКИТ, обладающие макрофагальной активностью, являются катализаторами коллагеногенеза, находятся в сложных взаимоотношениях с фибробластами и оказывают стимулирующее действие на их функциональную активность. Сами же фибробласты, представляющие источник образования коллагеновых волокон, при изменении своей деятельности в условиях имплантации герниоимплантата с коллагенстимулирующим покрытием не только активно пролиферируют, но и вступают во взаимодействие с другими клетками соединительной ткани. В результате между фибробластами и другими клеточными элементами соединительной ткани, окружающей имплантат, устанавливаются сложные взаимодействия, результатом которых является поддержание генетически детерминированного постоянства клеточного состава соединительной ткани и определенной схемы биосинтетических процессов, происходящих в ней. Особая взаимосвязь складывается между макрофагами и фибробластами, при совместной деятельности которых происходит как рост структурных компонентов соединительной ткани, так и разрушение/перестройка структур экстрацеллюлярного матрикса, на что и делался акцент в морфологической части работы. Результатом изменения функциональной деятельности макрофагов в сторону увеличения в данной работе будет образование ГКИТ (учитывая, что один из механизмов образования ГКИТ - слияние макрофагов). Увеличение их количества имеет двойную направленность, в одном случае – действуя на фибробласты, будет опосредованно стимулироваться образование коллагена (что и представляет основную цель морфологического исследования), в другом же – происходит деградация компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани, которое, в свою очередь, будет стимулировать деятельность фибробластов. При взаимодействии макрофагов и фибробластов наблюдаемая деградация межклеточного матрикса осуществляется при условии активации продукции и секреции протеолитических ферментов к перечисленным клеткам, что в свою очередь и приводит к разрушению коллагена, эластина, протеогликанов и фибрина. При этом в продуктивной фазе воспаления, которое наблюдается на ранних сроках морфологического исследования, возникающий хемотаксис фибробластов приводит к увеличению их пролиферативной активности и активному синтезу коллагенов и гликозаминогликанов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что врожденные и приобретенные нарушения коллагеногенеза играют ключевую роль в формировании слабости соединительной ткани, что значительно увеличивает риск развития ГПБС. Разработанная модель оценки факторов риска, включая индекс аутофлуоресценции кожи и степень дисплазии соединительной ткани, позволяет индивидуализировать рекомендации по применению коллагенстимулирующих имплантатов, что может улучшить результаты герниопластики и снизить риск рецидивов.

Исследование подтвердило оптимальную биосовместимость отечественных имплантатов с коллагенстимулирующими покрытиями, разработанными на основе таких компонентов, как декспантенол и витамин С. Эти покрытия направлены на достижение коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффектов, что способствует улучшению интеграции имплантатов в окружающие ткани и повышает их эффективность в лечении ГПБС. Использование данных покрытий значительно улучшит результаты хирургического вмешательства, обеспечивая укрепление соединительной ткани и минимизируя риск осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Включают углубленное исследование и оптимизацию показаний к коллагенстимулирующим имплантатам с целью повышения их эффективности и безопасности. Важным шагом является проведение клинических испытаний, направленных на оценку долгосрочных результатов использования таких имплантатов у различных групп пациентов с акцентом на индивидуальные факторы риска. Необходимо также исследовать молекулярные и клеточные механизмы, через которые имплантаты влияют на регенерацию соединительной ткани. Разработка новых технологий и улучшение существующих методов диагностики и лечения грыж могут значительно повысить качество медицинской помощи, что делает эту область актуальной для будущих научных исследований и клинической практики.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования определения корреляционных связей (0,643), площади перекрытия ROC-кривой (0,873), определение шансов индекса аутофлюоресценции кожи с развитием ГПБС доказали высокую патогенетическую значимость накопления конечных продуктов гликирования и диагностики этих нарушений соединительной ткани у пациентов с ГПБС.

2. Неинвазивные методы определения нарушений соединительной ткани (степень выраженности ДСТ: корреляционный коэффициент 0,906, ROC-анализ 0,998 и индекс аутофлюоресценции кожи: корреляционный коэффициент 0,643, ROC-анализ 0,873) были более значимые, чем инвазивное определение соотношения коллагена I и III типов (корреляционный коэффициент -0,496, ROC-анализ 0,212) в диагностике ГПБС.

3. Показаниями к применению коллагенстимулирующих имплантатов является наличие дисплазии соединительной ткани, повышенный индекс аутофлюоресценции кожи $>2,6$, а также сочетание этих и других факторов риска, таких как возраст, повышенный индекс массы тела, наличие грыж в анамнезе и у родственников, что отражает разработанная модель для пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

4. В экспериментальных условиях на основании морфологического метода в группах с использованием имплантата с покрытием витамином С и декспантенолом были выявлены достоверно ($p \leq 0,05$) значимое преобладание клеток фибробластического ряда (фибробласты – 22-48% и 20-34% и фиброциты 24-65% и 19-54% соответственно) над клетками воспалительного

ряда в 2,5-3 раза соответственно и визуализация зрелых коллагеновых волокон в области имплантата и между его нитями, начиная с 10-х суток эксперимента.

5. Выявленные закономерности в изменении клеточного и волокнистого компонентов соединительной ткани (взаимовлияние фибробластов, макрофагов, приводящее к реорганизации экстрацеллюлярного матрикса и стимуляции синтеза коллагена) послужили основанием для выбора покрытия (витамин С и декспантенол) с коллагенстимулирующим эффектом, нанесенным на отечественный имплантат для успешной реализации импортозамещения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основе проведенного исследования факторов риска развития грыж передней брюшной стенки было предложено несколько практических рекомендаций для клинической практики. Во-первых, для пациентов с выраженной дисплазией соединительной ткани и повышенным индексом аутофлуоресценции кожи, а также тех, у кого наблюдаются сочетания таких факторов, как высокий индекс массы тела, возраст старше 50 лет, наличие грыж в анамнезе и у родственников, следует использовать отечественные имплантаты с разработанным нами покрытием. Эти имплантаты благодаря своей способности улучшать структуру и функции соединительной ткани могут способствовать снижению риска рецидивов и улучшению результатов хирургических вмешательств.

Во-вторых, рекомендовано изготовление коллагенстимулирующих покрытий для экспериментальных исследований согласно патенту на изобретение № 2756357 от 29.09.2021 г. «Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта».

В-третьих, рекомендуется учитывать комплексный подход к оценке пациентов, основанный на идентификации ключевых предикторов, таких как степень выраженности дисплазии соединительной ткани и показатели аутофлуоресценции кожи, ИМТ, возраст пациента, данные анамнеза наследственности и грыж другой локализации. Применение такого подхода поможет подобрать индивидуальные имплантаты для лечения, что снизит частоту осложнений и улучшит результаты хирургического вмешательства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Неинвазивное определение конечных продуктов гликирования как метод диагностики для прогнозирования возникновения грыж передней брюшной стенки / С.В. Иванов, В.А. Лазаренко, И.С. Иванов [и др.]. – DOI 10.17116/profmed202023062151 // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 151-155.

2. Сравнительная оценка реакции соединительной ткани на имплантаты для герниопластики с коллагенстимулирующим покрытием и без покрытия / И.В. Пономарева, А.В. Цуканов, М.А. Затолокина [и др.] // Герниология в эпоху высоких технологий : тезисы V всероссийского съезда герниологов, Москва, 2-3 ноября 2021 г. – Москва, 2021. – С. 63-65.

3. Реактивные изменения ткани на имплантаты для герниопластики / И.В. Пономарева, А.В. Цуканов, М.А. Затолокина [и др.] // Молодежный инновационный вестник : тезисы докладов XVI международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, Воронеж, 24 июня 2022 года. – Воронеж, 2022. – С. 37-38.

4. Пономарева, И.В. Взаимосвязь конечных продуктов гликирования с грыжами передней брюшной стенки / И.В. Пономарева // III съезд хирургов ПФО : тезисы, Нижний Новгород, 7 октября 2022 г. – Нижний Новгород : Приволжский исследовательский медицинский университет, 2022. – С. 24-26.

5. Сравнительная оценка реакции соединительной ткани на имплантаты для герниопластики с коллагенстимулирующим покрытием / И.В. Пономарева, А.В. Цуканов, М.А. Затолокина [и др.]. – DOI 10.19163/1994-9480-2022-19-1-106-111 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 106-111.

6. Биологическая реакция герниопластики: сравнительное исследование герниоимплантатов с коллагенстимулирующим покрытием / И.В. Пономарева, А.В. Цуканов, И.С. Иванов [и др.] // Юбилейная сессия Всероссийского общества герниологов в рамках НХК-2022 : тезисы. – Москва, 2022. – С. 43-44.

7. Использование коллагенстимулирующих покрытий для герниоимплантатов: сравнение морфологических характеристик ткани в зоне имплантации / И.В. Пономарева, А.В. Цуканов, И.С. Иванов [и др.]. – DOI 10.17513/spno.32498 // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 2. – С. 75.

8. Сравнительная характеристика герниоимплантатов с коллагенстимулирующим покрытием / И.С. Иванов, А.В. Цуканов, И.В. Пономарева [и др.] // Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки : сборник научных трудов по материалам I Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти профессора С.В. Иванова. – Курск : Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 64-65.

9. Патент № 2756357 Российская Федерация, МПК А61L 31/08 (2006.01), А61L 31/16 (2006.01), А61K 31/717 (2006.01), А61K 31/197 (2006.01), А61P 41/00 (2006.01). Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта : № 2021108609 : заявл. 30.03.2021 : опубл. 29.09.2021 / В.А. Лазаренко, И.В. Пономарева, А.А. Голоденко [и др.]; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 7 с.

Список сокращений

ГПБС – грыжи передней брюшной стенки

ГКИТ – гигантские клетки инородных тел

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

КПГ – конечные продукты гликирования

ИМТ – индекс массы тела

СК – соотношение коллагенов I и III типов

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Сдано в набор 14.10.2024 г. Подписано в печать 15.10.2024 г.
Формат 30x42 $\frac{1}{8}$. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № «А».
Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

