

*На правах рукописи*

**Ушанов Александр Александрович**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГРЫЖЕВОГО  
ДЕФЕКТА ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ  
МОДИФИЦИРОВАННОГО РАСТВОРОМ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА  
И ДЕРМАЛЬНЫМИ АУТОФИБРОБЛАСТАМИ СЕРИЙНОГО  
ГЕРНИОЭНДОПРОТЕЗА  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.9. Хирургия

1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**КУРСК – 2026**

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

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор **Иванов Илья Сергеевич**;  
кандидат медицинских наук, доцент **Мишина Екатерина Сергеевна**.

**Официальные оппоненты:**

**Шестаков Алексей Леонидович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени

И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

**Ельчанинов Андрей Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией роста и развития научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 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 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, д.м.н.,

Маль Галина Сергеевна

профессор

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Проблема хирургического лечения грыж передней брюшной стенки (ГПБС) является актуальной в связи с их высокой распространенностью у населения. ГПБС встречаются у 3-4% человеческой популяции планеты [Helgstrand F., 2016; Кириенко А.И., 2016]. У отдельных групп пациентов с тяжелым коморбидным фоном, на фоне сахарного диабета 2 типа этот показатель поднимается до 60% [Morales-Conde, S., 2022].

В настоящее время одним из основных факторов развития грыж передней брюшной стенки считают несостоятельность соединительной ткани, выражающуюся в формировании патологического типа коллагена. После оперативных вмешательств, сопровождающихся операционной травмой, репарационные процессы протекают аналогично любым другим в организме, т.е. проходят через все стадии воспаления и последующего восстановления тканей. Синтез коллагена, его последующая структуризация происходят во вторую и третью стадии воспаления соответственно. Ведущими клетками организма, участвующими в этом процессе, являются фибробласты. Мигрируя в рану в период стадии пролиферации, именно их количество и функциональная активность обеспечивают переход стадии экссудации в новую фазу [Thankam F.G., 2019; Davidson S., 2021; Saïding Q., 2023].

Однако при патологическом течении этого процесса, обусловленном, в том числе, коморбидным фоном, а также на фоне большого объема оперативного вмешательства, возможно развитие осложнений. Одним из них является формирование парапротезных сером [Quiroga-Centeno A.C., 2021]. Согласно современным воззрениям, их появление обусловлено как массивным рассечением подкожно-жировой клетчатки с травматизацией лимфатических сосудов, так и реакцией на инородное тело, которым является герниоэндопротез (ГЭП). Массивное выделение жидкого компонента в таком случае происходит в первую фазу репарации и во вторую фазу воспаления как его части – экссудативную. На клеточном уровне выделение большого количества жидкости обусловлено разрушением межклеточных связей, нарушением функционирования внеклеточного матрикса, а также миграцией большого количества цитокинов в рану в фазу альтерации как ответа на травму [Koike Y., 2021].

Согласно статистическим данным, частота формирования сером послеоперационной раны и парапротезных сером при герниоэндопротезировании составляет от 1,3% до 11,9% при различных вмешательствах [Petersen M., 2023]. Делается вывод о парапротезных серомах как о системной проблеме и необходимости поиска путей борьбы с ними.

Одним из потенциальных патофизиологически обоснованных путей борьбы с такими осложнениями может являться внесение в рану в момент оперативного вмешательства аутофибробластов с целью увеличения их количества, ускорения выработки внеклеточного матрикса, минимализации

срока активной раневой экссудации. Применение фибробластов в экспериментальной медицине имеет длительную историю, а методы их культивации хорошо изучены и прошли большой путь оптимизации.

Задача упрощения работы оператора с учетом повсеместного увеличения нагрузки на медицинский персонал всегда стоит перед исследователями, работающими в сфере имплантируемых изделий медицинского назначения. Недостаточно просто выпустить продукт, эффективно работающий при внедрении, необходимо обеспечить хирургу удобство его применения, сократив количество манипуляций, требуемых для оперативного приема. В связи с этим видится перспективным поиск не просто способов применения клеточных технологий в хирургии, но и поиск эффективного носителя для клеточного материала. В герниологии таким, очевидно, является ГЭП.

Одновременно с этим у научного сообщества нет единого мнения касательно фундаментальных принципов доклинических исследований – формирования модели грыжи брюшной стенки у лабораторного животного.

Все эти факторы обуславливают актуальность совершенствования процедуры герниопротезирования с целью обеспечения безопасности пациента в периоперативном периоде, минимизации затрат на лечение и предотвращение развития осложнений.

### **Степень разработанности темы**

Для операции герниоэндопротезирования вентральных грыж в настоящее время существует большое количество имплантов как отечественного, так и зарубежного производства. Материалы, из которых они изготовлены, вызывают реакции отторжения в большей или меньшей степени, но не обладающих реактогенностью на текущий момент не существует.

На наш взгляд, модификация серийных герниоэндопротезов с использованием клеточных технологий – практическое применение аутофибробластов – может способствовать улучшению краткосрочных эффектов от герниопротезирования, а именно способствовать снижению количества ранних послеоперационных осложнений.

Одновременно введение стандартизированной модели грыжевого дефекта даст возможность корректного сравнения результатов экспериментального исследования разных ученых, что будет способствовать безопасности пациента на этапе клинической апробации изделия.

Участие фибробластов в раневом процессе хорошо изучено – за большой срок их применения изучены возможные побочные явления, дана четкая оценка эффективности их применения на поздних этапах репарации соединительной ткани при герниоэндопротезировании. Во многих исследованиях с их использованием доказана безопасность применения.

### **Цель исследования.**

Разработать стандартизированную модель грыжевого дефекта передней брюшной стенки у лабораторной крысы и использовать ее для оценки

показателей биосовместимости модернизированного серийного герниоэндопротеза с нанесенной культурой дермальных аутофибробластов.

#### **Задачи исследования.**

1. Разработать модель грыжевого дефекта у лабораторных крыс и экспериментально обосновать возможность ее применения.
2. Оценить механические свойства передней брюшной стенки лабораторных крыс в норме и при формировании грыжевого дефекта.
3. Разработать методику модернизации серийного герниоэндопротеза с нанесением на его поверхность клеток дермальных аутофибробластов.
4. Оценить морфофункциональные изменения тканей, окружающих имплантированный герниоэндопротез.
5. Оценить роль клеточной культуры фибробластического дифферона, нанесенной на ГЭП, в процессе воспаления и репарации герниотомной раны.

#### **Научная новизна**

Разработана модель грыжевого дефекта у лабораторной крысы (подана заявка на патент) (регистрационный № 2025110873)), необходимая для стандартизованного подхода в рамках доклинических медицинских исследований при разработке, имплантируемых в организм человека материалов, в том числе ГЭП. Впервые дано обоснование и доказана эффективность обработки серийных ГЭП раствором поликапролактон (ПКЛ) в хлороформе с целью формирования покрытия с последующей обработкой низкотемпературной плазмой и рентгеновским излучением как эффективного материала для доставки в герниотомную рану клеточного материала, а именно фибробластов. Экспериментально доказана эффективность применения фибробластов для раннего относительно стандартного течения воспалительного процесса наступления второй (пролиферативной) фазы воспаления и, как следствие, минимизации экссудации в ране.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Созданная модель грыжевого дефекта у лабораторной крысы позволяет оценить воспалительный ответ при герниоэндопротезировании со стороны всех тканей передней брюшной стенки в эксперименте.

Полученные в рамках эксперимента знания позволяют утверждать, что модифицированный в авторской методике ГЭП является эффективным носителем фибробластов, оказывающих репаративный эффект в герниотомной ране.

#### **Методология и методы исследования**

Структура диссертационного исследования была разработана в соответствии с правилами лабораторного контроля и практики РФ, а также на основании требований этического комитета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России по выполнению экспериментальных работ. Работа проводилась в несколько этапов.

На первом этапе выполняли экспериментальную модель грыжи у лабораторной крысы. Исследование проводили на 77 самцах крыс линии

Вистар. После выполнения оперативного вмешательства проводили УЗИ передней брюшной стенки в заданные экспериментальные сроки, тест на разрывной машине, морфоскопическое исследование аутопатов передней брюшной стенки. Экспериментальные сроки – 30-е, 60-е, 120-е сутки. Методики исследования: планиметрические, морфологические, морфоскопические.

На втором этапе исследования выполнялась модификация ГЭП общим количеством образцов в 90 штук, часть из которых проходила физическую модификацию и колонизацию фибробластами с последующим выполнением сканирующей электронной микроскопии для подтверждения эффективности метода. Методики исследования: электронная микроскопия.

На третьем этапе эксперимента осуществляли моделирование грыжевого дефекта у 90 лабораторных крыс, после чего выполняли имплантацию ГЭП в область оперативного вмешательства. На заданных сроках животные выводились из эксперимента с последующим морфометрическим исследованием аутопатов. Экспериментальные сроки: 7-е, 10-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки. Методики исследования: морфологические, морфоскопические.

Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении двух групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная на лабораторных крысах модель грыжевого дефекта дает возможность стандартизировать подход к изучению реакции тканей при имплантации в организм герниоэндопротезов в эксперименте.

2. Модификация серийно выпускающихся герниоэндопротезов «Эсфил» и «Унифлекс» с применением вещества поликапролактона и последующей физической обработки способствует прикреплению клеток фибробластического дифферона к модифицированной поверхности, что обеспечивает их доставку в герниотомную рану.

3. Предлагаемое к использованию покрытие из поликапролактона после обработки низкотемпературной плазмой безопасно для применения при выполнении герниоэндопротезирования.

4. Применение фибробластов при имплантации герниоэндопротезов способствует раннему относительно стандартного течения воспалительного процесса наступлению второй (пролиферативной) фазы воспаления и, как следствие, минимизации экссудации в ране, что препятствует развитию ряда послеоперационных осложнений.

#### **Личный вклад автора**

При проведении исследования в рамках получения результатов для установления поставленной цели и задач автором предварительно разработан план и дизайн исследования, выполнен патентный поиск и изучена современная, а также исторически значимая отечественная и зарубежная литература, результатом чего стало выполнение литературного обзора, осуществлено исследование в условиях НИИ экспериментальной медицины на 90 образцах герниоэндопротезов и 167 крысах-самцах породы Вистар. Под

руководством специалистов в своих сферах автор выполнял планиметрическое, морфологическое и гистологическое исследования и проводил самостоятельную оценку полученных результатов. Автор систематизировал полученные данные, провел их анализ и статистическую обработку. Доля автора в сборе информации по теме диссертации составила 80-90%, в анализе и обобщении результатов работы – 90-95%.

### **Реализация и внедрение результатов исследования**

Материалы диссертации внедрены и используются в научной работе и педагогическом процессе на кафедре хирургических болезней № 1 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; в Медицинском институте на базе ФГАОУ ВО НИУ БелГУ.

Материалы диссертации были представлены и доложены на следующих конференциях: II Международная научно-практическая конференция «Клеточные технологии в экспериментальной медицине» (Курск, 30.09.2022): «Современные подходы к применению фибробластов в герниоэндопротезировании» – устный доклад; 88 Международная конференция студентов и молодых ученых, посвященная десятилетию науки и технологий (Курск, 20.04.2023): «Исторический экскурс развития клеточных технологий в России» – устный доклад; XVII Международная научно-практическая конференция молодых ученых-медиков «СОВА-2023» (Тверь, 15.05.2023): «Оценка клеточной адгезии к поверхности модифицированного ГЭП при помощи электронной микроскопии» – устный доклад; I Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Иванова С.В., «Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки» (Курск, 29.11.2023.): «Прошлое, настоящее и будущее герниопротезирования» – устный доклад; I Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Иванова С.В., «Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки» (Курск, 29.11.2023.): «Выполнение модели вентральной грыжи у лабораторного животного» – мастер-класс; VII Всероссийский съезд герниологов «Научно-технический прогресс в практической герниологии» (Москва, 1-2 ноября 2024 года): «Применение модифицированного сетчатого протеза с нанесенной культурой фибробластов в эксперименте» – устный доклад; II Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Иванова С.В., «Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки» (Курск, 29.11.2024.): «Морфогистологическая характеристика области имплантации модифицированного ГЭП в эксперименте» – устный доклад.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

При проведении исследования получили значительный объем данных, подвергнутых затем статистической обработке. Для оценки достоверности

полученных результатов при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для опубликования результатов диссертационных исследований, из которых 2 работы в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus.

**Апробация работы** состоялась на межкафедральном заседании кафедр: хирургических болезней № 1; хирургических болезней № 2; общей хирургии; хирургических болезней ИНО, оперативной хирургии и топографической анатомии; гистологии, эмбриологии, цитологии; патологической анатомии от 19.09.2025 года.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальностей 3.1.9. Хирургия, 1.5.22. Клеточная биология. Результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют пункту 4 направления исследований: экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику, а также пункту 10 направления исследований: изучение закономерностей цито- и гистогенеза, клеточной дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации тканей, а также регуляции этих процессов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 47 отечественных и 121 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами, 56 рисунками, включая макрофотографии, микрофотографии и диаграммы; имеется приложение, в котором представлены 10 изображений.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Материалом для исследования послужили сетчатые протезы для герниопротезирования производства ООО «Линтекс» (Россия, г. Санкт-Петербург).

Для модификации протезов применялся 10% раствор ПКЛ в хлороформе. В эксперименте использовались фрагменты сетчатых протезов 1,5x1,5 см.

Работа выполнялась в несколько этапов. Первым этапом исследования являлось моделирование грыжевого дефекта у лабораторных крыс. Исследование проводилось на 77 самцах лабораторной крысы линии Вистар, массой от 200 до 250 г. Грыжевой дефект моделировался слева, справа или с двух сторон.

Для выполнения последующих стадий эксперимента в объеме гистологического и механического исследования тканей иссекали участок

передней брюшной стенки, отступив от края области оперативного вмешательства 5 миллиметров для надежной фиксации образца.

С целью этапной оценки формирования грыжевого мешка, изменения размеров грыжевого дефекта осуществляли ультразвуковое исследование передней брюшной стенки крысы после оперативного вмешательства на стандартизованных сроках 30, 60 и 120 суток.

В ходе второго этапа изучались потенциальные возможности модификации сетчатого протеза с целью улучшения адгезивных способностей материала как нанесенного на него, так и непосредственно самого протеза. Модификация протеза выполнялась по методике, предложенной В.В. Берещенко и соавторами (2019 г.), в собственной модификации.

После физической модификации поверхности ГЭП с нанесенным веществом ПКЛ выполнялось последующее усовершенствование с применением дермальных аутофибробластов, выделяемых с применением методики теплого трипсина из слоев кожи и подкожно-жировой клетчатки лабораторной крысы линии Вистар.

В ходе третьего этапа эксперимента осуществлялась имплантация экспериментальных протезов в смоделированный грыжевой дефект.

После выведения животных из эксперимента на 7-е, 10-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки выполнялась аутопсия передней брюшной стенки с изготовлением срезов, окраской их гематоксилином+эозином, выполнением гистологического исследования препаратов. Оценивали количественную характеристику фибробластов, фиброцитов, макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов, а также общую гистологическую картину. Оцифровка предметных стекол выполнялась с помощью цифрового преобразователя предметных стекол для микроскопа NanoZoomer-SQ Hamamatsu (Япония). Для изучения полученных снимков применяли Hamamatsu NanoZoomer Digital Pathology (Япония).

Методики исследования включали электронную микроскопию, которую проводили при увеличении  $\times 1000$  в 10 непересекающихся полях на сканирующем электронном микроскопе JEOL 6610LV (JEOL, Япония), ультразвуковое сканирование передней брюшной стенки ветеринарным УЗ-аппаратом Alpinion E-cube 7 (Alpinion Medical Systems Co., Сеул, Республика Корея), исследование механических свойств передней брюшной стенки крысы на универсальной испытательной машине РЭМ-0,2-1 (ООО «Метротест», РФ, г. Москва) на 30-е, 60-е и 120-е сутки. Гистологическое исследование аутопатов проводили на 7-е, 10-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки от начала эксперимента. Окраска гистологических препаратов осуществлялась при

помощи гемотоксилина+эозина. Морфометрия осуществлялась на основании выраженности воспалительной реакции, сроков формирования соединительной ткани, этапности накопления клеточных элементов в парапротезной области. Учитывали количество фибробластов, фиброцитов, гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов. Полученные результаты отражали в относительных величинах (%).

Статистическая обработка выполнялась с использованием программы Statistica 13 (производитель Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America). В связи с малым объемом выборки для оценки достоверности использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий).

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**В ходе 1 этапа эксперимента** после выполнения грыжевого дефекта у лабораторных крыс с целью оценки адекватности модели нами был выполнен ряд исследований. Непосредственно после оперативного вмешательства выполнялось УЗ-сканирование передней брюшной стенки на 30-е, 60-е, 120-е сутки. По результатам ультразвукового контроля было выявлено, что грыжевой дефект, образованный при выполнении оперативного пособия, не увеличивал свой размер на протяжении указанного периода и равнялся размеру, сформированному изначально. При планиметрической оценке в динамике нами не было получено данных, свидетельствующих о достоверных отличиях в размерах дефекта с увеличением срока наблюдения.

По результатам проведенного УЗ-сканирования нами были получены результаты, представленные в таблице 1 (см<sup>2</sup>, средняя).

Таблица 1 – Результаты УЗ-сканирования передней брюшной стенки крыс в эксперименте при моделировании грыжи (в см<sup>2</sup>)

N	Область моделирования	Контрольные сроки	1	2	3
			(N=7)	(N=7)	(N=7)
21	I		2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,3*	2,3 ± 0,2*
21	II		2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,2**	2,1 ± 0,3**
21	III		2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,1***	2,0 ± 0,2***

Примечание: \* – p>0,05 по сравнению с группой «А<sub>1</sub>»;

\*\* – p>0,05 по сравнению с группой «В<sub>1</sub>»;

\*\*\* – p>0,05 по сравнению с группой «С<sub>1</sub>».

При статистической обработке достоверных различий не выявлено.

С целью установления достоверности формирования слабого места передней брюшной стенки нами было выполнено тестирование образцов на разрывной машине. Осуществлялись испытания на разрыв и продавливание.

Результаты тестов на разрыв представлены в таблице 2 (МПа, средняя).

Таблица 2 – Результаты тестов на разрыв в экспериментальных группах (МПа, средняя)

N	Контрольные сроки	Область моделирования	1	2	3
			(N=3)	(N=3)	(N=3)
7		К	19		
9		I	7*	7*	8*
9		II	8**	8**	8**
9		III	8***	8***	8***

Примечание: \* –  $p < 0,01$  по сравнению с группой К;  
 \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с группой К;  
 \*\*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с группой К.

Результаты тестов на продавливание представлены в таблице 3 (МПа, средняя).

Таблица 3 – Результаты тестов на продавливание в экспериментальных группах (МПа, средняя)

N	Контрольные сроки	Область моделирования	1	2	3
			(N=3)	(N=3)	(N=3)
7		К	16		
9		I	1*	1*	1*
9		II	1**	1**	1**
9		III	2***	2***	2***

Примечание: \* –  $p < 0,01$  по сравнению с группой К;  
 \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с группой К;  
 \*\*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с группой К.

Было выполнено гистологическое исследование для каждой из групп с целью установления характера ткани, формирующей выпячивание. Результаты представлены на рисунке 1.

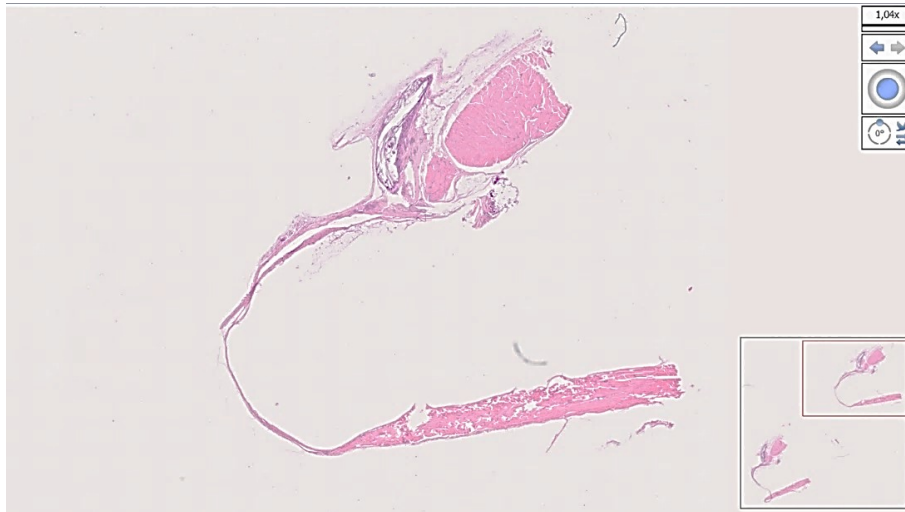


Рисунок 1 – Результат гистологического исследования передней брюшной стенки крысы после моделирования грыжевого дефекта слева, 60-е сутки, ув.  $\times 1,5$ , просмотр с помощью Hamamatsu Digital Pathology, Hamamatsu Photonics, Япония.

В результате гистологического исследования передней брюшной стенки крысы после моделирования грыжевого дефекта во всех экспериментальных группах были получены следующие данные: аутопсийный материал представляет собой фрагмент мышечно-фиброзной ткани с формированием мешковидного образования, состоящего из истонченных коллагеновых волокон, покрытых мезотелием.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о достоверном формировании грыжевого мешка. При динамической оценке при сонографии изменения в размере грыжевого дефекта составляли не более  $0,2 \text{ см}^2$  на сроках эксперимента. При статистической обработке достоверных различий в площади сформированного грыжевого дефекта не было выявлено. Были обнаружены достоверные различия в механической плотности тканей передней брюшной стенки оперированной крысы ( $p < 0,01$ ) во всех экспериментальных группах. Сформированный грыжевой мешок установлен гистологически.

**В ходе 2 этапа эксперимента** при культивации дермальных аутофибробластов в чашке Петри с ГЭП в течение 5 суток были получены следующие результаты.

В экспериментальной группе с образцами ГЭП «Унифлекс стандартный» были обнаружены единичные клеточные элементы округлой или овальной формы. При этом подавляющая часть клеточного материала демонстрировала альтернативный тип прикрепления – преимущественно ко дну флакона с питательной средой. Эти клетки приняли характерную распластанную форму с большим количеством отростков. Клеточная морфология в обоих случаях соответствовала типичным характеристикам фибробластов, однако наблюдались существенные различия в прикреплении к материалу ГЭП. Это указывает на особенности взаимодействия клеток с поверхностью сетчатых

протезов. Полученные данные свидетельствуют о том, что материал «Унифлекс стандартный» демонстрирует ограниченную способность к клеточной адгезии. Большинство клеток предпочитает прикрепляться к поверхности флакона. Морфологическая трансформация клеток (переход от округлой к распластанной форме) указывает на их активную жизнедеятельность.

В группе «Унифлекс стандартный» с последующей обработкой ПКЛ на полимерном покрытии и с расположением непосредственно на нитях сетки обнаружены клетки фибробластического дифферона. Наибольшее количество клеток имели распластанную или вытянутую форму, что свидетельствовало о прочном прикреплении к материалу (рис. 2). Областями наибольшей концентрации клеточного материала являлись отлогие места модифицированного ГЭП.

На микрофотографии представлен участок ПКЛ покрытия, на котором располагается колония фибробластов. По поверхности нити ГЭП также визуализируются клетки фибробластического дифферона. Определяются клеточные органеллы, самой крупной из которых является ядро. Сгруппированный характер свидетельствует о произошедшем процессе деления фибробластов после процесса колонизации, что свидетельствует о ее жизнеспособности. Представленная на фотографии трещина обусловлена вакуумизацией образца в ходе подготовки к электронной микроскопии. Имеющие место мелкие артефакты являются осадком, образованным в ходе застывания раствора ПКЛ в хлороформе.

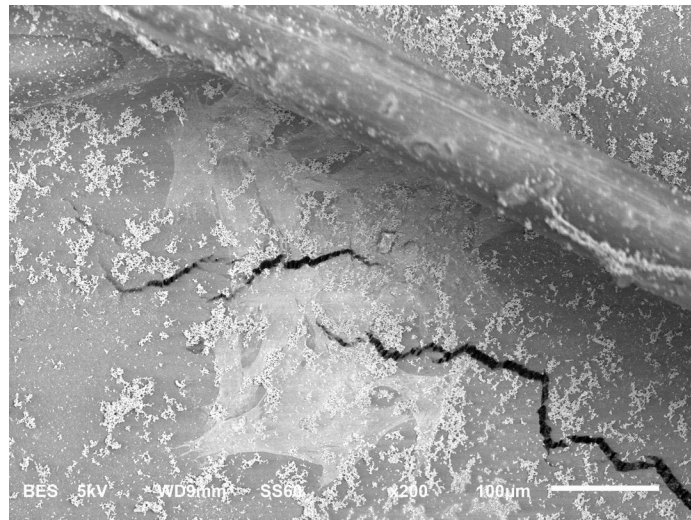


Рисунок 2 – Образец из группы «Унифлекс + ПКЛ). Ув. X200.

В группе «Унифлекс стандартный» с обработкой ПКЛ + низкотемпературная плазма также выявлено прикрепление фибробластов к ГЭП (рис. 3). Клетки располагаются преимущественно на нитях протеза, покрытых полимером, а также в отлогих местах с покрытием. Исходя из достаточно упорядоченного клеточного «рисунка» можно предположить, что клетки плотно фиксировались в местах насечек, полученных в результате

обработки низкотемпературной плазмой. Такой способ обработки синтетического материала подходит для исключительно стерильных условий, так как данные насечки могут служить местом локализации не только клеток соединительной ткани, но и бактерий.

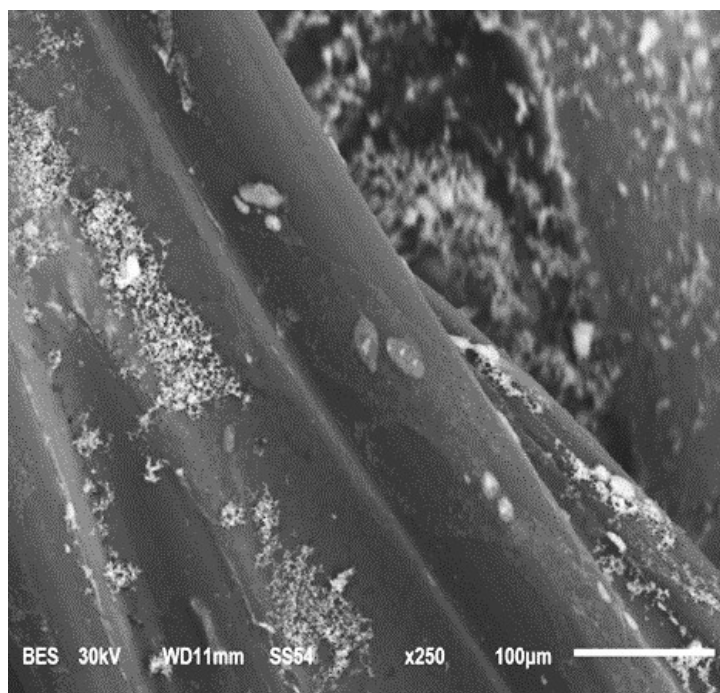


Рисунок 3 – Образцы из группы «Унифлекс + поликапролактон + обработка низкотемпературной плазмой». Ув. X250.

При морфометрии клеток фибробластов, прикрепленных на нитях ГЭП «Эсфил» в эксперименте, было показано достоверное увеличение количества фибробластов после обработки ПКЛ в 3,38 раза и в 4,07 раза с обработкой ПКЛ + низкотемпературной плазмой в сравнении с группой «Эсфил стандартный».

При морфометрии клеток фибробластов, прикрепленных на нитях ГЭП Унифлекс в эксперименте, было показано достоверное увеличение их количества после обработки поликапролактоном в 3,3 раза и в 3,4 раза с обработкой ПКЛ + низкотемпературная плазма по сравнению с группой «Унифлекс стандартный».

Таким образом, по результатам проведенного исследования было обнаружено увеличение количества фибробластов после обработки поликапролактоном и рентгеновскими лучами в 3,38 раза и в 4,07 раза с обработкой поликапролактоном + низкотемпературной плазмой и рентгеновскими лучами в сравнении с группой «Эсфил стандартный» и в 3,3 раза и в 3,4 раза по сравнению с группой «Унифлекс стандартный» в соответствующих сериях эксперимента. Полученные различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

**В ходе 3 этапа эксперимента** после имплантации ГЭП в смоделированный грыжевой дефект в экспериментальных и контрольной

группах выполнения гистологического исследования нами были получены следующие результаты.

При морфологическом изучении аутопатов, полученных в 1 серии эксперимента, на 7-е сутки эксперимента вокруг нитей импланта определяется новообразованная рыхлая волокнистая соединительная ткань с выраженной диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией. При этом в группе «Эсфил» данный инфильтрат вовлекает прилежащую мышечную ткань. В группе «Унифлекс» соединительная ткань располагается более компактно, без признаков отека.

На 10-е сутки эксперимента вокруг нитей импланта происходит образование соединительнотканной капсулы, в которой клеточный компонент преобладает над волокнистым. При этом внутренний слой представлен клетками макрофагами, фибробластами, единичными лимфоцитами и гигантскими клетками инородных тел. При этом клеток инородных тел в группе «Эсфил» достоверно больше по сравнению с группой «Унифлекс». На 14-е сутки в обеих экспериментальных группах имплант окружен капсулой, состоящей из тонких упорядоченных коллагеновых волокон. Клеточный компонент в основном представлен собственными клетками соединительной ткани – фиброцитами, фибробластами и единичными макрофагами.

На 21-е сутки эксперимента достоверных отличий с предыдущим сроком не обнаружено.

К окончанию эксперимента на 28-й день капсула вокруг имплантов состоит из толстых зрелых коллагеновых волокон. Также наблюдается активное прорастание межнитевого пространства мелкими кровеносными сосудами капиллярного типа. Сформированный слой плотной волокнистой соединительной ткани непрерывно переходил в прилежащие фасциальные и апоневротические структуры. Во внутреннем слое капсулы отмечается скудная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, что может говорить о перестройке соединительнотканной капсулы.

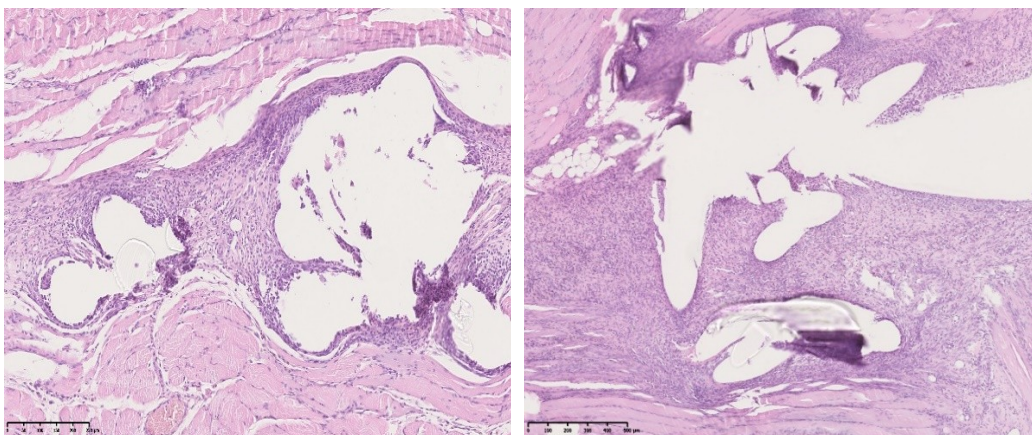


Рисунок 4 – Микрофотография морфологических изменений тканей на 7-е сутки в 1 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. x100.

При морфологическом изучении аутопатов, полученных во 2 серии эксперимента, на 7-е сутки эксперимента вокруг монофиламентных нитей наблюдается достаточно выраженная диффузная моноцитарно-макрофагальная реакция с образованием гигантских клеток. При этом в группе с применением ГЭП «Унифлекс» с покрытием определяется неокollaгено- и васкулогенез.

На 10-е сутки эксперимента вокруг имплантов определяется формирование соединительнотканной капсулы, однако клеточность в обоих случаях остается высокой. Среди клеток преобладают агранулоциты и молодые клетки фибробластического ряда.

На 14-й день вокруг нитей эндопротезов располагается толстый слой рыхлой волокнистой соединительной ткани. В составе ткани преобладают тонкие коллагеновые волокна и клетки фибробластического ряда. В межнитевом пространстве в небольшом количестве очагово присутствуют единичные макрофаги и лимфоциты. Между нитями отмечаются также единичные сосуды капиллярного типа. Признаки острой воспалительной реакции отсутствовали.

К 21-му дню удельная площадь соединительнотканной капсулы уменьшается – она приобретает более компактный вид. Клеточный компонент, лежащий в основном в непосредственной близости к эндопротезу, также уменьшается.

К окончанию эксперимента отмечалось дальнейшее созревание соединительной ткани. Промежутки между отдельными нитями сетки полностью заполнены молодой рыхлой волокнистой соединительной тканью, состоящей из активных фибробластов, небольшого количества макрофагов и тонких пучков коллагеновых волокон. Воспалительные изменения были минимальны. Реакция на имплантат представлена незначительным количеством макрофагов.

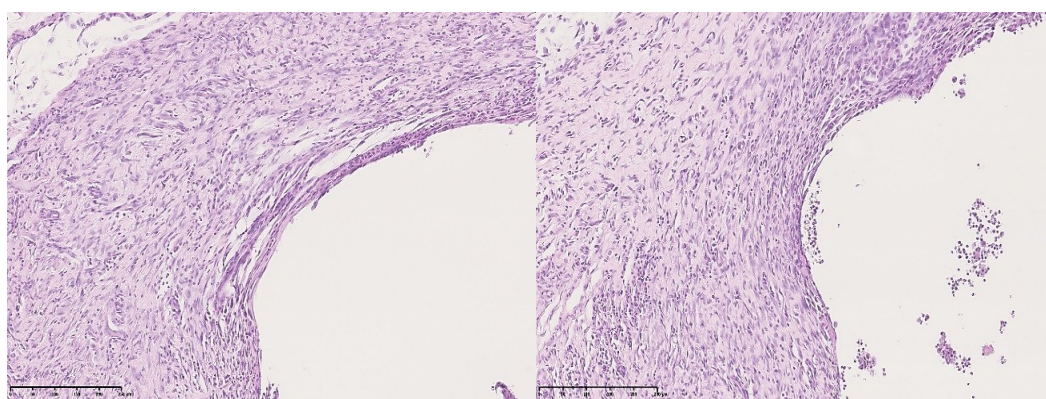


Рисунок 5 – Микрофотография морфологических изменений тканей на 14-е сутки во 2 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х200.

При морфологическом изучении аутопатов, полученных в 3 серии эксперимента, на 7-е сутки вокруг нитей имплантов определяется

формирование соединительнотканной капсулы, состоящей из тонких, достаточно компактно расположенных коллагеновых волокон. Среди клеток в поле зрения достаточно многочисленны гигантские клетки инородных тел, однако они имеют небольшой размер с 2-4 ядрами. Клетки воспалительного ряда единичные. Фибробласты преимущественно однотипны, со слабобазофильной цитоплазмой и четко структурированными умеренной плотности ядрами, содержащими мелкие глыбки хроматина.

На 10-е сутки эксперимента клеточный компонент капсулы уменьшается, однако среди клеток фибробластического ряда присутствуют единичные клетки – лимфоциты и макрофаги.

На 14-е сутки происходит созревание грануляционной ткани. При этом в группе с использованием ГЭП «Эсфил стандартный» толщина капсулы гораздо больше по сравнению с группой «Унифлекс стандартный», в которой также визуализируется большое количество вертикально направленных кровеносных сосудов.

К 21-му дню происходит компартиментизация, уплотнение и созревание соединительной ткани. Отдельные коллагеновые волокна прорастают внутрь – в межволоконное пространство, оплетая нити протеза.

По окончании эксперимента вокруг модифицированных протезов определяется тонкая зрелая соединительнотканная капсула, состоящая из коллагеновых волокон с высокой анизотропией.

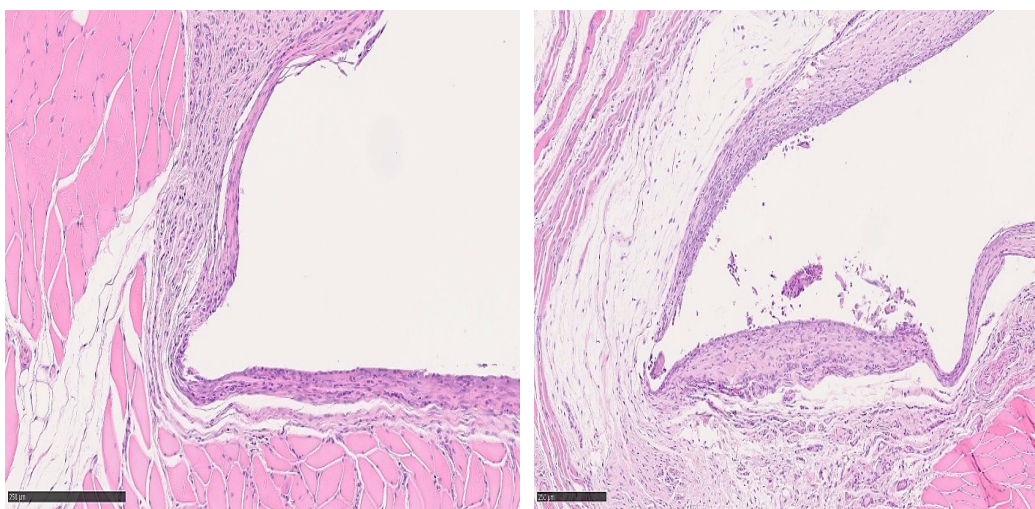


Рисунок 6 – Микрофотография морфологических изменений тканей на 28-е сутки в 3 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. x200.

После статистической обработки при морфофункциональном исследовании области имплантации модифицированного ГЭП было выявлено достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) преобладание клеток фибробластического дифферона над клетками воспалительного ряда в группе с применением клеточных технологий, начиная с 14-х суток эксперимента (в группе

«Унифлекс»: 56,5% к 43,5% в 1 серии; 65,5% к 34,5% во 2 серии; в группе «Эсфил»: 55,4% к 44,6% в 1 серии; 69,7% к 30,3% во 2 серии). При применении клеточных технологий удалось добиться значимого снижения лимфоцитоза в ране на 7 – 10 – 14 – 21 – 28 сутки (в группе «Унифлекс» 22,6% – 21,8% – 17,1% – 16,2% – 14,1% к 42,7% – 47,5% – 38,7% – 30,5% – 28,5% в 1 серии и 26,2% – 47,6% – 35,7% – 29,2% – 28,7% во 2 серии). Одновременно с этим удалось добиться достоверно большего накопления в ране фиброцитов на 7 – 10 – 14 сутки эксперимента относительно группы без модификации при использовании ГЭП «Эсфил» (15,8% – 19,9% – 26% к 6,8% – 12% – 16,8%).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По результатам исследования нами были получены следующие результаты и сделаны нижеследующие выводы.

Предложенный вариант формирования модели ГПБС у крысы был выработан нами по результатам собственного исследования и исходя из разработок других авторов. Рассматривались как патентованные модели грыж, так и выполняемые дефекты передней брюшной стенки. При оценке эффективности формирования модели мы выполняли исследования на универсальной тестировочной машине, включающие испытание тканей на разрыв и продавливание. При интерпретации данных установлено, что область моделирования грыжи обладает достоверно меньшей механической прочностью относительно неизменной передней брюшной стенки крысы. Данные УЗ-контроля совпадали с данными планиметрического исследования после выведения из эксперимента. Однако сложность интерпретации результатов сонограмм, выведенных в ходе изучения, не дает нам основание рекомендовать такой тип наблюдения за лабораторными животными как рутинный.

Таким образом, предложенный нами способ моделирования грыжевого дефекта рекомендуется как универсальный при доклинических исследованиях в герниологии. Использование ее в исследованиях будет способствовать унификации данных за счет единого подхода, увеличит достоверность сравнения результатов.

ПКЛ является биodeградируемым полимером и может быть использован для модификации ГЭП. При усовершенствовании ГЭП с помощью описанной нами технологии мы не обнаружили статистической разницы между двумя протезами, что позволяет судить о том, что раствор ПКЛ в хлороформе 10% эффективно покрывает поверхность ГЭП и служит эффективной матрицей для колонизации материала фибробластами. При сравнении показателей между группами статистически значимых различий выявлено не было. На основании данных, полученных в ходе первого этапа исследования, сделан вывод об эффективности модификации серийного ГЭП по предложенной методике с целью колонизации их дермальными аутофибробластами.

После выполнения третьего этапа эксперимента были выявлены морфологические изменения области имплантации, вызванные реакцией

макроорганизма на инородный материал. При выполнении морфометрии нами были получены результаты, представленные далее.

При сравнении экспериментальных серий при применении ГЭП «Унифлекс стандартный» при его модификации с помощью нанесения вещества ПКЛ и фибробластов подтверждено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение количества фибробластов на 14-е, 21-е и 28-е сутки в области протезирования. При сравнении экспериментальных серий при применении ГЭП «Эсфил стандартный» при его модификации с помощью нанесения вещества ПКЛ и фибробластов подтверждено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение количества фибробластов на 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки в области протезирования.

При сравнении экспериментальных серий при применении ГЭП «Унифлекс стандартный» при его модификации с помощью нанесения вещества ПКЛ и фибробластов подтверждено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение количества фиброцитов на 7-е, 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки в области протезирования при сравнении с модифицированным ГЭП, а также на 7-е и 28-е сутки с немодифицированным ГЭП. При сравнении экспериментальных серий при применении ГЭП «Эсфил стандартный» при его модификации с помощью нанесения вещества ПКЛ и фибробластов подтверждено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение количества фиброцитов на 7-е, 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки в области протезирования, а также на 7-е, 10-е и 14-е сутки с немодифицированным ГЭП.

Анализируя полученные данные, можно прийти к выводу, что модификация серийно выпускающихся ГЭП с помощью нанесения ПКЛ и колонизации их фибробластами приводит к увеличению количества клеток фибробластического дифферона в области имплантации.

При оценке динамики накопления макрофагов в экспериментальных группах установлена более выраженная реакция при исследованиях на ГЭП «Эсфил стандартный». При сравнении между ГЭП статистически значимой разницы не получено.

При исследовании выявлено существенное влияние имплантации ГЭП с культурой фибробластов на миграцию в рану клеток лимфоцитов. Достоверно меньшее их количество выявлено на превалирующем количестве сроков эксперимента. Одновременно с достоверно меньшим количеством гранулоцитов на всех экспериментальных сроках это свидетельствует о менее выраженном воспалении в области имплантации протеза.

Таким образом, применение клеточной культуры фибробластов при нанесении их на ГЭП обеспечивает лучшую интеграцию сетчатого протеза в переднюю брюшную стенку в эксперименте.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

По результатам проведенного исследования нами установлено, что нанесение на ГЭП раствора ПКЛ в хлороформе с последующей модификацией его поверхности низкотемпературной плазмой и нанесением колонии дермальных аутофибробластов улучшает течение раннего послеоперационного

периода за счет уменьшения явлений воспаления, что способствует снижению вероятности наступления осложнений и улучшает характеристики соединительной ткани в отдаленной перспективе.

Предложенная модель формирования послеоперационной грыжи может быть рекомендована как универсальное решение при доклинических исследованиях в герниологии с целью определения выраженности воспалительной реакции тканей передней брюшной стенки в области имплантации.

Дальнейшие исследования можно посвятить подробному изучению физико-механических свойств модифицированного ГЭП, методам иного нанесения ПКЛ на серийно выпускающиеся сетчатые протезы с сохранением адекватных культивационных свойств или их улучшения.

Возможным путем дальнейшего развития исследования в конкретной области является применение в эксперименте и на практике факторов миграции фибробластов, способов их нанесения на ГЭП.

### **ВЫВОДЫ**

1. В процессе исследования разработана модель грыжевого дефекта передней брюшной стенки у лабораторных крыс, выполнено сонографическое исследование передней брюшной стенки на 30-е, 60-е и 120-е сутки, по результатам которого достоверное увеличение грыжевого дефекта с течением времени выявлено не было (от  $2,0 \pm 0,2$  до  $2,3 \pm 0,3$  в различных экспериментальных группах), что свидетельствует о достаточности оперативного приема. Грыжевой мешок при этом определен гистологически – ткань, формирующая выпячивание, представлена коллагеновыми волокнами с клетками мезотелия.

2. В процессе исследования выполнено моделирование грыжевого дефекта передней брюшной стенки крысы и доказана его меньшая физическая прочность в сравнении с неоперированной передней брюшной стенкой крысы – вмешательство ослабило мышечно-соединительнотканый массив примерно в 9 раз без осуществления доступа в брюшную полость.

3. По результатам проведенного исследования было доказано достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение количества фибробластов на поверхности герниоэндопротезов после обработки поликапролактоном + рентгеновскими лучами в 3,38 раза и в 4,07 раза с обработкой поликапролактоном + низкотемпературной плазмой + рентгеновскими лучами в сравнении с группой «Эсфил стандартный» и в 3,3 раза и в 3,4 раза по сравнению с группой «Унифлекс стандартный» в соответствующих сериях эксперимента.

4. При морфофункциональном исследовании области имплантации модифицированного герниоэндопротеза было выявлено достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) преобладание клеток фибробластического дифферона над клетками воспалительного ряда в группе с применением клеточных технологий, начиная с 14-х суток эксперимента (в группе «Унифлекс»: 56,5% к 43,5% в 1 серии;

65,5% к 34,5% во 2 серии; в группе «Эсфил»: 55,4% к 44,6% в 1 серии; 69,7% к 30,3% во 2 серии).

5. При применении клеточных технологий удалось добиться значимого снижения лимфоцитоза в ране на 7 – 10 – 14 – 21 – 28 сутки (в группе «Унифлекс» 22,6% – 21,8% – 17,1% – 16,2% – 14,1% к 42,7% – 47,5% – 38,7% – 30,5% – 28,5% в 1 серии и 26,2% – 47,6% – 35,7% – 29,2% – 28,7% во 2 серии). Одновременно с этим удалось добиться достоверно большего накопления в ране фиброцитов на 7 – 10 – 14 сутки эксперимента относительно группы без модификации при использовании ГЭП «Эсфил» (15,8% – 19,9% – 26% к 6,8% – 12% – 16,8%).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

На основании выполненных исследований можем, во-первых, рекомендовать использование разработанной модели грыжевого дефекта у лабораторной крысы при исследовании имплантируемых в переднюю брюшную стенку материалов в доклинических исследованиях при необходимости сравнения двух различных изделий.

Во-вторых, можем рекомендовать применение покрытия из ПКЛ для использования совместно с серийно выпускающимися ГЭП с целью их последующей модификации и колонизации колонией дермальных аутофибробластов в рамках экспериментальных работ на лабораторных животных с целью минимизации ранних послеоперационных осложнений от манипуляции.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДЕССЕРТАЦИИ**

1. Грыжа или грыжевой дефект? Экспериментальные модели на лабораторных животных в герниологии / В.А. Лазаренко, И.С. Иванов, А.А. Ушанов [и др.] // *Инновационная медицина Кубани.* – 2023. – № 3. – С. 114-120.

2. Исследование клеток фибробластического дифферона при имплантации модифицированного герниопротеза в эксперименте / В.А. Лазаренко, А.А. Ушанов, И.С. Иванов [и др.] // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 35-45.

3. Модель грыжевого дефекта у лабораторной крысы в рамках стандартизованного подхода в медицинских исследованиях / А.А. Ушанов, И.С. Иванов, Е.С. Мишина [и др.] // *Инновационная медицина Кубани.* – 2025. – Т. 10, № 4. – С. 95-100.

4. Потенциальные возможности биоинженерных технологий и клеточной имплантации при герниоэндопротезировании (обзорная статья) / В.А. Лазаренко, И.С. Иванов, А.А. Ушанов [и др.] // *Человек и его здоровье.* – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 19-28.

5. Современные подходы к применению фибробластов в герниоэндопротезировании / А.А. Ушанов, В.А. Плотников, Е.С. Мишина [и др.]

др.] // Клеточные технологии в экспериментальной медицине: сборник научных трудов по материалам II Международной научно-практической конференции, Курск, 30 сентября 2022 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2022. – С. 105-107.

6. Сравнительная характеристика модифицированных герниопротезов при нанесении культуры нативных фибробластов / И.С. Иванов, Е.С. Мишина, А.А. Ушанов [и др.] // Эксперимент в хирургии и онкологии. – 2023. – С. 87-89.

**7. Сравнительное изучение методов модернизации герниопротезов как матрицы для культивирования фибробластов / И.С. Иванов, А.А. Ушанов, Е.С. Мишина [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – № 3. – С. 148-152.**

8. Ушанов, А.А. К вопросу использования биологических протезов при герниопластике / А.А. Ушанов // 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, 29 ноября 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 110-112.

9. Ушанов, А.А. Обзор экспериментальных моделей грыж у крупных лабораторных животных / А.А. Ушанов, И.С. Иванов, Е.С. Мишина // Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки : Сборник научных трудов по материалам II Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти профессора С.В. Иванова, Курск, 29 ноября 2024 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2024. – С. 83-84.

10. Ушанов, А.А. Применение модифицированного сетчатого протеза с нанесенной культурой фибробластов в эксперименте / А.А. Ушанов, И.С. Иванов, Е.С. Мишина // Тезисы VII Всероссийского съезда герниологов. «Научно-технический прогресс в практической герниологии»: Сборник научных трудов по материалам VII Всероссийского съезда герниологов. «Научно-технический прогресс в практической герниологии». – Москва, 2024. – С. 107-109.

11. Ушанов, А.А. Оценка клеточной адгезии к поверхности модифицированного герниопротеза при помощи электронной микроскопии / А.А. Ушанов // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 177-178.

### Список сокращений

ПКЛ – поликапролактон

ГЭП – герниоэндопротез

ПП – полипропилен

ПВДФ – поливинилденфторид

ГПБС – грыжа передней брюшной стенки

ПОВГ – послеоперационные вентральные грыжи

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.  
Сдано в набор 03.04.2026 г. Подписано в печать 06.04.2026 г.  
Формат 30x42 $\frac{1}{8}$ . Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.  
Тираж 100 экз. Заказ № 381«А».  
Издательство Курского государственного медицинского университета  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

