

Получена: 10 января 2018 / Принята: 20 февраля 2018 / Опубликовано online: 28 февраля 2018

УДК 616.381-616.34-007.43-092

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА КСЕНОБРЮШИНЫ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ЭКСПЕРИМЕНТА**

**Руслан М. Бадыров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3578-7144>

**Нуркаси Т. Абатов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4111-6355>

**Майда М. Тусупбекова**<sup>2</sup>,

**Иосиф Н. Альбертон**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9115-7860>

**Исламбек К. Мусабеков**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра хирургических дисциплин,

<sup>2</sup> Кафедра патологической анатомии и судебной медицины,

Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан;

<sup>3</sup> Медицинский центр Шаарей Цедек, отделение хирургии «В», г. Иерусалим, Израиль

**Введение.** Несмотря на достаточное количество работ по проблеме использования ксеноимплантатов при герниопластике в мировой науке, следует признать неоднозначность приводимых данных разными учёными, а отсутствие в этих работах исследований применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины в реконструкции передней брюшной стенки определяет актуальность данного исследования.

**Цель исследования:** изучить структурные изменения зоны имплантации внеклеточного матрикса ксенобрюшины с тканями передней брюшной стенки в отдаленные сроки эксперимента.

**Материалы и методы:** Проведено сравнительное экспериментальное исследование по изучению отдаленных результатов применения нового биологического имплантата – внеклеточного матрикса ксенобрюшины для реконструкции передней брюшной стенки на 16 белых нелинейных короткошерстных половозрелых крысах обоего пола, массой 180 – 220 г. на базе вивария РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» в период с 2016-2017 годы.

С помощью методов описательной морфологии и морфометрии дана характеристика течения раневого процесса после имплантации исследуемого материала. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью вычисления группового среднего арифметического ( $X$ ), среднеквадратичного отклонения ( $SD$ ). Достоверность различий между исследуемыми группами определялась с помощью непараметрических критериев: критерий Mann-Whitney для сравнения независимых групп («опыт-контроль»), критерий  $X^2$  для оценки различий между долями в группах.

**Результаты:** изучены особенности течения раневого процесса в отдаленные сроки эксперимента после применения нового материала. Морфологически определено, что к 180 дню послеоперационного периода наблюдается формирование состоятельного соединительно-тканного рубца без признаков постимплантационного воспаления. Количественный состав клеточного инфильтрата к 180 суткам после имплантации, статистически значимо изменяется в сторону увеличения числа структурных стромальных клеток с обратно пропорциональным снижением клеток экссудативной и пролиферативной фаз воспалительно-регенераторного процесса в сравнении с начальными сроками наблюдения.

**Выводы:** внеклеточный матрикс ксенобрюшины демонстрирует адекватную биосовместимость с макроорганизмом, с формированием зрелого, состоятельного контакта с тканями передней брюшной стенки без признаков хронического постимплантационного воспаления.

**Ключевые слова:** внеклеточный матрикс ксенобрюшины, Pectasol, грыжа передней брюшной стенки, морфометрия.

## Summary

**RESULTS AFTER APPLICATION OF THE EXTRACELLULAR BOVINE-DERIVED PERITONEUM MATRIX FOR ABDOMINAL WALL RECONSTRUCTION IN THE LONG-TERM EXPERIMENT****Ruslan M. Badyrov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3578-7144>**Nurkassi T. Abatov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4111-6355>**Maida M. Tussupbekova**<sup>2</sup>**Joseph N. Alberton**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9115-7860>**Islambek K. Mussabekov**<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of surgical disciplines,<sup>2</sup> Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine,  
Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan;<sup>3</sup> Shaare Zedek Medical Center, Surgical block «B», Jerusalem, Israel

**Introduction.** Despite the sufficient number of works on the problem of the use of xenogeneic implants in hernioplasty in the world science, it is necessary to recognize the ambiguity of the data presented by different scientists, and the absence in these studies of the use of extracellular xenograft matrix in abdominal wall reconstruction determines the relevance of this study.

**The aim** was to study the structural changes in the implantation area of the extracellular bovine-derived peritoneum matrix with the tissues of the anterior abdominal wall in the long term of the experiment.

**Materials and methods.** In the period of 2016-2017yy a comparative experimental study was carried out to study the long-term results of the application of a new biological implant, the extracellular bovine-derived peritoneum matrix, for abdominal wall reconstruction on 16 white nonlinear short-haired rats of both sexes, weighing 180-220g on the basis of the vivarium of the Karaganda State Medical University.

Using the methods of descriptive morphology and morphometry, a characteristic of the wound process after test material implantation is given. Statistical analysis of the obtained data was carried out by calculating the group mean ( $X$ ), standard deviation (SD). The reliability of the differences between the groups studied was determined using nonparametric criteria: the Mann-Whitney criterion for comparing independent groups ("experience-control"), the  $X^2$  criterion for estimating the differences between the shares in the groups.

**Results.** The specific features of the course of the wound process in the long-term experiment after the application of the new material were studied. Morphologically it was determined that by the 180th day of the postoperative period a consistent connective tissue scar was observed without any inflammation signs. The quantitative profile of the cellular infiltrate to 180 days after implantation, statistically significantly changes towards increasing the number of structural stromal cells with an inversely proportional decrease in the cells of the exudative and proliferative phases of the inflammatory-regenerative process in comparison with the initial observation periods.

**Conclusion.** Based on the results of the experiment, the new biological implant at this stage demonstrates an adequate biocompatibility with organism, with the formation of a mature, consistent contact with tissues of the anterior abdominal wall without any inflammatory responses.

**Keywords:** *extracellular bovine-derived peritoneum matrix, Permacol, hernia of anterior abdominal wall, morphometry.*

Түйіндеме

## ЭКСПЕРИМЕНТТИҢ ШАЛҒАЙ НӘТИЖЕЛЕРІНДЕГІ АЛДЫҢҒЫ ҚҰРСАҚ ҚАБЫРҒАСЫНЫҢ РЕКОНСТРУКЦИЯЛАУ ҮШІН ЖАСУШАСЫРТЫЛЫҚ КСЕНОІШАСТАР МАТРИКСІН ҚОЛДАНҒАН НӘТИЖЕЛЕР

Руслан М. Бадыров <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3578-7144>

Нуркаси Т. Абатов <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4111-6355>

Майда М. Тусупбекова <sup>2</sup>,

Иосиф Н. Альбертон <sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9115-7860>

Исламбек К. Мусабеков <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Хирургиялық пәндер кафедрасы, <sup>2</sup> Патологиялық анатомия және сот медицина кафедрасы, Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, <sup>3</sup> Шаарей Цедек медициналық орталығы, "В" хирургия бөлімшесі, Иерусалим, Израиль.

**Кіріспе:** Әлемдік ғылымда герниопластикте кезінде ксеноимплантаттарды қолдану мәселесі бойынша жұмыстар саны жеткілікті болуына қарамастан, әр түрлі ғалымдармен келтірілген деректер біркелкі емес екенін мойындау керек, ал осы зерттеудің өзектілігі алдыңғы құрсақ қабырғасын реконструкциясында жасушасыртылық ксеноішастар матриксін қолданған жұмыстардың болмауы.

**Зерттеу мақсаты:** Эксперименттің шалғай мерзіміндегі алдыңғы құрсақ қабырғасының тіндерімен жасушасыртылық ксеноішастардың матриксінің имплантация аймағындағы құрылымдық өзгерістерін зерттеу болды.

**Материалдар мен әдістер:** 2016 – 2017 жылдар аралығында «Қарағанды мемлекеттік медицина университеті» РММ – ның ШЖҚ виварий базасында салмақтары 180 – 220 г. болатын, екі түрлі жыныстағы, жетілген, қысқа жүнді, сызықты емес 16 ақ егеуқұйрықтарға алдыңғы құрсақ қабырғасын реконструкциялау үшін жаңа биологиялық имплантатты – жасушасыртылық ксеноішастар матриксін қолдану кезіндегі шалғай нәтижелерімен салыстырмалы эксперименттік зерттеу жүргізілді.

Зерттелетін материалға имплантациялаудан кейін жаралық процесстің ағымына морфологиялық және морфометриялық әдістер көмегімен сипаттама берілген. Топтық орташа арифметикалық ( $X$ ), орташа квадраттық ауытқу ( $SD$ ) есептеу көмегімен алынған деректерге статистикалық талдау жүргізілді. Зерттеліп отырған топтар арасындағы айырмашылықтар параметрикалық емес критерийлер көмегімен анықталды: тәуелсіз топтарды ("тәжірибе-бақылау") салыстыру үшін Mann-Whitney критерийі, топтық үлестер арасындағы айырмашылықтарды бағалау үшін  $X^2$  критерийі.

**Нәтижелер:** Жаңа материалды қолданғаннан кейін эксперименттің шалғай мерзімінде жаралық процесс ағымының ерекшеліктері зерттелген. Морфологиялық анықталды, яғни отадан кейінгі 180 күні постимплантациянды қабынусыз жетілген дәнекер тінді тыртық қалыптасуы байқалады. Имплантациядан кейінгі 180 күнге жасушалық инфилтраттың сандық құрамы, бастапқы бақылау мерзімімен салыстырғанда регенеративті – қабынулық процесстің пролиферативті және экссудативті фазаларында жасушалардың пропорционалды қайтымды төмендеуімен стромальды жасушалардың құрылымдық саны өсу тарапына қарай статистикалық маңызды өзгереді.

**Қорытынды:** Жасушасыртылық ксеноішастар матриксі макроорганизммен бірге жеткілікті био-үйлесімділікті көрсетіп, алдыңғы іш қабырғасының тіндерімен постимплантациянды созылмалы қабыну белгілерінсіз жетіліп, дәйекті байланыс қалыптастырды.

**Түйін сөздер:** жасушасыртылық ксеноішастар матриксі, *Pertacol*, алдыңғы құрсақ қабырғасының жарығы, морфометрия.

**Библиографическая ссылка:**

Бадыров Р.М., Абатов Н.Т., Тусупбекова М.М., Альбертон И.Н., Мусабеков И.К. Результаты применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для реконструкции передней брюшной стенки в отдаленные сроки эксперимента // Наука и Здоровоохранение. 2018. №1. С. 24-35.

Badyrov R.M., Abatov N.T., Tussupbekova M.M., Alberton J.N., Mussabekov I.K. Results after application of the extracellular bovine-derived peritoneum matrix for abdominal wall reconstruction in the long-term experiment. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, 1, pp. 24-35.

Бадыров Р.М., Абатов Н.Т., Тусупбекова М.М., Альбертон И.Н., Мусабеков И.К. Эксперименттің шалғай нәтижелеріндегі алдығы құрсақ қабырғасының реконструкциялау үшін жасушасыртылық ксеніошастар матриксін қолданған нәтижелер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. №1. Б. 24-35.

**Введение**

Выбор способа оперативного лечения больных с грыжами передней брюшной стенки по-прежнему остается дискуссионной и нерешенной проблемой [1,3,6,8]. Несмотря на внедрение современных синтетических протезирующих материалов и усовершенствование аутопластических способов хирургической коррекции, в сложных клинических ситуациях рецидивы грыж живота достигают 5,0 – 24,0% [2,4,9,11].

Задача хирургического лечения грыжевого дефекта – укрепление передней брюшной стенки, позволяющее снизить натяжение тканей в зоне операции, избегая при этом редукции объема брюшной полости и повышения внутрибрюшного давления, что в комплексе повышает эффективность хирургического лечения грыж живота.

Разработанные в разных странах мира многочисленные способы устранения дефектов брюшной стенки, на сегодня, не позволяют говорить о решении проблемы рецидива грыжи. Ставшая в герниологии, так называемым «золотым» стандартом, пластика «без натяжения» с применением синтетических материалов, вне зависимости от локализации и размеров дефекта, несмотря на целый ряд очевидных достоинств, в то же самое время, не лишена и весьма существенных недостатков. Обладая должной прочностью для укрепления передней брюшной стенки, не решенными остаются ряд проблем, связанных с имплантацией чужеродного материала в организм человека, а именно: реакция отторжения инородного тела с образованием инфильтратов и сером, слабая сопротивляемость инфекции с последующим выгнаиванием имплантата, невозможность внутрибрюшной фиксации

ввиду формирования массивных спаек брюшной полости. [5,7,19].

Поиск альтернативных материалов, которые бы обеспечивали прочность, одномоментную пластику грыжевого дефекта (особенно в условиях бактериального загрязнения), не снижая функциональность передней брюшной стенки, и как следствие, улучшение качества жизни пациента после операции, привел к изучению использования имплантатов биологического происхождения. Биоимплантаты, получаемые из донорского материала человека (аллографт) или животного (ксенографт: свиной, бычий), с применением технологий тканевой инженерии представляют собой внеклеточный матрикс (ВКМ) [14,17,18]. Составляя комплекс структурных и функциональных белков, объединенных в уникальную тканеспецифичную архитектуру, внеклеточный матрикс, помимо его ведущей роли в поддержании структуры, «каркаса» ткани, участвует в процессах передачи сигнала, регуляции роста клеток и их дифференцировки. Такие биопластические материалы на основе внеклеточного матрикса способны индуцировать процесс, называемый «конструктивное ремоделирование» – формирование функциональной ткани соответственно зоне имплантации. Однако, способность активизировать конструктивное ремоделирование во многом зависит от методов, применяемых для получения внеклеточного матрикса. Опираясь на эти важные функции, имплантаты на основе внеклеточного матрикса находят широкое применение в регенеративной медицине для реконструкции тканей [13]. Применение данных биоматериалов имеет большой потенциал в хирургическом лечении грыж

передней брюшной стенки, так как это может позволить минимизировать воспалительную реакцию в ответ на имплантацию эндопротеза, уменьшить вероятность образования спаек органов брюшной полости с имплантатом, а также снизить риск возникновения раневой инфекции [15,18].

Однако существование данных биоимплантатов не решает ряда вопросов, связанных с их применением в хирургии грыж живота, а именно – нет консенсуса о том, как и в каких случаях, использовать биологические имплантаты, отсутствует, в достаточном количестве, информация об отдаленных результатах их применения, и что немало важно, имеют высокую стоимость [12,20]. Несмотря на достаточное количество работ по проблеме использования ксеноимплантатов при герниопластике в мировой науке, следует признать неоднозначность приводимых данных разными учёными, а отсутствие в этих работах исследований применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки определяет актуальность данного исследования.

**Цель работы** – изучить структурные изменения зоны имплантации внеклеточного матрикса ксенобрюшины с тканями передней брюшной стенки в отдаленные сроки эксперимента.

**Материалы и методы.** Объектом сравнительного экспериментального исследования является новый биологический имплантат отечественной разработки – внеклеточный матрикс бычьей брюшины, полученный путем двойного цикла децеллюляризации детергентферментативным методом с последующей стерилизацией гамма-излучением [10] (Получена приоритетная справка по заявке на патент Республики Казахстан на изобретение «Внеклеточный матрикс ксенобрюшины для пластики грыж передней брюшной стенки» № 2017/0864.1).

Эксперимент проводился на 96 белых нелинейных короткошерстных половозрелых крысах обоего пола, массой 180 – 220 г. на базе вивария РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» в период с 2016 - 2017 годы. В качестве материала сравнения выступал свиной

ацеллюлярный дермальный коллаген «Permacol» (Covidien, USA), сходный по свойствам биологический имплантат, уже применяющийся в клинической практике для пластики дефектов передней брюшной стенки [16]. Животные были распределены по 8 особей в 2 группах, в 6 подгруппах случайным образом. Каждая группа соответствовала применяемому биоимплантату, каждая подгруппа – сроку наблюдения и выведения животного из эксперимента. Периоды наблюдения: 5 суток, 7 суток, 14 суток, 21 сутки, 30 суток, 180 суток.

В рамках оценки отдаленных результатов применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для реконструкции передней брюшной стенки были отобраны 16 особей, соответствующие сроку наблюдения 180 суток.

В качестве критерия приемлемой рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболевания и гомогенность групп по массе тела ( $\pm 10\%$ ). Идентификация каждой особи осуществлялась путем присвоения каждому животному индивидуального номера меткой красителем на дорзальной поверхности тела. Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативам, приведенным в руководстве *Guide for care and use of laboratory animals. Eight edition. ILAR publication, 2012, National Academy Press.* Все процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии со стандартными операционными процедурами.

Имплантация внеклеточного матрикса ксенобрюшины и ацеллюлярного дермального коллагена «Permacol» осуществлялась посредством вшивания данных материалов в переднюю брюшную стенку экспериментальных животных. Для этого, под эфирным наркозом (индукционная камера объемом 3 литра, 3 мл диэтилового эфира («Реахим», Россия), время экспозиции 5 мин) каждой крысе моделирован дефект передней брюшной стенки, с последующим закрытием его исследуемыми материалами, размером 15мм\*15мм, путем фиксации их к передней брюшной стенке «край в край» с использованием шелковой нити 4/0 на атравматичной игле. Для профилактики раневой инфекции в течение 5 дней после

операции проводилась антибактериальная терапия энрофлоксацином («Энфлорекс», World-Vet, Турция) в дозировке 0,1 мл – 10 мг.

По истечении 180 суток от момента имплантации, после прекращения жизнедеятельности животного, путём введения его в наркоз с последующей декапитацией, производился забор гистологического материала. Для этого, снимался шерстяной покров с зоны имплантации и прилегающего к ней мышечного массива. Производилась вырезка имплантатов с контактирующим с ним участком тканей передней брюшной стенки. Линия резекции проходила на расстоянии 5 мм латеральнее от места контакта имплантата с тканями передней брюшной стенки. После забора, материал фиксировался в 4% нейтральном забуферном растворе формалина, с дальнейшей обработкой химическими реактивами (изопропиловый спирт, ксилол, парафиновая среда) в тканевом процессоре карусельного типа по этаблированному протоколу. После ориентации материала в гистокассетах материал заливался в парафин с формированием блока для гистологической нарезки материала. Морфологическому исследованию подвергался фрагмент контакта ткани передней брюшной стенки с биологическим имплантатом.

Экспериментальная работа с лабораторными животными проводилась согласно приказу Министерства Здоровья от 12.11.2009г. № 697 «Об утверждении правил доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан» и с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

Гистологические срезы были окрашены в двух сериях стандартными методиками гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону с целью изучения морфологической картины зоны имплантации, оценки структурных изменений, а также активности и степени созревания соединительной ткани.

Морфометрический анализ клеточного инфильтрата проводился с помощью

микроскопа Arcturus XT с лазерным микродиссектором в 300 клетках при 400-кратном увеличении в репрезентативном участке между внеклеточным матриксом ксенобрюшины/ацеллюлярным дермальным коллагеном «Permatol» и тканями передней брюшной стенки, вне шовного материала. Клеточный инфильтрат формирующейся / созревающей грануляционной ткани характеризовался стадийно сменяющимся составом гранулоцитарных, лимфоцитарных, плазматических клеток, макрофагов и стромальных клеток (фибробласты, фиброциты).

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое ( $\bar{X}$ ), среднеквадратичное отклонение (SD). Достоверность различий между исследуемыми группами определена статистическими методами с помощью непараметрических критериев: критерий Манн-Уитни для сравнения независимых групп («опыт-контроль»), для оценки различий между долями в группах использовался критерий  $\chi^2$ . Для расчетов использовалось программное обеспечение «Statistica 8.0» и табличный процессор Excel из пакета Microsoft Office 2012.

Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы по грантовому финансированию МОН РК «Разработка и применение внеклеточного матрикса ксенобрюшины в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки» (№ ГР 0115РК00305).

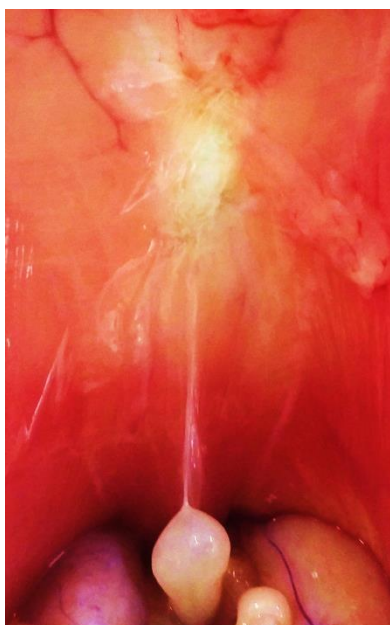
Проведение экспериментального исследования одобрено решением Комитета по биоэтике Карагандинского государственного медицинского университета Протокол №53 от 10.07.2015г.

### Результаты

В послеоперационном периоде наблюдения смертность лабораторных крыс отсутствовала. Общее состояние животных после имплантации внеклеточного матрикса ксенобрюшины в опытной группе, и ацеллюлярного дермального коллагена «Permatol» в группе сравнения не изменилось. Во всех случаях наблюдений отмечалось заживление послеоперационные раны первичным натяжением.

При макроскопическом исследовании зоны имплантации исследуемых материалов у экспериментальных животных на сроке 180

суток патологических изменений и осложнений со стороны изучаемого материала не обнаружено (рисунок 1).



А) Внеклеточный матрикс ксенобрюшины



В) Ацеллюлярный дермальный коллаген «Permacol»

Рисунок 1. 180 суток после операции. Имплантированный биоматериал полностью замещает дефект передней брюшной стенки (вид изнутри).

Клеточный состав репрезентативного участка зоны имплантации, а также стадийно-специфические изменения в течение раневого процесса в опытной группе, представлены в

таблице 1, рисунке 2,3. Для наглядности течения раневого процесса и протекающих изменений также приведены данные начальных сроков наблюдения.

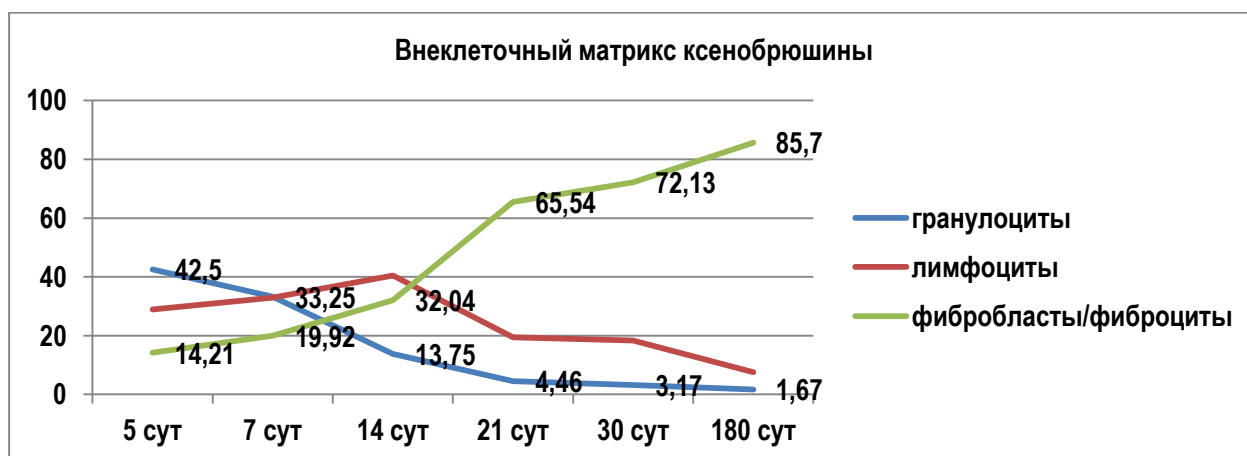


Рисунок 2. Динамика изменения количественного состава клеточного инфильтрата в опытной группе

К 180 дню наблюдения в опытной группе морфологическая картина характеризуется преобладанием стромальных клеток, образующих плотный соединительнотканый

контакт между внеклеточным матриксом ксенобрюшины и тканями передней брюшной стенки без признаков хронического воспаления и отторжения имплантата (рисунок 4).

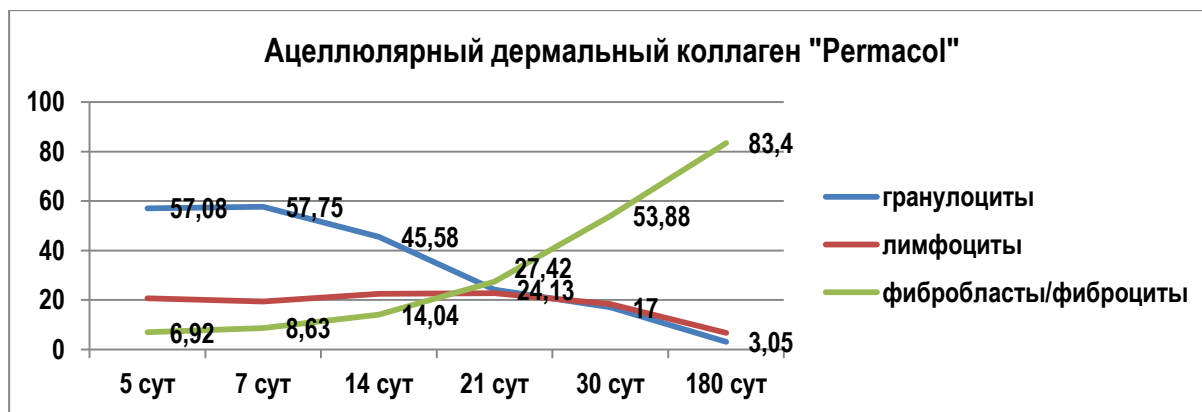


Рисунок 3. Динамика изменения количественного состава клеточного инфильтрата в группе сравнения

Таблица 1.

Клеточный состав зоны имплантации внеклеточного матрикса ксенобрюшины и материала Permacol в исследуемые сроки после операции, (X±SD)

Вид имплантата	Сроки наблюдения	Гранулоциты	Лимфоциты	Плазматические клетки	Макрофаги	Фиброциты/фибробласты
Внеклеточный матрикс ксенобрюшины	5 суток	42,5±3,94	28,92±2,76	7,33±1,36	7,04±1,36	14,21±2,96#
	180 суток	1,67±0,75*	7,6±1,85*	0,4±0,37*	4,67±1,33	85,7±2,3*
«Permacol»	5 суток	57,08±4,23	20,71±4,02	8,08±2,05	7,21±2,37	6,92±1,74
	180 суток	3,05±1,4*	6,71±1,89*	0,57±0,59*	5,76±1,51	83,4±4,17*

Примечание:

1 \* - статистическая значимость различий по отношению к начальному сроку наблюдения (p<0,05);

2 # - статистическая значимость различий по отношению к группе сравнения (p<0,05).

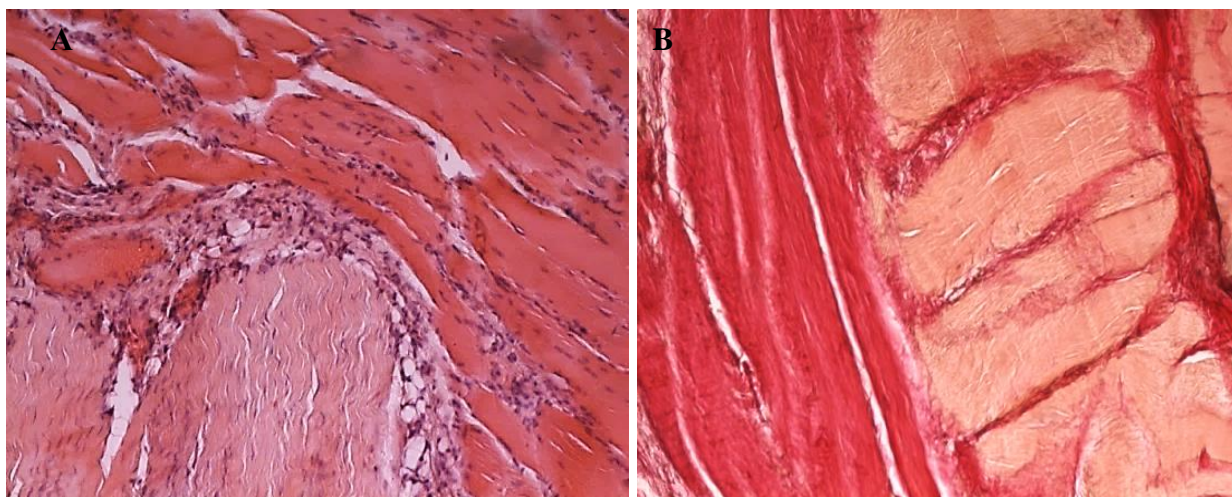


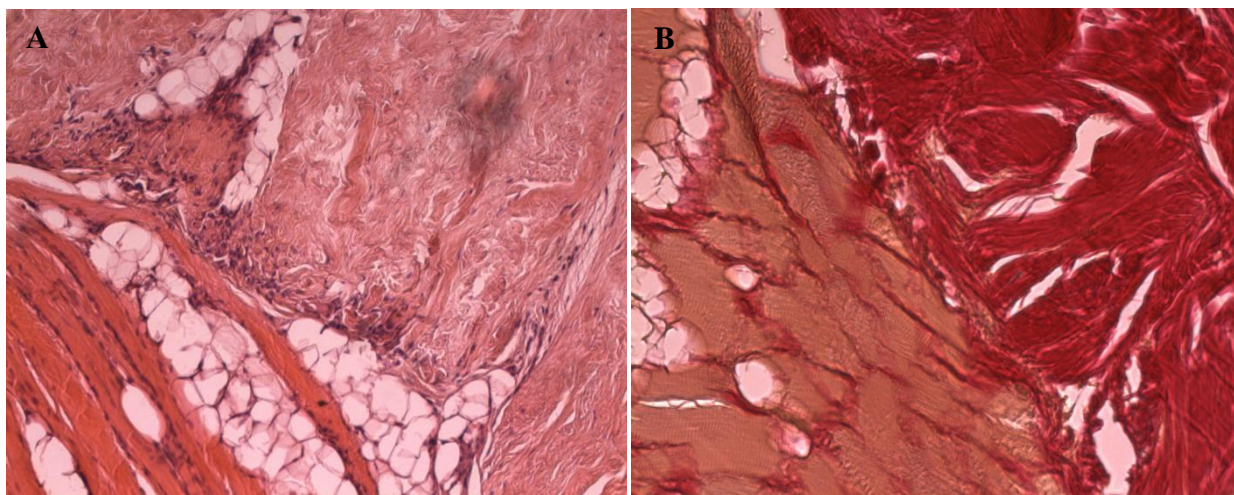
Рисунок 4. Внеклеточный матрикс ксенобрюшины.

Преобладание стромальных клеток (фибробластов и фиброцитов) в клеточном инфильтрате с очаговым разрастанием жировой ткани, 180 суток.

Зрелый соединительнотканый контакт в месте имплантации:

А – Окраска гематоксилином и эозином, В – Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону ×100





**Рисунок 5. Ацеллюлярный дермальный коллаген «Permacol».  
Зрелые волокнистые коллагеновые волокна участка имплантации  
с прорастанием в мышечную ткань, 180 сутки.**

**Плотный соединительнотканый контакт в месте имплантации:**

**А – Окраска гематоксилином и эозином, В – Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону ×100**

В группе сравнения, на данном сроке наблюдения отмечается схожая морфологическая картина, с преобладанием стромальных клеток в клеточном инфильтрате (рисунок 5).

Обе исследуемые группы к 180 суткам характеризуются мелкоочаговой инфильтрацией гранулоцитарными, лимфоцитарными, плазматическими клетками и макрофагами, в среднем не превышают 15% от общего количества клеток, как в опытной группе, так и в группе сравнения.

Также в обеих группах наблюдалось преобладание зрелой соединительной ткани в корреляции с увеличением количества стромальных клеток в клеточном инфильтрате, что свидетельствует о формировании состоятельного соединительнотканного рубца в обеих группах. Количественное содержание стромальных клеток статистически достоверно увеличилось к 180 суткам по отношению к начальным срокам наблюдения в обеих группах ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

#### **Обсуждение**

При оценке и сравнении морфологической картины зоны имплантации внеклеточного матрикса ксенобрюшины и ацеллюлярного дермального коллагена «Permacol» критерием благоприятного исхода имплантации в настоящем исследовании является формирование полноценного и состоятельного

послеоперационного рубца в месте контакта имплантата с тканями передней брюшной стенки без признаков активного воспаления. Известно, что процессы альтерации (повреждение) клеток/тканей посредством механических воздействий, в частности оперативных вмешательств с целью закрытия дефектов ткани ауто- или аллотрансплантатом, сопровождаются последующим стадийным развитием и сменой тканевых реакций (экссудативной и продуктивной), итогом которых является полное и/или частичное восстановление структуры ткани. Так, экссудативная реакция, являющаяся нормальным этапом регенерации тканей, и в среднем протекающая 7 суток, характеризуется преобладанием в клеточном инфильтрате гранулоцитарных лейкоцитов. В дальнейшем происходит уменьшение гранулоцитов, ассоциирующееся с повышением лимфоцитарных клеток, макрофагов, что характеризует стадию продуктивной реакции. Анализ полученных ранее результатов показал, что при использовании внеклеточного матрикса ксенобрюшины, происходит стадийно-специфическая смена тканевых реакций, характеризующая нормальный раневой процесс. В период между 5 и 21 сутками, приблизительно к 10 дню после имплантации отмечается переход экссудатив-

ной фазы в пролиферативную фазу раневого процесса, с гистологическим и морфометрическим подтверждением созревания и формирования соединительнотканых волокон.

В ходе настоящего исследования к 180 дню послеоперационного периода наблюдается формирование состоятельного соединительнотканного рубца без признаков постимплантационного воспаления. Количественный состав клеточного инфильтрата к 180 суткам после имплантации, статистически значимо изменяется в сторону увеличения числа структурных стромальных клеток с обратно пропорциональным снижением клеток экссудативной и пролиферативной фаз воспалительно-регенераторного процесса в сравнении с начальными (5 суток) сроками наблюдения.

Накопленная научная база обосновывает потенциальную возможность применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для пластики грыж передней брюшной стенки в хирургической практике. Полученные результаты позволяют продолжить исследование по изучению биомеханических свойств внеклеточного матрикса ксенобрюшины в рамках доклинической оценки эффективности нового биологического имплантата для реконструкции передней брюшной стенки.

#### **Заключение**

Проведено экспериментальное исследование по изучению отдаленных результатов применения нового биологического имплантата для реконструкции передней брюшной стенки – внеклеточного матрикса ксенобрюшины в сравнении с ацеллюлярным дермальным коллагеном «Permacol».

По результатам эксперимента внеклеточный матрикс ксенобрюшины демонстрирует адекватную биосовместимость с макро-организмом, с формированием зрелого, состоятельного контакта с тканями передней брюшной стенки без признаков хронического постимплантационного воспаления. Полученные данные являются научно-обоснованной платформой для дальнейшего изучения внеклеточного матрикса ксенобрюшины в качестве нового биопластического материала для реконструкции передней брюшной стенки.

**Источник финансирования:** Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы по грантовому финансированию МОН РК «Разработка и применение внеклеточного матрикса ксенобрюшины в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки» (№ ГР 0115РК00305).

**Конфликт интересов:** при проведении исследования и написания статьи со стороны авторов конфликт интересов отсутствует.

#### **Вклад авторов:**

*Бадьров Р.М.* – проведение эксперимента, набор материала, обработка данных, написание статьи;

*Абатов Н.Т.* – научное руководство;

*Тусупбекова М.М.* – гистологическое исследование материала;

*Альбертон И.Н.* – научное руководство;

*Мусабеков И.К.* – проведение эксперимента, набор материала.

#### **Литература:**

1. *Адамян А.А., Магомадов Р.Х., Кутин А.А. и др.* Комбинированная пластика при паховых грыжах // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2007, № 2. С.74–79.
2. *Алиев С.А.* Эволюция методов хирургического лечения паховых грыж // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова.* 2010. Т. 169, № 5. С. 109–113.
3. *Борисов А.Е., Митин С.Е.* Современные методы лечения паховых грыж // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2006. Т. 165, № 4. С. 45–48.
4. *Егиев В.Н.* Ненатяжная герниопластика. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2005.– 144 с
5. *Малиновский Н.Н., Золотов В.П., Сацукевич В.Н. и др.* Результаты хирургического лечения пациентов с наружными грыжами передней брюшной стенки // *Актуальные вопросы герниологии: материалы симпозиума.* М., 2001. С. 6–8.
6. *Милюков В.Е., Кисленко А.М.* О влиянии паховой грыжи и ее оперативного лечения традиционными способами на репродуктивную функцию мужчин // *Анналы хирургии.* 2006, № 3. С.13–17.
7. *Митрошин А.Н., Баулин А.В., Нестеров А.В. и др.* Результаты применения

эндопротезов из полиэфира в эксперименте и клиническое их использование при герниоэнтропластике // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2008, № 1 (5). С. 74–86.

8. Нестеренко Ю.А., Газиев Р.М. Паховые грыжи. Реконструкция задней стенки пахового канала. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2008. 143 с.

9. Островский В.К. Метод пластики задней стенки пахового канала при паховых грыжесечениях // Казанский мед. журнал. 2009, №3 (10). С. 434–435.

10. Отчет о НИР (промежуточ.) / Караг. гос. мед. унив-т; рук. Абатов Н.Т.; исполн.: Бадыров Р.М. [и др.]. К., 2015. 67 с. № ГР 0115РК00305. Инв. № 0215РК02890.

11. Фёдоров И.В., Чугунов А.Н. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция // Герниология. 2004, №2. С. 45-53.

12. Bello'n J.M. Biological prostheses: indications and usefulness in the repair of abdominal wall defect // Cir. Esp. 2008. N. 83. P. 283–289.

13. Brown B.N., Badylak S.F. Extracellular matrix as an inductive scaffold for functional tissue reconstruction // Transl. Res. 2014. N. 163. P. 268–285.

14. Franklin Jr M.E., Trevino J.M., Portillo G. et al. The use of porcine small intestinal submucosa as a prosthetic material for laparoscopic hernia repair in infected and potentially contaminated fields: long-term follow-up // Surg. Endosc. 2008. N. 22(9). P. 1941-1946.

15. Helton W.S., Fisichella P.M., Berger R. et al. Short-term outcomes with small intestinal submucosa for ventral abdominal hernia // Arch. Surg. 2005. N. 140(6). P. 549-560.

16. Hsu P.W., Salgado C.J., Kent K et al. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2009. N. 62(11). P. 1484-1489.

17. Limpert J.N., Desai A.R., Kumpf A.L. Repair of abdominal wall defects with bovine pericardium // Am. J. Surg. 2009. N. 198(5). P. 60-65.

18. Lo'pez-Cano M, Armengol-Carrasco M. Biological scaffolds in reparative surgery for abdominal wall hernias // Am. J. Surg. 2012. N. 203. P. 555.

19. O'Dwyer P.J. Factors involved in abdominal wall closure and subsequent incisional hernia. Educational Review // Surg. J. R. Coll. Surg., Edinburgh Ireland. 2003. V.1. P. 17–22.

20. Ueno T., Pickett L.C., de la Fuente S.G. Clinical application of porcine small intestinal submucosa in the management of infected or potentially contaminated abdominal defects // J Gastrointest. Surg. 2004. N. 8(1). P. 109-112.

#### References:

1. Adamyan A.A., Magomadov R.Kh., Kutin A.A. i dr. Kombinirovannaya plastika pri pakhovykh gryzhakh [Combined plastic for inguinal hernias]. *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii* [Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery]. 2007, № 2. P. 74–79. [in Russian]

2. Aliev S.A. Evolyutsiya metodov khirurgicheskogo lecheniya pakhovykh gryzh [Evolution of methods of surgical treatment of inguinal hernias]. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova* [Journal of Surgery named I.I. Grekov]. 2010. V. 169, № 5. P. 109–113. [in Russian]

3. Borisov A.E., Mitin S.E. Sovremennye metody lecheniya pakhovykh gryzh [Modern methods of treatment of inguinal hernias]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* [Journal of Surgery named I.I. Grekov]. 2006. V. 165, № 4. P. 45–48. [in Russian]

4. Egiev V.N. *Nenatyazhnaya gernioplastika* [Tension-free hernioplasty]. М.: БИНОМ, Laboratoriya znaniy [Knowledge lab], 2005. 144 p [in Russian]

5. Malinovskii N.N., Zolotov V.P., Satsukevich V.N. i dr. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya patsientov s naruzhnyimi gryzhami perednei bryushnoi stenki [Results of surgical treatment of patients with external abdominal wall hernias]. *Aktual'nye voprosy gerniologii: materialy simpoziuma* [Actual questions of herniology: symposium materials]. М., 2001. pp. 6–8. [in Russian]

6. Milyukov V.E., Kislenko A.M. O vliyaniy pakhovoi gryzhi i ee operativnogo lecheniya traditsionnymi sposobami na reproduktivnyuyu funktsiyu muzhchin [On the influence of inguinal hernia and its surgical treatment by traditional methods on the reproductive function of men] // *Annaly khirurgii* [Annals of Surgery]. 2006, № 3. P.13–17. [in Russian]

7. Mitroshin A.N., Baulin A.V., Nesterov A.V. i dr. Rezultaty primeneniya endoprotezov iz poliefira v eksperimente i klinicheskoe ikh ispol'zovanie pri gernioventroplastike [Results of application of polyester endoprotheses in the experiment and their clinical using in hernioplasty]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki* [News of higher educational institutions. The Volga region. Medical sciences]. 2008, № 1 (5). P. 74–86. [in Russian]
8. Nesterenko Yu.A., Gaziev R.M. Pakhovyе gryzhi. Rekonstruktsiya zadnei stenki pakhovogo kanala [Inguinal hernias. Reconstruction of the back wall of the inguinal canal]. M.: BINOM, *Laboratoriya znaniy* [Knowledge lab], 2008. 143 p. [in Russian]
9. Ostrovskii V.K. Metod plastiki zadnei stenki pakhovogo kanala pri pakhovyykh gryzhesecheniyakh [Plastic method of the posterior wall of the inguinal canal in case of inguinal hernias]. *Kazanskii med. Zhurnal* [Kazan Medical. Journal]. 2009, №3 (10). P. 434–435. [in Russian]
10. *Otchet o NIR (promezhutoch.)* [Report on Scientific Research (Intermediate)] / Karag. gos. med. univ-t; ruk. Abatov N.T.; ispoln.: Badyrov R.M. [i dr.]. K., 2015. 67 p. № GR 0115RK00305. Inv. № 0215RK02890. [in Russian]
11. Fedorov I.V., Chugunov A.N. Protezy v khirurgii gryzh: stoletnyaya evolyutsiya [Prostheses in hernia surgery: a century-old evolution]. *Gerniologiya* [Gerniology]. 2004, №2. P. 45-53. [in Russian]
12. Bello'n J.M. Biological prostheses: indications and usefulness in the repair of abdominal wall defect. *Cir. Esp.* 2008. N. 83. P. 283–289.
13. Brown B.N., Badylak S.F. Extracellular matrix as an inductive scaffold for functional tissue reconstruction. *Transl. Res.* 2014. N. 163. P. 268–285.
14. Franklin Jr M.E., Trevino J.M., Portillo G. et al. The use of porcine small intestinal submucosa as a prosthetic material for laparoscopic hernia repair in infected and potentially contaminated fields: long-term follow-up. *Surg. Endosc.* 2008. N. 22(9). P. 1941-1946.
15. Helton W.S., Fisichella P.M., Berger R. et al. Short-term outcomes with small intestinal submucosa for ventral abdominal hernia. *Arch. Surg.* 2005. N. 140(6). P. 549-560.
16. Hsu P.W., Salgado C.J., Kent K et al. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2009. N. 62(11). P. 1484-1489.
17. Limpert J.N., Desai A.R., Kumpf A.L. Repair of abdominal wall defects with bovine pericardium. *Am. J. Surg.* 2009. N. 198(5). P. 60-65.
18. Lo'pez-Cano M, Armengol-Carrasco M. Biological scaffolds in reparative surgery for abdominal wall hernias. *Am. J. Surg.* 2012. N. 203. P. 555.
19. O'Dwyer P. J. Factors involved in abdominal wall closure and subsequent incisional hernia. Educational Review. *Surg. J. R. Coll. Surg.*, Edinburgh Ireland. 2003. V.1. P. 17–22.
20. Ueno T., Pickett L.C., de la Fuente S.G. Clinical application of porcine small intestinal submucosa in the management of infected or potentially contaminated abdominal defects. *J Gastrointest. Surg.* 2004. N. 8(1). P. 109-112.

**Контактная информация:**

**Бадыров Руслан Муратович** – магистр медицины, докторант PhD по специальности «Медицина», кафедра хирургических дисциплин Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда, Казахстан.

**Почтовый адрес:** 100012, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40.

**E-mail:** badyrov\_ruslan@bk.ru

**Телефон:** +7-777-136-24-14