

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор И.С. Иванов

кандидат медицинских наук,

доцент Е.С. Мишина

Курск – 2026

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений и условных обозначений	3
Введение	4
Степень разработанности темы.	6
Цель исследования.	7
Задачи исследования.	7
Научная новизна.....	7
Теоретическая и практическая значимость работы.....	8
Методология и методы исследования.....	8
Основные положения, выносимые на защиту	9
Личный вклад автора	10
Реализация и внедрение результатов исследования.....	10
Степень достоверности и апробация результатов работы	11
Соответствие диссертации паспорту специальности	12
Объем и структура диссертации.....	12
Глава 1. Обзор литературы	13
Глава 1.1 Перспективы модификации поверхности герниоэндопротезов.	13
Глава 1.2 Проблема моделирования грыж у лабораторных животных.....	21
Глава 1.3. Клеточные акторы воспаления.....	27
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	34
2.1 Материалы исследования.....	34
2.2 Структура эксперимента.	35
2.3 Методы исследования.	43
Глава 3. Результаты исследований.	47
3.1. 1 этап эксперимента.	47
3.2. 2 этап эксперимента.	55
3.3. 3 этап эксперимента.	63
4. Заключение.	87
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	97
Выводы.	98
Практические рекомендации.	100

Список литературы	101
Приложение	121

Список сокращений и условных обозначений

ПКЛ – поликапролактон

ГЭП – герниоэндопротез

ПП – полипропилен

ПВДФ – поливинилденфторид

ГПБС – грыжа передней брюшной стенки

ПОВГ – послеоперационные вентральные грыжи

А – группа с применением ГЭП Эсфил

А₁ – группа Эсфил без модификации

А₂ – группа Эсфил с обработкой ПКЛом

А₃ – группа Эсфил с обработкой ПКЛом и колонизацией

фибробластами

В – группа с применением ГЭП Унифлекс

В₁ – группа Унифлекс без модификации

В₂ – группа Унифлекс с обработкой ПКЛом

В₃ – группа Унифлекс с обработкой ПКЛом и колонизацией

фибробластами

Введение

Проблема хирургического лечения грыж передней брюшной стенки является актуальной в связи с их высокой распространенностью у населения. ГПБС встречаются у 3–4% человеческой популяции планеты [6, 108]. У отдельных групп пациентов с тяжелым коморбидным фоном, на фоне сахарного диабета 2 типа это показатель поднимается до 60% [47]. ПОВГ после плановых вмешательств возникают с вероятностью до 31,5% согласно статистическим данным; одновременно с этим, в экстренной хирургии при выполнении лапаротомных доступов этот показатель поднимается вплоть до 68,4% [44, 78].

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 [27, 117, 122].

Однако, при дефектах этого процесса, обусловленных в том числе коморбидным фоном, а также на фоне большого объема оперативного вмешательства, возможно развитие осложнений. Одним из них является формирование парапротезных сером [12]. Согласно современным воззрениям, их появление обусловлено как массивным рассечением подкожно-жировой клетчатки с травматизацией лимфатических сосудов, так и реакцией на инородное тело, которым является 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 [72].

Согласно статистическим данным, частота формирования сером послеоперационной раны и парапротезных сером при герниоэндопротезировании составляет от 1,3% до 11,9% при различных вмешательствах [137]. Наиболее часто формирование сером исследователи связывают с большой операционной травмой, с наличием у пациента сахарного диабета 2 типа, в том числе инсулинпотребного, а также с системными заболеваниями соединительной ткани, на первом месте из которых системная красная волчанка. Делается вывод о парапротезных серомах как о системной проблеме и необходимости поиска путей борьбы с ними [14, 101].

Одним из потенциальных патофизиологически обоснованных путей борьбы с такими может являться внесение в рану в момент оперативного вмешательства аутофибробластов с целью увеличения их клеточного дифферона, 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 [24, 67, 136].

Задача упрощения работы оператора с учетом повсеместного увеличения нагрузки на медицинский персонал всегда стоит перед инноваторами 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. Тем не менее, следует всегда с осторожностью искать баланс между перегрузкой самой сетки с переводом ее в более высокий класс тяжести, способностью материала сетки к биоразложению и препятствию формирования в ране комфортных для патогенной и условно-патогенной флоры условий за счет имплантации инородного тела.

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, то не обладающих реактогенностью на текущий момент не существует. Так как присущие им качества не позволяют исключить осложнений, а их применение по показаниям международным консенсусом хирургов считается «неизбежным злом», то вопрос усовершенствования как материалов, так и серийных протезов остается актуальным.

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.

Применение аутофибробластов хорошо изучено, насчитывает большой срок, за который накоплен опыт их применения, изучены возможные побочные явления, дана четкая оценка эффективности их применения на поздних этапах репарации соединительной ткани при герниоэндопротезировании.

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 герниоэндопротеза.
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 стандартизированного 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 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 требованиями этического комитета ФГБОУ ВО «Курского ГМУ» 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 крысы 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, 60, 120 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 выполняли моделирование грыжевого дефекта у 90 лабораторных крыс, после чего выполняли имплантацию ГЭП в область оперативного вмешательства. На заданных сроках эксперимента выполняли выведение животных из эксперимента с морфометрическим исследованием аутопатов. Экспериментальные сроки: 7, 10, 14, 21, 28 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 физической обработки 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.

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, подвергнутые 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.

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.

Глава 1. Обзор литературы

Глава 1.1 Перспективы модификации поверхности герниоэндопротезов.

В конце XIX века были сделаны первые шаги в использовании протезирующих материалов при операциях на грыжах. В 1894 году хирург А.М. Phelps предложил применять серебряную проволоку, которая считалась наиболее адекватным материалом того времени. Благодаря своим предполагаемым бактерицидным свойствам серебро должно было оказывать противовоспалительное действие и обеспечивать необходимую механическую прочность [36, 126].

Следующим важным этапом стало использование танталовой сетки, о которой в 1901 году сообщил Koontz на основе опыта лечения 70 пациентов. Позже в практику вошли сетки из нержавеющей стали. Однако металлические протезы так и не получили широкого распространения из-за многочисленных раневых осложнений, плохой гибкости, дискомфорта после операции и склонности к коррозии материала [144, 163, 168].

Современный этап развития герниопротезирования отсчитывают с начала первой половины XX века, когда с целью улучшения прочностных характеристик послеоперационного рубца было предложено укрепление слоев передней брюшной стенки, для чего первоначально были предложены нити и сетчатые конструкции из серебра, а затем природные пластичные материалы – продукты переработки древесины, природную резину. После было предложено использование синтетических материалов. Такие материалы не обладали требуемыми прочностными характеристиками, были жесткими, не обеспечивали адекватной анатомической совместимости со слоями передней брюшной стенки, столь необходимыми для этой гибкой структуры, а также зачастую вызывали реакции отторжения, наносили травмы мягким тканям и внутренним органам. При совершенствовании технологических процессов промышленность стала обеспечивать человечество материалами, которые воспринимались макроорганизмом с гораздо меньшим количеством реакций отторжения [69, 94, 116].

В процессе развития герниологии как науки было предложено множество химических соединений, обладающих лучшими относительно ранних характеристиками. К таким материалам относили:

- нейлон;
- поливинил;
- полиэстер;
- политетрафторэтилен (Тефлон) [4, 35].

В 1958 году Usher предложил использовать для пластики грыжевого дефекта при паховых грыжах ГЭП из полипропилена. С момента публикации этой работы, распространения коммерческих ГЭП из этого материала был накоплен достаточно большой пласт знаний, на основании которых полипропилен и сейчас считается наиболее удачным полимером для протезов. Тем не менее, даже при использовании полипропилена и других материалов не удастся избежать определенных послеоперационных осложнений [20, 88, 140].

Таким образом, путь развития материалов для протезирования при грыжах прошел от металлических конструкций до современных полимерных материалов, что позволило значительно улучшить результаты хирургического лечения [32].

Поиск идеального материала для ГЭП продолжается. Современные исследования предлагают использовать композиции, сочетающие сетки с различными покрытиями. Такие комбинации обеспечивают:

- подавление жизнедеятельности микроорганизмов;
- пролиферацию клеток в парапротезной области;
- стимуляцию роста сосудов к области вмешательства;
- стимуляцию иммунной системы [8, 28, 61, 113].

Малая реакция отторжения биологических пластиков, к которым относятся рыбий коллаген, продукты карбоксирования целлюлозы и хитозан, позволяют использовать их в качестве покрытия для традиционных

полимерных материалов. Развитие производственных технологий сделало возможным создание монослойных конструкций из этих веществ [33, 65, 155].

Одним из потенциальных средств для модификации поверхности ГЭП является ПКЛ. Этот полимер представляет собой синтетический биоразлагаемый полимер, относящийся к классу алифатических сложных полиэфиров. Его химическая структура образована повторяющимися звеньями ϵ -капролактона, что придаёт материалу уникальные физико-химические свойства. Будучи термопластичным полимером с температурой плавления 58-64°C, ПКЛ демонстрирует исключительную гибкость и способность к формованию, сохраняя при этом механическую стабильность в широком диапазоне условий. Основное технологическое преимущество ПКЛ заключается в его контролируемой биодegradации, которая происходит посредством гидролиза эфирных связей в течение 12-24 месяцев. Продукты распада — капроновая кислота, вода и углекислый газ — полностью метаболизируются в организме, что обеспечивает материалу статус биосовместимого. Эта характеристика сделала ПКЛ ключевым компонентом в разработке хирургических нитей, костных имплантатов и систем пролонгированной доставки лекарственных средств. Гидрофобная природа материала, хотя и ограничивает прямое взаимодействие с биологическими тканями, успешно преодолевается методами плазменной модификации поверхности. В тканевой инженерии трёхмерные скаффолды из ПКЛ служат каркасом для регенерации костной и хрящевой ткани, постепенно замещаясь естественным внеклеточным матриксом. Последние исследования демонстрируют перспективность его использования в 4D-биопечати, где термочувствительность полимера позволяет создавать динамические структуры, изменяющие конфигурацию *in vivo* [75, 114, 124, 151].

Эти качества обуславливают повышенный интерес к ПКЛ как к материалу, способному участвовать в транспортировке клеточного материала в рану на готовом медицинском изделии.

Barbora East и соавторы (2018) применяли метод модификации ГЭП из полипропилена с помощью нанесения на его поверхность раствора ПКЛ в хлороформе и этаноле с целью улучшения биомеханических характеристик и формирования эластичной парапротезной капсулы на отдаленных сроках послеоперационного периода. Исследование проводили на самцах минипиггов. По результатам исследований были получены достоверные данные, свидетельствующие о положительном опыте применения покрытия [52].

Federico Vozzi (2018) описывают результаты исследования, в котором создавали пористые мембраны на основе ПКЛ с использованием метода растворения/выщелачивания с добавлением полиэтиленгликоля (PEG) в качестве порообразующего компонента. Полученный протез при имплантации в переднюю брюшную стенку лабораторного животного показал положительные эффекты в виде стимуляции миграции фибробластического дифферона к области имплантации [119].

Sabrina Roisman (2020) разрабатывали новый тип хирургического клея на основе ПКЛ с добавлением катехола (3,4-дигидроксигидроксициннамовая кислота - HCA). Разработанный биоразлагаемый термоплавкий клей представлял собой перспективную альтернативу существующим методам фиксации сетчатых имплантов при грыжах, потенциально снижая риск послеоперационных осложнений и хронической боли [141].

Zahra Asvar (2023) двухслойный сетчатый ГЭП, состоящий из внутреннего слоя из ПКЛ и внешнего слоя из хитозановых нановолокон. Материал показал высокую механическую прочность, соответствующую требованиям для лечения грыж. Двухслойная структура обеспечила оптимальное сочетание прочности и биосовместимости. Хитозановый слой способствовал лучшему клеточному росту и интеграции с тканями. Спаечный процесс при применении разработки был выражен менее относительно серийных коммерческих полипропиленовых сеток. Материал стимулировал регенерацию тканей без формирования грубых рубцов [132].

Umran Aydemir Sezer (2019) и коллектив авторов разработали и протестировали новый тип сетчатого протеза с антиадгезивными свойствами на основе полипропилена, модифицированного оксидированной регенерированной целлюлозой и ПКЛ. Материал сохранил высокую механическую прочность, продемонстрировал лучшую относительно немодифицированного полипропиленового ГЭП биосовместимость, при этом показал контролируемую скорость биодеградации [138].

Shawn Womble в своем исследовании (2021) сравнивал ПКЛ и полилактид как вещества, используемые в качестве модификаторов для ГЭП. Разработанные материалы показали перспективные характеристики для применения в герниологии. ПКЛ оказался более предпочтительным материалом при сравнении с полилактидом за счет менее выраженной воспалительной реакции в зоне имплантации, лучшим физико-механическим характеристикам [167].

See C. W. с коллегами (2020) представили новые подходы к улучшению имплантации ГЭП. При герниоэндопротезировании в рану имплантируется ГЭП и фиксирующее приспособление (шовный материал или медицинский клей) [142].

ГЭП, выполненные из синтетических полимеров, обладают рядом механических свойств, которые обеспечивают им ряд преимуществ. Связаны они с их пластичностью, возможностью изготовления тонких волокон, простотой в использовании хирургом [64, 121].

Материалы, изготовленные из живых тканей, таких как кожа, кишечник животных, донорского человеческого материала, проявляют высокую устойчивость к инфекционным процессам. Однако их структурная целостность может быть недостаточно надежной, что зависит от особенностей пластики в конкретной анатомической области [127, 152].

Композитные конструкции с отличающимися поверхностями характеризуются уменьшенной способностью к образованию спаек. Однако

они могут провоцировать воспалительную реакцию в окружающих тканях [115].

Значительный потенциал в совершенствовании имплантационных материалов представляет технология электроспиннинга. Данная методика дает возможность наносить полимерные составы непосредственно на поверхность протеза, что улучшает интеграционные свойства при сохранении характеристик базового материала сетки [128, 159].

Gregory H. N. (2024) изучали нанесение ПКЛ на ГЭП методом электроспиннинга. При оценке результатов модифицированные сетчатые протезы продемонстрировали аналогичную немодифицированным прочность на разрыв, что авторы связали с высокой хрупкостью кристаллов ПКЛ. Это характеризует материал как не нарушающий прочностные характеристики исходного импланта [92].

Da Cunha M. G. M. C. M. с соавторами (2020) предложили ГЭП, модифицированный методом электроспиннинга. Особенностями конкретного нанесенного покрытия была менее выраженная реакция в сравнении с ГЭП без модификации. Исследование *in vivo* показало, что активация материала способствует:

- лучшим показателям адаптации мышечной ткани к протезу;
- стимуляции макрофагальной реакции;
- менее выраженной реакции отторжения трансплантата;
- стимуляцией коллагенообразования;
- лучшей фиксацией ГЭП в тканях за счет ускоренного прорастания его нитями коллагена [103].

Z. Zhang с коллегами (2021) методом электроспиннинга модифицировали полипропиленовый ГЭП с последующим дополнением его химической структуры с помощью стимулятора синтеза коллагена и антибиотиком. При исследовании на лабораторных животных было установлено, что механические свойства модифицированного протеза

ухудшались при проведении теста на разрывной машине, в то время как сам ГЭП мог обеспечить необходимую физическую прочность [58].

Современные исследования в области герниопротезирования демонстрируют различные подходы к улучшению имплантационных материалов.

Сравнительные исследования показали, что модифицированная полипропиленовая сетка демонстрирует сниженную адгезию к тканям, вызывают меньший воспалительный ответ, они подвержены удовлетворительной интеграции в переднюю брюшную стенку, одновременно с этим беря на себя функцию механической устойчивости [54, 112, 145].

L. Нумранова с коллегами (2017) исследовали ГЭП, изготовленные из полипропилена, в авторской модификации с помощью ПКЛ. В ходе эксперимента были изучены:

- механические прочностные характеристики;
- иммунологический ответ тканей на имплантацию;
- реакция на динамическое усилие.

По результатам выявили, что модернизированный протез способен выносить большую нагрузку при тесте на разрыв. При исследовании *in vivo* было установлено, что модифицированный ГЭП хуже интегрируется в переднюю брюшную стенку лабораторного животного, а также вызывает более сильное воспаление [99].

Другим вариантом модификации герниопротезов является применение биологических тканей и продуктов переработки животного материала.

K. G. Cornwell с соавторами (2016) использовали в своем исследовании эмбриональный коллаген, полученный при переработке тканей быков. Результаты показали:

- повышенную прочность соединительной ткани;
- усиленное восстановление элементов передней брюшной стенки;
- ускоренную реваскуляризацию;

- улучшенную колонизацию клетками;
- постепенное ремоделирование внеклеточного матрикса [79].

К. Dydak с коллегами (2022) исследовали полимер бактериальной целлюлозы с антибиотиком гентамицином. Результаты показали эффективное подавление бактериального роста, высокую биосовместимость с фибробластами. Был вывод о возможности применения такой комбинации с целью профилактики инфекционных осложнений [114].

Перспективным направлением является разработка биоразлагаемых протезов. S. G. Hansen с соавторами (2020) исследовали биоразлагаемые сетки из ПКЛ с факторами клеточного роста фибробластов. На экспериментальном сроке в 24 недели была установлена полная биодеградация экспериментального протеза. При гистоморфологической оценке послеоперационного рубца было установлено большее относительно контрольной группы с серийными образцами ГЭП количество зрелых коллагеновых волокон. Пул фибробластического дифферона был представлен зрелыми формами в большем количестве [93].

Современная герниология активно развивает применение биоинженерных конструкций в связи с рядом особенностей, имеющих значительный вес при герниоэндопротезировании. К таким относят лучшую относительно синтетических материалов интеграцию ГЭП в брюшную стенку человека, способность к биодеградации с течением времени [48, 104, 156].

Большинство серийно выпускаемых биоинженерных имплантов производятся из тканей свиней, крупного рогатого скота и переработанных тканей человека [123].

Однако данные об осложнениях после протезирования противоречивы.

По данным R. Kaufmann, ГЭП изготовленные таким образом чаще вызывают гнойные осложнения в тканях, а также отмечаются рецидивами грыж с частотой до 47,8% [129].

S. Morales-Conde не находят статистически значимой разницы между количеством осложнений при использовании биологических или синтетических рассасывающихся ГЭП [165].

Большинство авторов отмечают более высокий процент послеоперационных осложнений при использовании биологических сеток, среди которых отмечают образование сером, нагноение парапротезной области, инфекционные осложнения со стороны герниотомной раны, а также рецидивы грыж [37, 84, 102, 121].

Глава 1.2 Проблема моделирования грыж у лабораторных животных.

Стандартизация подходов к доклиническим медицинским испытаниям является одним из главных приоритетов в разработке новой методологии [3, 166]. Выработка единой стратегии исследования новых материалов для имплантации в организм является основой будущей безопасности пациента, так как позволит достоверно сравнивать экспериментальные данные разных авторов [10, 60].

С этой целью разработка единого подхода к формированию грыжевых дефектов у лабораторных животных является актуальным. Большинство исследований ученых сводятся к установке ГЭП при вмешательствах без соблюдения тканевой дифференцировки – таким образом не отражается реальный ход операции при вентральных грыжах, из-за чего невозможно адекватно определить тканевую реакцию в области протезирования [15, 134].

Исследователями предпринимаются попытки моделирования грыж как у больших, так и у мелких лабораторных животных.

Исмаилов Г.М. с коллегами (2022) проводили исследование на собаках. Доступ к мышечному массиву осуществляли после линейного разреза кожного покрова. Выполнялась срединная лапаротомия с разведением и пришиванием прямых мышц живота к коже и подкожно-жировой клетчатке. Образование грыжи отмечали на 240 сутки эксперимента. [17].

Тешаев И.Р. и Хайитов И.Б. (2016) проводили исследование кроликах. Особенностью конкретного эксперимента являлось установление зависимости

между увеличением веса лабораторного животного, располагающегося на брюшной стенке. Был выполнен грыжевой дефект посредством срединной лапаротомии без вскрытия брюшины. В экспериментальной группе животных содержали в условиях низкой двигательной активности, экспериментально увеличивали отложения жира за счет инъекцию глюкозы и инсулина. В результате у кроликов наблюдалось значительное увеличение массы тела за счет подкожно-жировой клетчатки и рост размера грыжевого выпячивания [42].

G. Pascual (2020) описал эксперимент на кроликах. Выполняли иссечение мышечного массива с двух сторон с формированием окончатого дефекта без вскрытия брюшины, размерами 9 см². В результате получили формирование грыжевого дефекта, в который устанавливали ГЭП с последующим гистологическим исследованием [123].

Зачастую при исследованиях на лабораторных животных формируется именно дефект мягких тканей на всю глубину, в который ГЭП устанавливается одномоментно. Такие варианты оперативного вмешательства в эксперименте позволяют исследовать герниопротезирование по типу IPOM или in lay.

T. Terazawa (2019) выполнял эксперимент на собаках. Было выполнено иссечение участка передней брюшной стенки с сохранением кожи и подкожно-жировой клетчатки с последующей установкой экспериментального протеза в образовавшееся пространство [153].

Ana Letícia Gomes Aramaço (2013) выполняли исследование на кроликах. Грыжевой дефект выполняли путем срединной лапаротомии с рассечением прямых живота и разворачиванием их наружу. Полученные лоскуты фиксировали к передней брюшной стенке, в результате чего через 30 суток у исследователей было сформировано грыжевое выпячивание с площадью грыжевого дефекта в 10 см². К указанному сроку у всех лабораторных животных грыжи считались полностью сформированными [53].

N. Overbeck (2019) с соавторами использовали в эксперименте 73 примата *Cercopithecus aethiops*. Сформированный дефект передней брюшной

стенки, выполненный через иссечение прямых мышц живота, был замещен ГЭП в авторской модификации с целью оценки реакции биосовместимости [134].

В. East (2019) выполнили исследование на кроликах. После выполнения срединной лапаротомии выполнялось разведение лоскутов с их фиксацией к мышечному массиву. Полученный окончатый грыжевой дефект замещали ГЭП в авторской модификации с оценкой результатов протезирования на [87].

D. Neise с соавторами (2019) провели эксперимент на 10 самках минипиггов. Процедура начиналась с разреза кожи и подкожно-жировой клетчатки по средней линии с последующей срединной лапаротомией. Затем иссекался эллипсоидный участок брюшной стенки размером 20 на 10 сантиметров. Иссеченный участок передней брюшной стенки протезировали сетчатым ГЭП с фиксацией сетки нитью «конец-в-конец» [90].

Jeffrey C. Chan с коллегами (2019) провели исследование на 15 новозеландских белых кроликах, моделируя пластику послеоперационного грыжевого дефекта сетчатым эндопротезом по методу *in lay*. После подготовки операционного поля выполнялся разрез кожи с подкожно-жировой клетчаткой для доступа к передней брюшной стенке. Затем производился разрез по белой линии живота с иссечением мышц передней брюшной стенки и формированием прямоугольного дефекта. Длинная сторона дефекта (4 сантиметра) располагалась параллельно прямым мышцам живота при соотношении сторон 4:1. Эндопротез имплантировали непосредственно в смоделированную грыжу передней брюшной стенки и фиксировали непрерывным швом по всему периметру [49].

Несмотря на очевидные преимущества моделирования грыж на крупных животных, включая простоту оперативного доступа и его высокую схожесть с человеческой анатомией, существуют значительные ограничения, не связанные напрямую с самим экспериментом [95, 157, 167].

Основные сложности включают:

- значительные расходы на содержание (повышенное потребление расходных материалов);
- дорогостоящее питание;
- необходимость большего пространства;
- пониженный иммунитет животных, требующий обязательного применения антибиотиков в периоперативном периоде;
- высокая стоимость приобретения лабораторных животных [2, 31, 125].

Именно поэтому исследователи часто отдают предпочтение более мелким животным с лучшими параэкспериментальными характеристиками.

Моделирование грыж у мелких лабораторных животных осуществляется преимущественно у лабораторных крыс, несмотря на определенные ограничения. Ключевая трудность заключается в меньшей площади передней брюшной стенки по сравнению с крупными животными, что сужает возможности оперативного вмешательства. Тем не менее, крысы остаются популярным выбором для моделирования различных техник грыжесечения [71].

Anastasio A. T. (2020) выполнили исследование на 63 самцах крыс породы Левис. Методика включала продольный разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки по средней линии живота (3 см) с последующей отсепаровкой от мышечно-соединительнотканного массива. Далее выполнялся разрез по белой линии живота (2 см) с разделением мышечно-апоневротического слоя и брюшины. Ушивалась только кожа. Формирование грыжи подтверждалось на 30-е сутки у всех лабораторных животных [63].

W. Qiu (2018 и 2021) выполняли экспериментальное исследование с 60 самцами крыс линии Спрег-Доули. Разрез кожи составлял 5 см по средней линии живота. После разделения брюшной фасции и косых мышц создавался парамедиальный дефект передней брюшной стенки путем удаления косых мышц размером 1x1 см без повреждения поперечной фасции и брюшины. Сетчатый протез устанавливался параллельно средней линии живота, при этом

ось максимального натяжения сетки располагалась параллельно той же линии [127, 131].

Kevin G. Cornwell (2016) с коллегами в 2016 году предложили методику с элементами сепарационной пластики. После обработки операционного поля выполнялся разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки (5 см) с разведением краев раны. Затем, отступив 1 см от мечевидного отростка, производился разрез по белой линии живота (4 см) с отделением наружной косой мышцы до полулунной линии от края реберной дуги до паховой связки. После послойного ушивания грыжевое выпячивание наблюдалось у всех животных на 7-е сутки [79].

Отдельно стоит отметить методику моделирования послеоперационной вентральной грыжи, разработанную А. Н. Дудинским с соавторами (2020). Инновационность подхода заключается в рассечении влагалищ прямых мышц живота, их разведении и подшивании к кожно-подкожножировому слою с созданием постоянного диастаза до 2 см. После этого выполняется разрез по белой линии живота и глухое ушивание задних листков влагалищ. Преимущество метода в снижении риска повреждения париетального листка брюшины при моделировании грыжевого дефекта [13].

Mark A. fatk с коллегами (2017) предложили методику моделирования ГЭП у лабораторных крыс. Процедура включала разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки длиной 3-4 сантиметра, последующее рассечение белой линии живота с острым отделением тканей и формированием предбрюшинной полости. Затем иссекался мышечно-соединительнотканый массив размером 2x2 сантиметра без повреждения брюшины. Полученный послеоперационный дефект передней брюшной стенки закрывался сетчатым ГЭПом с одиночной фиксацией по периферии, что соответствовало технике пластики sub lay [150].

Т. Фатхудинов (2019) моделировали грыжевой дефект у 72 самцов крыс линии Спрег-Доули. Методика включала 4-сантиметровый продольный разрез кожи по средней линии живота. Прямоугольный участок передней брюшной стенки (1,5 см шириной и 2 см длиной) иссекался параллельно белой линии.

Грыжевой дефект закрывался сетчатым протезом аналогичного размера методом «конец-в-конец» и фиксировался непрерывным швом с последующим ушиванием кожной раны [97].

J. Burcharth (2013) проводили эксперимент на 86 крысах мужского пола линии Спрег-Доули. Оперативное вмешательство включало П-образный разрез кожи размером 6х3 сантиметра с основанием, параллельным срединной линии живота на расстоянии 2 сантиметров. Кожно-подкожножировой лоскут отводился влево для доступа к белой линии живота, через которую выполнялся 5-сантиметровый разрез всех слоев, включая брюшину. Мышечно-апоневротический слой ушивался двумя способами: одиночными узловыми и непрерывными зигзагообразными швами, при этом кожный дефект ушивался во всех экспериментальных группах [62].

Suzuhigashi M. (2016) моделировали грыжевой дефект на самцах крыс серии Вистар. Методика включала разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки по срединной линии живота длиной 4 сантиметра с последующей отсепаровкой от подлежащих структур. Затем выполнялось циркулярное иссечение мышечного массива, соединительнотканых структур и брюшины с формированием круглого грыжевого дефекта, центральная точка которого располагалась по белой линии живота. Эта модель использовалась для оценки эффективности новых типов коллагеновых матричных структур [56].

S. van Steensel (2020) исследовали превентивное ушивание брюшной стенки для предотвращения троакарных грыж. В исследование были включены 33 самца крыс линии Вистар для исключения влияния гормонального цикла эстрогена и прогестерона. Моделирование грыжевого дефекта включало 6-сантиметровый разрез по срединной линии живота на толщину кожи и подкожно-жировой клетчатки с последующим выполнением двух разрезов по белой линии живота на глубину соединительнотканых структур и брюшины длиной 1 сантиметр на расстоянии не менее 2 сантиметров друг от друга. Сформированные грыжевые дефекты ушивались непрерывным швом [140].

В современной экспериментальной медицине существует ряд существенных проблем, связанных с моделированием грыжевых дефектов у лабораторных животных [81].

Проблема репрезентативности исследований на животных остается актуальной, несмотря на общее признание схожести патологических процессов у людей и экспериментальных животных. Окончательного консенсуса в этом вопросе пока не достигнуто [73, 146].

Отсутствие единой методологии в моделировании грыжевых дефектов является серьезной проблемой. Это касается всех аспектов исследований - от выбора вида животных до конкретных параметров оперативного вмешательства [100].

Большинство исследователей выполняют удаление участка передней брюшной стенки на всю глубину, включая брюшину, что не соответствует принципу герметизации брюшной полости при ГЭП - при таких методиках невозможно достоверно оценить реакцию брюшины на материал протеза.

Глава 1.3. Клеточные акторы воспаления

Воспаление представляет собой сложный многофакторный ступенчатый процесс, участие в котором принимают как гуморальные, так и клеточные элементы. Воспалительная реакция подразделяется на три последовательные фазы: альтерации, экссудации и пролиферации. При закономерном переходе этих фаз из одной в другую и в зависимости от скорости этого перехода определяются долгосрочные результаты формирования соединительной ткани в области оперативного вмешательства или раневого дефекта другой этиологии [30, 85].

Фазы воспаления состоят из этапов, планомерно перетекающих из одного в другой. Первая фаза воспаления протекает в три последовательных этапа. Первым этапом является поступление информации о травме в головной мозг, что активизирует ответную реакцию организма в виде последовательных ответных реакций. На втором этапе активизируются клетки крови, ответственные за удаление патогена из поврежденных тканей с их

нейтрализацией. Третий этап первой разы характеризуется восстановлением гуморальных взаимоотношений в ране [22, 76].

Второй фазой воспаления является экссудативная. Она характеризуется образованием и выделением экссудата в очаг повреждения. Основной механизм формирования экссудата заключается в повышении проницаемости сосудов микроциркуляторного русла под действием медиаторов воспаления. Это приводит к выходу плазмы и форменных элементов крови в межклеточное пространство. Характер экссудата может существенно различаться в зависимости от причины и тяжести повреждения. Основные его виды: серозный, фибринозный, гнойный, геморрагический и катаральный. Каждому типу экссудата присущ свой характерный набор клеточных элементов и гуморальный состав. Первоначально серозный или геморрагический экссудат может трансформироваться в гнойный под воздействием патогенной и условно-патогенной микрофлоры, после чего с миграцией в очаг воспаления воспалительных клеток крови образуется гнойное скопление [19, 82, 96].

Пролиферативная фаза является финальной стадией воспалительного процесса. Именно в этот период происходят репаративные процессы, направленные на максимальное восстановление целостности тканей. Этот этап начинается практически с самого начала воспаления и протекает параллельно с процессами альтерации и экссудации. Ключевую роль в развитии пролиферативной фазы играют фибробласты, которые начинают активно размножаться по периферии зоны воспаления. Их активация происходит под влиянием факторов роста, тромбоцитарных компонентов и цитокинов, включая ФНО и ИЛ-1. Будущая основа для формирования новой ткани начинается с синтеза и доставки в очаг фибриногена с последующим образованием фибрина, который создает основу для клеточного размножения [9, 57, 118].

Фибробласты связываются с фибрином через специальный белок – фибронектин, что обеспечивает их деление и перемещение. Процесс восстановления тканей включает несколько важных этапов: сначала

происходит формирование нейтрофильного и моноцитарного барьеров, затем – фибробластического. В это время активно синтезируется коллаген, однако параллельно протекают и процессы его разрушения за счет коллагеназы, которую выделяют другие клетки фибробластического дифферона – фиброкласты. Оптимальное соотношение различных клеточных элементов в зоне воспаления способствует нормальному заживлению. При этом делящиеся клетки органа выделяют факторы, разрушающие избыточную или некомпактно-сформированную соединительную ткань, что предотвращает образование грубых рубцов. Исходом пролиферативных процессов может быть либо полное восстановление структуры ткани с сохранением её функции, либо формирование рубца. Благоприятный исход возможен только при условии, что специализированные клетки органа способны к пролиферации и наблюдается оптимальное межклеточное взаимодействие [11, 83, 120].

Третья, завершающая фаза, характеризуется окончанием процессов ремоделирования поврежденных структур и восстановлением их целостности [45, 89].

Репарация тканей включает последовательность молекулярных и клеточных событий после тканевого повреждения. Экссудативная, пролиферативная и репаративная фазы реализуются через ремоделирование внеклеточного матрикса и представляют собой взаимосвязанные процессы с участием растворимых медиаторов и клеточных элементов в ране [16, 98].

Фибробласты ключевой клеточный актор – способствующий переходу второй фазы воспаления в третью. При большой концентрации этих клеток в ране начинается качественный переход к процессам репарации [55, 67, 158].

Важным моментом развития изменений в ране является взаимоотношение клеток фибробластического ряда. Он представлен целым рядом элементов: стволовыми клетками, стволовыми клетками-предшественницами, юными (малодифференцированными) фибробластами. Последние могут преобразовываться под влиянием специфических сигнальных белков из межклеточного окружения в фиброкласты,

миофибробласты, а также в зрелые (дифференцированные) фибробласты, которые трансформируются в фиброциты. Также из юных фибробластов возможно формирование адипоцитов на финальной стадии репарационного процесса [34, 59].

Воспалительный процесс при герниоэндопротезировании представляет собой комплексную реакцию организма, имеющую ряд существенных различий в сравнении с раневым процессом, развивающимся по стандартному сценарию. В дополнении к фактору операционной травмы, дополнительным агрессивным агентом, поддерживающим воспалительную реакцию, является внедрение инородного материала. Это приводит к усиленной активации иммунных клеток и более выраженной воспалительной реакции. Ключевыми элементами воспалительного ответа при имплантации эндопротеза являются:

- более выраженная миграция макрофагов к месту внедрения материала;
- высвобождение большого количества провоспалительных цитокинов;
- усиленная продукция факторов роста;
- значительная фибробластов и клеток соединительной ткани [22, 68].

Степень такой усиленной ответной реакции организма на чужеродный материал обусловлен несколькими факторами, среди которых:

- химическим составом – материалом – ГЭП;
- пористостью материала;
- диаметром пор;
- особенностями структуры ГЭП;
- способом его фиксации [29, 133].

Воспалительная фаза при герниоэндопротезировании характеризуется преобладанием нейтрофильной инфильтрации парапротезных тканей, хронификацией воспалительного процесса с активизацией макрофагов, а

также более длительным течением пролиферативной фазы за счет формирования соединительнотканной капсулы вокруг ГЭП [21, 130].

Важным аспектом является то, что современные ГЭП разрабатываются с учетом необходимости минимизировать воспалительную реакцию. Это достигается за счет использования биосовместимых материалов и специальных покрытий, способствующих лучшей его интеграции в ткани [38, 106].

Роль фибробластов в воспалении изучена достаточно широко, чтобы считать исследования в области их применения обоснованными. Экспериментальное и практическое использование фибробластического дифферона насчитывает длительную историю [151].

O. Guillaume (2020) было разработано биологическое покрытие на основе лецитина, обладающее необходимыми качествами для жизнеспособности фибробластов, нанесенных на ГЭП [149].

F. Vozzi (2018) обнаружил и экспериментально обосновал хорошую жизнеспособность человеческих фибробластов на полипропиленовых сетках в течение 21 суток. ГЭП при этом не модифицировались вовсе [119].

Исследовательской командой G. Cao (2020) был выполнен метаанализ, в который вошли 26 исследований с участием 578 животных, в которых изучалось использование аутофибробластов. На их основании была выявлена закономерность: обработка ГЭП клеточным материалом дает лучшие результаты при моделировании грыж у животных [66].

Экспериментальные работы A. Mohsina (2015), при которых использовались биоинженерные скаффолды с нанесенными фибробластами в сравнении с имплантацией серийного ГЭП выявили менее выраженное воспаление в тканях области операции, лучшие качественные характеристики соединительной ткани в послеоперационном периоде за счет большего количества зрелого коллагена в сформировавшемся рубце, а также более низкую склонность к спаечному процессу по сравнению с бесклеточными скаффолдами [70].

Дальнейшие исследования в области клеточных технологий при герниоэндопротезировании продолжают, показывая перспективность этого направления в улучшении результатов хирургического лечения.

Перспективы применения клеточных технологий особенно актуальны для пациентов из группы риска:

- С сахарным диабетом;
- С дисколлагенозными состояниями;
- С другими фоновыми заболеваниями [39, 46].

Механизм действия основан на синергии клеточных популяций реципиента и привнесенных извне, что может улучшить результаты оперативного лечения и снизить риск послеоперационных осложнений [77].

Клеточная имплантация представляет собой одно из наиболее перспективных направлений в профилактике послеоперационных грыж передней брюшной стенки [80, 86].

Дополнительное привнесение в рану фибробластов способствует усилению пролиферативной активности клеток в ране за счет ускоренного формирования внеклеточного матрикса. Более активный синтез коллагена в ране способствует его накоплению и структуризации в более прочные структуры на этапе ремоделирования, что также ведет к лучшему косметическому эффекту. Одним из других важных факторов формирования плотного рубца является профилактика рецидивов грыж. Среди основных механизмов привнесения клеточного материала в рану является:

- Прямое воздействие на процессы регенерации
- Стимуляция пролиферативных процессов
- Формирование качественной соединительной ткани [41, 50].

Ключевым аспектом современных исследований является непосредственное нанесение клеточного материала на поверхность ГЭП.

Процесс внедрения клеточной терапии в практику герниопротезирования требует решения нескольких важных задач. Прежде всего, необходимо обеспечить эффективную доставку клеточной популяции

непосредственно в область операционной раны. Это достигается за счет специальной подготовки клеточного материала и его надежного закрепления на поверхности протеза. Это позволяет создать направленный терапевтический эффект именно в тех участках, где требуется активация регенеративных процессов. Объединение преимуществ герниопротезирования с потенциалом клеточной терапии открывает новые горизонты в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки. Этот комплексный подход позволяет воздействовать на процессы регенерации на нескольких уровнях, обеспечивая более качественное восстановление тканей [91, 107].

Особое значение имеет способность метода снижать риск рецидивов. Это достигается за счет комплексного воздействия на процессы регенерации тканей и создания оптимальных условий для формирования качественного рубца. При этом клеточная терапия не заменяет, а дополняет традиционные методы лечения, усиливая их эффект [161].

Дальнейшее развитие этого направления должно проходить в рамках улучшения методов размещения клеточного материала на носителе. Сочетание современных хирургических технологий с достижениями клеточной биологии может привести к созданию новых стандартов лечения, где механические и биологические аспекты терапии будут гармонично дополнять друг друга. Это открывает перспективы для разработки индивидуализированных подходов к лечению, учитывающих особенности каждого пациента и характер патологии [111].

Таким образом, интеграция клеточной терапии в практику герниопротезирования представляет собой перспективное направление развития современной хирургии, способное значительно улучшить результаты лечения пациентов с грыжами передней брюшной стенки [109, 147].

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1 Материалы исследования.

Исследование было выполнено на базе Научно-исследовательского института экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курского государственного медицинского университета», лаборатории морфологии и клеточных технологий, испытательной лаборатории медицинский изделий, лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии, а также на базе Междисциплинарного нанотехнологического центра ФГБОУ ВО «Курского государственного университета».

Проведение данного эксперимента одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 3 от 17 октября 2022 г.). Серии экспериментов, проведенные на животных, соответствовали принципам Страсбургской конвенции по защите прав животных (Франция, 1986) и ГОСТу 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказ №1700-ст от 01.08.2015), в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N123.

Материалом для исследования послужили сетчатые протезы для герниопротезирования производства ООО «Линтекс» (Россия, г. Санкт-Петербург). Применялись протезы, аналитические данные по которым были установлены в предшествующих исследованиях автора, а именно ГЭП «Эсфил стандартный» (полипропиленовая мононить диаметром 0,12 мм, толщина сетки 0,5 мм, поверхностной плотность 62 г/м², объемная пористость 85%) и «Унифлекс стандартный» (поливинилиденфторидная мононить диаметром 0,12 мм, толщина сетки 0,5 мм, поверхностная плотность 0,73 г/м², объемная пористость 91%) [40].

Для модификации протезов применялся 10% раствор ПКЛ в хлороформе. В эксперименте использовались фрагменты сетчатых протезов 1.5x1.5 см.

С целью выполнения эксперимента были сформированы экспериментальные группы, указанные в таблице №1.

Таблица 1

Экспериментальные группы и распределение типов герниоэндопротезов по ним

Серия эксперимента	Эндопротез «Эсфил стандартный» (А)	Эндопротез «Унифлекс стандартный» (В)
1 серия	A ₁ – немодифицированный протез	B ₁ – немодифицированный протез
2 серия	A ₂ – протез с нанесенным на его поверхность раствором ПКЛ	B ₂ – протез с нанесенным на его поверхность раствором ПКЛ
3 серия	A ₃ – протез с нанесенным на его поверхность раствором ПКЛ и клеточной культурой фибробластов	B ₃ – протез с нанесенным на его поверхность раствором ПКЛ и клеточной культурой фибробластов

2.2 Структура эксперимента.

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Работа выполнялась в несколько этапов. Первым этапом исследования являлось моделирование грыжевого дефекта у лабораторных крыс. Исследование проводилось на 70 самце лабораторной крысы линии Вистар, массой от 200 до 250 г. Грыжевой дефект моделировался слева, справа или с двух сторон. Были сформированы экспериментальные группы согласно таблице №2.

Таблица 2

Экспериментальные группы и распределение лабораторных животных по ним

сутки группа	30	60	120
Контрольная группа	К (7 ед.)		
Грыжевой дефект моделировался справа	I ₁ (6 + 1 ед.)	I ₂ (6 + 1 ед.)	I ₃ (6 + 1 ед.)
Грыжевой дефект моделировался слева	II ₁ (6 + 1 ед.)	II ₂ (6 + 1 ед.)	II ₃ (6 + 1 ед.)
Грыжевой дефект моделировался с двух сторон	III ₁ (6 + 1 ед.)	III ₂ (6 + 1 ед.)	III ₃ (6 + 1 ед.)

Лабораторная крыса помещалась в наркозную камеру, куда ингалировалось средство для наркоза – изофлюран –, (наркозный аппарат R340, RWD Life Science, КНР) до момента достижения медикаментозной комы, после чего животное перемещалось на операционный стол, на котором с целью продолжения медикаментозной седации выполняли анестезиологическое пособие через ингаляционную маску изофлюраном в дозировке, минимально необходимой для достижения наркоза. Конечности

животного резиновыми фиксаторами крепили к операционному столу с целью фиксации в момент операции. Ход операции сопровождается иллюстрациями.

Перед операцией выполняли бритье поля, после чего выполняли трехкратную обработку антисептиком и обкладывание.

Для моделирования послеоперационной вентральной грыжи на передней брюшной стенке применяли методику, включающую несколько последовательных этапов хирургического вмешательства.

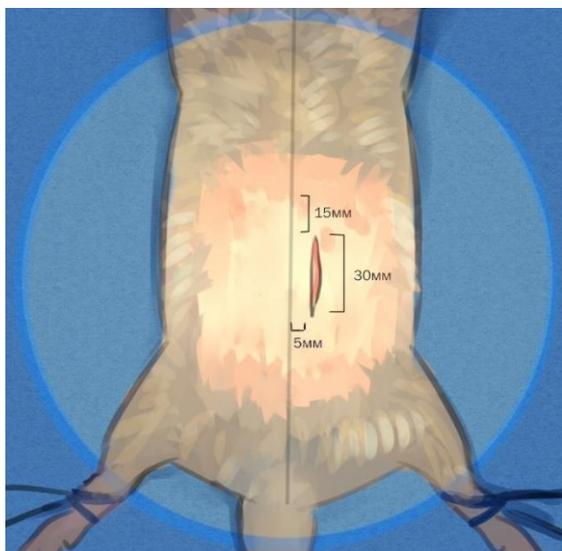
На первом этапе выполнялся кожный разрез, длина которого могла варьироваться в зависимости от размера потенциально устанавливаемого сетчатого импланта. В рамках нашего эксперимента длина составила 30 миллиметров. Разрез проводился по центральной оси проекции прямой мышцы живота с левой или правой стороны, что обеспечивало доступ к необходимым тканям и структурам (Рис 2А).

После рассечения кожного покрова и подкожно-жировой клетчатки достигали прямой мышцы живота (Рис 2Б). Ориентируясь на край прямой мышцы и белую линию живота (Рис 2В), выполняли разрез мышечных волокон длиной до 25 миллиметров трансректально, без доступа в свободную брюшную полость (Рис 2Г-Д).

Далее, используя зажимы, осуществляли тупую диссекцию в пространстве между поперечной и внутренней косыми мышцами. После мобилизации последней выполняли остановку кровотечения смешанным способом: механическим (тампонированием) и химическим при помощи перекиси водорода до достижения гемостаза (Рис 2Е).

Затем свободный мышечный фрагмент, включающий наружную и внутреннюю косые мышцы живота, пересекали в средней части разреза под прямым углом к срединной линии живота (Рис 2Ж-З). Отдельными узловыми швами фиксировали пересечённый фрагмент к мышечному комплексу латеральнее с выворачиванием сформированных лоскутов. После этого производили непрерывное прошивание медиального края прямой мышцы живота, что способствовало надёжной фиксации тканей (Рис 2И).

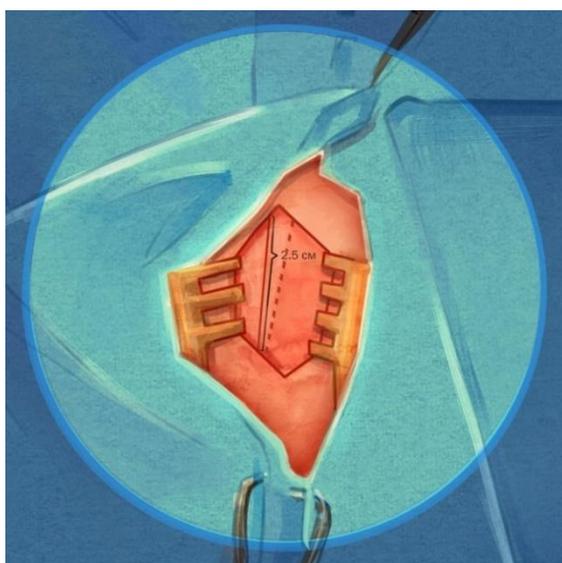
В результате последовательного выполнения хирургических манипуляций формировался грыжевой дефект, дном которого являлась брюшина. Завершающим этапом являлось закрытие операционной раны отдельными кожными швами (Рис 2К).



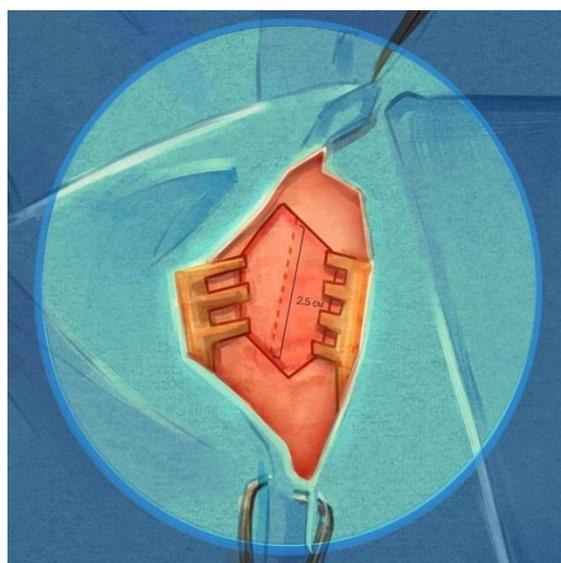
А



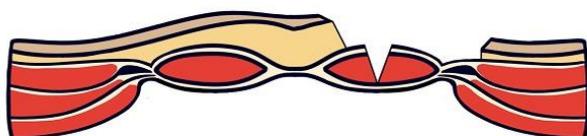
Б



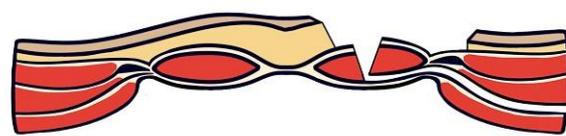
В



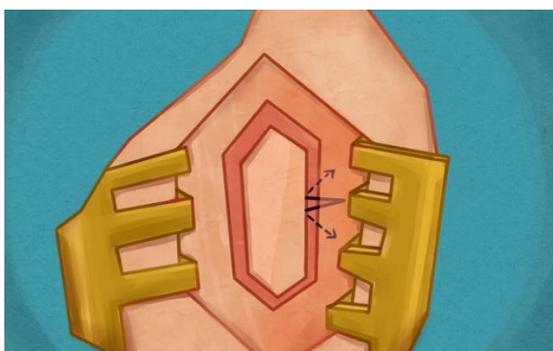
Г



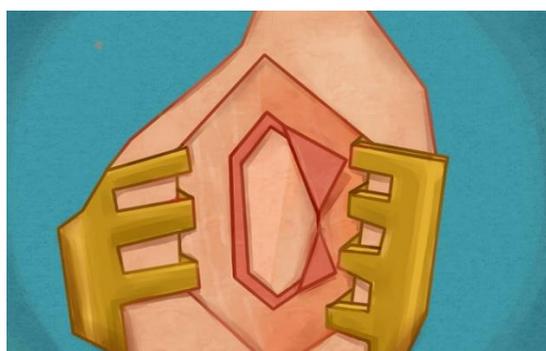
Д



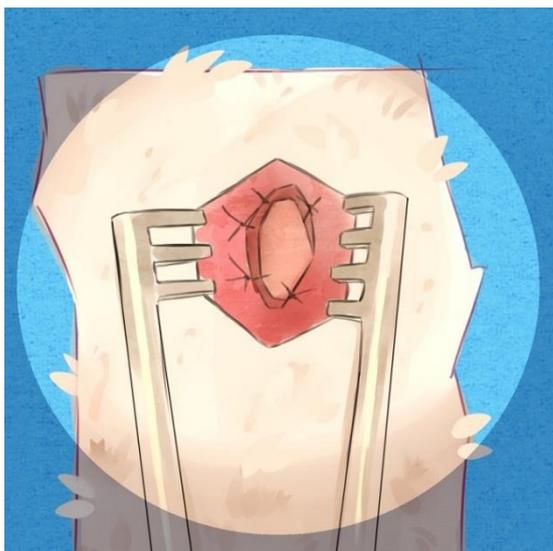
Е



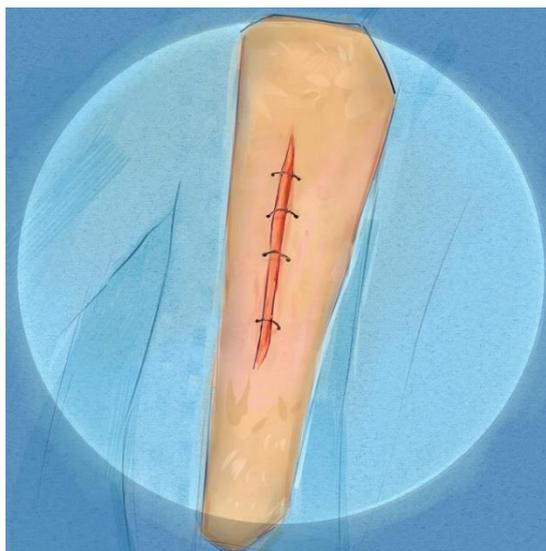
Ж



З



И



К

Рис. 2. А-К. Этапы моделирования ГПБС у крысы.

Аналогичное хирургическое вмешательство повторяли с противоположной стороны в группах С₁, С₂ и С₃.

На контрольных сроках лабораторные крысы выводились из эксперимента через передозировку ингаляционного анестетика с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными. 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 с для надежной фиксации образца (Рис. 3).



Рис. 3. Аутоплаты передней брюшной стенки перед транспортировкой, иллюстративный образец.

Транспортировку аутоплатов осуществляли в емкости, заполненной раствором натрий-фосфатного буфера.

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. Исследование выполняли под ингаляционным наркозом изофлюраном через маску после предварительной индукции в наркозной камере в положении на спине. Перед ультразвуковым сканированием выбривали волосяной покров передней брюшной стенки для минимизации скопления воздуха между датчиком и кожей животного.

Дополнительно было выполнено морфологическое изучение тканей области моделирования грыжи, с целью чего в экспериментальные группы добавляли одну особь.

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 [23]. В стеклянной чашке Петри при ориентации протеза гладкой стороной вниз на сетку лабораторным микродозатором наносился раствор ПКЛ из расчета 400 мкл/см². После распределения раствора чашка фиксировалась под углом в 15°

с экспозицией в 2 минуты. После этого чашке придавалось горизонтальное положение, экспозиция под ламинарным потоком воздуха в течение 10 минут. При достижении высыхания полимера (определялось по видимому помутнению пленки) производилась экспозиция в 96% растворе этанола в течение 30 минут, после чего сетку с пленкой отслаивали от стеклянной подложки декантированием и помещали под ламинарный поток воздуха на 30 минут с целью высыхания. Указанные манипуляции проводили в асептических условиях.

Обработка низкотемпературной плазмой перекиси водорода выполнялась с использованием аппарата для плазменной стерилизации; параметры задавались согласно таблице №3.

Таблица 3

Стадии физической модификации протеза

Этап	Что выполняли	Характеристика этапа
1	Обработка низкотемпературной плазмой	1. частота 5 кГц; 2. напряженность импульса: 10 кВ; 3. плотность мощности: 2 Вт/см ² ; 4. время экспозиции: 5 минут.
2	Обработка рентгеновским излучением	1. мощность: 150 кВ; 2. время экспозиции: 5 минут.

После физической модификации поверхности ГЭП с нанесенным веществом ПКЛ выполнялась последующее усовершенствование с применением эмбриональных и дермальных аутофибробластов, выделяемых с применением методики теплого трипсина из слоев кожи и подкожно-жировой клетчатки лабораторной крысы линии Вистар. ГЭП располагали в чашке Петри на подложку из агарозы, сетчатой поверхностью кверху, после чего вносили туда среду DMEM + пенициллин + L-глутамат с культивированным в ней клеточным материалом в количестве $1,5 \times 10^5$ клеток. Выполнялась

инкубация в течение 5 дней. Процесс проходил в асептических условиях, что обуславливает стерильность полученного экспериментального ГЭП в течение всей модификации.

В ходе третьего этапа эксперимента осуществлялась имплантация экспериментальных протезов в смоделированный грыжевой дефект. Экспериментальные образцы помещали в сформированный «карман» ориентируя их волнистой поверхностью вверх, т.е. к коже. В надгруппе с применением протеза «Эсфил стандартный» фиксация протеза осуществлялась нерассасывающейся полипропиленовой нитью 4/0 с двух краев через ячейки сетки одиночными швами трансмукулярно. В надгруппе с применением протеза «Унифлекс стандартный» фиксация осуществлялась аналогично, но с использованием поливинилденфторидной нити 4/0. Мышцы ушивались рассасывающимися полифиламентными нитями непрерывным швом. Кожа с подкожно-жировой клетчаткой ушивалась лавсаном одиночными узловыми швами.

После выведения животных из эксперимента на 7, 10, 14, 21, 28 сутках выполнялась аутопсия передней брюшной стенки (рис. 3) 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).



Рис. 4. Макропрепарат передней брюшной стенки после герниопротезирования перед фиксацией в формалине.

2.3 Методы исследования.

Электронную микроскопию проводили при увеличении $\times 1000$. Результативность прикрепления фибробластов на модифицированную поверхность изучали при помощи сканирующей электронной микроскопии в 10 непересекающихся полях на сканирующем электронном микроскопе JEOL 6610LV (JEOL, Япония). Количество прикрепленных клеток оценивали в абсолютных величинах.

Ультразвуковое исследование передней брюшной стенки выполняли над областью оперативного вмешательства в продольном и поперечном срезах высокочастотным линейным датчиком (частота 10 МГц) по ранее описанной методике. Для исследования применялся ветеринарный УЗИ аппарат Alpinion E-cube 7 (Alpinion Medical Systems Co., Сеул, Республика Корея).



Рис. 5. Ветеринарный УЗ-аппарат Alpinion E-cube 7.

Исследование механических свойств брюшной стенки крысы осуществляли на универсальной испытательной машине РЭМ-0,2-1 (ООО «Метротест», РФ, г. Москва) (Рис. 5). на 30-е, 60-е и 120-е сутки. Участок передней брюшной стенки зажимали в специальных фиксаторах, после чего осуществляли тестовые измерения в поперечном направлении, а также продавливание участка передней брюшной стенки через все слои в контрольной группе и в экспериментальных группах через смоделированный грыжевой дефект. Перед проведением опыта в группах С₁-С₃ аутопатт предварительно рассекался по белой линии живота. Механическое напряжение измеряли в мПа.



Рис. 6. Универсальная испытательная машина РЭМ-0,2-1

Гистологическое исследование аутопатов проводили на 7-е, 10-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки от начала эксперимента после выведения подопытного животного из эксперимента путем передозировки наркоза. Забор материала осуществляли путем иссечения участка фрагмента передней брюшной стенки, включающий область имплантации ГЭП. Участки передней брюшной стенки помещали в пробирки, заполненные раствором нейтрального формалина с предварительной фиксацией на твердом носителе для предотвращения его деформации. Окраска гистологических препаратов осуществлялась при помощи гематоксилина+эозина. Морфометрия осуществлялась на основании выраженности воспалительной реакции, сроков формирования соединительной ткани, этапности накопления клеточных элементов в парапротезной области.

Морфометрия осуществлялась при микроскопии гистологических срезов при увеличении $\times 400$, в 10 непересекающихся полях зрения. Подсчет клеточных компонентов выполняли исходя из площади поля, равном $0,04 \text{ мм}^2$.

Учитывали количество фибробластов, фиброцитов, гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов. Полученные результаты отражали в относительных величинах (%).

Гистологическое исследование при оценке элементов передней брюшной стенки, участвующих в формировании грыжи, проводили с аналогичной подготовкой срезов. Давали общую морфологическую характеристику изменений в тканях.

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).

Глава 3. Результаты исследований.

Исходя из структуры исследования мы оценивали эффективность предлагаемой нами методики в три последовательных этапа, результаты которых изложены в следующих подглавах.

3.1. 1 этап эксперимента.

После выполнения грыжевого дефекта у лабораторных крыс с целью оценки адекватности модели нами был выполнен ряд исследований. Непосредственно после оперативного вмешательства выполнялось УЗИ-сканирование передней брюшной стенки на 30, 60, 120 суток. 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. На сонограммах, выполненных на 30 сутки диаметр разведенного дефекта оставался аналогичным диаметру на 120 сутки у лабораторных животных. При планиметрической оценке в динамике нами не было получено данных, свидетельствующих о достоверных отличиях в размерах дефекта с увеличением срока наблюдения.

Сонограммы передней брюшной стенки одной особи крысы на разных сроках с моделированным грыжевым дефектом справа представлены на рисунках 7-12.

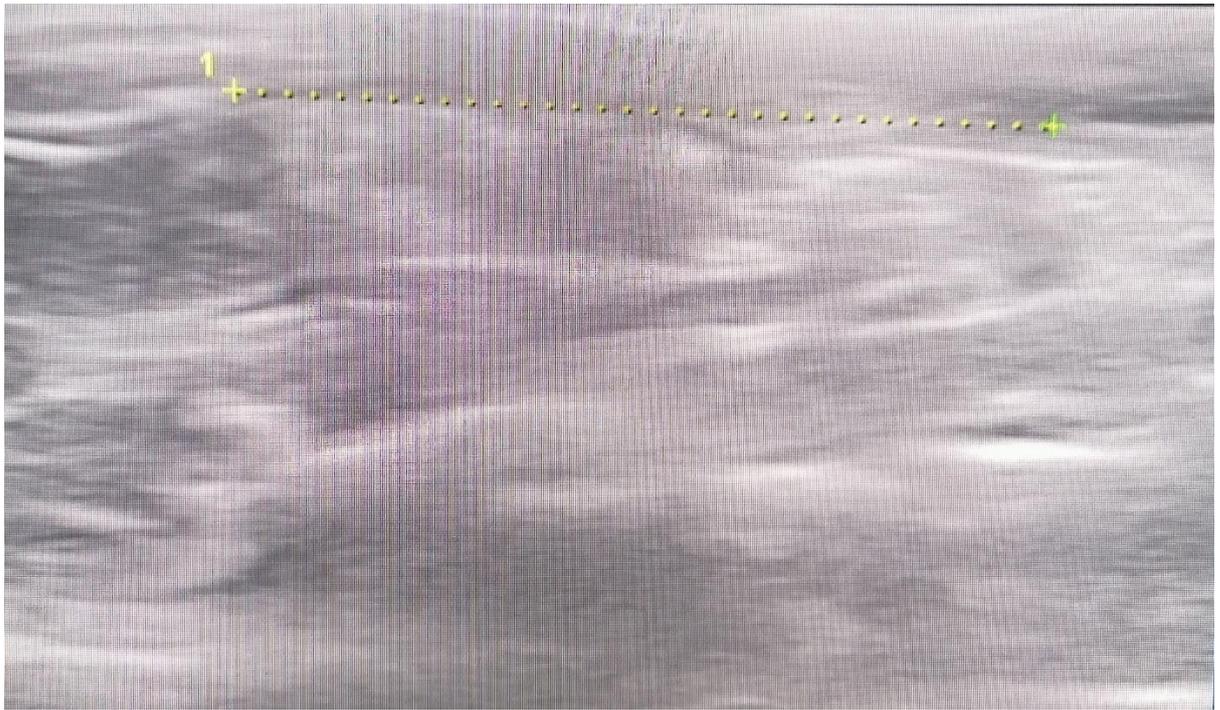


Рис 7. Сонограмма грыжевого дефекта передней брюшной стенки крысы, продольный срез, 30 сутки, моделирование справа.

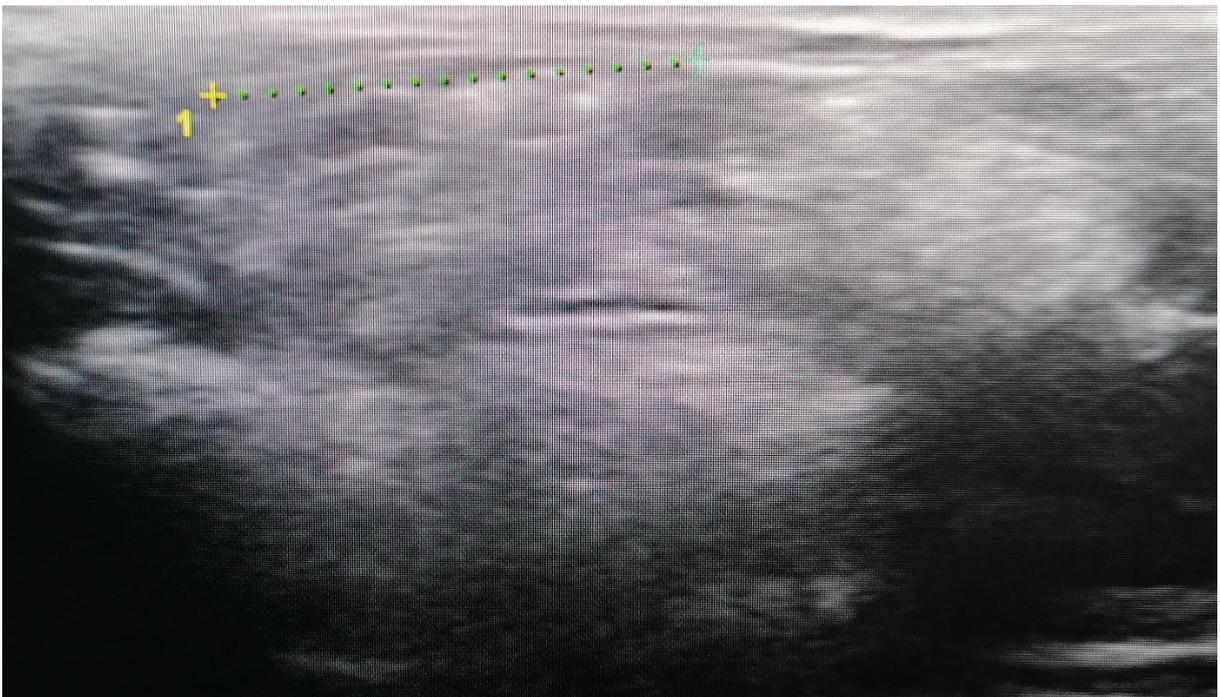


Рис 8. Сонограмма грыжевого дефекта передней брюшной стенки крысы, поперечный срез, 30 сутки, моделирование справа.

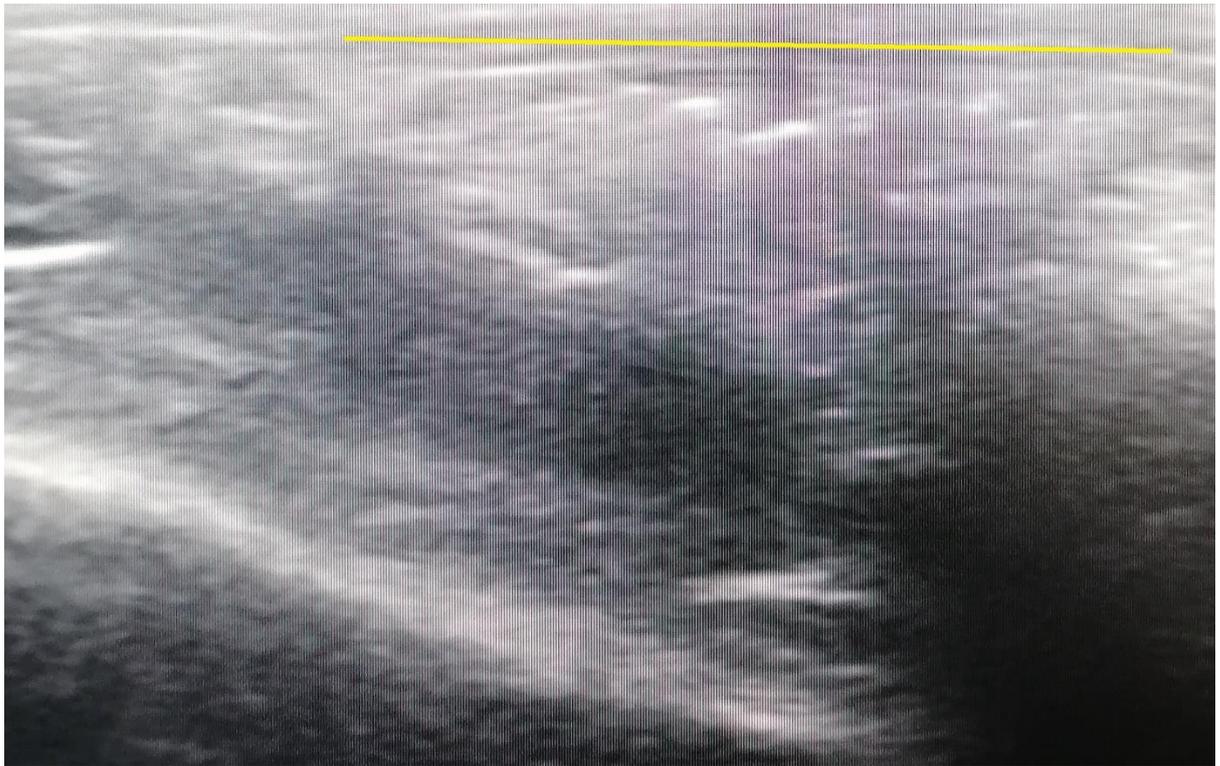


Рис 9. Сонограмма грыжевого дефекта передней брюшной стенки крысы, продольный срез, 60 сутки, моделирование справа.

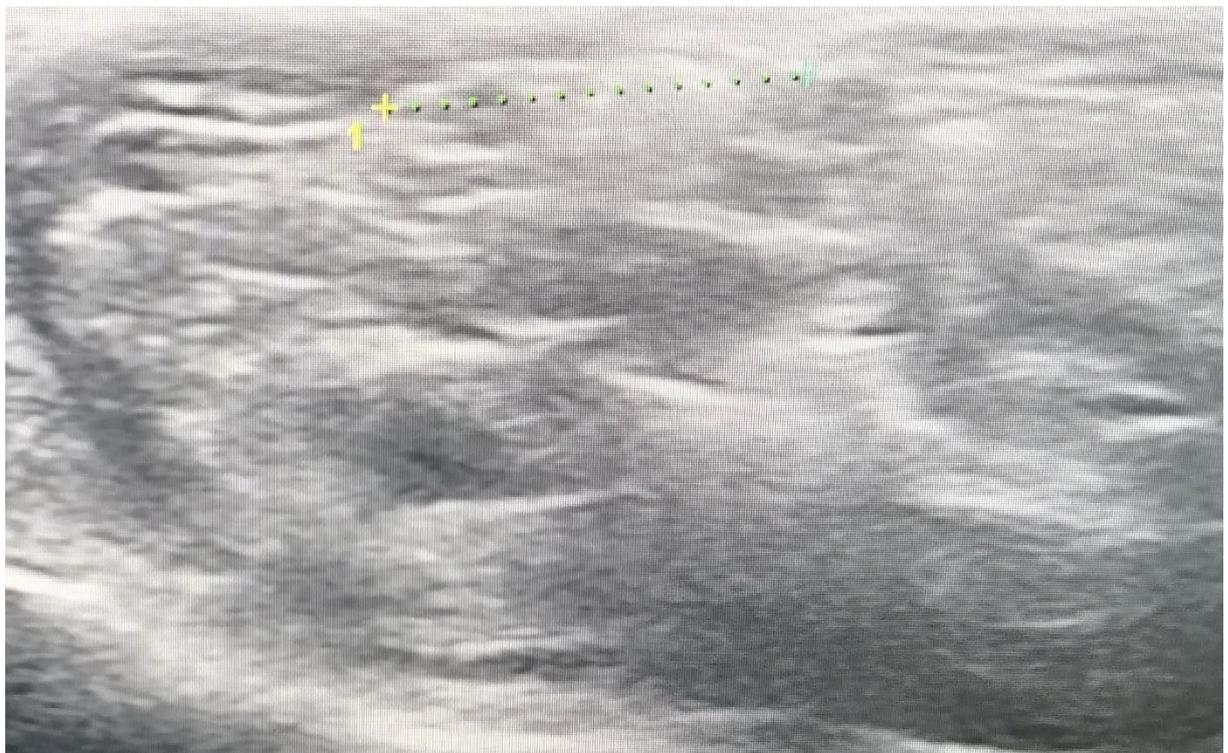


Рис 10. Сонограмма грыжевого дефекта передней брюшной стенки крысы, поперечный срез, 60 сутки, моделирование справа.

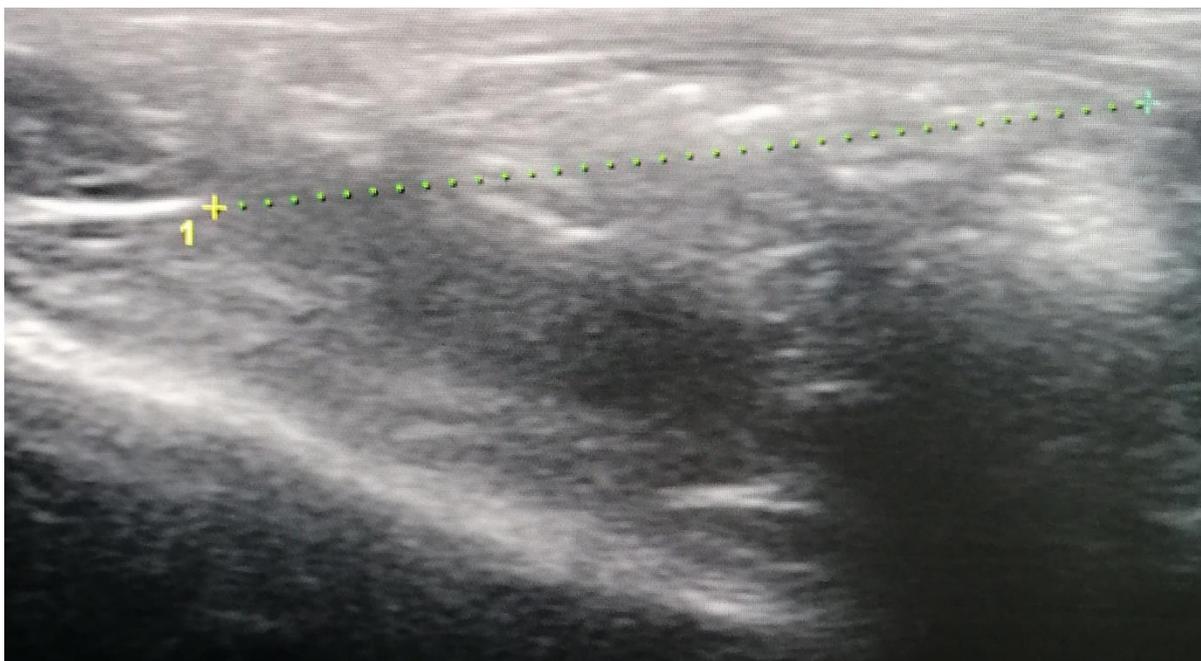


Рис 11. Сонограмма грыжевого дефекта передней брюшной стенки крысы, продольный срез, 120 сутки, моделирование справа.

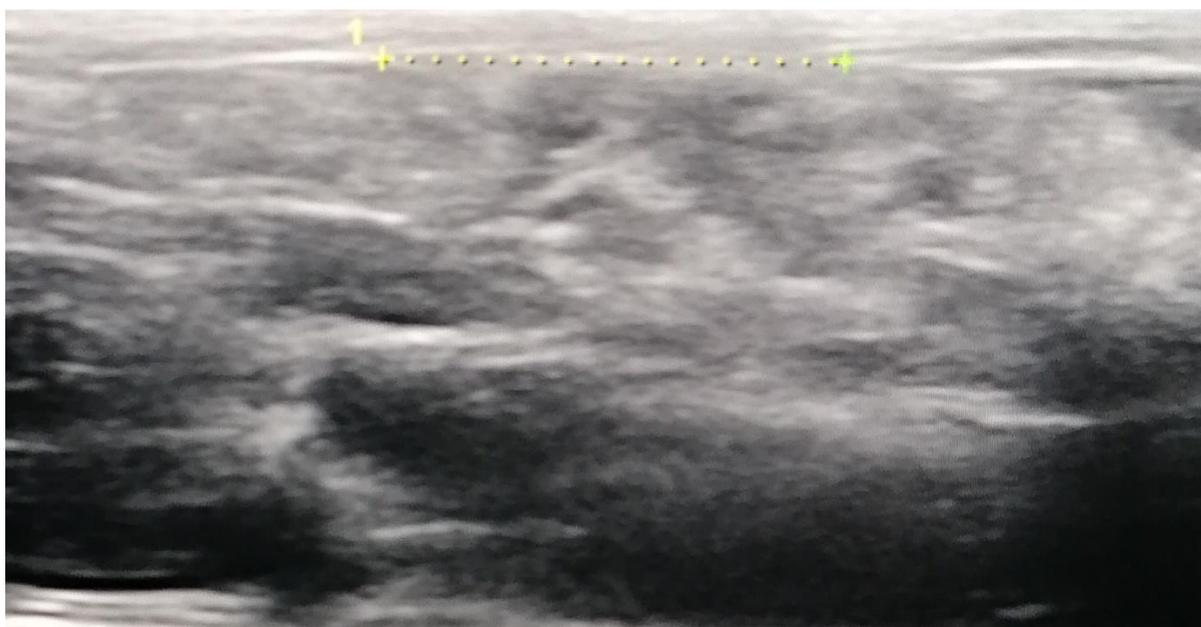


Рис 12. Сонограмма грыжевого дефекта передней брюшной стенки крысы, поперечный срез, 120 сутки, моделирование справа.

По результатам проведенного УЗ-сканирования нами были получены результаты, представленные в таблице №4 (см², средняя), на рисунке 13.

Результаты УЗ-сканирования передней брюшной стенки крыс в эксперименте при моделировании грыжи (в см²)

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 «A₁»

Примечание: ** - p>0,05 по сравнению с группой «B₁»

Примечание: ***- p>0,05 по сравнению с группой «C₁»

При статистической обработке достоверных различий не выявлено.

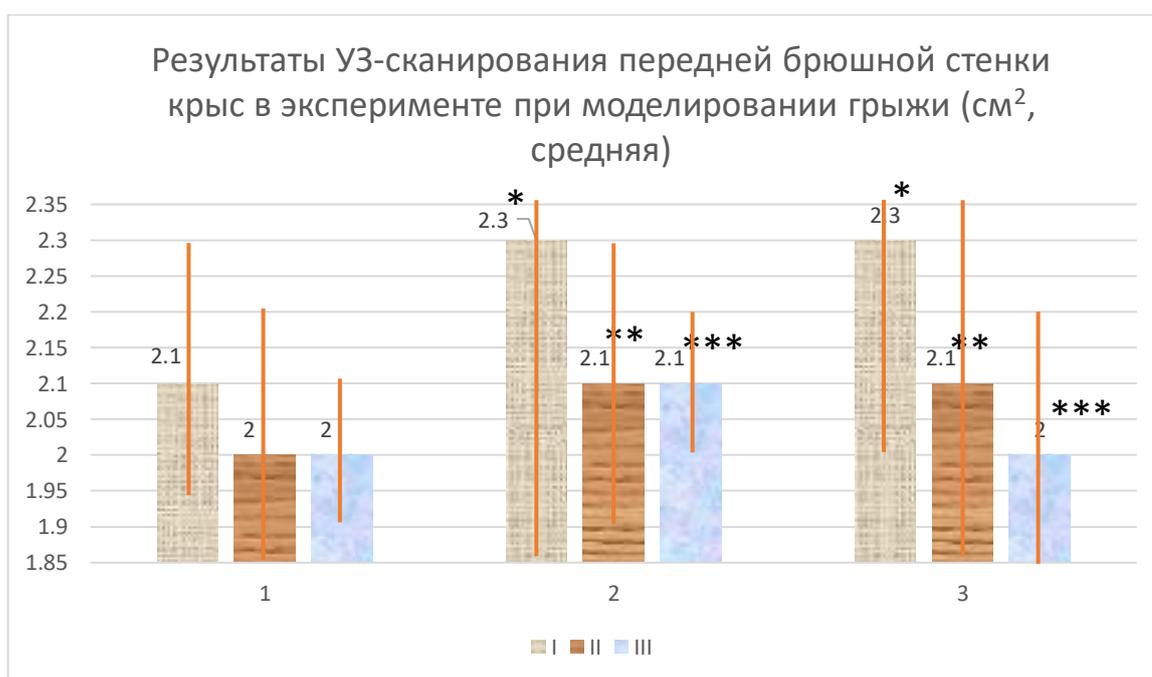


Рис. 13. Результаты УЗ-сканирования передней брюшной стенки крыс в эксперименте при моделировании грыжи

Примечание: * - p>0,05 по сравнению с группой «I₁»

Примечание: ** - p>0,05 по сравнению с группой «II₁»

Примечание: ***- p>0,05 по сравнению с группой «III₁»

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 5 и на рисунке 14 (МПа, средняя).

Таблица 5

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

N	Область моделирования	Контрольные сроки		
		1 (N=3)	2 (N=3)	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

Примечание: ** - $p < 0,01$ по сравнению с группой К

Примечание: ***- $p < 0,01$ по сравнению с группой К

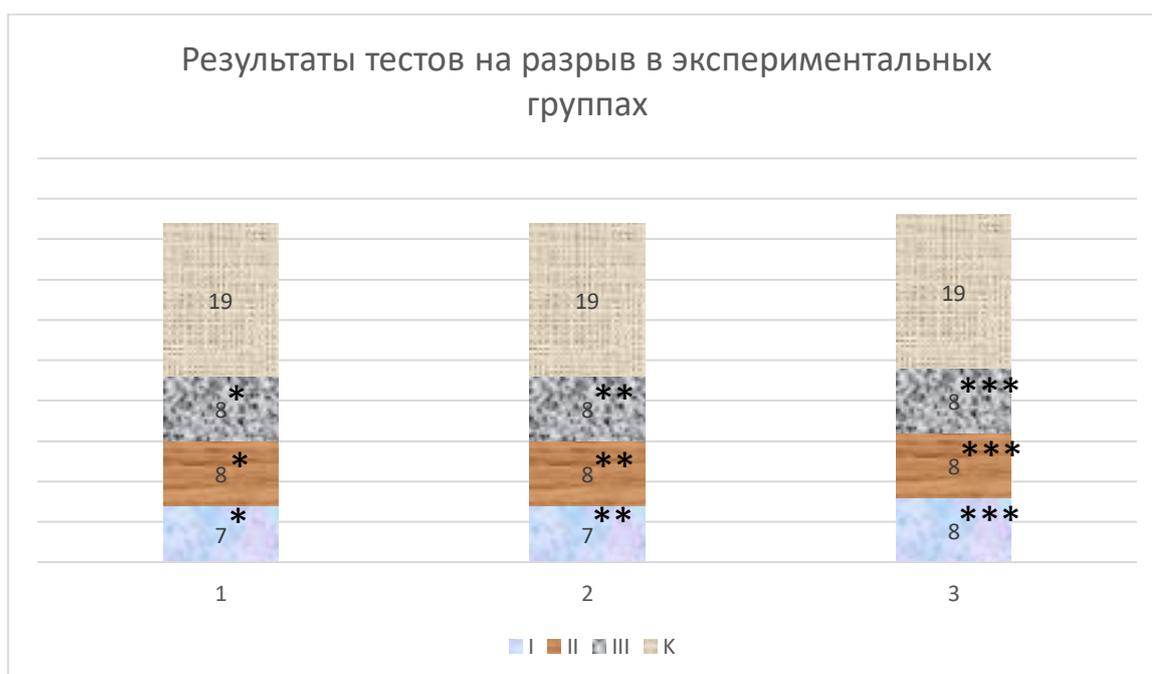


Рис. 14. Результаты тестов на разрыв в экспериментальных группах (МПа, средняя)

Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с группой К

Примечание: ** - $p < 0,01$ по сравнению с группой К

Примечание: ***- $p < 0,01$ по сравнению с группой К

Результаты тестов на продавливание представлены в таблице 6 и на рисунке 15 (МПа, средняя).

Таблица 6

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

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

N	Область моделирования	Контрольные сроки		
		1 (N=3)	2 (N=3)	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

Примечание: ** - $p < 0,01$ по сравнению с группой К

Примечание: ***- $p < 0,01$ по сравнению с группой К

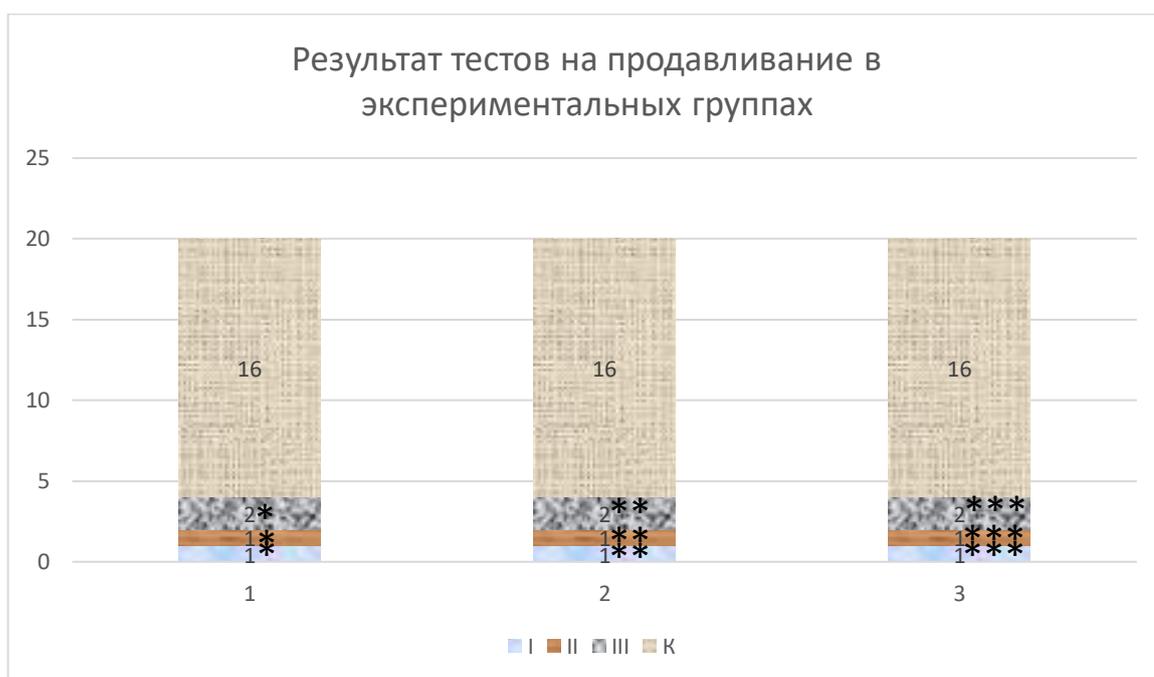


Рис. 15. Результаты тестов на разрыв в экспериментальных группах (МПа, средняя)

Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с группой К

Примечание: ** - $p < 0,01$ по сравнению с группой К

Примечание: ***- $p < 0,01$ по сравнению с группой К

Было выполнено гистологическое исследование объема одного среза для каждой из групп с целью установления характера ткани, формирующей выпячивание. Результаты представлены на рисунке 16.

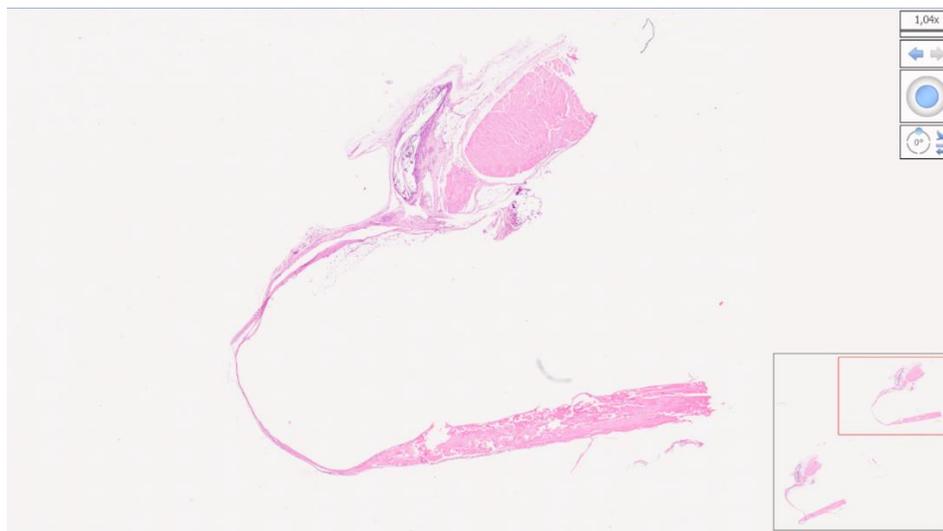


Рис. 16. Результат гистологического исследования передней брюшной стенки крысы после моделирования грыжевого дефекта слева, 60 сутки, ув. $\times 1.5$, просмотр с помощью Hamamatsu Digital Pathology, Hamamatsu Photonics, Япония.

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 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.

3.2. 2 этап эксперимента.

В ходе 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 распластannую 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 распластannой форме) указывает на их активную жизнедеятельность. При оценке структуры ПКЛ покрытия ГЭП обнаружена пористая структура с множеством ячеек и ходов, формирующая покрытие по типу скаффолда (рис. 17).

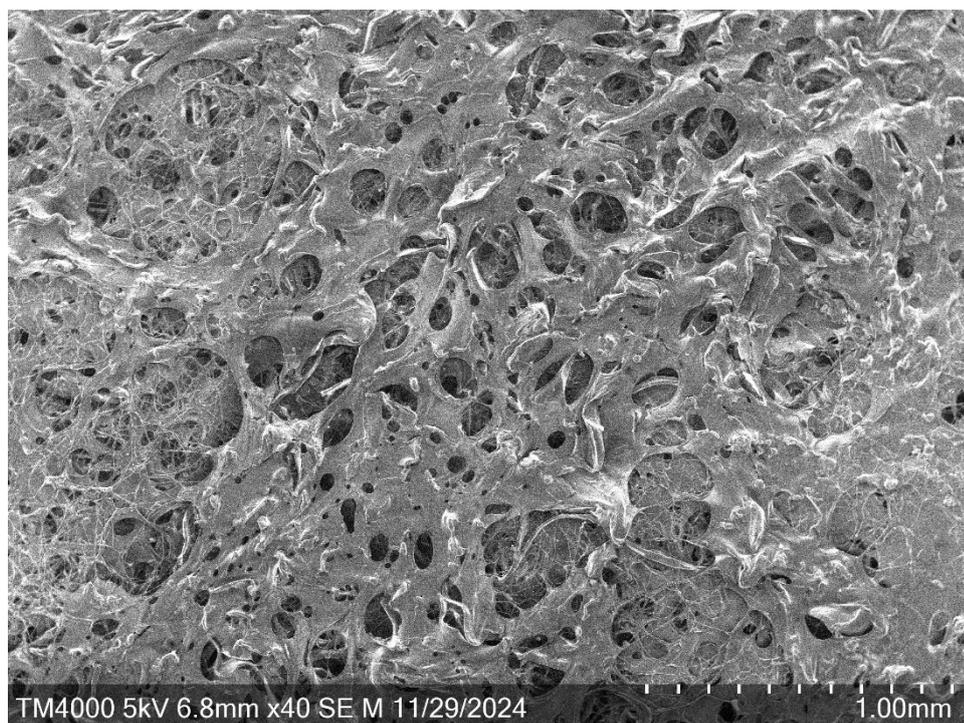


Рис. 17-1. Микроструктура ПКЛ покрытия ГЭП. Электронная сканирующая микроскопия, ув. x40

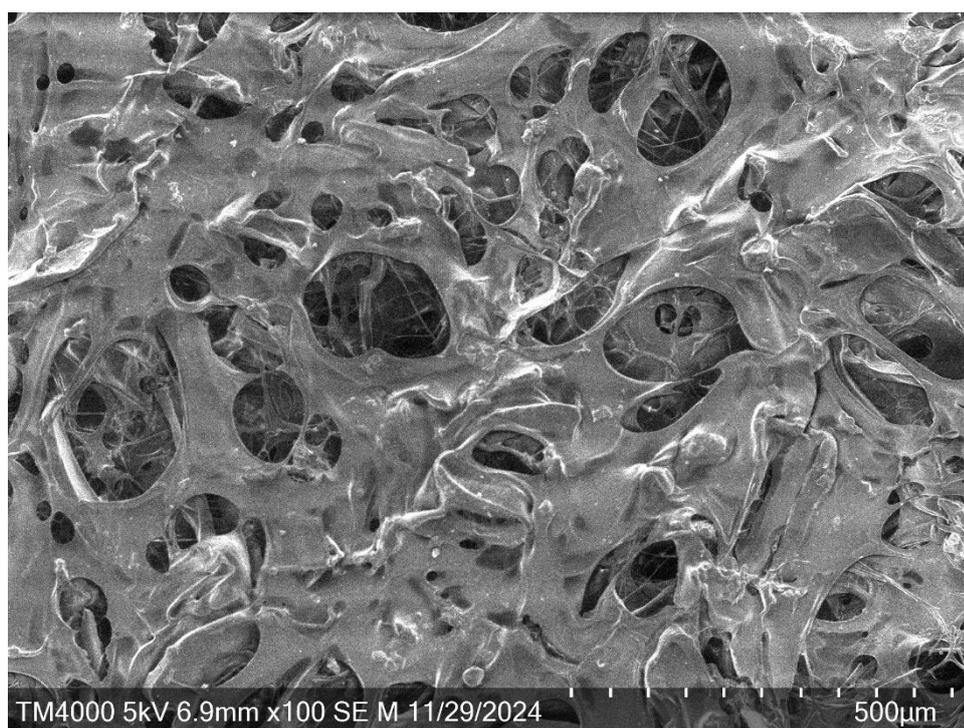


Рис. 17-2. Микроструктура ПКЛ покрытия ГЭП. Электронная сканирующая микроскопия, ув. x100

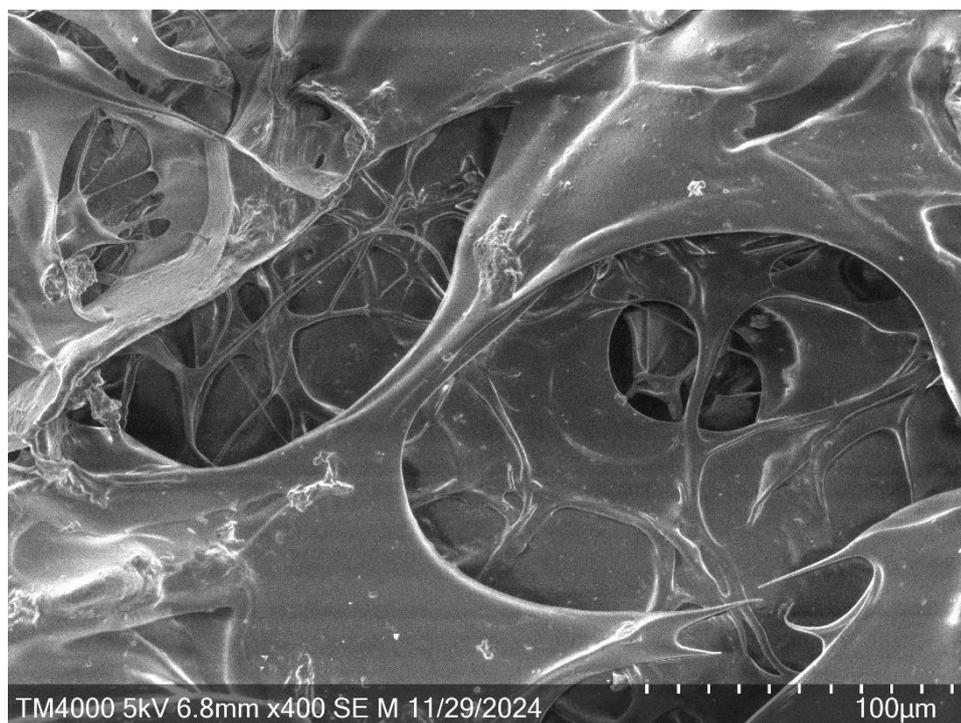


Рис. 17-3. Микроструктура ПКЛ покрытия ГЭП. Электронная сканирующая микроскопия, ув. x400

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. 18). 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.

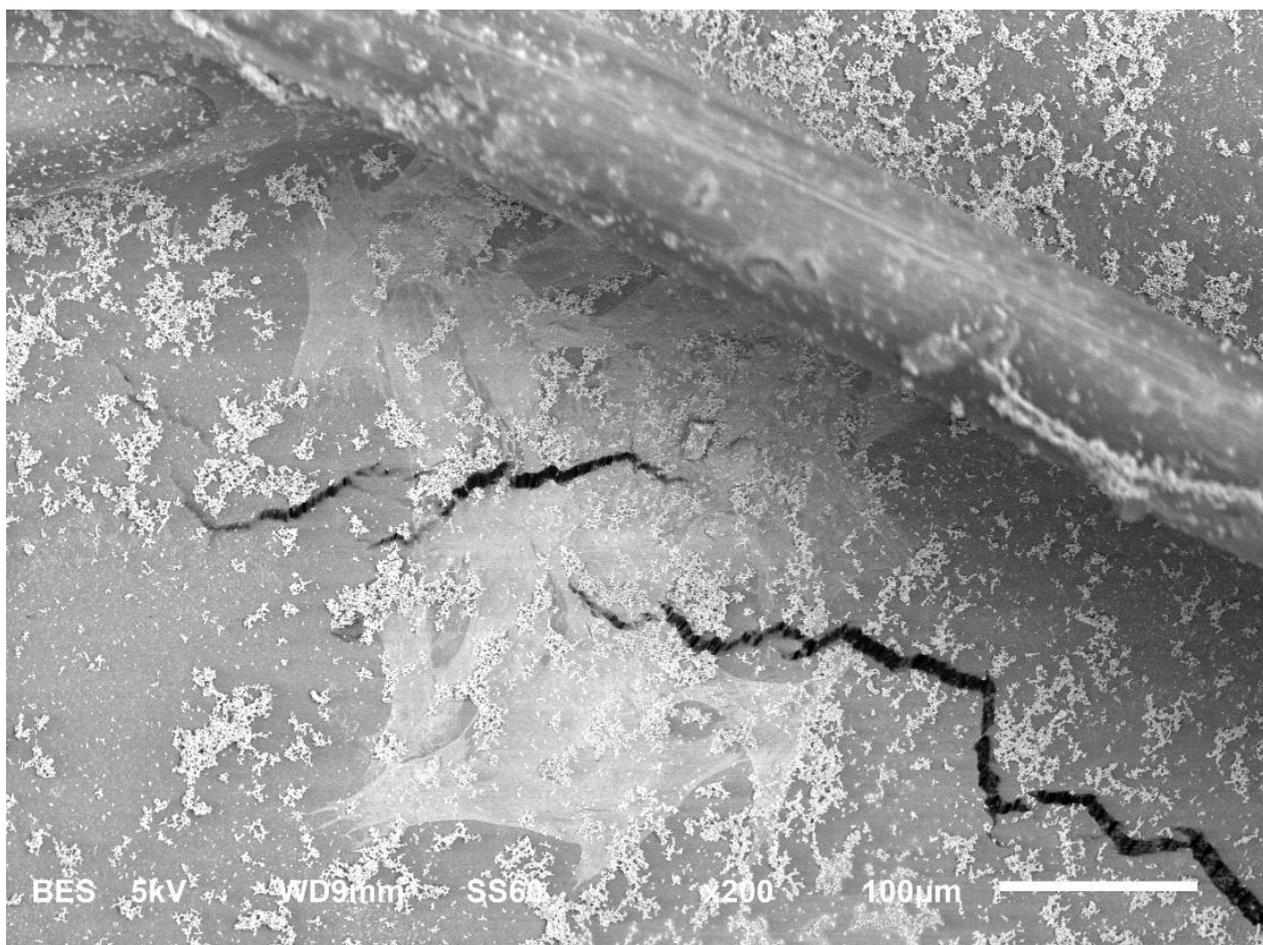


Рис. 18. Образец из группы «Унифлекс + ПКЛ). Ув. X200.

В группе «Унифлекс стандартный» с обработкой ПКЛ + низкотемпературная плазма также выявлено прикрепление фибробластов к ГЭП. Клетки располагаются преимущественно на нитях протеза, покрытых полимером, а также в отлогах местах с покрытием. (рисунки 19-22). 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.

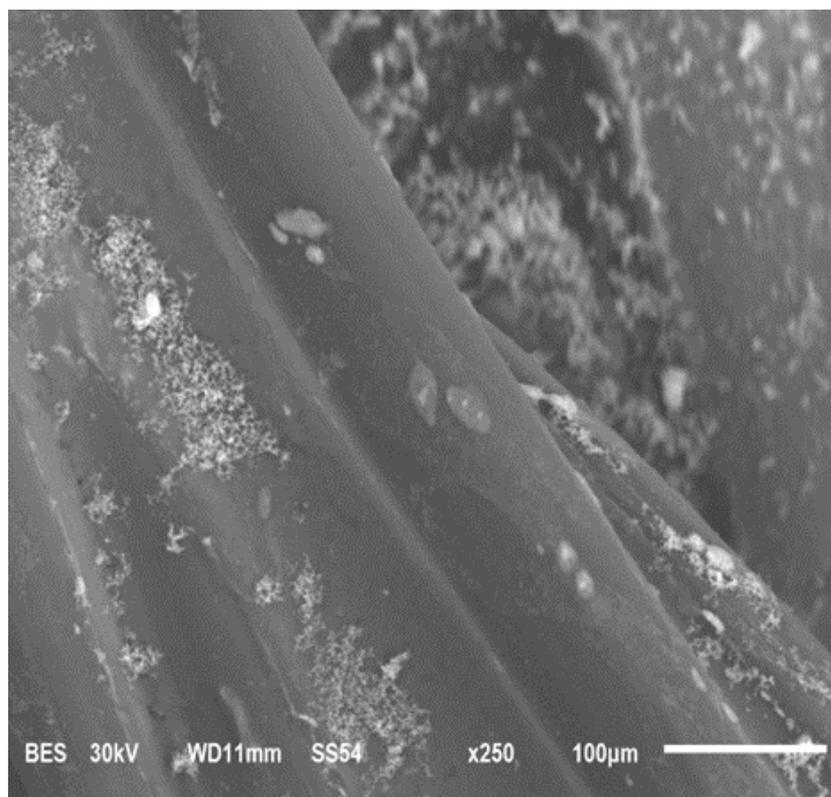


Рис. 19. Образцы из группы «Унифлекс + поликарполактон + обработка низкотемпературной плазмой. Ув. X250.

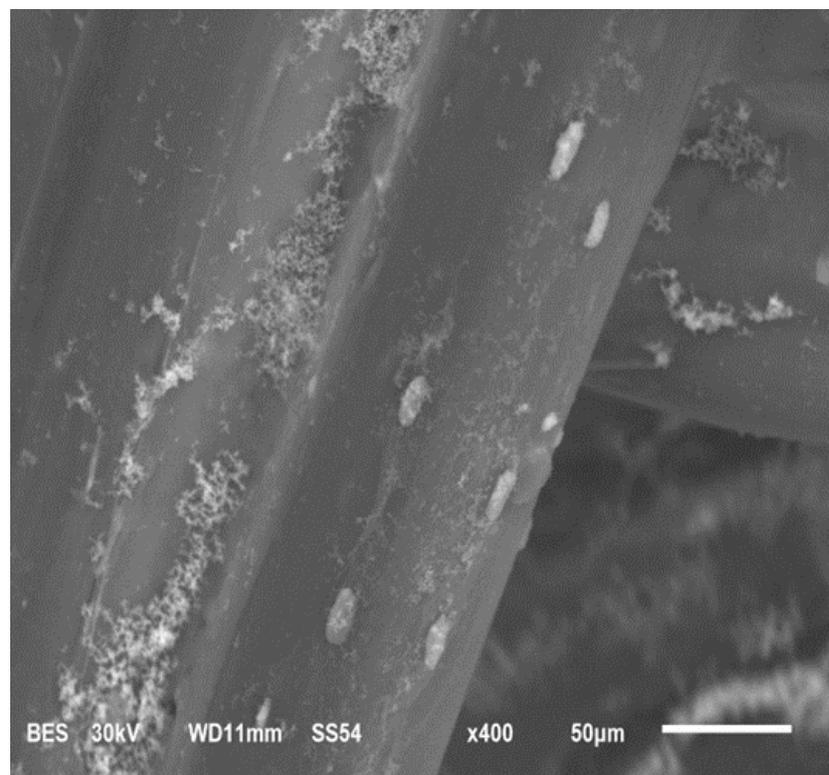


Рис. 20. Образцы из группы «Унифлекс + поликарполактон + обработка низкотемпературной плазмой. Ув. 400.

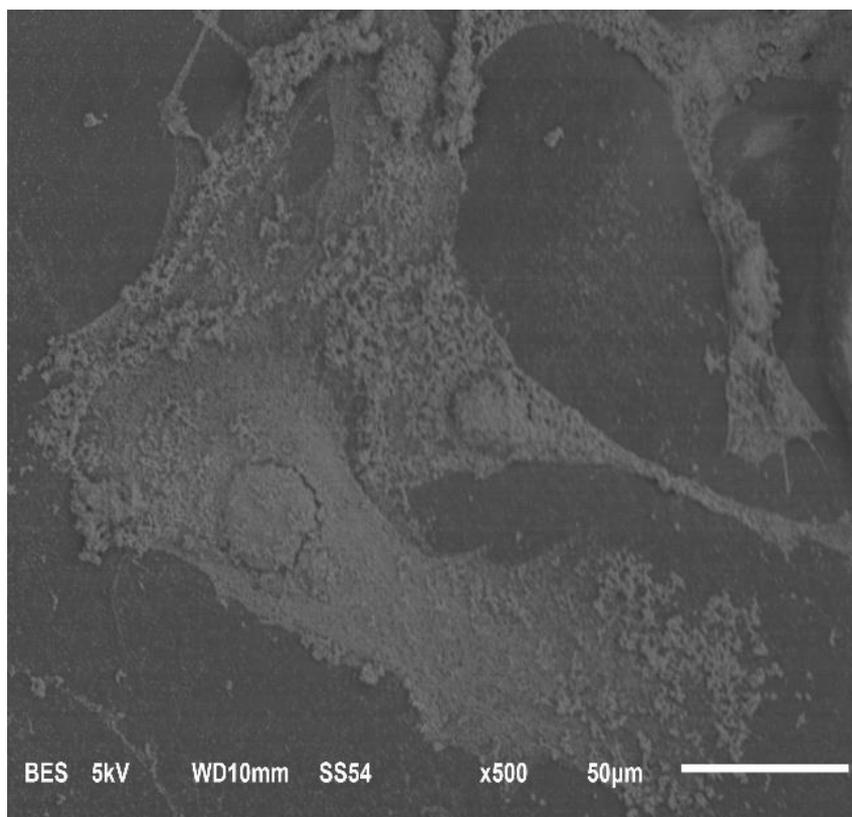


Рис. 21. Образцы из группы «Эсфил + поликарполактон + обработка низкотемпературной плазмой. Ув. X500.

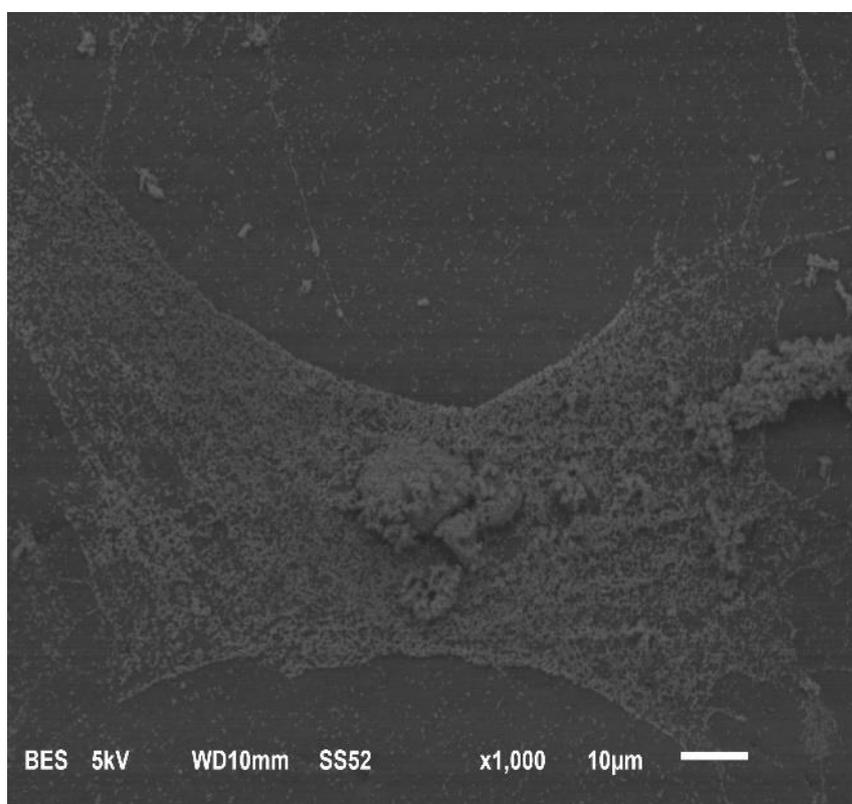


Рис. 22. Образцы из группы «Эсфил + поликарполактон + обработка низкотемпературной плазмой. Ув. X1000.

При морфометрии клеток фибробластов, прикрепленных на нитях ГЭП Эсфил в эксперименте, были получены данные, представленные в таблице 7.

Таблица 7.

Количественные показатели прикрепленных на нитях ГЭП Эсфил клеток фибробластов

N	Экспериментальная группа	Количество клеток, на поверхности нитей протеза
15	«Эсфил стандартный»	$1,3 \cdot 10^4 \pm 105,9$
15	«Эсфил стандартный» с обработкой поликапролактоном	$4,6 \cdot 10^4 \pm 376,3^*$
15	«Эсфил стандартный» с обработкой поликапролактоном + низкотемпературной плазмой	$5,3 \cdot 10^4 \pm 544,9^*$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «Эсфил стандартный».

Было показано достоверное увеличение количества фибробластов после обработки ПКЛ 3,38 раза и в 4,07 раза с обработкой ПКЛ + низкотемпературной плазмой в сравнении с группой «Эсфил стандартный».

Полученные данные представлены на графике (рис. № 23).

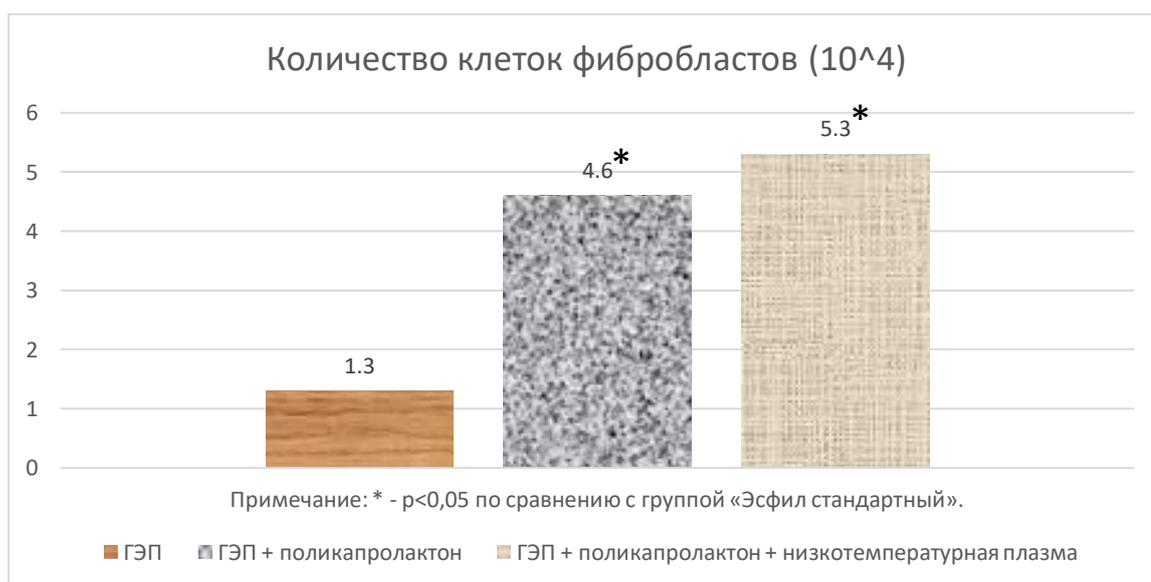


Рисунок 23. Количество клеток фибробластов в группах с ГЭП «Эсфил стандартный».

При морфометрии клеток фибробластов, прикрепленных на нитях ГЭП Унифлекс в эксперименте, были получены данные, представленные в таблице 8.

Таблица 8.

Количественные показатели прикрепленных на нитях ГЭП Унифлекс фибробластов

N	Экспериментальная группа	Количество клеток, на поверхности нитей протеза
15	«Унифлекс стандартный»	$1,5 \cdot 10^4 \pm 105,9$
15	«Унифлекс стандартный» с обработкой поликапролактоном и рентгеновскими лучами	$4,9 \cdot 10^4 \pm 384,8^*$
15	«Унифлекс стандартный» с обработкой поликапролактоном + низкотемпературной плазмой и рентгеновскими лучами	$5,1 \cdot 10^4 \pm 571,2^*$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «Унифлекс стандартный»

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».

Полученные данные представлены на графике (рис. № 24).

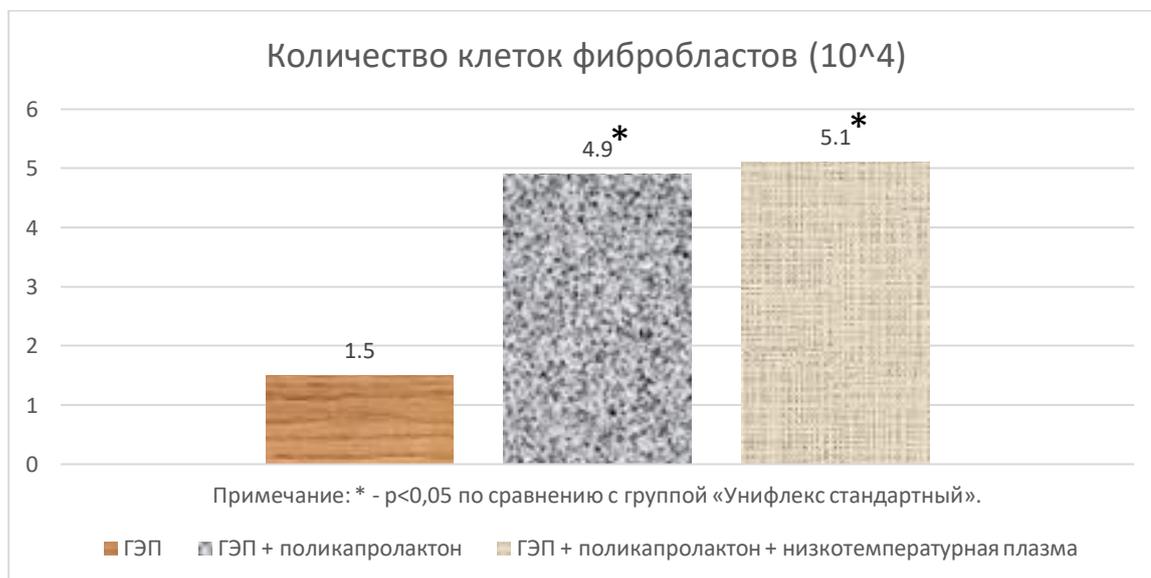


Рисунок 24. Количество клеток фибробластов в группах с ГЭП «Унифлекс стандартный».

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 3,3 раза и в 3,4 раза с по сравнению с группой «Унифлекс стандартный» в соответствующих сериях эксперимента. Полученные различия достоверны ($p < 0,05$).

3.3. 3 этап эксперимента.

После имплантации ГЭП в смоделированный грыжевой дефект в экспериментальных и контрольной группе, выполнения гистологического исследования нами были получены результаты.

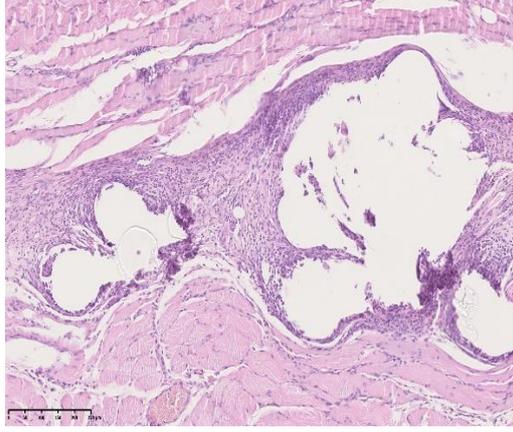
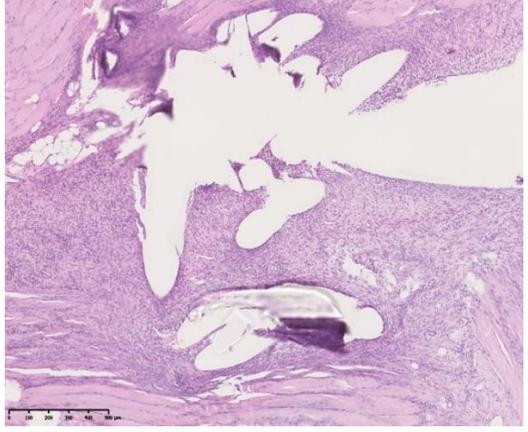
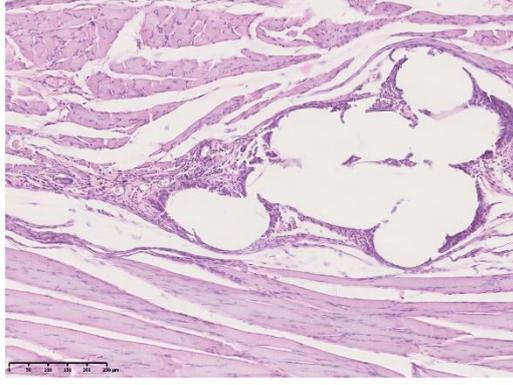
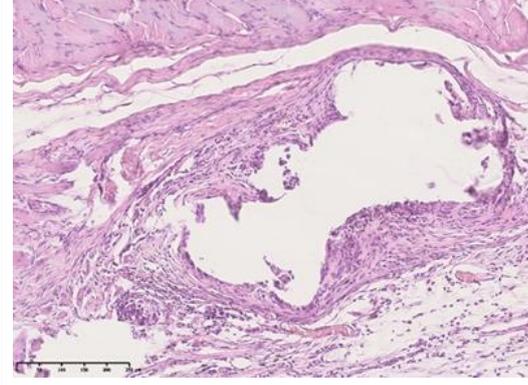
При морфологическом изучение аутопатов полученных в 1 серии эксперимента на 7 сутки эксперимента вокруг нитей импланта определяется новообразованная рыхлая волокнистая соединительная ткань с выраженной диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией. При этом в группу «Эсфил» данный инфильтрат вовлекает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

На 10 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 стуки в обеих экспериментальных группах имплант окружен капсулой, состоящих из тонких упорядоченных коллагеновых волокон. Клеточный компонент в основном представлен собственными клетками соединительной ткани – фиброцитами, фибробластами и единичными макрофагами.

На 21 сутки эксперимента достоверных отличиях с предыдущем сроком не обнаружено.

К окончанию эксперимента – на 28 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 лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, что может говорить о перестройки соединительнотканной капсулы.

Протезы Сутки	Унифлекс	Эсфил
7		
<p>Рис. 25 Микрофотография морфологических изменений тканей на 7 сутки в 1 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 100</p>		
10		

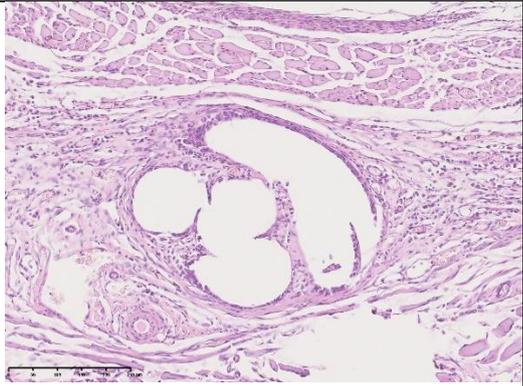
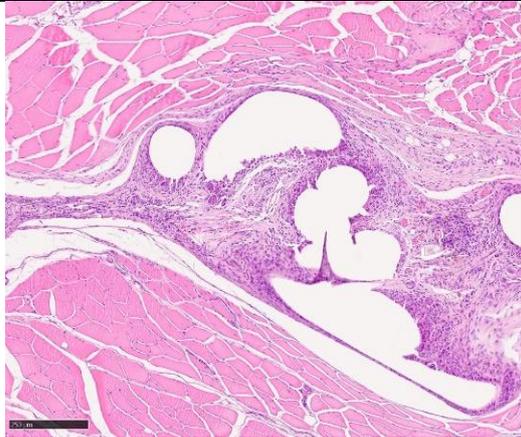
	<p>Рис. 26. Микрофотография морфологических изменений тканей на 10 сутки в 1 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 100</p>	
14		
	<p>Рис. 27. Микрофотография морфологических изменений тканей на 14 сутки в 1 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 100</p>	
21		
	<p>Рис. 28. Микрофотография морфологических изменений тканей на 21 сутки в 1 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 100</p>	
28		

	Рис. 29. Микрофотография морфологических изменений тканей на 28 сутки в 1 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 100
--	--

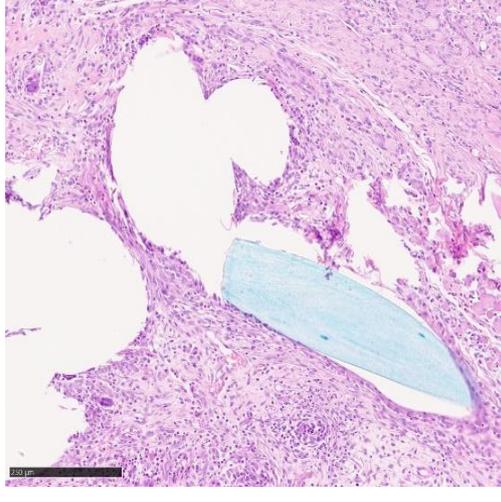
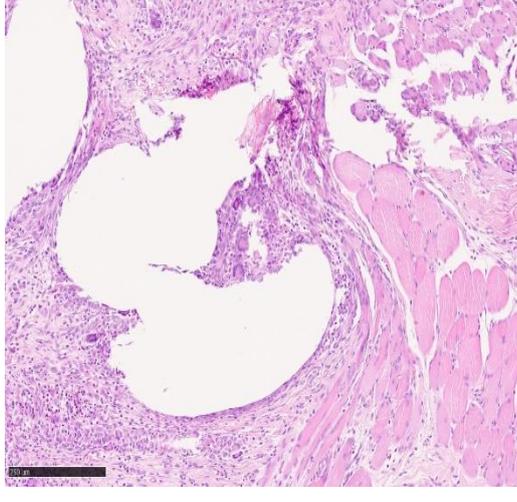
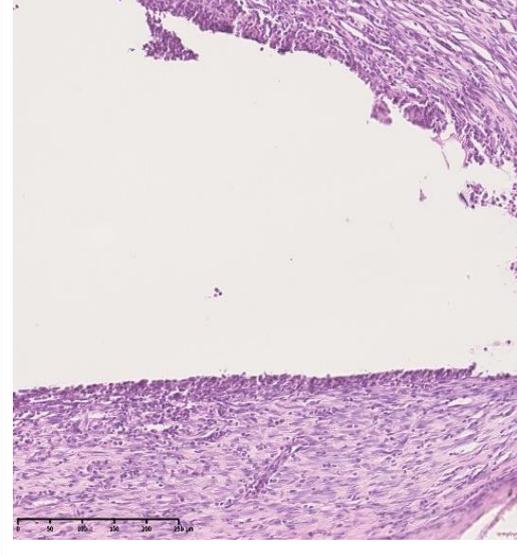
При морфологическом изучение аутопатов полученных в 2 серии эксперимента на 7 сутки эксперимента вокруг монофиламентных нитей достаточно выраженная диффузная моноцитарно-макрофагальная реакция с образованием гигантских клеток. При этом в группе с применением ГЭП Унифлекс с покрытием определяется неокollaгено-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

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

На 14 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 дню удельная площадь соединительнотканной капсулы уменьшается- она приобретает более компактный вид. Клеточный компонент также уменьшается, лежащий в основном в непосредственной близости к эндопротезу.

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. Реакции на имплантат представлена незначительным количеством макрофагов, а также наличием небольшого количества ГКИТ.

Протезы Сутки	Унифлекс	Эсфил
7		
<p>Рис. 30. Микрофотография морфологических изменений тканей на 7 сутки во 2 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. x 100</p>		
10		
<p>Рис. 31. Микрофотография морфологических изменений тканей на 10 сутки во 2 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. x 200</p>		

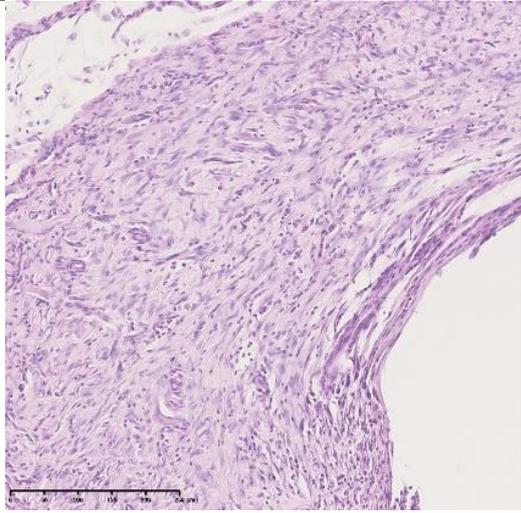
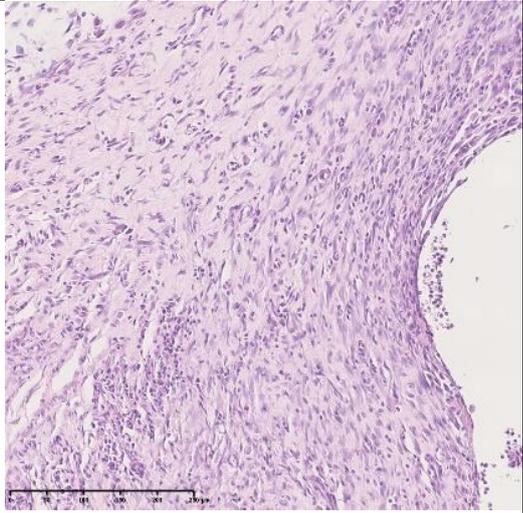
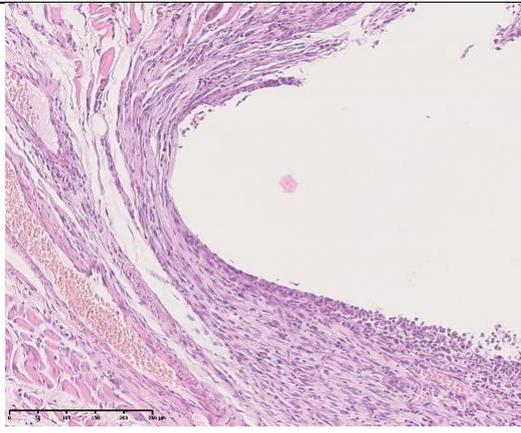
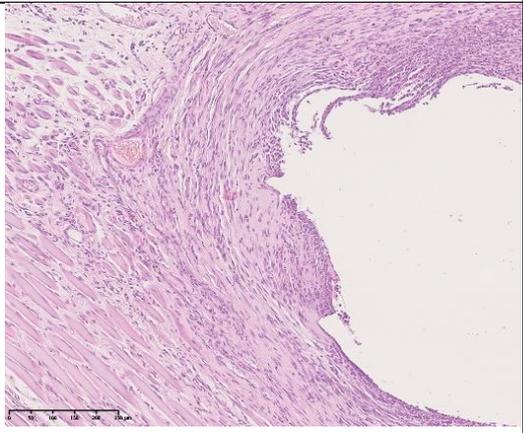
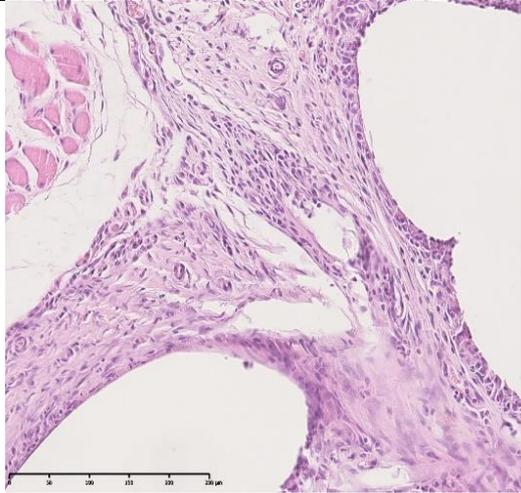
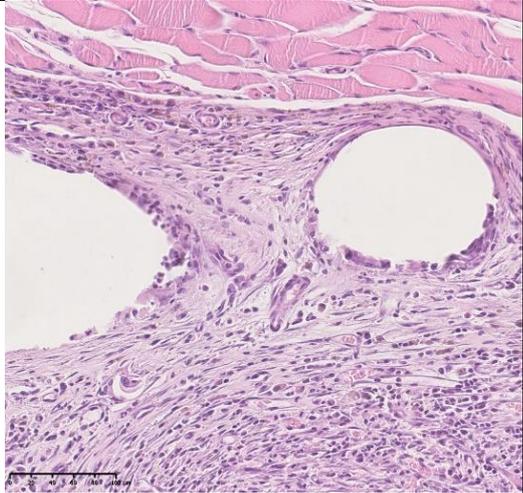
14		
<p>Рис 32. Микрофотография морфологических изменений тканей на 14 сутки во 2 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 200</p>		
21		
<p>Рис. 33. Микрофотография морфологических изменений тканей на 21 сутки во 2 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 200</p>		
28		

	Рис. 34. Микрофотография морфологических изменений тканей на 28 сутки во 2 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 200
--	---

При морфологическом изучение аутопатов полученных в 3 серии эксперимента на 7 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 однотипными со слабобазофильной цитоплазмой и четко структурированными умеренной плотности ядрами, содержащими мелкие глыбки хроматина.

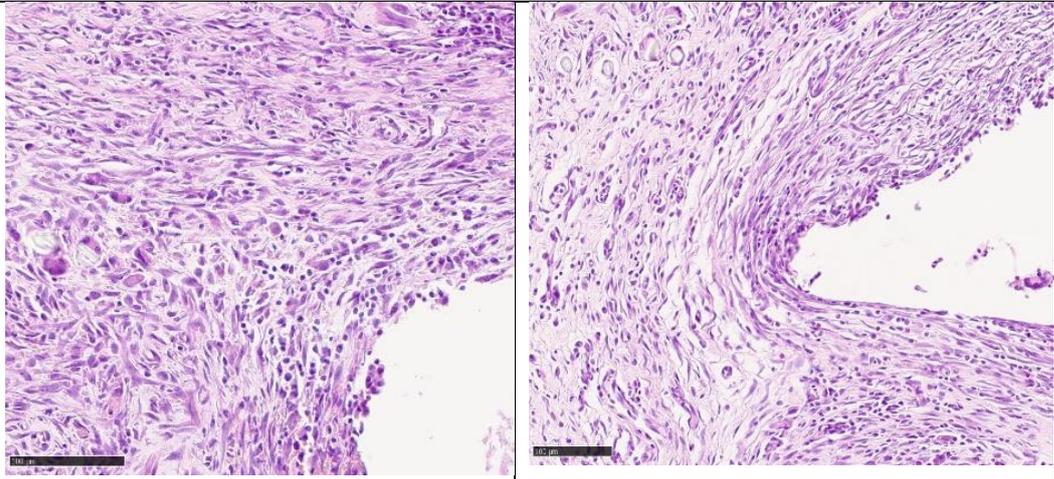
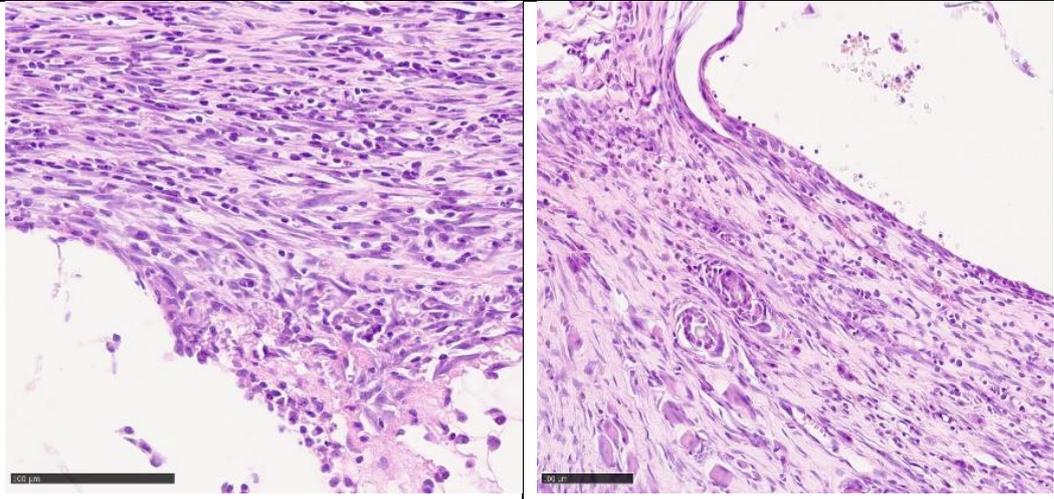
На 10 сутки эксперимента клеточный компонент капсулы уменьшается, однако среди клеток фибробластического ряда присутствуют единичные клетки лимфоциты и макрофаги.

На 14 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 дню происходит компартментизация, уплотнение и созревание соединительной ткани. Отдельные коллагеновые волокна прорастают внутрь – и межволоконное пространство, оплетая нити протеза.

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

Протезы		
Сутки	Унифлекс	Эсфил

7	
	<p>Рис. 35. Микрофотография морфологических изменений тканей на 7 сутки во 3 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 200</p>
10	
	<p>Рис. 36. Микрофотография морфологических изменений тканей на 10 сутки во 3 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 200</p>

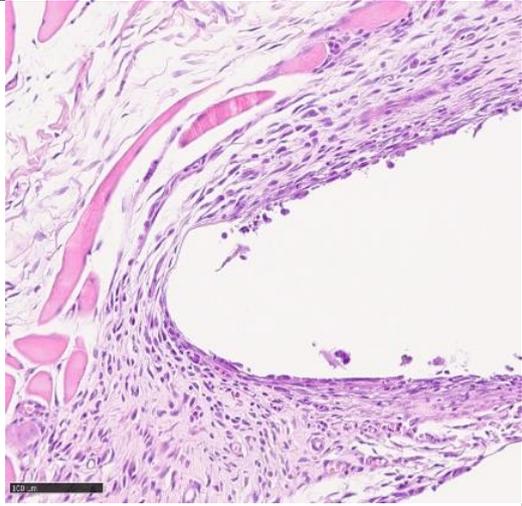
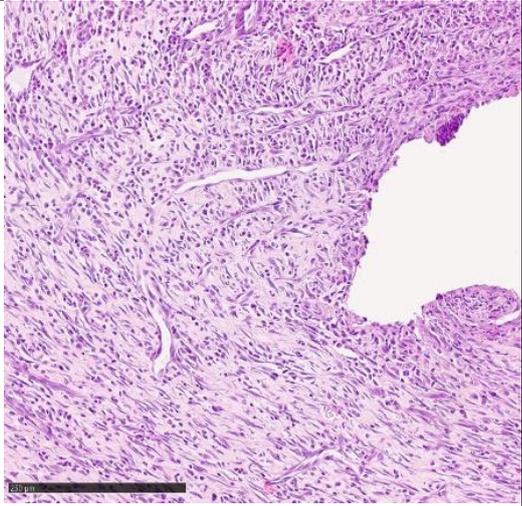
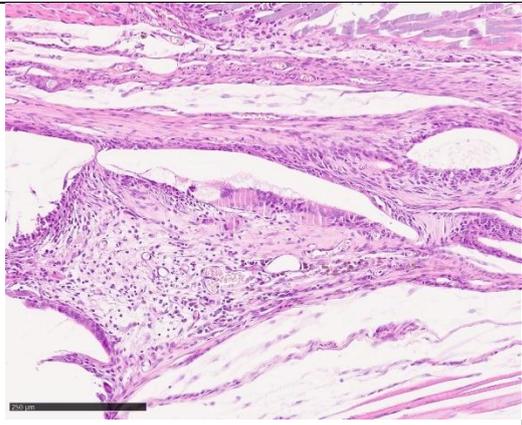
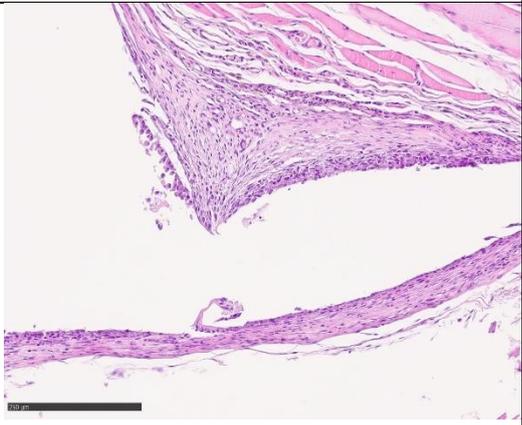
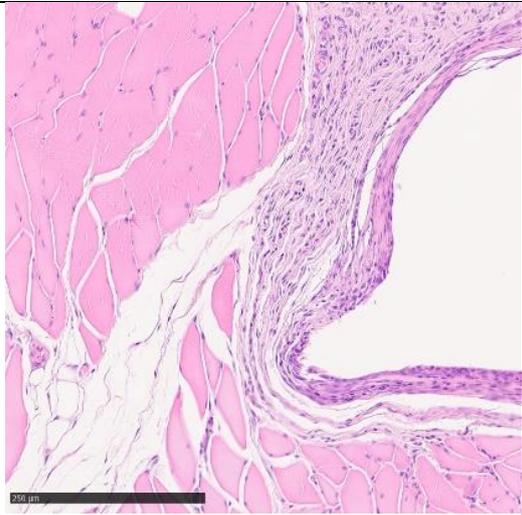
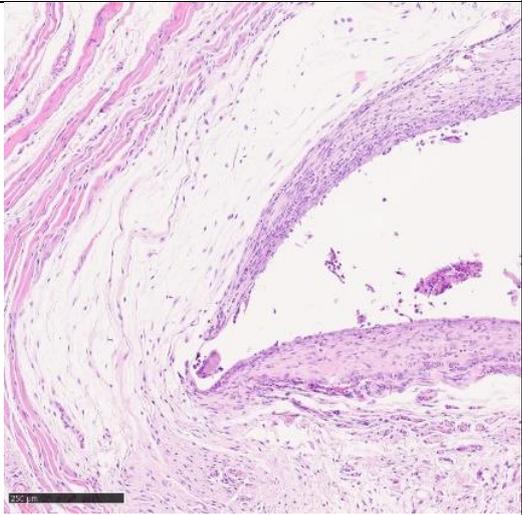
14		
<p>Рис 37. Микрофотография морфологических изменений тканей на 14 сутки во 3 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 200</p>		
21		
<p>Рис. 38. Микрофотография морфологических изменений тканей на 21 сутки во 3 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 100</p>		
28		

	Рис. 39. Микрофотография морфологических изменений тканей на 28 сутки во 3 экспериментальной группе после имплантации эндопротезов. Окр. Г-Э, ув. х 200
--	---

По результатам проведенного статистического анализа нами были получены результаты, представленные в таблицах 9-11. Данные представлены в %, средней, Q25-75.

Таблица 9

Результаты морфометрии в 1 экспериментальной серии.

Сутки \ Клетки		Фибробла	Фиброци	Макроф	Лимфоц	Грануло
		сты	ты	аги	иты	циты
7	Унифлекс	26,00 (24,00/29,00)	4,50 (3,80/6,10)	18,50 (18,00/20,00)	47,50 (45,00/52,00)	3,50 (2,00/4,00)
	Эсфил	24,50 (23,00/27,40)	6,80 (5,20/8,40)	15,00 (13,00/15,00)	42,70 (39,00/48,00)	11,00 (10,00/12,00)
10	Унифлекс	22,00 (19,00/28,00)	21,50 (17,00/26,30)	18,50 (18,00/20,00)	35,50 (33,00/41,00)	2,50 (1,75/3,00)
	Эсфил	14,50 (13,00/15,00)	12,00 (9,80/16,30)	15,00 (13,00/15,00)	47,50 (45,00/48,00)	11,00 (10,00/12,00)
14	Унифлекс	18,00 (14,00/23,60)	25,50 (21,00/29,60)	21,50 (17,00/24,00)	34,00 (30,20/39,70)	3,00 (3,00/4,00)
	Эсфил	15,50 (13,00/20,00)	16,80 (12,20/19,60)	22,50 (21,00/23,00)	38,70 (31,00/41,00)	6,50 (4,00/9,00)
21	Унифлекс	19,50 (13,00/25,00)	30,50 (26,00/35,00)	16,50 (15,00/17,00)	28,00 (25,00/31,00)	5,50 (4,00/6,00)
	Эсфил	12,00	27,00	23,50	30,50	7,00

		(9,00/19,0 0)	(21,00/27, 00)	(21,00/2 7,00)	(27,00/3 5,00)	(5,00/9,0 0)
28	Унифлекс	13,50 (9,00/18,0 0)	47,5 (42,00/51, 00)	16,50 (15,00/1 7,00)	19,00 (15,00/2 1,00)	3,50 (2,00/5,0 0)
	Эсфил	16,00 (12,00/19, 00)	29,00 (22,00/34, 00)	20,50 (18,00/2 5,00)	28,50 (25,00/3 3,00)	6,00 (5,10/9,2)

Динамика накопления клеточных элементов в 1 экспериментальной серии отражена на графиках (рисунки 40-44).

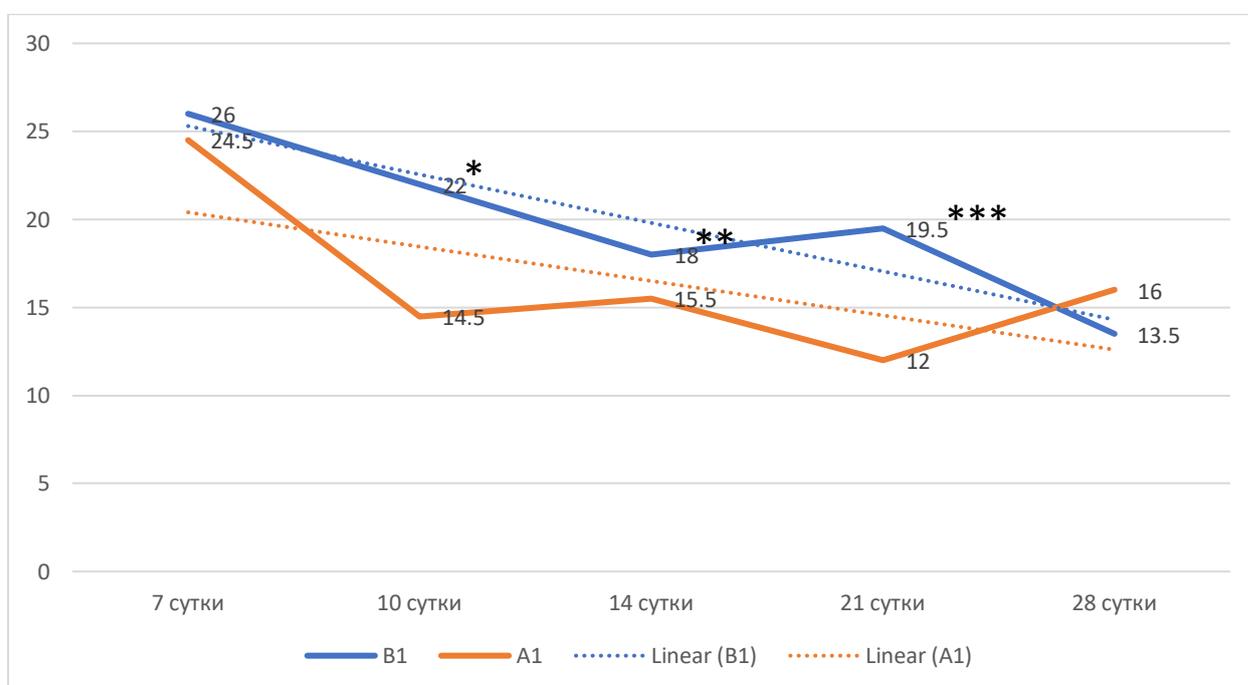


Рис. 40. Динамика накопления фибробластов в 1 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₁ 10 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₁ 14 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₁ 14 сутки»

В 1 серии эксперимента отмечается снижение относительного количества клеток фибробластов в обеих экспериментальных группах: А₁ 24,5 → 14,5 → 15,5 → 12,0 → 16,0 и В₁ 26 → 22 → 18 → 19,5 → 13,5. Наблюдается отрицательный тренд накопления. Количество фибробластов на 10 и 14 сутках достоверно больше в группе В₁ в сравнении с группой А₁.

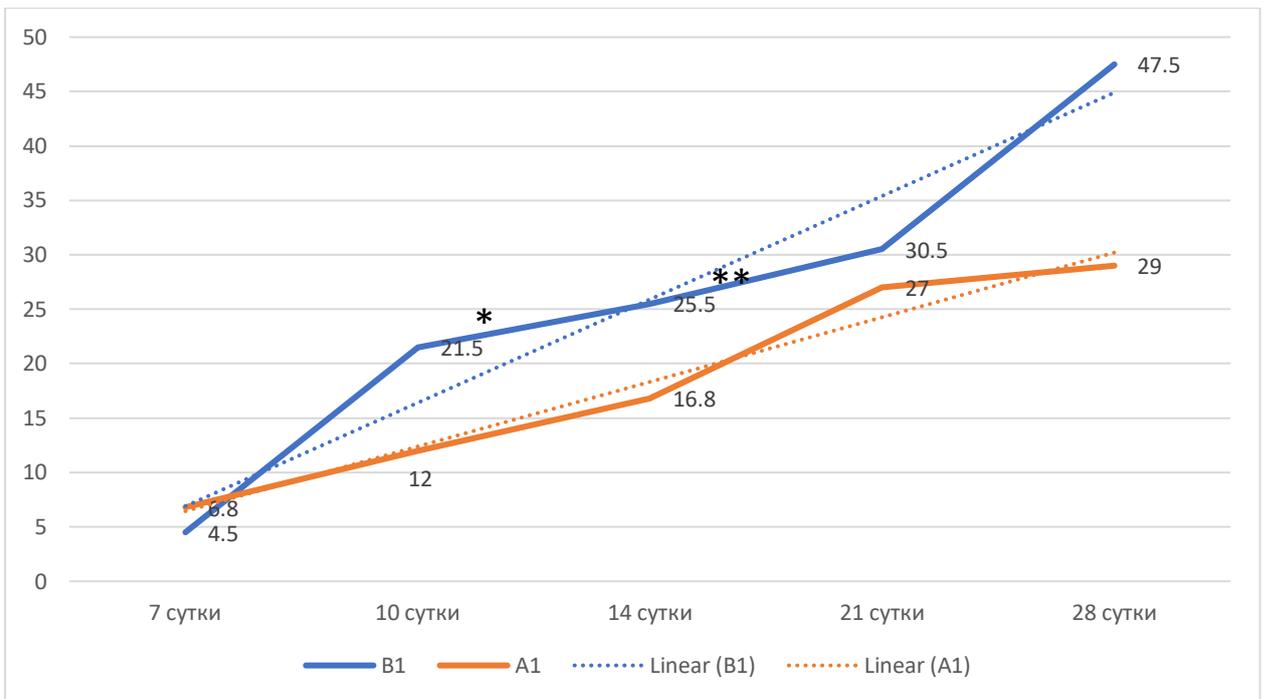


Рис. 41. Динамика накопления фиброцитов в 1 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₁ 10 суток»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₁ 14 суток»

В 1 серии эксперимента отмечается увеличение относительного количества клеток фиброцитов в обеих экспериментальных группах: A₁ 6,8 → 12,0 → 16,8 → 27,0 → 29,0 и B₁ 4,5 → 21,5 → 25,5 → 30,5 → 47,5. Наблюдается положительный тренд накопления. Количество фиброцитов на 10 и 14 сутках достоверно больше в группе B₁ в сравнении с группой A₁.

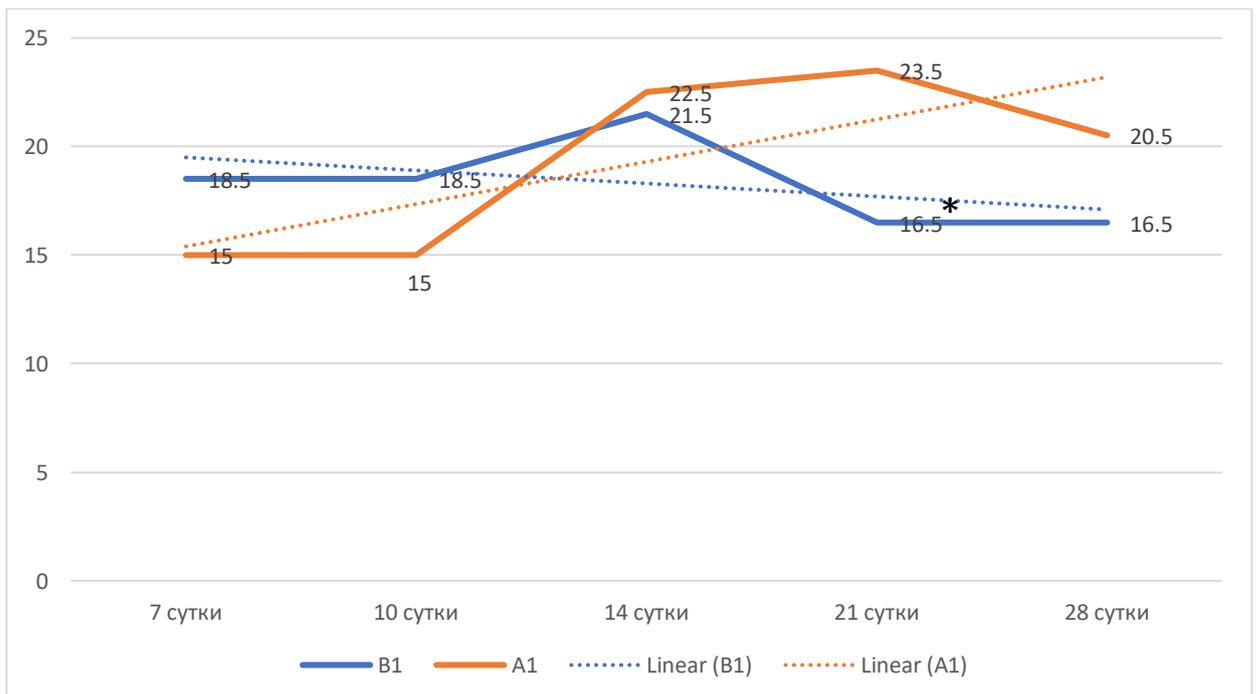


Рис. 42. Динамика накопления макрофагов в 1 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₁ 21 сутки»

В 1 серии эксперимента отмечается переменная динамика накопления макрофагов. Максимальных значений показатели достигают к 14 суткам, при этом в группе А₁ продолжается их увеличение (22,5 → 23,5), в то время как в группе В₁ в сравнении с А₁ на 21 сутки отмечается достоверно меньшее их количество (16,5 к 23,5). Линейный тренд в группе А₁ положительный, в то время как в группе В₁ имеет отрицательную тенденцию.

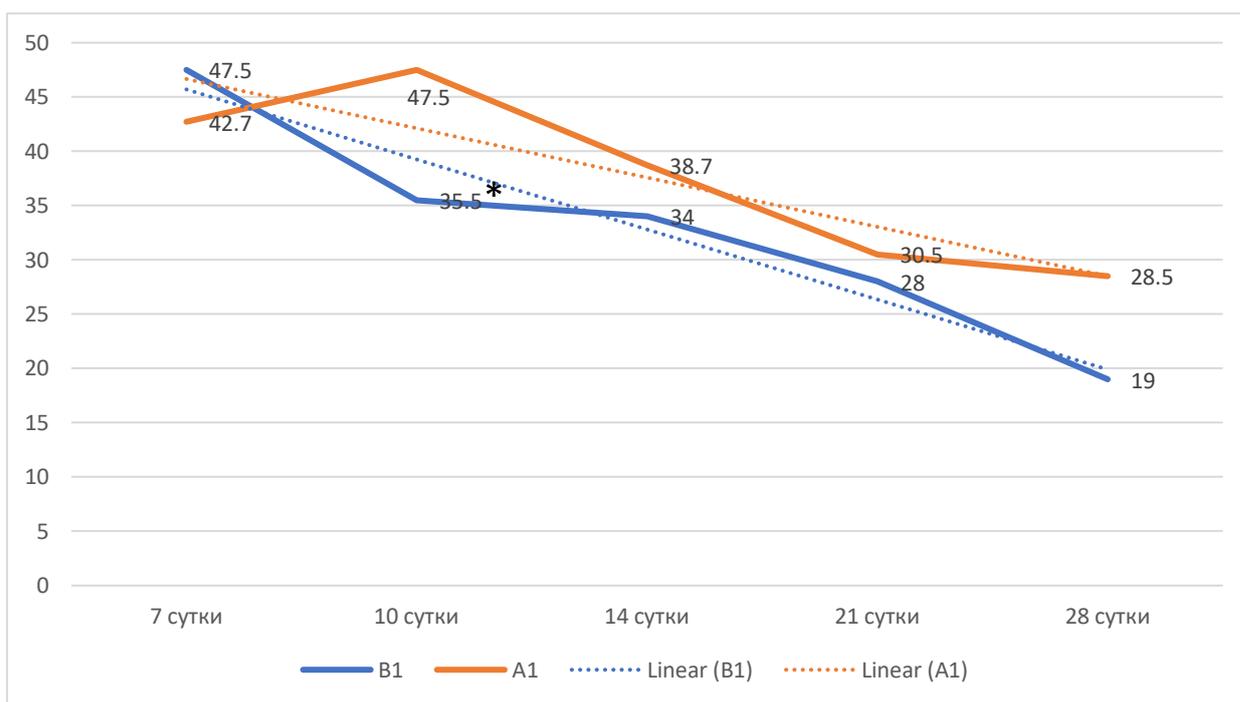


Рис. 43. Динамика накопления лимфоцитов в 1 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₁ 10 сутки»

В 1 серии эксперимента отмечается отрицательный тренд накопления макрофагов. К 10 суткам происходит значительное достоверное увеличение их количества в группе А₁ относительно В₁ (35,5 к 47,5), что свидетельствует о выраженной реакции отторжения ГЭП. Тренд накопления в обеих группах отрицательный.

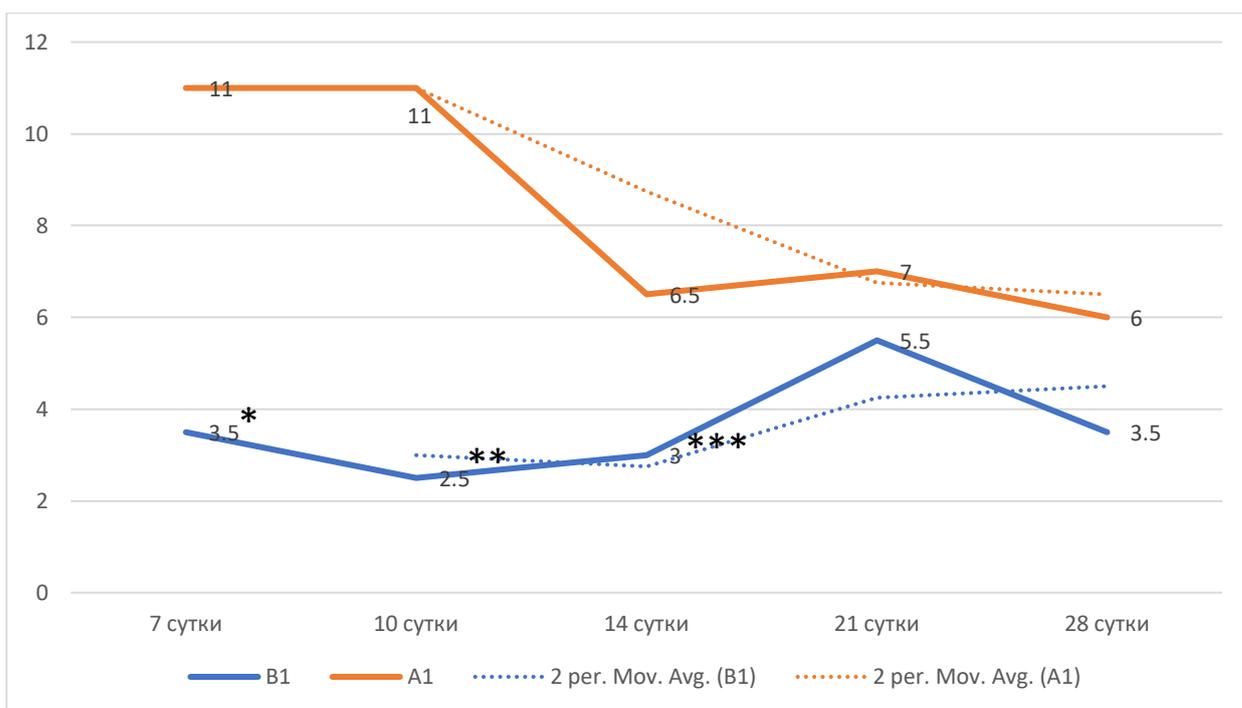


Рис. 44. Динамика накопления гранулоцитов в 1 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₁ 7 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₁ 10 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₁ 14 сутки»

В 1 серии эксперимента отмечается достоверно большее присутствие лимфоцитов в послеоперационной ране в группе А₁ в сравнении с группой В₁. В раннем послеоперационном периоде можно судить о меньшем лимфоцитарном ответе на ГЭП «Унифлекс стандартный» относительно ГЭП «Эсфил стандартный». Скользящая средняя, тем не менее, имеет положительный тренд в группе В₁, что можно объяснить ростом клеточности на 21 сутки (3,5 → 2,5 → 3 → 5,5 → 3,5).

Таблица 10

Результаты морфометрии во 2 экспериментальной серии.

Сутки	Клетки	Фибробла	Фиброци	Макроф	Лимфоц	Грануло
		сты	ты	аги	иты	циты
7	Унифлекс	22,00 (21,00/25, 00)	3,50 (2,40/5,10 0)	27,50 (22,30/3 0,00)	35,50 (31,20/4 2,00)	11,50 (8,40/14, 30)
	Эсфил	19,50	6,8	30,00	25,60	18,10

		(18,00/27, 20)	(5,20/8,40)	(28,00/3 5,00)	(21,20/3 2,20)	(15,60/2 1,00)
10	Унифлекс	20,00 (17,00/23, 00)	7,80 (5,00/9,60)	25,40 (19,00/2 9,00)	31,00 (27,20/3 3,00)	15,80 (14,75/2 0,00)
	Эсфил	19,50 (16,00/22, 00)	6,90 (4,80/16,3 0)	15,00 (13,00/1 8,00)	47,60 (42,00/5 4,00)	11,00 (10,00/1 2,00)
14	Унифлекс	21,00 (17,00/25, 60)	13,50 (11,00/18, 60)	24,50 (18,00/2 8,00)	29,00 (27,20/3 4,30)	12,00 (8,00/14, 00)
	Эсфил	16,50 (13,00/20, 00)	13,80 (12,20/19, 60)	22,50 (21,00/2 3,00)	35,70 (31,00/4 1,00)	11,50 (9,00/14, 00)
21	Унифлекс	19,40 (16,00/25, 00)	20,60 (17,30/22, 00)	22,50 (18,00/2 3,00)	28,00 (25,00/3 1,00)	9,50 (6,90/12, 00)
	Эсфил	15,00 (13,00/19, 00)	19,00 (17,00/22, 00)	23,50 (21,00/2 7,00)	29,20 (28,20/3 5,00)	13,30 (9,00/15, 00)
28	Унифлекс	22,50 (19,00/26, 00)	25,5 (20,00/29, 00)	18,50 (16,40/2 1,00)	23,00 (19,00/2 5,00)	10,50 (7,40/12, 00)
	Эсфил	20,00 (18,00/23, 00)	23,00 (21,00/26, 70)	17,50 (14,80/2 2,30)	28,50 (26,00/3 2,50)	11,00 (9,10/13, 2)

Динамика накопления клеточных элементов в 2 экспериментальной серии отражена на графиках (рисунки 45-49).

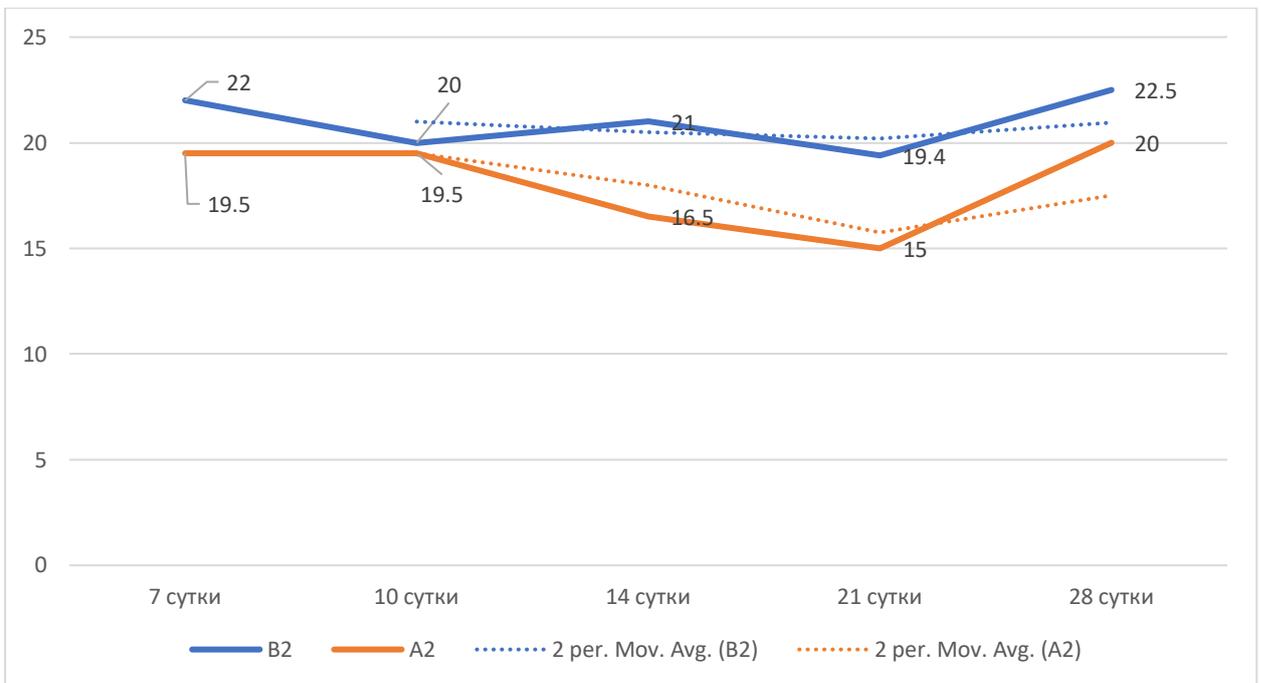


Рис. 45. Динамика накопления фибробластов во 2 серии эксперимента.

Во второй серии эксперимента отмечается снижение количества фибробластов в экспериментальной группе A_2 в период с 7 до 21 суток (19,5 → 19,5 → 16,5 → 15) с возрастанием их количества с 28 суткам (15 → 20). При этом в группе B_2 отмечается нейтральный линейный тренд. Скользящая средняя имеет положительный тренд с 21 суток.

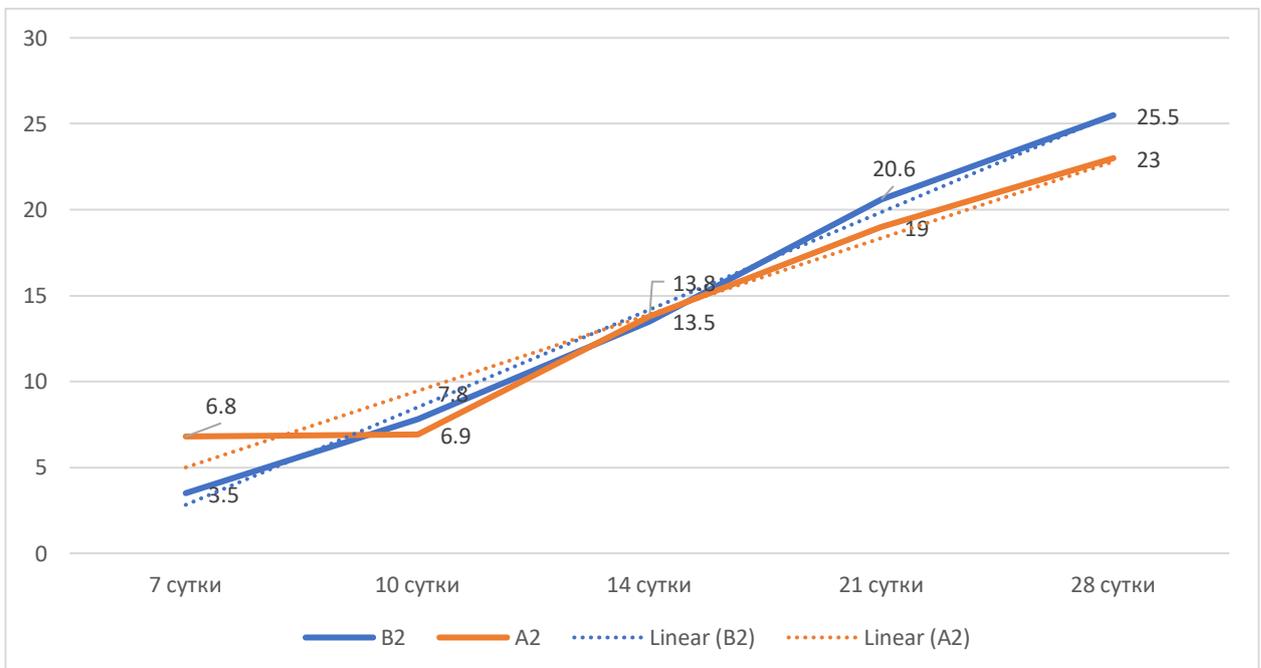


Рис. 46. Динамика накопления фиброцитов во 2 серии эксперимента.

Во второй серии эксперимента отмечается положительная динамика накопления фиброцитов в обеих экспериментальных группах. При статистическом анализе на всех сроках, кроме 7 суток ($p < 0,05$), нами не было установлено достоверного различия между экспериментальными группами ($p > 0,05$).

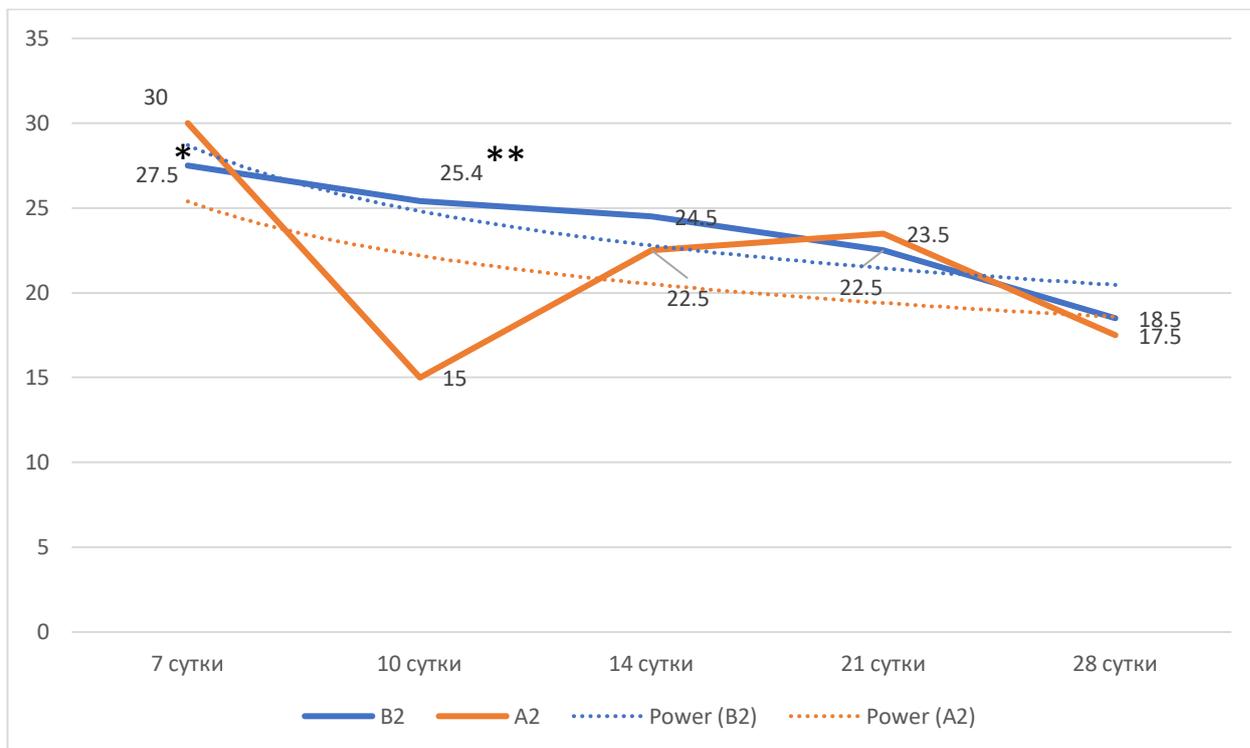


Рис. 47. Динамика накопления макрофагов во 2 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 7 суток»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 10 суток»

Во 2 экспериментальной серии отмечается нелинейная динамика накопления макрофагов в экспериментальной группе A₂. При сравнении с экспериментальной группой B₂ отмечается достоверно большее количество клеток на 7 суток (27,5 к 31) и достоверно меньшее количество к 10 суткам (25,4 к 15), что больше в 1,7 раз. К 28 суткам отмечается равномерное снижение количества макрофагов в обеих экспериментальных группах. На контрольных сроках 14, 21 и 28 суток достоверных различий между показателями выявлено не было.

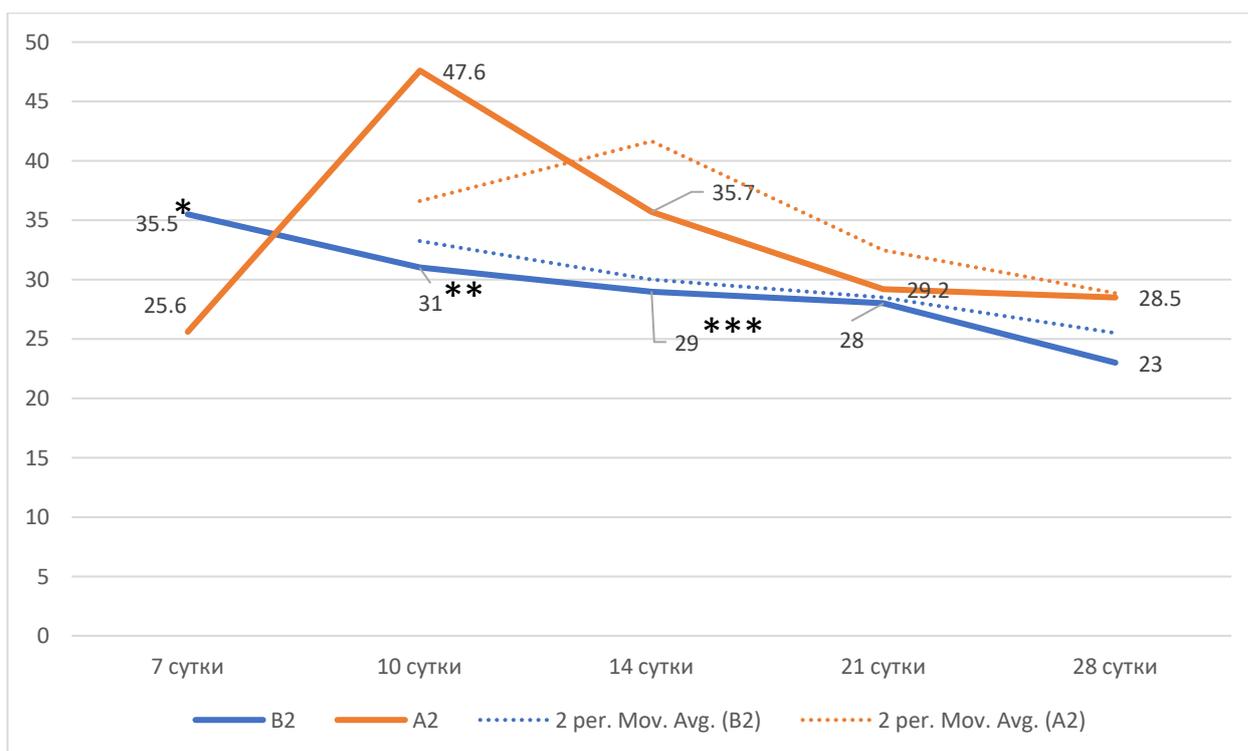


Рис. 48. Динамика накопления лимфоцитов во 2 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 7 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 10 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 14 сутки»

При оценке накопления лимфоцитов во 2 экспериментальной серии отмечается достоверно большее количество лимфоцитов на 7 сутки и достоверно меньшее количество лимфоцитов в экспериментальной группе B₂ на 10 и 14 сутках относительно группы A₂ (35,5 → 31 → 29 к 25,6 → 47,6 → 35,7), что свидетельствует о выраженной воспалительной реакции в экспериментальной группе A₂ как элемента реакции отторжения герниоэндопротеза. Высокий относительный показатель лимфоцитов на 10 сутки (47,6%) отражает агрессивную реакцию макроорганизма на модифицированный протез. Тренд имеет негативную тенденцию.

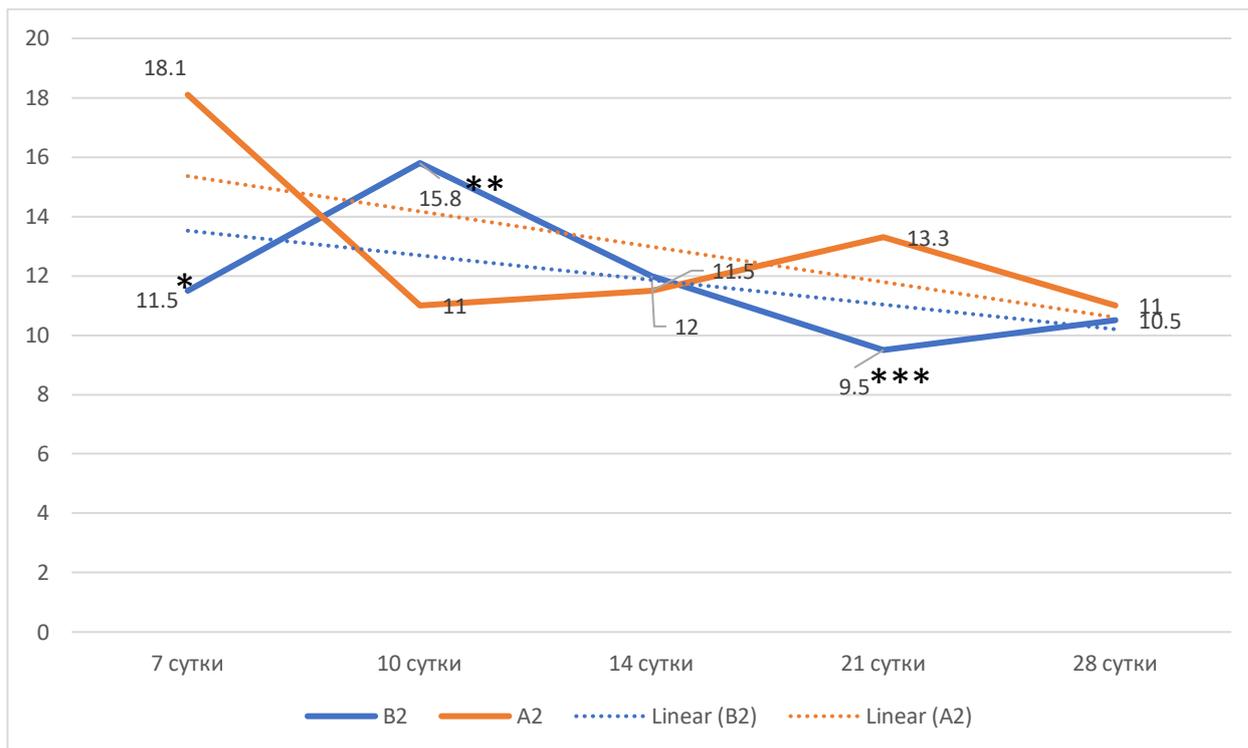


Рис. 49. Динамика накопления гранулоцитов во 2 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 7 суток»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 10 суток»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 21 суток»

Динамика накопления гранулоцитов во 2 серии эксперимента имеет переменную динамику в экспериментальных группах. Имеется достоверное различие в группах на сроках 7, 10, 21 суток. При этом в экспериментальной группе B₂ гранулоцитов достоверно больше на 10 суток относительно A₂ и меньше на 7 и 21 сутки. Линейный тренд негативный.

Таблица 11

Результаты морфометрии в 3 экспериментальной серии.

Сутки		Клетки	Фибробла	Фиброци	Макроф	Лимфоц	Грануло
		сты	ты	аги	иты	циты	
7	Унифлекс	19,00 (17,00/22, 00)	16,50 (10,40/18, 20)	28,50 (23,30/3 2,00)	22,50 (18,30/2 2,00)	13,50 (9,40/14, 30)	
	Эсфил	18,50	15,80	25,00	22,60	18,10	

		(15,00/22, 50)	(11,20/17, 40)	(22,30/2 7,60)	(19,20/2 5,20)	(15,60/2 1,00)
10	Унифлекс	25,00 (19,00/26, 00)	20,80 (18,10/22, 80)	25,40 (22,00/2 9,00)	19,00 (17,20/2 3,00)	9,80 (7,75/11, 00)
	Эсфил	23,50 (20,00/25, 00)	19,50 (16,80/22, 30)	25,00 (23,00/2 8,00)	21,80 18,00/24, 00)	10,20 (9,00/13, 00)
14	Унифлекс	30,00 (27,00/32, 60)	27,50 (24,20/29, 60)	20,50 (19,00/2 6,00)	16,00 (14,20/1 9,50)	6,00 (4,00/9,0 0)
	Эсфил	29,40 (27,00/32, 00)	26,00 (22,20/29, 60)	20,00 (17,00/2 3,00)	17,10 (15,00/2 1,00)	7,50 (4,00/9,0 0)
21	Унифлекс	27,40 (23,00/25, 00)	30,60 (27,30/32, 00)	21,50 (18,00/2 3,00)	13,00 (11,00/1 7,00)	7,50 (4,90/10, 00)
	Эсфил	25,00 (23,00/29, 00)	27,00 (25,00/32, 00)	23,50 (21,00/2 7,00)	16,20 (13,20/1 9,00)	8,30 (6,00/11, 00)
28	Унифлекс	30,20 (28,00/33, 70)	31,60 (27,80/34, 00)	20,50 (17,70/2 2,90)	13,20 (11,00/1 7,00)	4,50 (2,90/7,0 0)
	Эсфил	29,10 (26,00/32, 90)	30,00 (28,00/32, 60)	21,50 (19,00/2 3,00)	14,10 (13,20/1 9,00)	5,30 (3,90/8,0 0)

Динамика накопления клеточных элементов в 3 экспериментальной серии отражена на графиках (рисунки 50-54).

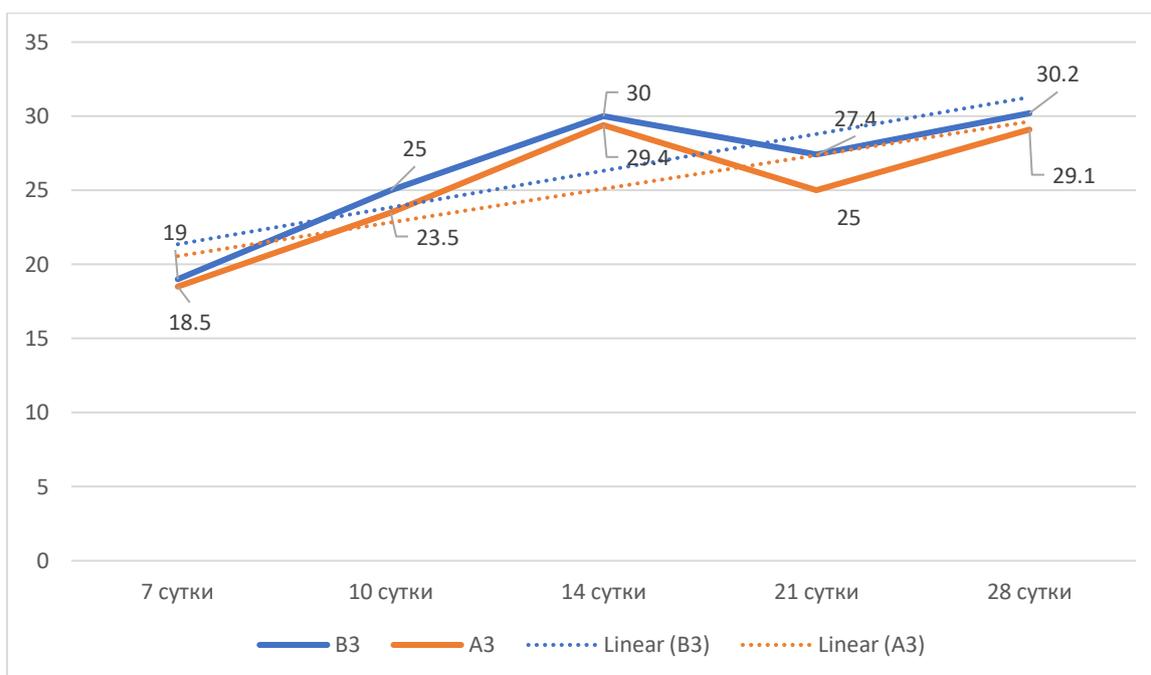


Рис. 50. Динамика накопления фибробластов в 3 серии эксперимента.

При оценке динамики накопления фибробластов в 3 экспериментальной серии в группах сравнения нами не было выявлено статистически значимой разницы на всех контрольных сроках. Отмечалась линейное возрастание клеточности до 21 суток, когда было выявлено уменьшение количества фибробластов в области герниопротезирования (29,4 → 25 в А₃ и 30 → 27,4 в В₃). Линейный тренд положительный.

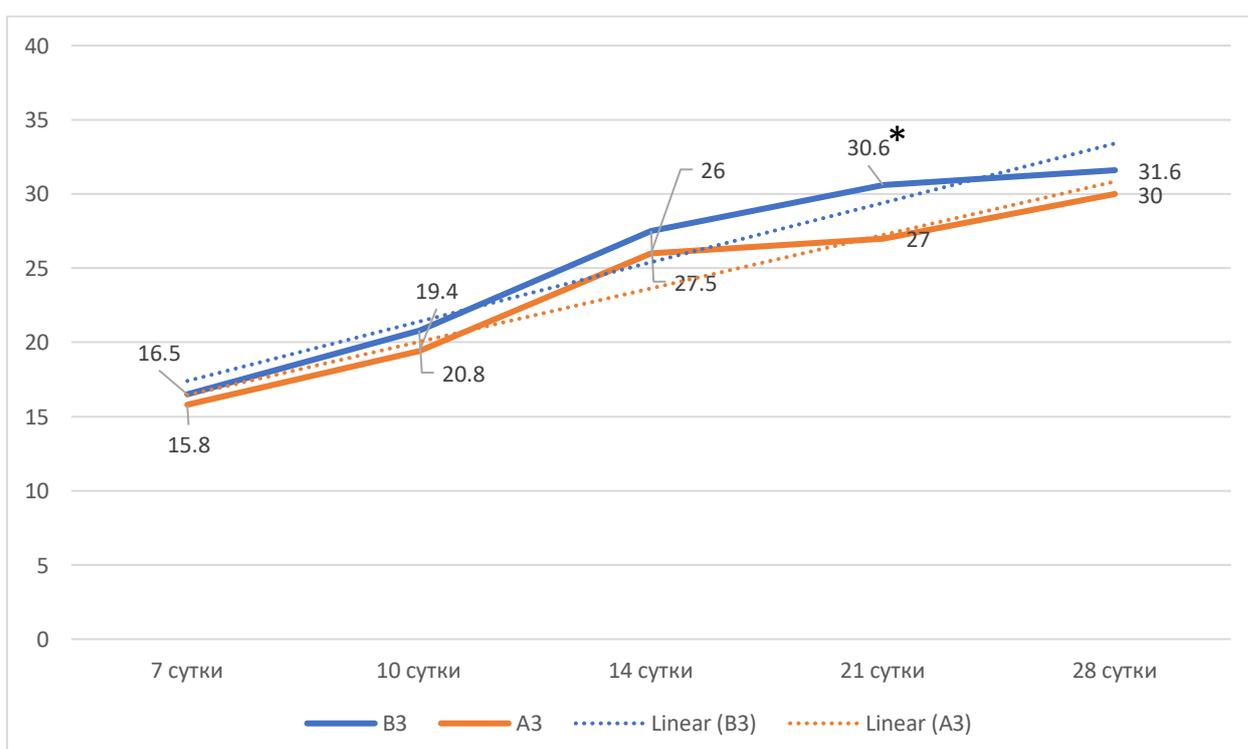


Рис. 51. Динамика накопления фиброцитов в 3 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₃ 21 сутки»

При оценке динамики накопления фиброцитов в группе сравнения отмечается прогрессирующее их накопление с течением времени. Статистически значимое различие выявлено на 21 сутки эксперимента, где в группе В₃ выявлено большее количество фиброцитов при сравнении (30,6 к 27).

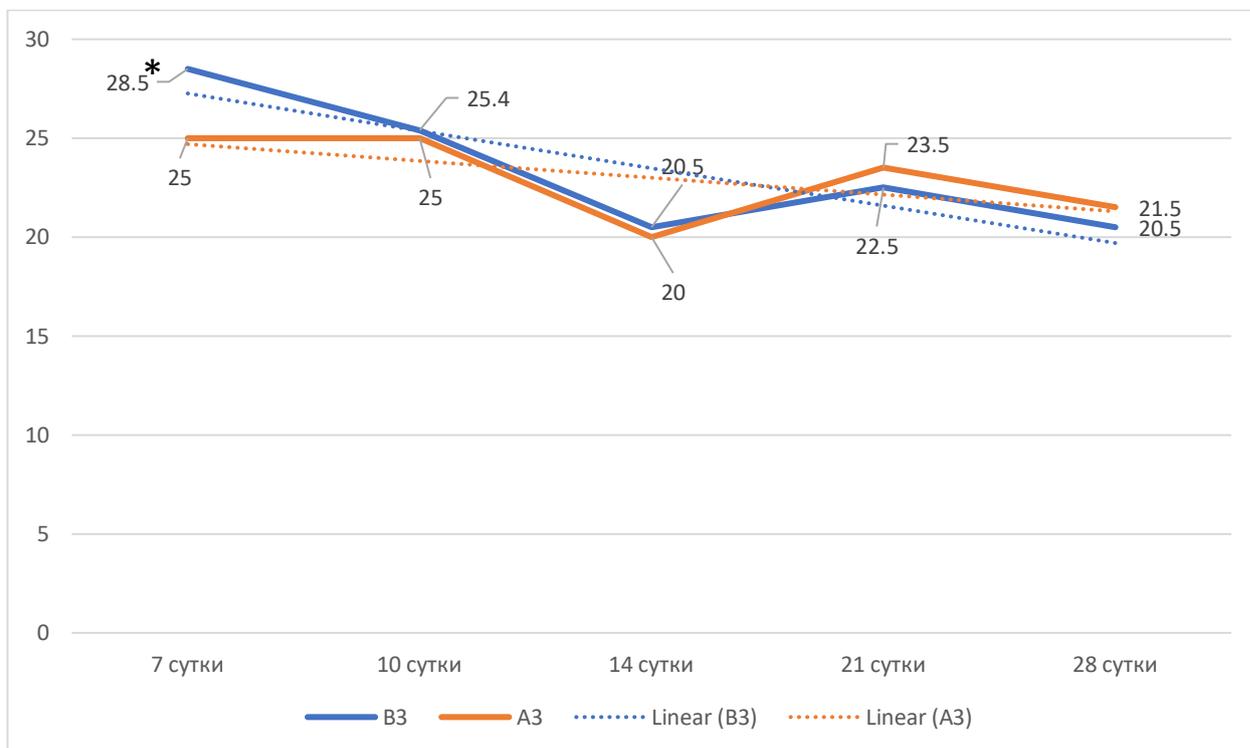


Рис. 52. Динамика накопления макрофагов в 3 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₃ 7 сутки»

При оценке динамики накопления макрофагов в 3 экспериментальной серии в группах сравнения отмечается равномерное прогрессирующее снижение количества макрофагов в группах сравнения (отрицательный линейный тренд). На 7 сутках зафиксировано достоверное отличие с преобладанием клеток в экспериментальной группе А₃. К 21 суткам отмечается нарастание клеточности в обеих группах сравнения.

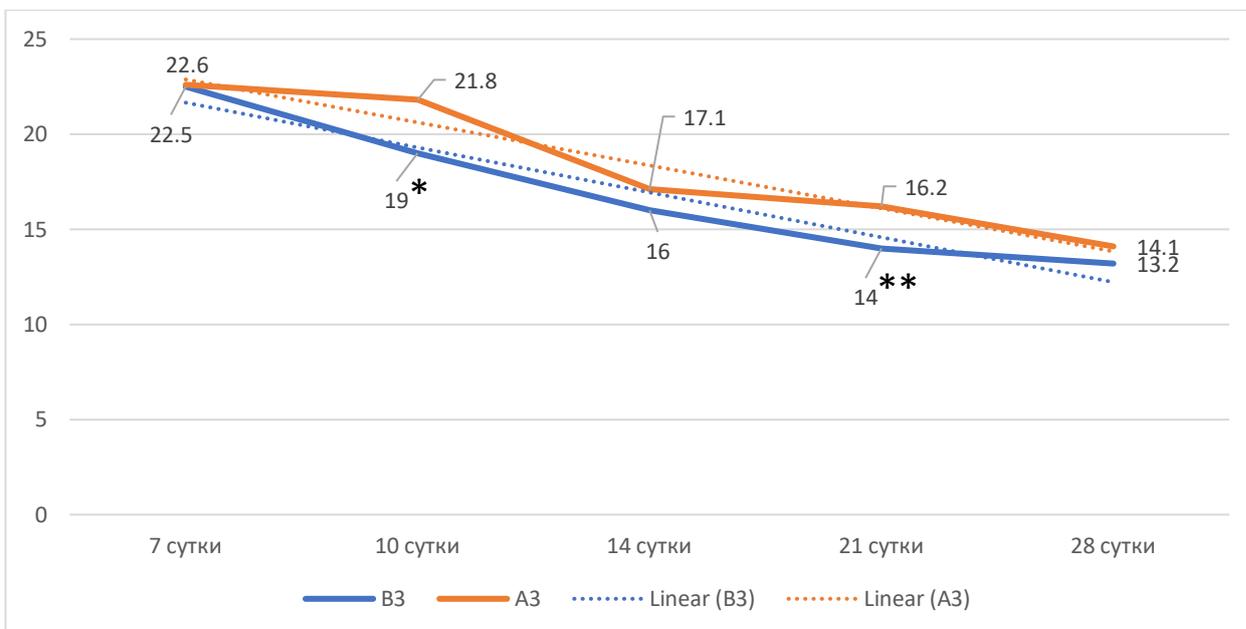


Рис. 53. Динамика накопления лимфоцитов в 3 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₃ 10 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₃ 21 сутки»

При оценке динамики накопления лимфоцитов в 3 экспериментальной серии в группах сравнения отмечается равномерное прогрессирующее снижение их количества. Лимфоцитоз более выражен в группе A₃, что проявляется достоверным увеличением количества лимфоцитов на 10 и 21 сутки (21,8 к 19 и 16,2 к 14 соответственно), что выражается в статистически значимых различиях.

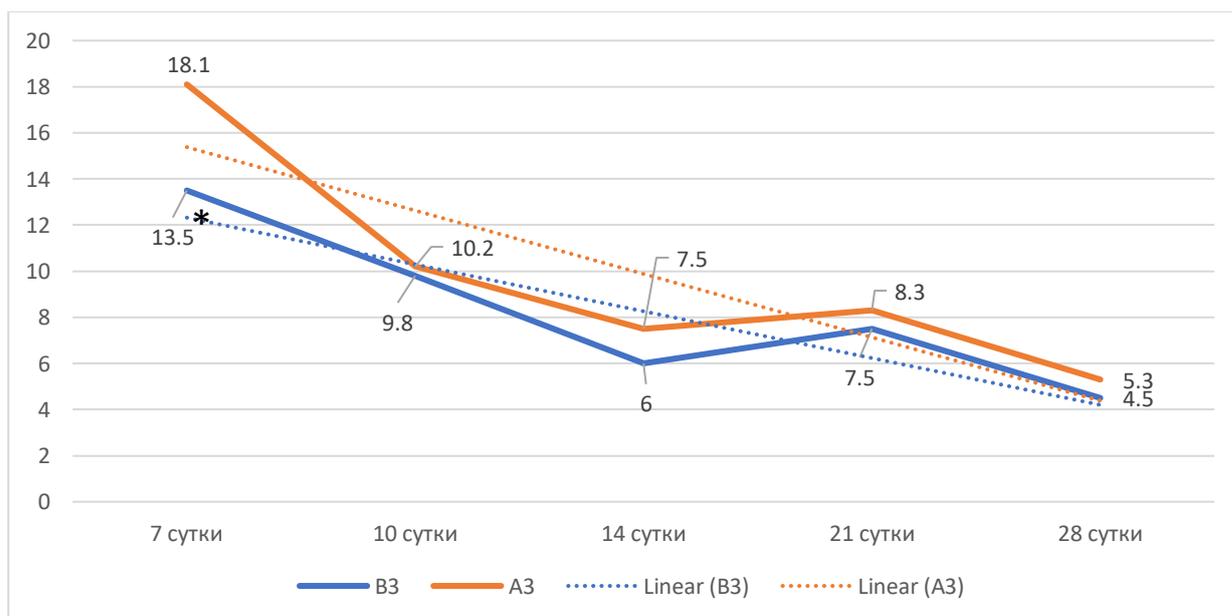


Рис. 54. Динамика накопления гранулоцитов в 3 серии эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₇ 7 сутки»

При оценке динамики накопления гранулоцитов в 3 экспериментальной серии в группах сравнения отмечается тенденция к снижению их количества с увеличением срока наблюдения (линейный тренд отрицательный). Рост клеточности фиксируется к 21 суткам, сменяется прогрессирующим спадом накопления. Достоверные различия выявлены на 7 сутки эксперимента с превалированием количества в группе А₃ (различия достоверны).

Таким образом, 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 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%).

4. Заключение.

ГПБС остаются актуальной проблемой современной хирургии. Высокая заболеваемость обуславливает продолжающийся поиск эффективных методов лечения пациентов. Эпидемиология грыж сложна: в целом среди всей популяции частота встречаемости достигает 4%. Сложен и механизм формирования грыж передней брюшной стенки – нет единого мнения касательно патогенеза этого многофакторного заболевания. Продолжатся поиск эффективного метода лечения заболевания [110, 138].

А.А. Мурадян и соавторы (2024) отмечают особую роль дисколлагенозных состояний в патогенезе грыж передней брюшной стенки. За счет несостоятельности коллагена, превалирования его незрелых форм, соединительная ткань не может эффективно выдерживать нагрузку, осуществляющуюся на нее через внутрибрюшное давление. Как следствие, образование грыж передней брюшной стенки является проявлением дисколлагенозных состояний [7].

М. Petersen и соавторы (2021) отмечают формирование послеоперационных сером при пластиках грыж в 10-15 процентов. Этиологически эти осложнения связаны с травмой мелких лимфатических сосудов, пролегающих в подкожно-жировой клетчатке, а также с персистирующим воспалением в ране, вызванным нахождением в ней инородным телом, которым является ГЭП. А. Mohsina и коллеги (2015) утверждают, что одним из вариантов недопущения развития такого рода осложнений является внесение в рану клеток аутофибробластов, способствующих ускорению перехода стадий воспаления, формированию прочной соединительной ткани [137].

Синтез соединительной ткани обеспечивается клетками фибробластического дифферона. Заживление любой послеоперационной раны подчиняется общим законам репарации, проходит через все фазы воспаления, что отражает их особую роль в этом процессе. P. L. Jansen (2004), С. Amro (2024), M.G. Reilly (2021) и их коллеги видят первичную роль фибробластов в

формировании устойчивого послеоперационного рубца, а также в скорейшем процессе перехода фаз воспаления – из экссудативной в пролиферативную [44, 154, 105, 143].

Вопрос эффективной доставки клеток волнует многих авторов. М. Shokrollahi и соавторы (2020) отмечает ускоренную колонизацию модифицированного ГЭП при нанесении на его поверхность вещества ПКЛ [126].

В.В. Турчин и коллеги (2020) предложили использовать колонизированную фибробластами матрицу, сформированную методом прямой печати, для пластики грыж в эксперименте с положительными результатами [1].

Одновременно с разработкой новых способов пластики грыж, поиском эффективных материалов для протезирования, актуальным остается вопрос выработки единого подхода к доклиническим исследованиям инновационных материалов и медицинских изделий, используемых в герниологии. В настоящее время отсутствует единый выработанный подход к этой проблеме [119, 160].

В существующих на настоящий момент исследованиях нет единого подхода к экспериментам на лабораторных животных. Одновременно с этим, ПКЛ, обладающий хорошей биосовместимостью, а также использующийся как основа для культивации клеток, не использовался с этой целью при непосредственной модификации ГЭП. Настоящее исследование призвано заполнить пробел в теоретических и практических знаниях в конкретном аспекте применения этого материала [132, 164].

С этой целью нами было выполнено экспериментальное исследование, состоящее из трех этапов.

На первом этапе исследования нами был выполнена и экспериментально обоснована модель грыжевого дефекта у лабораторной крысы линии Вистар. С этой целью в эксперимент было включено 63 крысы мужского пола и 7 крыс в качестве группы контроля. По оригинальной методике было выполнено

оперативное пособие, после чего наблюдали лабораторных животных на сроках 30, 60 и 120 суток с целью динамической оценки сформированного дефекта. В назначенный период времени выполняли сонографическое исследование передней брюшной стенки в области моделирования, а также, после выведения животного из эксперимента, выполняли тест на разрыв и продавливание передней брюшной стенки на универсальной тестовой машине. В качестве контроля использовали неизмененную переднюю брюшную стенку крысы.

На втором этапе нами была выполнена модификация серийно выпускающихся протезов ООО «Линтекс» – «Эсфил стандартный» и «Унифлекс стандартный» через нанесение на их поверхность 10% раствора ПКЛ в хлороформе и последующей обработкой их поверхности поэтапно низкотемпературной плазмой и рентгеновским излучением. С этой целью нами было исследовано в совокупности 90 образцов, размерами 1.5x1.5 см. На всех этапах обработки, а также в контрольной группе, нами выполнялась колонизация протезов фибробластами с последующим выполнением электронной микроскопии с целью определения эффективности выполненного усовершенствования.

На третьем этапе эксперимента выполняли моделирование грыжевого дефекта у 90 крыс с двух сторон. На 30 сутки выполняли имплантацию ГЭП в смоделированный грыжевой дефект с целью этапного наблюдения. Были сформированы экспериментальные группы – с применением немодифицированных ГЭП «Унифлекс стандартный» и «Эсфил стандартный», с применением ГЭП, модифицированных нанесением вещества ПКЛ на их поверхность, а также ГЭП, модифицированных нанесением ПКЛ, обработанных низкотемпературной плазмой и рентгеновским излучением, а также колонизированных фибробластами. Выполняли гистологическое исследование при выведении животного из эксперимента на 7, 10, 14, 21 и 28 сутки. Препараты окрашивали гематоксилин + эозин.

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

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 (рис. 55).

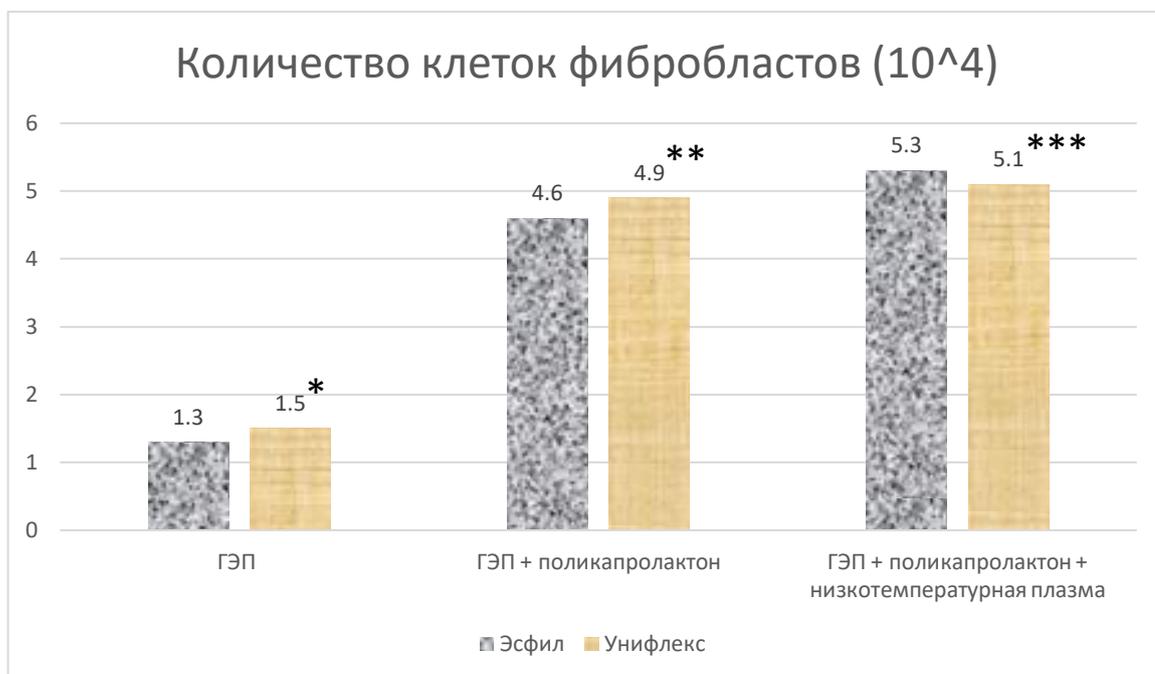


Рисунок 55. Сравнение между экспериментальными группами ГЭП.

Примечание: * - $p > 0,05$ по сравнению с группой «Эсфил стандартный»

Примечание: ** - $p > 0,05$ по сравнению с группой «Эсфил стандартный + ПКЛ»

Примечание: *** - $p > 0,05$ по сравнению с группой «Эсфил стандартный + ПКЛ + низкотемпературная плазма»

Аругтюнян И.В. и соавторы (2017) использовал электронную микроскопию при изучении способности к колонизации фибробластами синтетических полимерных структур [26].

А.В. Попков (2022) отмечает улучшение поверхностных свойств покрытий из ПКЛ после обработки из низкотемпературной плазмой – увеличивалась их шероховатость, повышалась гидрофильность, что обеспечивало лучшие показатели биосовместимости и влияло на качество, скорость, и общую эффективность колонизации материала клетками в эксперименте [18].

Е.О. Филиппова и соавторы (2020) отмечали улучшение адгезивных способностей тонких пленок из ПКЛ после их модификации в плазме, что положительно влияло на скорость их заселения эпидермальными клетками [43].

L. Cheng и коллеги (2020) при модификации полимерного скаффолда с поверхностью, выполненной из ПКЛ, после обработки его холодной плазмой отмечали лучшую его колонизацию фибробластами в сравнении с образцами без такого улучшения [74].

В.В. Берещенко и коллеги (2019) при оценке эффективности прикрепления фибробластов на модифицированный нанесением ПКЛ ГЭП после его обработки плазмой H_2O_2 обнаружили большее количество прикрепившихся клеток, что соответствует нашим данным [23].

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.

Предложенный вариант формирования модели ГПБС у крысы был выработан по результатам исследования способов интеграции ГЭП в экспериментах различных авторов. Рассматривались как патентованные модели грыж, так и выполняемые дефекты передней брюшной стенки.

В.Г. Богдан и соавторы (2019) предложили выполнять грыжевой дефект у лабораторной крысы путем рассечения передней брюшной стенки по белой линии, рассечения мышечного массива и ушивания его таким образом, чтобы у исследователя получался окончательный дефект, имеющий размер 4x4 см [5].

Mark A. Suckow (2017) предлагали выполнить модель грыжевого дефекта через иссечение участка мышц передней брюшной стенки с формированием дефекта 4x2 см. Разрез при этом выполняли так же через белую линию живота [150].

Основной сложностью в воспроизводстве этих моделей является травматичность брюшины крысы, толщина которой составляет около 500 микрон. В таких условиях высок риск ее повреждения, что может привести к неэффективности моделирования у конкретной особи в связи с формированием дополнительного источника воспаления и необходимости выведения особи из экспериментальной группы как дефектной. Одновременно с этим, большое количество манипуляций и требования к прецизионности работы накладывают дополнительные временные ограничения, что в случае с большой выборкой создает дополнительные трудности для экспериментатора. Также предлагаемые модели предполагают формирование только одного грыжевого дефекта брюшной стенки крысы, что ограничивает потенциальные возможности при необходимости сравнения двух ГЭП, которые могут быть имплантированы одной особи, как это предложено в рамках нашего эксперимента [139, 162].

При оценке эффективности формирования модели мы выполняли исследование 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.

При сравнении с данными авторов нами были получены результаты, отраженные на графике (рис. 56).

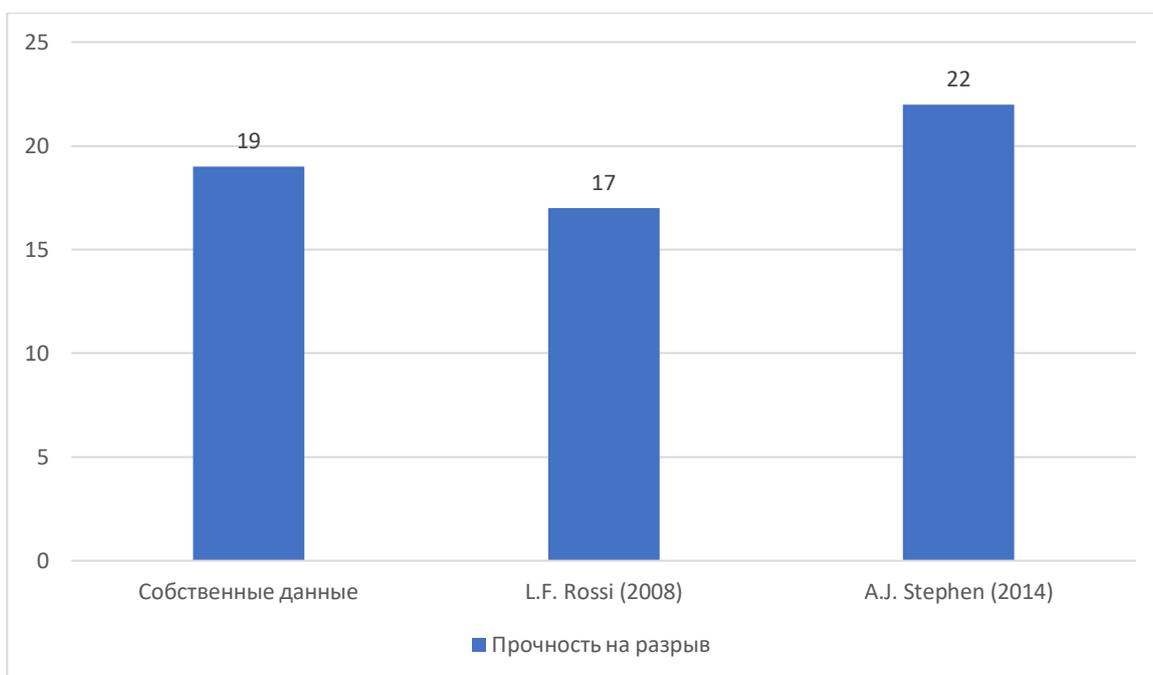


Рис. 56. Результаты тестирования передней брюшной стенки крысы на разрыв (МПа, средняя).

На основании предложенных данных сделан вывод о соответствии собственных результатов результатам других авторов [135, 148].

Учитывая специфику формирования грыжевого дефекта, было принято решение о выполнении на всем периоде эксперимента УЗ-контроля области вмешательства. При выполнении исследования нами были получены данные в пользу того, что сформированный дефект не увеличивается по площади с течением времени. 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 лабораторным животным как рутинный.

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

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 оценке клеточности фибробластов в сериях эксперимента были получены данные, представленные на графиках (прил. 1, 2).

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, 21 и 28 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, 14, 21 и 28 сутки в области протезирования.

При оценке клеточности фиброцитов в сериях эксперимента были получены данные, представленные на графиках (прил. 3, 4).

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, 10, 14, 21 и 28 сутки в области протезирования при сравнении с модифицированным ГЭП, а также на 7 и 28 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, 10, 14, 21 и 28 сутки в области протезирования, а также на 7, 10 и 14 сутки с немодифицированным ГЭП.

Анализируя полученные данные, можно прийти к выводу, что при модификация серийно выпускающихся ГЭП с помощью нанесения ПКЛ и

колонизации их фибробластами приводит к увеличению количества клеток фибробластического дифферона в области имплантации.

Townsend и соавторы (2011) в своем исследовании колонизировали синтетическую структуру дермальными аутофибробластами с последующим исследованием *in vivo*. По результатам эксперимента было выявлено большее количество фибробластов и фиброцитов в области вмешательства при использовании материала с нанесенной клеточной культурой в сравнении с необработанными имплантатами [51].

А. Mohsina (2015) при выполнении модификации серийно выпускающегося полипропиленового ГЭП с помощью нанесения культуры фибробластов установил, что такой способ улучшения протеза при его последующей имплантации в переднюю брюшную стенку крысы приводит к достоверному росту клеток фибробластического дифферона в области вмешательства. Повторяя свой эксперимент с другим коммерческим ГЭП в последующих экспериментах, А. Mohsina (2016) экспериментально подтвердил эффективность метода коллонизации и ее независимость от вида протеза [70].

При оценке клеточности макрофагов в сериях эксперимента были получены данные, представленные на графиках (прил. 5, 6).

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 оценке клеточности лимфоцитов и гранулоцитов в сериях эксперимента были получены данные, представленные на графиках (прил. 7 и 8, 9 и 10 соответственно).

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.

По данным Muzio G. (2017), ПКЛ-скаффолд интегрируется в переднюю брюшную стенку лабораторного животного и колонизируется клетками соединительной ткани [68].

О.В. Калмин (2024) отмечает хорошую биосовместимость ПКЛ как биоразлагаемого полимера с тканями макроорганизма в экспериментальных исследованиях [25].

При изучении морфологической картины установлено прорастание ГЭП на поздних сроках эксперимента (28 сутки) нитями коллагена с формированием соединительнотканного каркаса. Эффективность применения фибробластов для улучшения качественных характеристик послеоперационного рубца доказан во многих исследованиях отечественных и зарубежных авторов.

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 в, 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, 60 и 120 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 3,3 раза и в 3,4 раза с 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 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 литературы

1. Адгезия и жизнеспособность фетальных фибробластов человека, культивируемых на 3-печатном матриксе из полипролактона / В. В. Турчин, М. В. Солопов, Д. В. Жихарев [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, №1. – С. 134-143.
2. Анализ результатов герниоаллопластики вентральных грыж / А. С. Бабажанов, Г. К. Ахмедов, З. Я. Сайдуллаев [и др.] // World science: problems and innovations. – 2019. – С. 224-227.
3. Антонова, Н. А. Профилактика послеоперационных осложнений и рецидивов грыж передней брюшной стенки у больных с метаболическим синдромом / Н. А. Антонова, С. М. Лазарев // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2019. – Т. 178, №. 1. – С. 49-54.
4. Биопсия кожи как метод определения показаний к превентивному эндопротезированию передней брюшной стенки / В. А. Лазаренко, С. В. Иванов, И. С. Иванов [и др.] // Человек и его здоровье. – 2020. – №4. – С. 46-53.
5. Богдан, В. Г. Экспериментальное и клиническое обоснование патогенетических методов лечения послеоперационных грыж живота : специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / В. Г. Богдан ; Белорусский государственный медицинский университет. – Минск, 2014. – 48 с.
6. Ботезату, А. А. Способы герниопластики паховых грыж. Их достоинства и недостатки. (Литературный обзор) / А. А. Ботезату, Ю. С. Паскалов, Е. В. Маракуца // Московский хирургический журнал. – 2021. – №. 3. – С. 68-78.
7. Генетический фактор в дисбалансе коллагена как причина первичной и рецидивной вентральной грыж (обзор литературы) / А. А. Мурадян, И. Н. Нуритдинов, Д. А. Благовестнов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2024. – Т. 18, №. 6. – С. 39-48.

8. Гибридная методика лечения послеоперационной вентральной грыжи / Б. Ш. Гогия, Р. Р. Аляутдинов, Г. Г. Кармазановский [и др.] // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2018. – №. 4. – С. 24-30.
9. Головнева, Е.С. Особенности ответных реакций некоторых клеточных популяций соединительной ткани и коллагенообразования у крыс с моделью послеоперационной вентральной грыжи после лазерного воздействия на красный костный мозг / Е. С. Головнева, Е. С. Николенко, Ж. А. Ревель-Муроз // Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23, №3. – С. 45-49.
10. 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.
11. Грыжевая болезнь как проявление системной соединительнотканной дисплазии / Р. И. Райляну, А. А. Ботезату, Г. И. Подолинный [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – С. 75-75.
12. Деговцов, Е. Н. Серомы как осложнение хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки с использованием сетчатых имплантов: современное состояние проблемы / Е. Н. Деговцов, П. В. Колядко // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, №. 1. – С. 96-102.
13. Дудинский, А. Н. Новый метод пластики послеоперационных вентральных грыж: сравнительное экспериментальное исследование / А. Н. Дудинский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, №5. – С. 531-536.
14. Ермолов, А. С. Послеоперационные вентральные грыжи-нерешенные вопросы хирургической тактики / А. С. Ермолов, В. Т. Коршвили, Д. А. Благовестнов // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2018. – №. 10. – С. 81-86.
15. Изменения микроциркуляции при стимуляции регенерации тканей скаффолдом на основе поликапролактона / А. Н. Иванов, М. Н. Козадаев,

Д. М. Пучиньян [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, №. 2. – С. 70-75.

16. Имангазинов, С. Б. Послеоперационные вентральные грыжи. Хирургическое лечение и профилактика раневых осложнений. Обзор литературы / С. Б. Имангазинов, Е. К. Каирханов, Р. С. Казангапов // Наука и здравоохранение. – 2019. – №. 1. – С. 29-41.

17. Исмаилов, Г. М. Моделирование вентральной грыжи и ее результаты в эксперименте / Г. М. Исмаилов, М. М. Магомедов, А. А. Магомедов // Medicus. – 2022. – №3. – С. 55-59.

18. Использование биodeградируемой матрицы из поликапролактона для заживления костных дефектов (экспериментальное исследование) / А. В. Попков, Е. Н. Горбач, Н. А. Кононович [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7, №. 4. – С. 201-211.

19. Каримов, С. С. Осложнения герниопластики вентральных грыж (Обзор литературы) / С. С. Каримов, И. Ш. Шоназаров, С. И. Шоназаров // Research Focus. – 2024. – Т. 3, №. 1. – С. 204-211.

20. Махрамов, У. Т. Хирургия осложненных грыж передней брюшной стенки (обзор литературы) / У. Т. Махрамов, Б. Б. Набиев // Достижения науки и образования. – 2022. – №. 4 (84). – С. 91-96.

21. Место лапароскопической операции IPOM в хирургическом лечении срединных вентральных грыж: уроки семилетнего проспективного опыта. Отдаленные результаты / С. А. Макаров, В. П. Армашов, А. М. Белоусов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2022. – Т. 28, №. 3. – С. 22-31.

22. 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.

23. Модифицированный полипропиленовый эндопротез для герниопластики: экспериментальная оценка эффективности его применения /

- В. В. Берещенко, Э. А. Надыров, А. Н. Лызиков [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – №1 (59). – С. 107-112.
24. Мяконький, Р. В. Случай грыжи Амианда, осложнившейся гемоперитонеумом и забрюшинной гематомой / Р. В. Мяконький, К. О. Каплунов, А. Ю. Иванченко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – №. 1. – С. 44-52.
25. Некоторые особенности регенерации мягких тканей при использовании скаффолдов из синтетических и различных видов ксеногенных материалов (обзор литературы) / О. В. Калмин, М. Г. Федорова, Е. В. Комарова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2024. – №. 2 (70). – С. 138-151.
26. Нетканые материалы на основе поликапролактона для тканевой инженерии: выбор структуры и способа заселения / И. В. Арутюнян, Т. Х. Тенчурин, Е. Ю. Кананыхина [и др.] // Гены и клетки. – 2017. – Т. 12, №. 1. – С. 62-71.
27. Новикова, И. С. Применение коллагена в медицинских целях / И. С. Новикова, С. А. Сторублевцев // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 6. – С. 136.
28. Паршаков, А. А. Профилактика осложнений в хирургии послеоперационных грыж передней брюшной стенки: современное состояние проблемы (обзор) / А. А. Паршаков, В. А. Гаврилов, В. А. Самарцев // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10, №. 2. – С. 175-186.
29. Паршиков, В. В. Техника разделения компонентов в лечении пациентов с вентральными и послеоперационными грыжами (обзор) / В. В. Паршиков, В. И. Логинов // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 183–194.
30. Послеоперационные грыжи живота: распространенность и этиопатогенез / А. С. Ермолов, В. Т. Коршвили, Д. А. Благовестнов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 5. – С. 76–82.

31. Превентивное эндопротезирование брюшной стенки в группах риска развития послеоперационных вентральных грыж / А. В. Федосеев, В. В. Рыбачков, С. Н. Трушин [и др.] // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2019. – №. 1. – С. 32-36.
32. Применение хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и химотрипсином в лечении гнойно-некротических ран / А. И. Бежин, В. А. Липатов, Э. В. Фрончек [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, №. 3. – С. 23-28.
33. Протасов, А. В. Выбор импланта для герниопластики вентральных грыж / А. В. Протасов, И. О. Каляканова, З. С. Каитова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2018. – Т. 22, №. 3. – С. 258-264.
34. Райляну, Р. И. Концепция наружных брюшных грыж как формы соединительнотканной дисплазии для поиска эффективных способов хирургического лечения / Р. И. Райляну, Г. И. Подолинный // Research'n Practical Medicine Journal. – 2019. – Т. 6, №. 4. – С. 138-150.
35. Розенфельд, И. И. Оценка результатов использования сетчатых имплантатов при аллопластике грыж пищеводного отверстия диафрагмы / И. И. Розенфельд, Д. Л. Чиликина // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – Т. 5, №. 4. – С. 82-90.
36. Рузибоев, С. А. Сравнительные результаты лечения послеоперационных и рецидивных грыж передней брюшной стенки / С. А. Рузибоев, А. А. Авазов, Е. Э. Хурсанов // Research Focus. – 2022. – Т. 1, №. 2. – С. 184-191.
37. Современные концепции хирургии вентральных грыж / А. В. Сажин, К. М. Лобан, Г. Б. Ивахов [и др.] // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28. – №. 6. – С. 714-729.
38. Современные способы хирургического лечения грыж и послеоперационная реабилитация больных с грыжами передней брюшной стенки / Ю. С. Винник, С. И. Петрушко, Е. И. Мичуров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – Т. 2. – С. 46-50.

39. Современный взгляд на проблему лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами / Ю. С. Винник, А. А. Чайкин, Ю. А. Назарьянц [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №6(90). – С. 5-13.
40. Сравнительное изучение методов модернизации герниопротезов как матрицы для культивирования фибробластов / И. С. Иванов, А. А. 17, Е. С. Мишина [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – №. 3. – С. 148-152.
41. Тешаев, О. Р. Анализ рецидивов после аллопластики послеоперационных вентральных грыж / О. Р. Тешаев, Ю. Ш. Ё. Олимкулов // Биология и интегративная медицина. – 2021. – №. 2. – С. 77-83.
42. Тешаев, О. Р. Экспериментальное моделирование ГПБС с абдомино-висцеральным ожирением / О. Р. Тешаев, И. Б. Хайитов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – №. 4. – С. 23-25.
43. Филиппова, Е. О. Механические свойства пленок поликапролактона после лучевой стерилизации / Е. О. Филиппова // Физическая мезомеханика материалов. Физические принципы формирования многоуровневой структуры и механизмы нелинейного поведения. – 2022. – С. 231-231.
44. Функциональная аллопластика рецидивных послеоперационных грыж передней брюшной стенки / Ш. К. Назаров, С. Г. Али-Заде, А. Э. Ганиев [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. – 2022. – №. 2. – С. 66-73.
45. Хужабаев, С. Т. Современные тенденции в лечении гигантских послеоперационных грыж / С. Т. Хужабаев, Ш. Ш. Нарзуллаев // Research Focus. – 2023. – Т. 2, №. 1. – С. 473-482.
46. Хужамов, О. Б. Хирургическое лечение паховых грыж (обзор литературы) / О. Б. Хужамов, О. Э. Идиев // Достижения науки и образования. – 2022. – №. 4 (84). – С. 64-72.
47. Эпидемиология грыж передней брюшной стенки / А. И. Кириенко, А. С. Никишков, Е. И. Селиверстов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, №4. – С. 55-60.

48. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering / W. Zhu, X. Ma, M. Gou [et al] // *Current Opinion in Biotechnology*. – 2016. – Vol. 40. – P. 103-112.
49. A clinically relevant in vivo model for the assessment of scaffold efficacy in abdominal wall reconstruction / J. C. Chan, K. Burugapalli, Y. S. Huang [et al] // *Journal of Tissue Engineering*. – 2016. – Vol. 8. – P. 2041731416686532
50. A modified hydroxyproline assay based on hydrochloric acid in Ehrlich's solution accurately measures tissue collagen content / D. D. Cissell, J. M. Link, J. C. Hu [et al] // *Tissue Engineering Part C: Methods*. – 2017. – Vol. 23, Iss. 4. – P. 243–250
51. A novel hydrogel-coated polyester mesh prevents postsurgical adhesions in a rat model / K. L. Townsend, A. Race, M. Keane [et al] // *Journal of Surgical Research*. – 2011. – Vol. 167, №2. – P. e117-e124.
52. A polypropylene mesh modified with poly- ϵ -caprolactone nanofibers in hernia repair: large animal experiment / B. East, M. Plencner, M. Kralovic [et al] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2018. – P. 3129-3143.
53. Abdominal wall healing in incisional hernia using different biomaterials in rabbits / A. L. G. Aramayo, G. D. J. Lopes Filho, C. D. A. Barbosa [et al] // *Acta Cirúrgica Brasileira*. – 2013. – Vol. 28. – P. 307-316.
54. Abdominal wall hernia repair: a comparison of Permacol® and Surgisis® grafts in a rat hernia model / F. S. Ayubi, P. J. Armstrong, M. S. Mattia [et al] // *Hernia*. – 2008. – Vol. 12. – P. 373-378.
55. Abdominal wall hernia repair: from prosthetic meshes to smart materials / Q. Saiding, Y. Chen, J. Wang [et al] // *Materials Today Bio*. – 2023. – Vol. 21. – P. 100691.
56. Abdominal wall regenerative medicine for a large defect using tissue engineering: an experimental study / M. Suzuhigashi, T. Kaji, K. Nakame [et al] // *Pediatric surgery international*. – 2016. – Vol. 32. – P. 959-965.
57. Addition of platelet-rich plasma supports immune modulation and improved mechanical integrity in Alloderm mesh for ventral hernia repair in a rat model /

- J. S. Fernandez-Moure, J. L. Van Eps, J. C. Scherba [et al] // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2021. – Vol. 15, №1. – P. 3-13.
58. Adhesive and tough hydrogels: from structural design to applications / W. Zhang, Y. Zhang, Y. Zhang [et al] // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2021. – Vol. 9, №30. – P. 5954-5966.
59. Adipose-derived stem-cell-seeded non-cross-linked porcine acellular dermal matrix increases cellular infiltration, vascular infiltration, and mechanical strength of ventral hernia repairs / T. S. Iyyanki, L.W. Dunne, Q. Zhang [et al] // *Tissue Engineering*. – 2015. – Vol. 21, №3-4. – P. 475-485.
60. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider / P. V. Turner, T. Brabb, C. Pekow [et al] // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. – 2010. – Vol. 50, №5. – P. 600-613.
61. Akalin, C. Long-term outcomes after Lichtenstein repair using titanium-coated mesh: a retrospective cohort study / C. Akalin // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 37, №1. – P. 81-86.
62. An experimental animal model for abdominal fascia healing after surgery / J. Burcharth, H. C. Pommergaard, M. Klein [et al] // *European Surgical Research*. – 2013. – Vol. 51, №1-2. – P. 33-40.
63. Anastasio, A. T. Surgical technique for development of a clinically-representative ventral hernia repair infection rat model / A. T. Anastasio, J. L. van Eps, J. S. Fernandez-Moure // *MethodsX*. – 2020. – Vol. 7. – P. 100887.
64. Architectural and morphological assessment of rat abdominal wall muscles: comparison for use as a human model / S. H. Brown, K. Banuelos, S. R. Ward [et al] // *Journal of anatomy*. – 2010. – Vol. 217, №3 – P. 196-202.
65. Autologous dermis graft implantation: a novel approach to reinforcement in giant hiatal hernias / B. Kovacs, M. Orosz, M. Csucska [et al] // *Case Reports in Surgery*. – 2018. – P. 9069430.

66. Babcock, W.W. The range of usefulness of commercial stainless steel clothes in general and special forms of surgical practice / W. W. Babcock // *Annals of Western Medicine and Surgery*. – 1952. – Vol. 6, №1. – P. 15-23.
67. Ball, L. The repair of inguinal hernia and the use of filigrees / L. Ball // *British Journal of Surgery*. – 1958. – Vol. 45, №193. – P. 562-564.
68. Biocompatibility versus peritoneal mesothelial cells of polypropylene prostheses for hernia repair, coated with a thin silica/silver layer / G. Muzio, S. Perero, M. Miola [et al] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2017. – Vol. 105, №6. – P. 1586-1593.
69. Biodegradable hyaluronan hydrogel coatings on acellular dermis grafts-A potential strategy to improve biologic graft durability in hernia repair application / S. Sahoo, J. Ma, L. Tastaldi [et al] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2019. – Vol. 107, №8. – P. 2664-2672.
70. Bioengineered acellular dermal matrices for the repair of abdominal wall defects in rats / A. Mohsina, N. Kumar, A. K. Sharma [et al] // *Hernia*. – 2015. – T. 19. – P. 219-229.
71. Biomechanical abdominal wall model applied to hernia repair / M. Lyons, H. Mohan, D. C. Winter [et al] // *Journal of British Surgery*. – 2015. – Vol. 102, №2. – P. 133-139.
72. Biomimetic SIS-based biocomposites with improved biodegradability, antibacterial activity and angiogenesis for abdominal wall repair / G. Cao, C. Wang, Y. Fan [et al] // *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*. – 2020. – Vol. 109. – P. 110538.
73. Burke, G.L. The corrosion of metals in tissues; and an introduction to tantalum / G. L. Burke // *Canadian Medical Association Journal*. – 1940. – Vol. 43, №2. – P. 125-128.
74. Comparative study of different nitrogen-containing plasma modifications applied on 3D porous PCL scaffolds and 2D PCL films / L. Cheng, R. Ghobeira, P. Cools [et al] // *Applied Surface Science*. – 2020. – T. 516. – P. 146067.

75. Comparison of small intestinal submucosa and polypropylene mesh for abdominal wall defect repair / Z. L. Wang, S. Z. Wu, Z. F. Li [et al] // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. – 2018. – Vol. 29, №6. – P. 663-682.
76. Complex ventral hernia repair with a human acellular dermal matrix / J. S. Roth, C. Brathwaite, K. Hacker [et al] // *Hernia*. – 2015. – Vol. 19, №2. – P. 247-252.
77. Component separation with porcine acellular dermal reinforcement is superior to traditional bridged mesh repairs in the open repair of significant midline ventral hernia defects / B. Richmond, A. Ubert, R. Judhan [et al] // *American Surgeon*. – 2014. – Vol. 80, №8. – P. 725-731.
78. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia / N. A. Henriksen, D. H. Yadete, L.T. Sorensen [et al] // *British Journal of Surgery*. – 2011. – Vol. 98, №2. – P. 210-219.
79. Cornwell, K.G. Bovine fetal collagen reinforcement in a small animal model of hernia with component repair / K. G. Cornwell, F. Zhang, W. Lineaweaver // *Journal of surgical research*. – 2016. – Vol. 201, №2. – P. 416-424.
80. Critical overview of all available animal models for abdominal wall hernia research / R. R. M. Vogels, R. Kaufmann, van den Hil [et al] // *Hernia*. – 2017. – Vol. 21. – P. 667-675.
81. de Beaux, A. C. Abdominal wall closure / A. C. de Beaux // *British Journal of Surgery*. – 2019. – Vol. 106, №3. – P. 163-164.
82. Decellularized human cadaveric dermis provides a safe alternative for primary inguinal hernia repair in contaminated surgical fields / D. Albo, S. S. Awad, D. H. Berger [et al] // *American Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 192, №5. – P. e12-e17.
83. DeLeon-Pennell, K. Y. Fibroblasts: the arbiters of extracellular matrix remodeling / K. Y. DeLeon-Pennell, T. H. Barker, M.L. Lindsey // *Matrix Biology*. – 2020. – Vol. 91-92. – P. 1-7.
84. Developing a new methodology to characterize in vivo the passive mechanical behavior of abdominal wall on an animal model / R. Simon-Allue, J. M. M. Montiel,

J. M. Bellon [et al] // Journal of the mechanical behavior of biomedical materials. – 2015. – Vol. 51. – P. 40-49.

85. Development of silver nanoparticle loaded antibacterial polymer mesh using plasma polymerization process / V. Kumar, C. Jolivalt, J. Pulpytel [et al] // Journal of Biomedical Materials Research. – 2013. – Vol. 101, №4. – P. 1121-1132.

86. Drohan, A. Prospective study of single-stage repair of contaminated hernias with the novel use of calcium sulphate antibiotic beads in conjunction with biologic porcine submucosa tissue graft / A. Drohan, S. Minor // Canadian Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 63, №6. – P. E530-E532.

87. Dynamic creep properties of a novel nanofiber hernia mesh in abdominal wall repair / B. East, M. Plencner, M. Otahal [et al] // Hernia. – 2019. – Vol. 23. – P. 1009-1015.

88. Effect of radio frequency discharge plasma on surface properties and biocompatibility of polycaprolactone matrices / E. N. Bolbasov, L. V. Antonova, V. G. Matveeva [et al] // Biomeditsinskaia khimiia. – 2016. – Vol. 62, №1. – P. 56-63.

89. EHS clinical guidelines on the management of the abdominal wall in the context of the open or burst abdomen / M. López-Cano, J. M. García-Alamino, S. A. Antoniou [et al] // Hernia. – 2018. – Vol. 22, №6. – P. 921-939.

90. Elastic TPU mesh as abdominal wall inlay significantly reduces defect size in a minipig model / D. Heise, R. Eickhoff, A. Kroh [et al] // Journal of Investigative Surgery. – 2019. – Vol. 32, №6. – P. 501-506.

91. Electrospinning: an enabling nanotechnology platform for drug delivery and regenerative medicine / S. Chen, R. Li, X. Li [et al] // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2018.

92. Electrospun aligned tacrolimus-loaded polycaprolactone biomaterials for peripheral nerve repair / H. N. Gregory, O. Guillemot-Legrís, D. Crouch [et al] // Regenerative Medicine. – 2024. – T. 19. – №. 4. – P. 171-187.

93. Electrospun nanofiber mesh with fibroblast growth factor and stem cells for pelvic floor repair / S. G. Hansen, M. B. Taskin, M. Chen [et al] // Journal of

Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2020. – Vol. 108, №1. – P. 48-55.

94. Ellis, H. Applied anatomy of abdominal incisions / H. Ellis // British Journal of Hospital Medicine. – 2010. – Vol. 71, №3. – P. M36-M37.

95. Establishment of a Rabbit Model of Giant Abdominal Wall Hernia / S. Yang, J. Chen, Y. Shen [et al.] // Surgical Innovation. – 2019. – Vol. 26, №3. – P. 376-380.

96. Evaluation of four mesh fixation methods in an experimental model of ventral hernia repair / G. Chatzimavroudis, S. Kalaitzis, N. Voloudakis [et al] // Journal of Surgical Research. – 2017. – Vol. 212. – P. 253-259.

97. Evaluation of resorbable polydioxanone and polyglycolic acid meshes in a rat model of ventral hernia repair / T. Fatkhudinov, L. Tsedik, I. Arutyunyan [et al] // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2019. – Vol. 107, №3. – P. 652-663.

98. Examination of abdominal wall perfusion using varying suture techniques for midline abdominal laparotomy closure / B. S. Kushner, S. Arefanian, J. McAllister [et al] // Surgical Endoscopy. – 2022. – Vol. 36, №6. – P. 3843-3851.

99. Experimental reconstruction of an abdominal wall defect with electrospun polycaprolactone-ureidopyrimidinone mesh conserves compliance yet may have insufficient strength / L. Hympanova, R. Rynkevic, R.A. Wach [et al] // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2018. – Vol. 88. – P. 431-441.

100. Falco, E.E. Skeletal muscle tissue engineering approaches to abdominal wall hernia repair / E. E. Falco, J. S. Roth, J. P. Fisher // Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews. – 2008. – Vol. 84, №4. – P. 315-321.– Vol. 132. – P. 188-213.

101. Foreign body reaction associated with PET and PET/chitosan electrospun nanofibrous abdominal meshes / B. Veleirinho, D. S. Coelho, P.F. Dias, [et al] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, №4. – P. e95293.

102. From inguinal hernias to spermatic cord lipomas: pearls, pitfalls, and mimics of abdominal and pelvic hernias / M. C. Cabarrus, B. M. Yeh, A. S. Phelps [et al] // *Radiographics*. – 2017. – Vol. 37, №7. – P. 2063-2082.
103. Functional supramolecular bioactivated electrospun mesh improves tissue ingrowth in experimental abdominal wall reconstruction in rats / M. G. M. M. da Cunha, B. Arts, L. Hympanova [et al] // *Acta Biomaterialia*. – 2020. – Vol. 106. – P. 82-91.
104. Galef Jr., B. G. Imitation in animals: history, definition, and interpretation of data from the psychological laboratory / B. G. Galef Jr. // *Social learning*. – Psychology Press, 2013. – P. 15-40
105. Genetic and biologic risk factors associated with hernia formation: A review / C. Amro, E. F. Niu, E. Deianni [et al] // *The American Journal of Surgery*. – 2024. – T. 234. – P. 41-57.
106. Guyton, A. C. Measurement of the respiratory volumes of laboratory animals / A. C. Guyton // *American Journal of Physiology-Legacy Content*. – 1947. – Vol. 150, №1. – P. 70-77.
107. Hackam, D. G. Translation of research evidence from animals to humans / D. G. Hackam, D. A. Redelmeier [et al] // *Jama*. – 2006. – Vol. 296, №14. – P. 1727-1732.
108. Helgstrand, F. National results after ventral hernia repair / F. Helgstrand // *Danish medical journal*. – 2016. – Vol. 63, №7. – P. B5258-B5258.
109. Henriksen, N.A. Systemic and local collagen turnover in hernia patients / N. A. Henriksen // *Danish Medical Journal*. – 2016. – Vol. 63, №7.
110. HerniaSurge. International guidelines for groin hernia management // *Hernia*. – 2018. – Vol. 22, №1. – P. 1-165.
111. Hydrogel coated mesh decreases tissue reaction resulting from polypropylene mesh implant: implication in hernia repair / D. P. Poppas, J. J. Sung, C. M. Magro [et al] // *Hernia*. – 2016. – Vol. 20, №4. – P. 623-632.

112. Immobilization of silver in polypropylene membrane for anti-biofouling performance / X. Zhu, L. Tang, K.H. Wee [et al] // *Biofouling*. – 2011. – Vol. 27, №7. – P. 773-786.
113. In vitro analysis of a nanocrystalline silver-coated surgical mesh / M. S. Cohen, J. M. Stern, A. J. Vanni [et al] // *Surgical Infections*. – 2007. – Vol. 8, №3. – P. 397-403.
114. In Vitro Cytotoxicity, Colonisation by Fibroblasts and Antimicrobial Properties of Surgical Meshes Coated with Bacterial Cellulose / K. Dydak, A. Junka, G. Nowacki [et al] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23, №9. – P. 4835.
115. Indications and outcomes following complex abdominal reconstruction with component separation combined with porcine acellular dermal matrix reinforcement / K. M. Patel, M. Y. Nahabedian, M. Gatti [et al] // *Annals of Plastic Surgery*. – 2012. – Vol. 69, №4. – P. 394-398.
116. Influence of titanium coating on the biocompatibility of a heavyweight polypropylene mesh. An animal experimental model / H. Scheidbach, A. Tannapfel, U. Schmidt // *European Surgical Research*. – 2004. – Vol. 36, №5. – P. 313-317.
117. Injectable, porous, biohybrid hydrogels incorporating decellularized tissue components for soft tissue applications / Y. Zhu, S. Hideyoshi, H. Jiang [et al] // *Acta Biomaterialia*. – 2018. – Vol. 73. – P. 112-126.
118. Insulin-like growth factor I (IGF-I) as a sensitive biomarker of catabolism in patients with gastrointestinal diseases / O. Nedic, V. Malenkovic, J. A. Nikolic [et al] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2007. – Vol. 21, №5. – P. 335-339.
119. Integration of biomechanical and biological characterization in the development of porous poly(caprolactone)-based membranes for abdominal wall hernia treatment / F. Vozzi, T. Nardo, I. Guerrazzi [et al] // *International Journal of Polymer Science*. – 2018. – P. 1-15.
120. Itani, K.M.F. New findings in ventral incisional hernia repair / K. M. F. Itani // *JAMA*. – 2016. – Vol. 316, №15. – P. 1551-1552.

121. Juncos Bombin, A.D. Electrospinning of natural polymers for the production of nanofibres for wound healing applications / A. D. Juncos Bombin, N. J. Dunne, H. O. McCarthy [et al] // *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*. – 2020. – Vol. 114. – P. 110994.
122. Konstantinidis, H. Surgical treatment of large and complicated hiatal hernias with the new resorbable mesh with hydrogel barrier (Phasix ST): a preliminary study / H. Konstantinidis, C. Charisis // *Journal of Robot Surgery*. – 2023. – Vol. 17. – P. 141-146.
123. Long term comparative evaluation of two types of absorbable meshes in partial abdominal wall defects: an experimental study in rabbits / G. Pascual, M. Rodríguez, B. Pérez-Köhler [et al] // *Hernia*. – 2020. – Vol. 24. – P. 1159-1173.
124. Management of lateral abdominal hernias / N. Katkhouda, E. T. Alicuben, V. Pham [et al] // *Hernia*. – 2020. – Vol. 24, №2. – P. 353-358.
125. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in incisional hernia / F. G. Thankam, G. Palanikumar, R. J. Fitzgibbons [et al] // *Journal of Surgical Research*. – 2019. – Vol. 236. – P. 134-143.
126. Multilayer nanofibrous patch comprising chamomile loaded carboxyethyl chitosan/poly (vinyl alcohol) and polycaprolactone as a potential wound dressing / M. Shokrollahi, S. H. Bahrami, M. H. Nazarpak [et al] // *International journal of biological macromolecules*. – 2020. – T. 147. – P. 547-559.
127. Myocardial fibrosis reversion via rhACE2-electrospun fibrous patch for ventricular remodeling prevention / Z. Qiu, J. Zhao, F. Huang [et al] // *NPJ Regenerative Medicine*. – 2021. – Vol. 6, №1. – P. 44.
128. New insights into the application of 3D-printing technology in hernia repair / B. Perez-Kohler, S. Benito-Martinez, V. Gomez-Gil [et al] // *Materials*. – 2021. – Vol. 14, №22.
129. Non-cross-linked biological mesh in complex abdominal wall hernia: a cohort study / R. Kaufmann, F. E. Isemer, C. W. Strey [et al] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2020. – T. 405. – P. 345-352.

130. Norov, F. X. Results of an experimental developed improved approach to the treatment of ventral hernias / F. X. Norov // *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*. – 2022. – Vol. 10, №8. – P. 169-176.
131. Novel large-pore lightweight polypropylene mesh has better biocompatibility for rat model of hernia / W. Qiu, C. Zhong, R. Xu [et al] // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2018. – Vol. 106, №5. – P. 1269-1275.
132. Novel Polycaprolactone-Chitosan Hybrid Scaffold: A Double-Sided Hernia Mesh for Regeneration of Abdominal Wall Defects with Minimized Adverse Adhesions / Z. Asvar, M. Fadaie, N. Azarpira [et al] // *Macromolecular Materials and Engineering*. – 2024. – T. 309. – №. 1. – P. 2300286.
133. Nylon-6/chitosan core/shell antimicrobial nanofibers for the prevention of mesh-associated surgical site infection / A. Keirouz, N. Radacsi, Q. Ren [et al] // *Journal of Nanobiotechnology*. – 2020. – Vol. 18, №1.
134. Overbeck, N. In-vivo evaluation of a reinforced ovine biologic: a comparative study to available hernia mesh repair materials / N. Overbeck, G. M. Nagvajara, S. Ferzoco [et al] // *Hernia*. – 2019. – Vol. 24. – P. 1293-1306.
135. Peritoneal adhesions type I, III and total collagen on polypropylene and coated polypropylene meshes: experimental study in rats / L. F. Rossi, M. R. M. Trindade, A. J. Dacampora [et al] // *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. – 2017. – T. 30. – №. 02. – C. 77-82.
136. Personalized 3D printed ciprofloxacin impregnated meshes for the management of hernia / N. Qamar, N. Abbas, M. Irfan [et al] // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2019. – Vol. 53.
137. Petersen, M. Does closure of the direct hernia defect in laparoscopic inguinal herniotomy reduce the risk of recurrence and seroma formation?: a systematic review and meta-analysis / M. Petersen, H. Friis-Andersen, N. Zinther // *Hernia*. – 2023. – T. 27, №. 2. – P. 259-264.
138. Polypropylene composite hernia mesh with anti-adhesion layer composed of polycaprolactone and oxidized regenerated cellulose / U. A. Sezer, V. Sanko,

- M. Gulmez [et al] // *Materials Science and Engineering: C*. – 2019. – T. 99. – P. 1141-1152.
139. Porcine dermis implants in soft-tissue reconstruction: current status / N. J. Smart, N. Bryan, J. A. Hunt [et al] // *Biologics*. – 2014. – Vol. 8. – P. 83-90.
140. Prevention of incisional hernia using different suture materials for closing the abdominal wall: a comparison of PDS, Vicryl and Prolene in a rat model / S. van Steensel, L. C. L. van den Hil, A. Bloemen [et al] // *Hernia*. – 2020. – Vol. 24. – P. 67-78.
141. Roisman, S. Polycaprolactone-based hotmelt adhesive for hernia-mesh fixation / S. Roisman, A. L. Dotan, D. Y. Lewitus [et al] // *Polymers for Advanced Technologies*. – 2020. – T. 31. – №. 12. – P. 3194-3201.
142. See, C. W. Hernia mesh and hernia repair: a review / C. W. See, T. Kim, D. Zhu // *Engineered Regeneration*. – 2020. – T. 1. – P. 19-33.
143. Selected conditions associated with an increased incidence of incisional hernia: a review of molecular biology / M. J. Reilly, N. K. Larsen, S. Agrawal [et al] // *The American Journal of Surgery*. – 2021. – T. 221. – №. 5. – P. 942-949.
144. Self-adhesive hydrogel meshes reduce tissue incorporation and mechanical behavior versus microgrips self-fixation: a preclinical study / S. Benito-Martinez, M. Rodriguez, F. Garcia-Moreno [et al] // *Hernia*. – 2022. – Vol. 26, №2. – P. 543-555.
145. Significance of hub genes and immune cell infiltration identified by bioinformatics analysis in pelvic organ prolapse / Y. Zhao, Z. Xia, T. Lin [et al] // *PeerJ*. – 2020. – Vol. 8. – P. e9773.
146. Single-cell transcriptome profiling of the vaginal wall in women with severe anterior vaginal prolapse / Y. Li, Q. Y. Zhang, B. F. Sun [et al] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12, №1. – P. 87.
147. Stastna, E. Influence of hydroxyapatite nanoparticles and surface plasma treatment on bioactivity of polycaprolactone nanofibers / E. Stastna, K. Castkova, J. Rahel [et al] // *Polymers*. – 2020. – Vol. 12, №9. – P. 1877.

148. Stephen, A. J. Comprehensive analysis of abdominal tendon length: muscle length ratios in human and rat specimens / A. J. Stephen; The University of Western Ontario (Canada). – Ontario : Electronic Thesis and Dissertation Repository, 2014. – 62 p.
149. Stromal vascular fraction cells as biologic coating of mesh for hernia repair / O. Guillaume, B. Pérez-Köhler, B. Schädli [et al] // *Hernia*. – 2020. – T. 24. – P. 1233-1243.
150. Suckow, M.A. Use of a rat model to study ventral abdominal hernia repair / M. A. Suckow, F. D. D. Boynton, C. Johnson // *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. – 2017. – №128. – P. 53587.
151. Systematic review and meta-analysis of risk factors for Mesh infection following Abdominal Wall Hernia Repair Surgery / A. C. Quiroga-Centeno, P. Alonso-Coello, R. A. Perera [et al] // *The American Journal of Surgery*. – 2022. – T. 224. – №. 1. – P. 239-246.
152. Systemic biomarkers currently implicated in the formation of abdominal wall hernia: a systematic review of the literature / J. J. Pilkington, T. W. Davies, O. Schaff [et al] // *American Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 222, №1. – P. 56-66.
153. Terazawa, T. One-year follow-up study of iBTA-induced allogenic biosheet for repair of abdominal wall defects in a beagle model: a pilot study / T. Terazawa, M. Furukoshi, Y. Nakayama // *Hernia*. – 2019. – Vol. 23. – P. 149-155.
154. The biology of hernia formation / P. L. Jansen, P. R. Mertens, U. Klinge [et al] // *Surgery*. – 2004. – T. 136. – №. 1. – P. 1-4.
155. The future of stem cell therapy in hernia and abdominal wall repair / A. H. Petter-Puchner, R. H. Fortelny, S. Gruber-Blum [et al] // *Hernia*. – 2015. – Vol. 19, №1. – P. 25-31.
156. The in vivo evaluation of tissue-based biomaterials in a rat full-thickness abdominal wall defect model / N. Bryan, H. Ahswini, N. Smart [et al] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2014. – Vol. 102, №4. – P. 709-720.

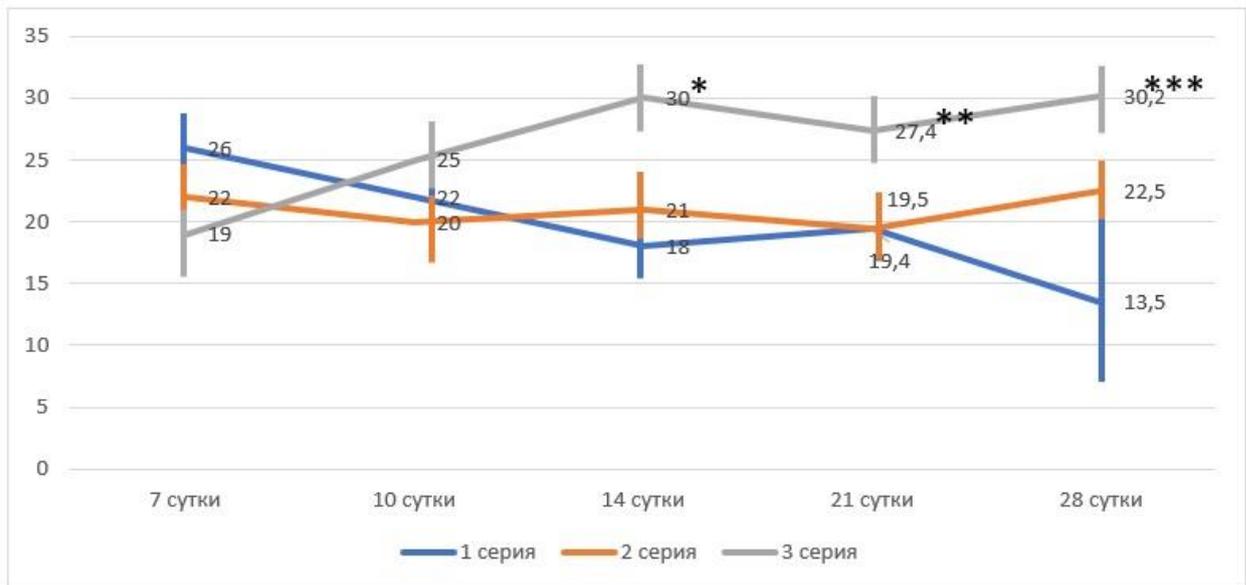
157. The need for standardised animal models and scoring systems in assessing mesh biocompatibility: Re: Hernia repair: the search for ideal meshes / M. Schreinemacher, D. Henatsch, K. van Barneveld [et al] // *Hernia*. – 2010. – Vol. 14. – P. 335-336.
158. The reality of general surgery training and increased complexity of abdominal wall hernia surgery / F. Kockerling, A. J. Sheen, F. Berrevoet [et al] // *Hernia*. – 2019. – Vol. 23, №6. – P. 1081-1091.
159. The retention of extracellular matrix proteins and angiogenic and mitogenic cytokines in a decellularized porcine dermis / D. M. Hoganson, E. M. O'Doherty, G. E. Owens [et al] // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31, №26. – P. 6730-6737.
160. The value of copper and zinc levels in hernia formation / S. Ozdemir, E. S. Ozis, K. Gulpinar // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2011. – Vol. 41, №3. – P. 285-290.
161. Thermo-responsive antimicrobial hydrogel for the in-situ coating of mesh materials for hernia repair / B. Perez-Kohler, G. Pascual, S. Benito-Martinez [et al] // *Polymers*. – 2020. – Vol. 12, №6.
162. Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: effect on biocompatibility / K. Junge, R. Rosch, U. Klinge [et al] // *Hernia*. – 2005. – Vol. 9, №2. – P. 115-119.
163. Use of autologous dermal flap as mesh coverage in the treatment of large abdominal-wall defect in patients following massive weight loss: presentation of a novel surgical technique / N. Bitterman, O. Ben-Nun, N. Calderon [et al] // *Hernia*. – 2020. – Vol. 24, №2. – P. 387-393.
164. Utilization of human cadaveric acellular dermis for abdominal hernia reconstruction / A. Espinosa-de-los-Monteros, J. I. de la Torre, I. Marrero [et al] // *Annals of Plastic Surgery*. – 2007. – Vol. 58, №3. – P. 264-267.
165. Ventral hernia repair in high-risk patients and contaminated fields using a single mesh: proportional meta-analysis / S. Morales-Conde, P. Hernández-Granados, L. Tallón-Aguilar [et al] // *Hernia*. – 2022. – T. 26. – №. 6. – P. 1459-1471.

166. Wolfensohn, S. Handbook of laboratory animal management and welfare. / S. Wolfensohn, M. Lloyd. – Chichester : John Wiley & Sons, 2013. – 382 p.
167. Womble, S. Novel Nonwoven Polycaprolactone (PCL) Hernia Repair Mesh Tubes for Hernia Repair Applications: dissertation / S. Womble; North Carolina State University. – Raleigh, 2021. – 72 p.
168. Zhou, D.J. Incidence, etiology, management, and outcomes of flank hernia: review of published data / D.J. Zhou, M.A. Carlson // Hernia. – 2018. – Vol. 22, №2. – P. 353-361.

Приложение

Приложение 1

Динамика накопления фибробластов



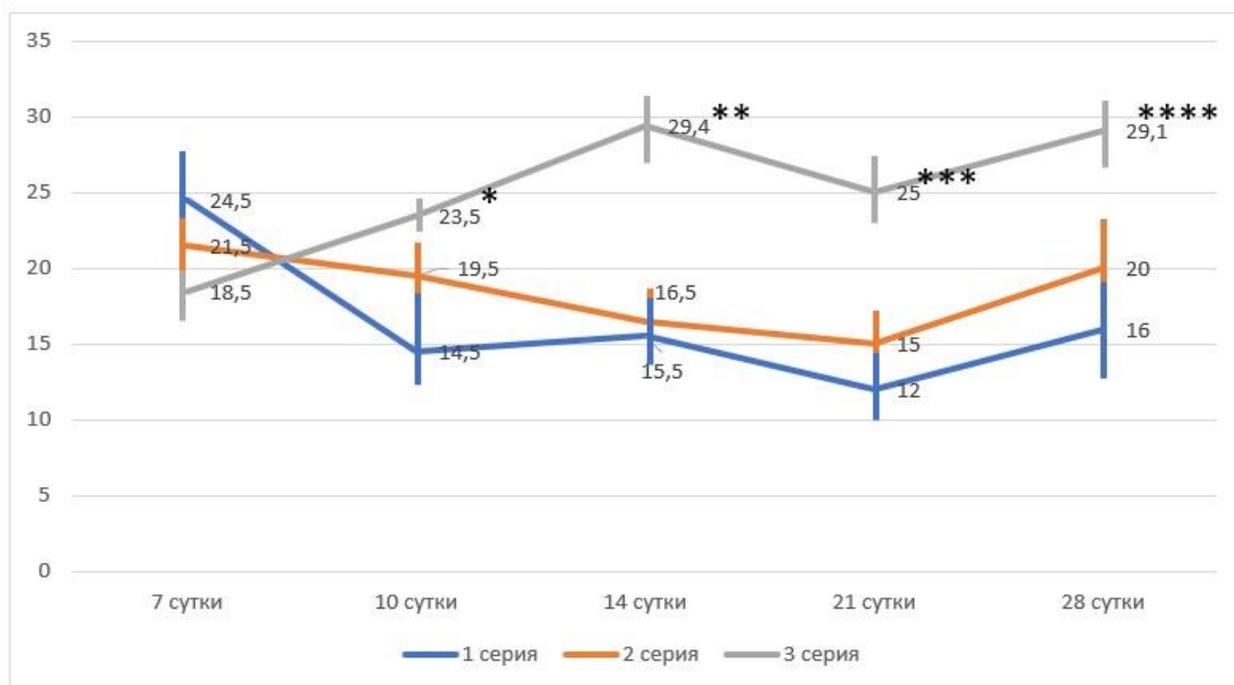
Динамика накопления фибробластов при применении ГЭП «Унифлекс стандартный» в сериях эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 14 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 21 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 28 сутки»

Динамика накопления фибробластов



Динамика накопления фибробластов при применении ГЭП «Эсфил стандартный» в сериях эксперимента.

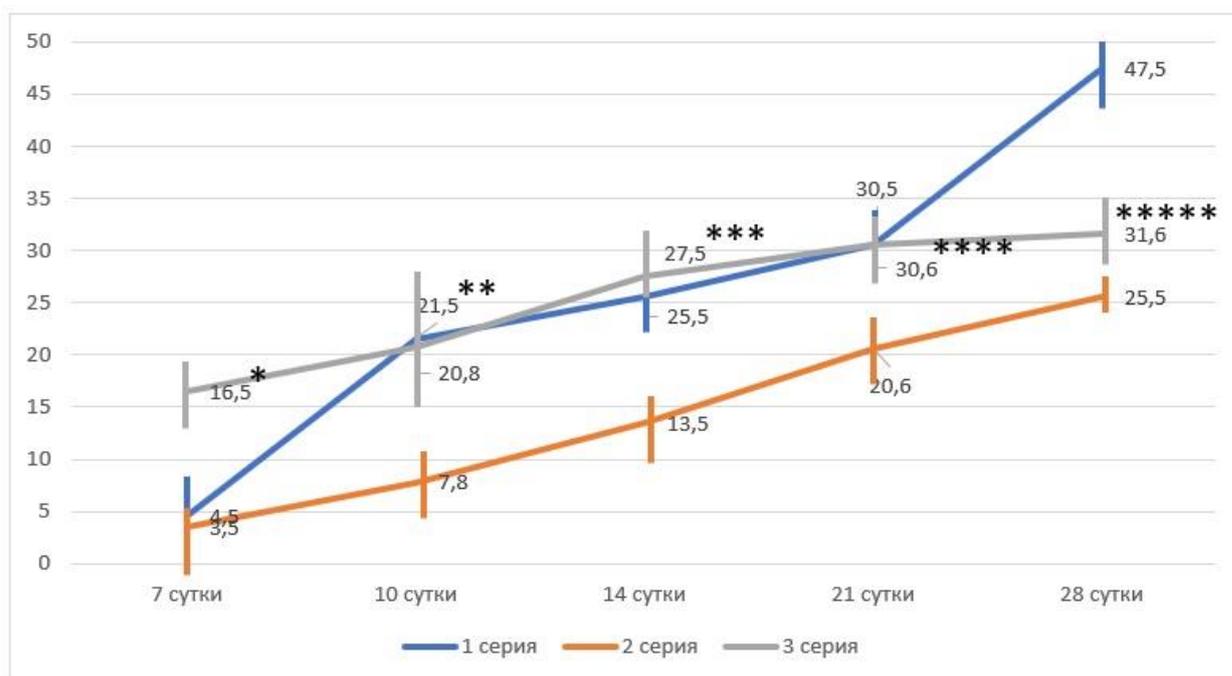
Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 10 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 14 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 21 сутки»

Примечание: **** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 28 сутки»

Динамика накопления фиброцитов



Динамика накопления фиброцитов при применении ГЭП «Унифлекс стандартный» в сериях эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 7 сутки»

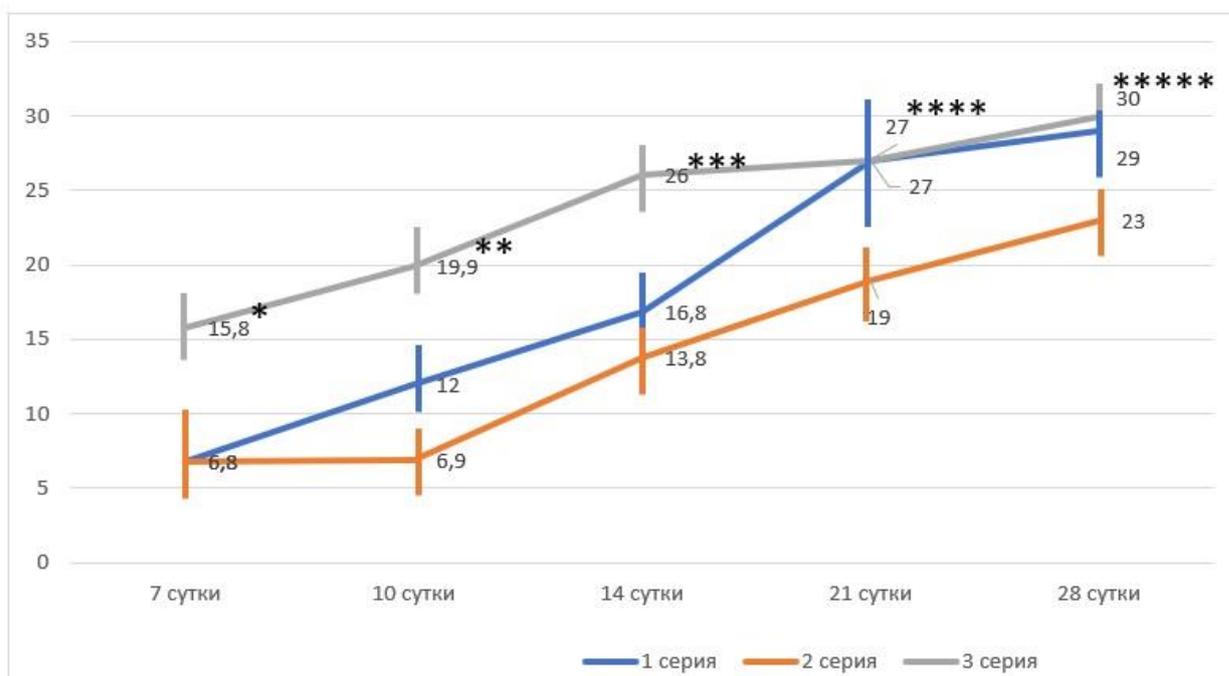
Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 10 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 14 сутки»

Примечание: **** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 21 сутки»

Примечание: ***** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 28 сутки»

Динамика накопления фиброцитов



Динамика накопления фиброцитов при применении ГЭП «Эсфил стандартный» в сериях эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 7 сутки»

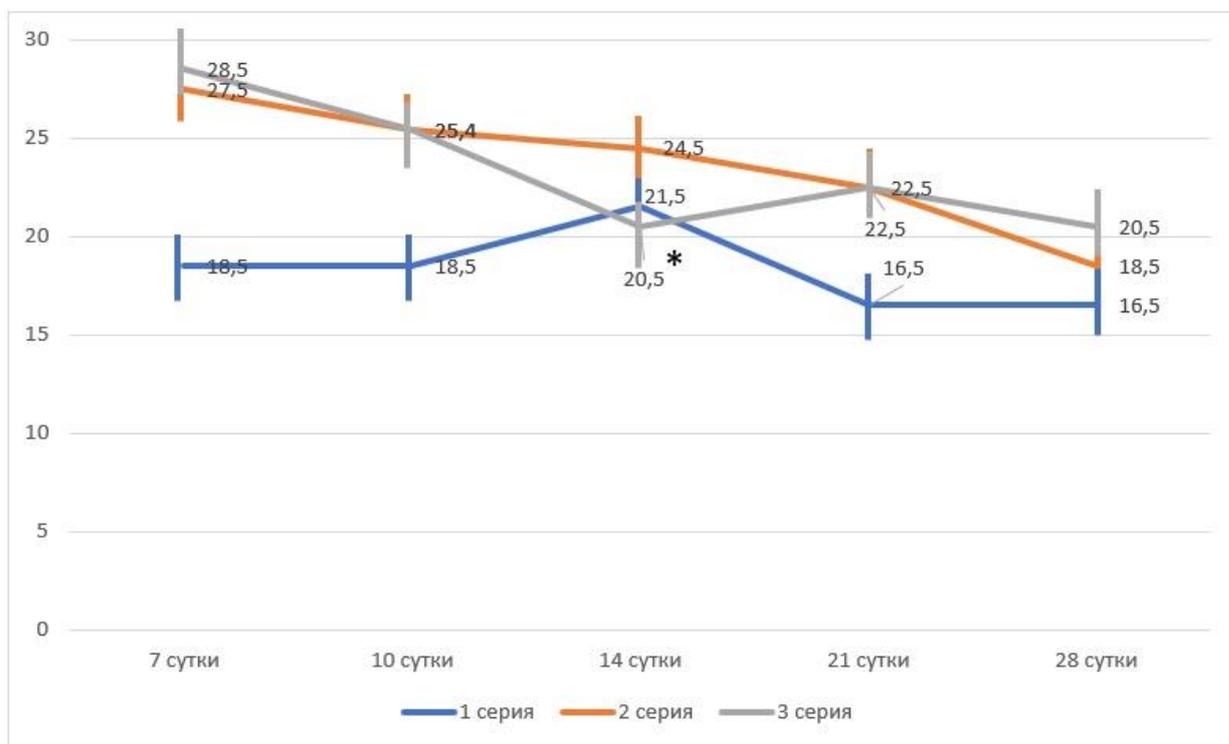
Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 10 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 14 сутки»

Примечание: **** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 21 сутки»

Примечание: ***** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «A₂ 28 сутки»

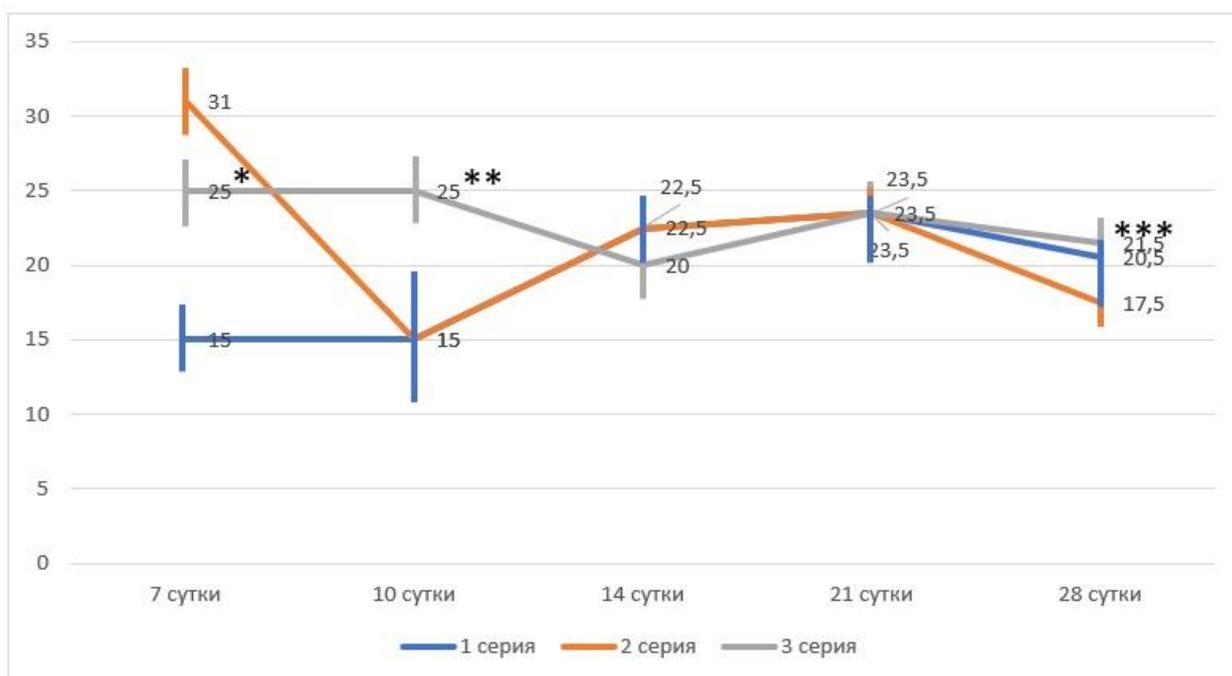
Динамика накопления макрофагов



Динамика накопления макрофагов при применении ГЭП «Унифлекс стандартный» в сериях эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 14 сутки»

Динамика накопления макрофагов



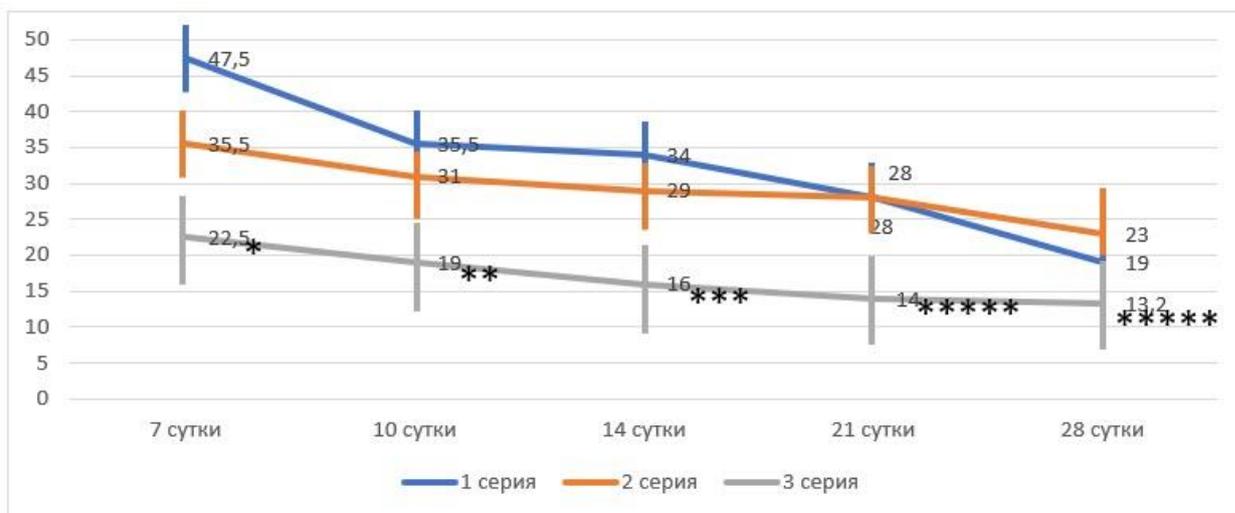
Динамика накопления макрофагов при применении ГЭП «Эсфил стандартный» в сериях эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 7 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 10 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 28 сутки»

Динамика накопления лимфоцитов



Динамика накопления лимфоцитов при применении ГЭП «Унифлекс стандартный» в сериях эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 7 сутки»

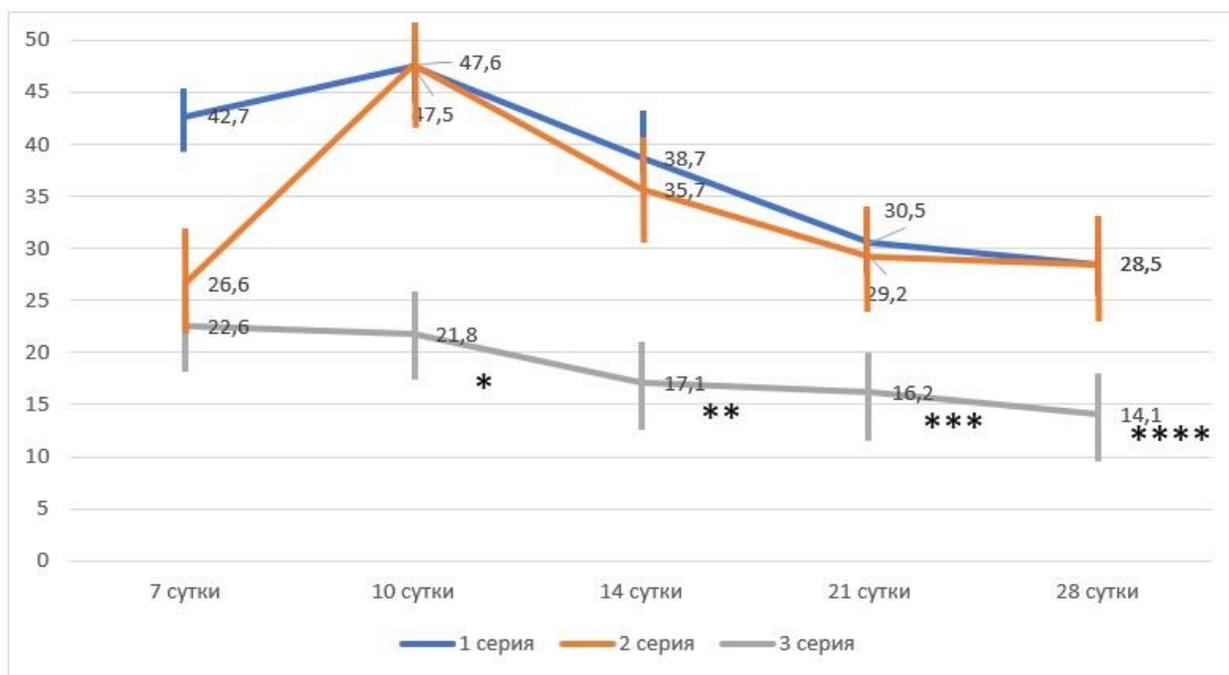
Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 10 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 14 сутки»

Примечание: **** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 21 сутки»

Примечание: ***** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 28 сутки»

Динамика накопления лимфоцитов



Динамика накопления лимфоцитов при применении ГЭП «Эсфил стандартный» в сериях эксперимента.

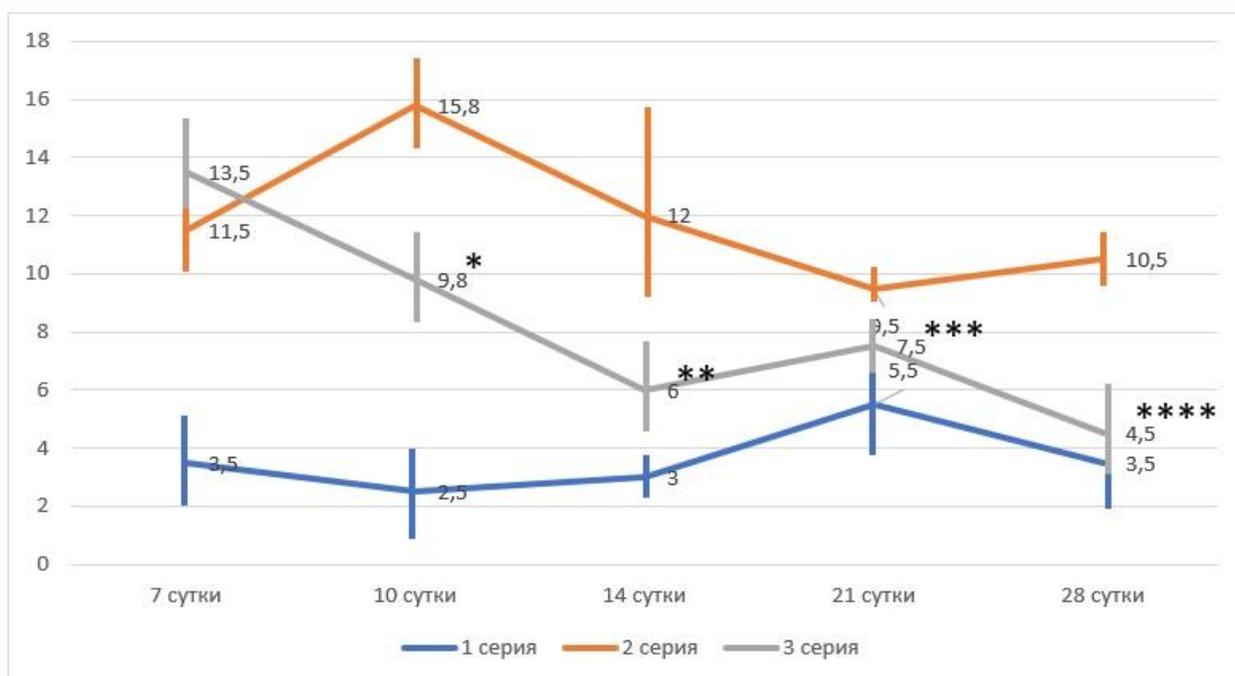
Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 10 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 14 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 21 сутки»

Примечание: **** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 28 сутки»

Динамика накопления гранулоцитов



Динамика накопления гранулоцитов при применении ГЭП «Унифлекс стандартный» в сериях эксперимента.

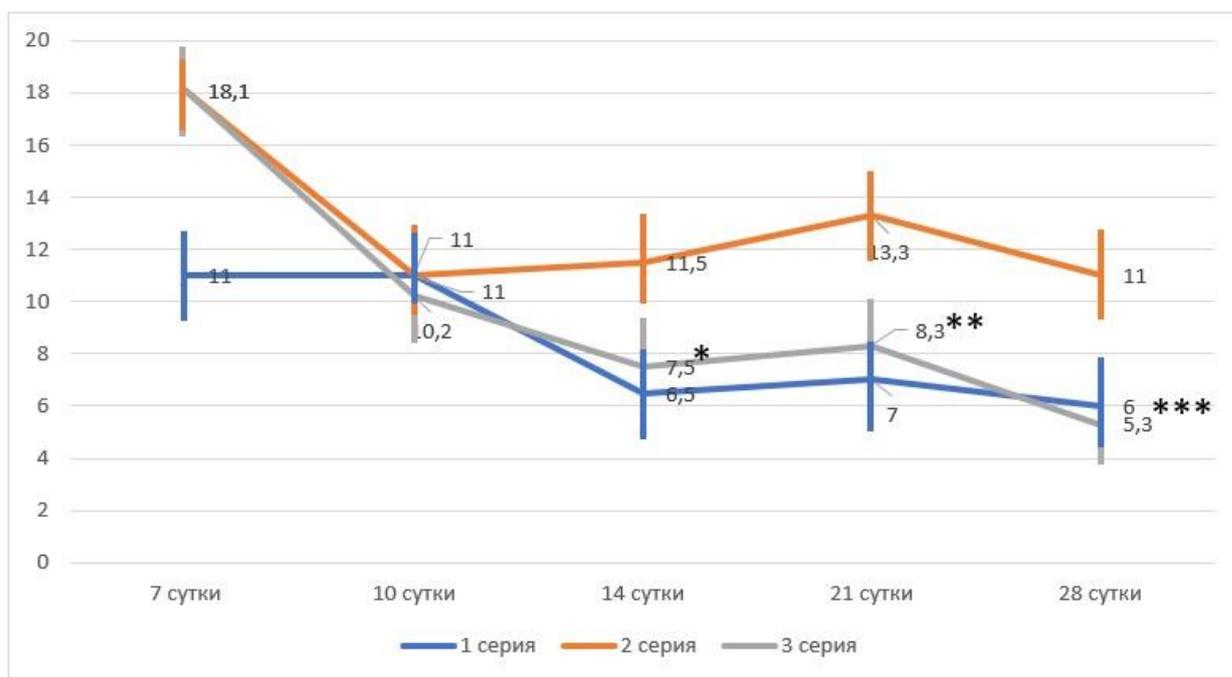
Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 10 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 14 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 21 сутки»

Примечание: **** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «В₂ 28 сутки»

Динамика накопления гранулоцитов



Динамика накопления гранулоцитов при применении ГЭП «Эсфил стандартный» в сериях эксперимента.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 14 сутки»

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 21 сутки»

Примечание: *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «А₂ 28 сутки»