Государственное бюджетное учреждение науки
«Институт химической биологии и фундаментальной медицины»
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

Баранник Михаил Иванович

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ НА ИМПЛАНТАЦИЮ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология
14.03.01 – анатомия человека

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
Доктор медицинских наук, профессор
И.В. Майбородин
Доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач России
А.И. Шевела

Новосибирск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....8

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....17

1.1 История применения синтетических имплантатов.....17

1.2 Результаты имплантации жидких инородных тел.....22

1.3 Гистологическое и иммунологическое изучение тканей после имплантации мягких синтетических материалов.....24

1.4 Эффективность имплантации твердых упругих полимеров.....40

1.5 Реакции организма на твердые биодеградируемые материалы.....47

1.5.1 Имплантация материалов на основе коллагена.....47

1.5.2 Морфологические результаты применения полимеров молочной кислоты.....52

1.5.2.1 Литературные данные, сообщающие о быстрой деградации полилактидов.....53

1.5.2.2 Результаты работ, свидетельствующие о медленном разрушении полимеров молочной кислоты.....55

1.5.2.3 Исследования, доказывающие очень медленную абсорбцию или даже отсутствие деградации синтетических материалов на основе полилактидов.....61

1.5.2.4 Осложнения использования полилактидных имплантатов.....67

1.5.2.5 Перспективы использования полимеров молочной кислоты.....69

1.6 Морфологические данные использования металлов для имплантации.74

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....79

2.1 Характеристика пациентов и экспериментальных животных после применения жидких имплантатов.....79

2.1.1 Характеристика обследованных больных после олеоимплантации.....79

2.1.2 Характеристика экспериментальных животных после имплантации

жидких инородных тел.....80

2.2 Характеристика пациентов и экспериментальных животных после применения мягких упругих имплантатов.....82

2.2.1 Характеристика обследованных больных после использования силиконовых маммоимплантатов.....82

2.2.2 Характеристика экспериментальных животных после имплантации мягких упругих инородных тел.....83

2.3 Характеристика экспериментальных животных после применения твердых волокнистых инородных тел.....85

2.4 Характеристика экспериментальных животных после применения твердых упругих пластинчатых инородных тел.....88

2.5 Характеристика экспериментальных животных после имплантации твердых биодеградируемых инородных тел.....89

2.5.1 Характеристика экспериментальных животных после применения коллоста.....89

2.5.2 Характеристика экспериментальных животных после использования полилактида.....91

2.6 Характеристика пациентов и экспериментальных животных после применения твердых нелизируемых (металлических) инородных тел.....92

2.6.1 Характеристика обследованных больных после использования никелид-титановых имплантатов.....96

2.6.2 Характеристика экспериментальных животных после имплантации никелид-титана.....98

2.7 Объекты исследования, подготовка материала к изучению, морфологические методы исследования, морфометрия и статистическая обработка полученных данных.....100

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ ЖИДКИХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ.....103

3.1 Имплантация растительного масла для маммопластики в клинике.....103

3.2 Имплантация жидких и полужидких материалов в эксперименте.....110

3.2.1 Имплантация силиконового геля.....110
3.2.2 Имплантация полиакриламида.....111
3.2.3 Имплантация сшитого силиконового геля.....112
3.2.4 Имплантация хитозана Я.....112
4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ МЯГКИХ ОБЪЕМНЫХ УПРУГИХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ.....115
4.1 Морфологические результаты имплантации в клинических условиях115
4.1.1 Светооптическое исследование строения соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез.....115
4.1.2 Структура наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез.....119
4.1.2.1 Микрогемолимфоциркуляция в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез.....119
4.1.2.2 Тканевые лейкоциты в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез.....126
4.1.2.3 Лейкоцитарные инфильтраты в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез..... 141
4.1.3 Структура внутреннего слоя соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез.....146
4.1.3.1 Микрогемолимфоциркуляция во внутреннем слое соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез.....146
4.1.3.2 Тканевые лейкоциты во внутреннем слое соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез.....149
4.1.3.3 Лейкоцитарные инфильтраты во внутреннем слое соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез.....155

4.1.4 Электронно-микроскопическое исследование строения соединительнотканной капсулы, окружающей различные имплантаты молочных желез.....160

4.1.4.1 Капсулы, образованные вокруг имплантатов производства фирмы «Mentor».....162

4.1.4.2 Капсула, сформированная вокруг протеза производства фирмы «МакГан».....168

4.1.4.3 Капсула, сформированная вокруг гладкого протеза производства фирмы «Пластис».....170

4.1.4.4 Капсула, сформированная вокруг гладких имплантатов производства фирмы «Ника».....173

4.1.5 Нарушения микроциркуляции как причина развития капсулярной контрактуры после аугментационной маммопластики.....177

4.2 Морфологические результаты имплантации в эксперименте.....185

4.2.1 Структура тканей мышей вокруг имплантированного силикона.....185

4.2.2 Имплантация силиконовой резины.....191

4.2.3 Имплантация порсилора.....193

5 СТРУКТУРА ТКАНЕЙ ВОКРУГ ВОЛОКНИСТЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ.....195

5.1 Макроскопические результаты имплантации.....195

5.2 Подкожно-жировая клетчатка.....197

5.3 Поперечнополосатая мышечная ткань.....204

5.4 Париетальная брюшина.....210

6 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ В ПРОЦЕССЕ ИНТЕГРАЦИИ В ОРГАНИЗМ ТВЕРДЫХ УПРУГИХ ПЛАСТИНЧАТЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ.....222

6.1 Имплантация перфорированной пленки.....222

6.1.1 Макроскопические результаты имплантации.....222

6.1.2 Подкожно-жировая клетчатка.....228

6.1.3 Поперечнополосатая мышечная ткань.....241
6.1.4 Париетальная брюшина.....249
6.2 Имплантация неперфорированной пленки.....263
6.2.1 Макроскопические результаты имплантации.....263
6.2.2 Подкожно-жировая клетчатка.....273
6.2.3 Поперечнополосатая мышечная ткань.....282
6.2.4 Париетальная брюшина.....291
7 РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ ТВЕРДЫХ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ.....303
7.1 Имплантация коллоста.....303
7.2 Имплантация биодеградируемого полимера на основе молочной кислоты.....311
8 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ В ПРОЦЕССЕ ИНТЕГРАЦИИ В ОРГАНИЗМ ТВЕРДЫХ НЕЛИЗИРУЕМЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ (МЕТАЛЛЫ).....319
8.1 Имплантация никелид-титана в клинических условиях.....319
8.2 Имплантация никелид-титана в эксперименте.....323
8.2.1 Макроскопические реакции органов и тканей брюшной полости...323
8.2.2 Изменения стенки толстой кишки крыс в месте применения пористых никелид-титановых имплантатов.....324
8.2.3 Результаты электронномикроскопического исследования стенки толстой кишки крыс с имплантированным никелид-титаном.....329
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....333
ВЫВОДЫ.....339
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....342
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....344
ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное) РИСУНКИ К3.....423
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (обязательное) РИСУНКИ К 4.....434
ПРИЛОЖЕНИЕ В (обязательное) РИСУНКИ К 5.....494

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (обязательное) РИСУНКИ К 6.....515
ПРИЛОЖЕНИЕ Д (обязательное) РИСУНКИ К 7.....574
ПРИЛОЖЕНИЕ Е (обязательное) РИСУНКИ К 8.....599

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Изучение процессов интеграции живых тканей и искусственных материалов в различных условиях имеет большое значение для качества жизни больных, нуждающихся в применении различных эндопротезов в хирургии, травматологии и ортопедии, восстановительной медицине и стоматологии. В настоящее время для замещения утраченных тканей или с косметической целью применяют материалы, вызывающие минимальную макрофагальную и соединительнотканную реакцию и индуцирующие формирование как можно более тонкой капсулы вокруг имплантированного материала.

Тканевой ответ на внедрение инородного тела обычно включает в себя воспаление. В эксперименте доказана возможность лимфоцитов влиять на потенциал макрофагов к адгезии к поверхности имплантатов, но эти данные не подтвердились в клинических тестах. Следует отметить, что макрофаги и их слившиеся многоядерные формы также могут экспрессировать множество клеточных релизов во время контакта с поверхностью инородных тел (Rodriguez A. et al., 2009; Rodriguez A., J.M., 2010). Вместе с этим, показана индукция секреции провоспалительных сигналов мононуклеарами периферической крови после контактирования с некоторыми материалами in vivo, но эти контакты не связаны с поликлональной стимуляцией CD4+ Т-клеток (Miro-Mur F. et al., 2009).

При исследовании частоты и структуры осложнений, развившихся после использования синтетических материалов, можно отметить данные о формировании, деформации и разрывах соединительнотканных капсул вокруг имплантов, описана миграция содержимого протезов в регионарные и отдаленные лимфатические узлы с воспалительной реакцией в них и других осложнениях. Наиболее вероятно, что при развитии капсулярных контрактур имеются в виду не осложнения, а комплекс физиологических и патологических реакций организма на внедрение инородного тела. Ответ организма включает в

себя фагоцитарные реакции, образование слившихся многоядерных макрофагов и отграничение инородного тела соединительнотканной капсулой (Laitung J.K. et al., 1987; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Майбородин И.В. и др., 2007а, 2011а, 2011б, 2012а, 2012б).

Сообщается о наличии в фиброзных капсулах клеточных элементов, способных к самостоятельному сокращению - миофибробластов (Ginsbach G., Kuhnel W., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Lin W.G., 1993; Smahel J. et al., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000). Считается, что их сократительная активность является самым вероятным триггерным фактором капсулярной контрактуры (Baker J.L. et al., 1981; Lin W.G., 1993). Но, по данным других исследователей, неудачные результаты применения синтетических материалов не связаны с действием миофибробластов, число которых слишком невелико (Ginsbach G., Kuhnel W., 1979; Smahel J. et al., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000).

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что чем инертнее поверхность импланта для тканей организма, тем в меньшей степени он будет активировать ответ макрофагов. Чем прочнее имплант фиксирован собственной капсулой, тем в меньшей степени он травмирует окружающие ткани во время смещения. Целесообразен дальнейший поиск максимально инертных материалов, достаточно устойчивых к сжатию капсулой и к разрушению и, при этом, похожих по эластичности на нормальные ткани организма (Майбородин И.В. и др., 2007а).

В настоящее время в России существует необходимость создания новых полимерных материалов для медицины в связи с тем, что на рынке биоразлагаемых медицинских изделий предлагаются только изделия импортного производства из химически синтезируемых полимеров (полилактиды (ПЛ) и полигликолиды), коллагена и фибрина, которые являются быстро деструктируемыми биоматериалами и по своим характеристикам часто не удовлетворяют требованиям для медицинских имплантов, когда требуется не

быстрая деградация, а длительное присутствие в организме без активации реакций отторжения.

В научной литературе практически нет данных о взаимодействии имплантата с организмом уже после отграничения его от живых тканей фиброзной капсулой, также нет сведений как далее ведет себя макрофагальная система и как организм реципиента избавляется от относительно массивного имплантата. Однако, без учета указанных факторов нельзя создать высокоэффективные способы профилактики и терапии развивающихся осложнений использования синтетических материалов для эндопротезирования.

Цель исследования

Изучить общие и частные закономерности морфологических тканевых реакций на имплантацию различных материалов в клинических условиях и в эксперименте.

Задачи исследования

1. Методами световой микроскопии исследовать реакцию тканей организма после имплантации жидких инородных тел (олеоимплантат).
2. На светооптическом и ультраструктурном уровне изучить реакции различных тканей на внедрение мягких инородных тел (силикон).
3. Установить изменения тканей организма после контакта с твердыми упругими синтетическими материалами (полимерные материалы на основе полигидроксиалканоатов (ПГА).
4. Выявить особенности деградации твердых инородных тел на основе биодеградируемых материалов (полимеры на основе коллагена или молочной кислоты).
5. Определить состояние тканей при имплантации твердых недеградируемых материалов (металлические имплантаты).
6. Найти общие и частные закономерности морфологических реакций

организма на внедрение различных инородных тел.

Научная новизна

Впервые проведено сравнительное исследование морфологических реакций тканей на имплантацию различных инородных тел.

Впервые показано, что после имплантации жидкого или полужидкого инородного тела (растительное масло), окружающая толстая капсула вследствие деятельности миофибробластов для минимизации объема чужеродного тела сжимается, внутренняя ее поверхность деформируется и приобретает волнообразный вид с множеством выростов или выпячиваний внутрь. Далее вследствие продолжающейся контракции капсулы эти выпячивания на противоположных сторонах капсулы сближаются и соединяются, масло оказывается разделенным на несколько больших фрагментов. Такой процесс повторяется до тех пор, пока мелкие фрагменты внедренного масла не смогут быть фагоцитированы и элиминированы из организмамакрофагами или гигантскими клетками инородных тел.

Впервые установлено, что при деградации массивных мягких (силиконовых) имплантатов к неровностям на их поверхности прикрепляется коллаген. Вследствие функционирования миофибробластов и влияния ферментов фагоцитов микровыросты поверхности имплантов все больше вытягиваются и, наконец, отрываются. Далее эти мелкие частицы снова окружаются фагоцитами, инкапсулируются соединительной тканью и, со временем, имплант измельчается до той степени, когда макрофаги смогут его фагоцитировать.

Впервые получены свидетельства, что после имплантации ПГА в виде ультратонких волокон, перфорированных и неперфорированных пленок, уже к 4 суткам происходит их деформация и переламывание вследствие контракции фибрина. Далее инородное тело покрывается соединительнотканной капсулой и происходит его дальнейшее разрушение в результате сжатия капсулы и

формирование гранулем инородного тела для лизиса мелких фрагментов имплантируемого материала.

Впервые доказано, что после внедрения в организм биопластического коллагенового материала с полностью сохраненной волокнистой структурой, он пропитывается кровью и за счет этого плотно прилипает к поврежденным тканям. Далее по кровяному сгустку мигрируют клетки из окружающих тканей, которые, располагаясь в сети волокон имплантата, начинают поглощать из него коллаген. Такой имплантат замещается соединительной тканью быстрее, чем вокруг него формируется капсула, способная к контракции.

Впервые продемонстрировано, что после имплантации большого объема биодеградируемого ПЛ инородное тело инкапсулируется соединительной тканью, в капсуле и рядом с ней присутствуют многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой. Постепенно активность воспалительной реакции снижается, но она резко возрастает, когда в результате действия ферментов фагоцитов и деформации капсулой ПЛ или фрагментируется или разжижается.

Впервые получены данные, что независимо от имплантированного инородного тела индуцируются практически одинаковые реакции организма. Сначала инородное тело покрывается фибрином, который постепенно замещается соединительнотканной капсулой. Далее капсула начинает сжиматься с целью элиминации, выдавливания инородного тела. При невозможности удаления имплантата, капсула продолжает сжимать его, в значительной степени деформирует и, в конце концов, фрагментирует. Далее каждый фрагмент имплантата покрывается новой капсулой, и процесс циклично повторяется.

Впервые обнаружено, что мягкие, податливые к деформирующему воздействию капсулы инородные тела фрагментируются быстрее, а твердые – медленнее, но подобный процесс все равно имеет место, о чем свидетельствуют частицы металла найденные в тканях вокруг имплантированного никелид-титана.

Теоретическое и практическое значение работы

Получены новые знания об особенностях взаимодействия инородных тел в разных физических состояниях с тканями организма, о влиянии интеграции и деградации различных имплантатов на процессы регенерации тканей (ускорение или замедление в связи с необходимостью лизиса данного материала, как инородного тела). Для изготовления имплантатов при замещении и пластике тканевых дефектов необходимо выбирать материал, который наиболее совместим с живой тканью и индуцирует самые незначительные изменения в тканях вокруг, а также слабый ответ лейкоцитов и соединительной ткани на чужеродный материал. Для длительного нахождения в тканях более целесообразно применение прочных недеградирующих (или медленно разрушающихся) веществ. При необходимости соответствовать по плотности и упругости окружающим тканям материалом выбора является силикон, вызывающий образование тонкой капсулы и устойчивый к деформации капсулой и к ферментам фагоцитов. При необходимости временного замещения тканевого дефекта более эффективно использование биодеградируемых материалов, таких как коллост, которые сами служат основой для синтеза компонентов собственных тканей организма-реципиента. При необходимости применения имплантатов из инородных для организма, но биодеградируемых материалов, следует учитывать, каким образом происходит их разрушение: постепенное замещение различными типами соединительной ткани (коллост), лизис в результате воспалительного процесса (ПЛ), длительное разрушение в результате постепенного измельчения и продолжительной воспалительной реакции с участием фагоцитов (ПГА). Высокая активность гранулематозной воспалительной реакции, образование толстой соединительнотканной капсулы с признаками фиброзирования после имплантации любого инородного вещества во всех исследованных физических состояниях являются неблагоприятными прогностическими признаками, указывающими на более высокую вероятность развития в дальнейшем различных осложнений.

На защиту выносятся следующие основные положения

1. Независимо от физического состояния имплантированного инородного тела индуцируются практически одинаковые реакции организма: Сначала инородное тело покрывается фибрином, который постепенно замещается соединительнотканной капсулой. Далее капсула начинает сжиматься, деформирует и фрагментирует инородное тело. Этот процесс неоднократно повторяется, пока не образуются достаточно мелкие инородные частицы, которые элиминируются макрофагами.

2. Основную роль в разрушении олеоимплантатов играет сжатие соединительнотканной капсулой, при котором инородное тело разделяется на несколько фрагментов.

3. При деградации мягких объемных инородных тел в результате действия капсулярных миофибробластов и ферментов макрофагов неровности на поверхности имплантов вытягиваются и постепенно отделяются от инородного тела.

4. Имплантация ПГА индуцирует формирование в тканях обширных гранулем инородного тела.

5. При внедрении быстро биодеградируемого инородного тела его объем уменьшается быстрее, чем формируется периимплантная капсула.

Апробация материалов диссертации

Основные положения и выводы диссертации доложены на Всероссийской конференции «Регенеративная биология и медицина» (Москва, 2011), международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты воспаления» (Минск, 2011), научной конференции «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2012), 7 межрегиональной конференции, посвященной памяти акад. РАМН проф. Л.В. Полуэктова (Омск, 2013), научно-практической конференции, посвященной 65-летию кафедры детской хирургии ВГМА им. Н.Н. Бурденко «Новые технологии в детской хирургии,

травматологии и ортопедии» (Воронеж, 2013), IV Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием «Современные проблемы анатомии, гистологии эмбриологии животных» (Казань, 2013), международной научно-практической конференции «Фундаментальные проблемы науки» (Уфа, 2013) и на заседании научного персонала лабораторий стволовой клетки, восстановительной медицины и персонализованной медицины ГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск, 2013).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований внедрены в научно-исследовательскую работу отдела «Центр новых медицинских технологий» ГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; на кафедре пластической хирургии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН; в ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России»; в ГБУ здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер».

Публикации

По теме и результатам диссертации опубликовано 28 печатных работ, из них 16 – в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, главы с обзором литературы, главы материалов и методов исследования, 6 глав собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников и 6 приложений. Диссертация изложена на 607 страницах компьютерного текста,

иллюстрирована 18 таблицами и 186 многокомпонентными комбинированными рисунками. Список использованных источников включает 758 источников (143 отечественных и 615 иностранных).

Автор выражает искреннюю благодарность научным консультантам д.м.н., профессору И.В. Майбородину и д.м.н., профессору А.И. Шевеле за научно-методическую помощь и консультации в ходе выполнения работы.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История применения синтетических имплантатов

Впервые в мире R.Gersuny в 1887 г. применил для аугментации женской груди инъекции жидкого теплого парафина. Понятно, что результаты были неудовлетворительными. Парафин фрагментировался, формировались парафиномы, присоединялась инфекция, что служило причиной гнойных свищей. В качестве самых тяжелых осложнений описаны эмболия сосудов легких и головного мозга, сообщается о слепоте вследствие заноса эмбола в артерию сетчатки глаза (Tinckler L.E., Stock F.E., 1955; Mouly R., Dufourmentel C., 1964).

Впервые были применены для аугментационной маммопластики стеклянные шарики E.Schwarzmann (1936), а позже это было повторено M.Thorek (1942). В 20-30 годах 20-го века в качестве перспективных материалов были проверены слоновая кость, стекло, металл.

Благодаря успехам химии в 50 годах прошлого столетия были синтезированы различных пластические массы для целей и задач хирургии. Постепенно были найдены высокомолекулярные полимеры, которые не обладают токсическим воздействием на организм и не активируют аллергического ответа. После синтеза биоинертных соединений за относительно быстрое время в пластической хирургии были опробованы самые различные синтетические материалы: губки из иволона, пенопласт, поливинилалкоголь, полиуретан, жидкий силикон, гидрон, полиэтилен, полиэфирные смолы, поливинил и др. (Pangman W.I., 1955; Uchida J.I., 1961; Edgerton M.T. et al., 1961; Fara M. et al., 1986а, 1986б).

Прогресс в косметической хирургии начался в 1963 года, когда T.D.Cronin и F.Gerow сообщили на III Международном конгрессе пластических хирургов в Вашингтоне о применении силиконовых протезов фирмы "Dow Corning Corp.".

Этому также связано с большой предварительной работой инженеров, химиков, физиков и организаторов производства.

I.Brown с соавт. еще в 1953 году представили первые данные о возможности имплантации кремнийорганических соединений, таких как силикон, в пластической хирургии. По мере постепенного распространения силикон все другие материалы перестали применяться.

Во множестве публикаций приведены данные о биологической и химической инертности кремнийорганических материалов, а имплантам на их составе можно дать любую форму и консистенцию – от твердой до жидкой. Жидкий силикон вводили в ткани для реконструкции различных дефектов тела и в том числе для аугментации груди. Впервые использовал жидкий силикон для контурной маммопластики J.I.Uchida (1961), далее способ стал быстро и широко распространяться. Вместе с этим достаточно быстро были обнаружены недостатки данного хорошего и простого метода. Эстетический результат был нестабильным, индуцировалась хроническая воспалительная реакция, описано формирование плотных узлов, кист и разрывов кожи.

На базе фирмы "Dow Corning Corp." (США) T.D.Cronin и F.J.Gerow (1964) создали силиконовые маммоэндопротезы, признанные на всей планете. Имплант состоит из замкнутой бесшовной капсулы из плотной силиконовой резины, в которой находится диметилполисилоксановый гель. Протез, расположенный жесткой горизонтальной плоскости, похож на медузу элипсоидной формы с закругленными краями, он способен переливаться и менять свою форму из-за мягкой консистенции.

Силиконы (polysiloxanes) составляют большую группу биоинертных неорганических материалов, которые широко применяют для имплантации, начиная с 60-х годов XX столетия. Силиконовые материалы медицинского назначения, кроме создания имплантов, широко применяются в клинике. Практически все хирурги применяют силиконовые изделия, так как кремнийорганические соединения являются биоинертными, организм очень

слабо реагирует на их имплантацию (Habal M.B., 1984). Однако публикация статей, описывающих возможность частого развития осложнений после применения имплантов из силикона, активировало разработку новых материалов для внедрения в организм человека.

Работы по созданию биоинтертных материалов, годных для использования в пластической медицине, в том числе и для коррекции молочных желез, также велись в СССР. Можно отметить диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук “Силиконовый каучук и объемная пластика мягких тканей", защищенную Ю.А.Дыхно в 1969 году. Силиконовый каучук СКТН-1 после испытаний на животных был использован с целью коррекции воронкообразной деформации груди у 11 пациентов. Сделано заключение, что силикон и материалы на его основе будут широко использоваться при различных косметических и, в том числе, при коррекции женской груди.

Эластические силиконовые импланты для исправления молочных желез использовали А.А.Вишневский и В.П.Оленин (1979). Пластику груди имплантами из силиконового каучука и гидрона использовали Т.Т.Даурова и соавт. (1981). По данным Г.И.Лукомского с соавт. (1988), использовавшими для пластики груди у 23 пациентов отечественные импланты, сделанные из силиконовых каучуков, эти материалы не хуже производимых в США фирмой "Dow Corning Corp.".

Сначала в заключениях хирургов сообщались только положительные результаты использования имплантов из силикона. США производили 125 000 имплантов размером от 100 до 550 $см^3$ каждый год (Гербова Л.В., Рушановой И.М., 1982; Южелевский Ю.А., Соколов С.В., 1982). Эти изделия широко рекламировались производителем "Dow Corning Corp." по всему миру (Изделия из силастика для хирургии: Проспект фирмы "Dow Corning Corp.", 1974).

Вместе с этим, анализ большого объема материала по применению имплантов из силикона быстро показал недостатки подобных хирургических

вмешательств. У оперированных женщин часто была диагностирована фиброзная контрактура, причем это не зависело от высокого качества имплантовиз силикона. Вокруг импланта образовывалась плотная соединительная ткань, грудь уменьшалась и деформировалась, становилась болезненной и холодной. Было обнаружено, что силиконовый гель, заполняющий имплант, со временем диффундирует в окружающие ткани даже через свою очень плотную оболочку. Каучук из силоксана, из которых производилась оболочка импланта, оказался легко проницаемым для силиконового геля, который содержался внутри (Южелевский Ю.А., Соколов С.В., 1982).

Диффузия низкомолекулярного геля из силоксана через оболочку была доказана не сразу, а только после осложнений в виде констриктивного фиброза, когда врачи и ученые начали искать причины. Протекание геля из оболочки назвали «молекулярным силиконоистечением». Исходя из концепции молекулярного силиконоистечения все беды, связанные с развитием фиброза вокруг протеза, были приписаны частичкам силикона, который, являясь инородным телом, не способным к биодеструкции, инкапсулировался. Сумма мельчайших капелек силикона, заключенных в соединительнотканные капсулы, и образовывала вокруг протеза общую фиброзную оболочку.

Появились модификации протезов, которые имели две камеры. Внутренняя камера наполнялась низкомолекулярным силиконовым гелем, а наружная - физиологическим раствором или растворами декстранов. Эта жидкостная среда, по мнению конструкторов этих протезов, должна была поглощать частички силикона и служить буфером, который бы предотвратил проникновение геля в ткани. К сожалению, этого не случилось. Во-первых, жидкость из наружной камеры постепенно уходила в ткани и протез сморщивался, а во-вторых - это не удерживало частички силикона в наружной камере и они все равно диффундировали в ткани. Диффузия низкомолекулярного силиконового геля через оболочку протеза не только

чревата развитием фиброза вокруг протеза, но и более грозными осложнениями: эмболией сосудов мозга, сетчатки глаза, развитием рака.

Специалисты по химии и технологии кремнийорганических полимеров, их синтеза и применения в медицине еще до общественной критики начали поиски таких силиконов, которые бы не мигрировали за пределы оболочек протезов. A.B. Swanson в 1977 году сообщил о применении у 2000 пациенток в 300 клиниках мира протезов из силоксановой резины, то есть сшитого высокомолекулярного полидиметилсилоксанового каучука. Осложнений, связанных с имплантацией, практически не наблюдалось, не было обнаружено силикона в лимфатических узлах и других органах. Фирма "Dow Corning Corp." производит в настоящее время широкий ассортимент изделий из силоксановых резин для медицины. Все они предназначены для контакта с кровью и тканями человеческого организма: дренажные трубки, катетеры, трубки для переливания крови, самоудерживающиеся катетеры, артериовенозные шунты для гемодиализа. Производится ряд изделий для замены внутренних тканей организма. Изготавливаются протезы различных суставов рук и ног. Выпускаются наборы силиконовых пленок, пластинок, брусков различных размеров для любых случаев замещения мягких и хрящевых тканей. Фирма изготавливает протезы молочных желез и яичек (Черная В.В., Мельникова Г.К., 1982).

В нашей стране во ВНИИСК им. акад. С.В.Лебедева в Санкт-Петербурге созданы низкомолекулярные силиконовые каучуки СКТНВ-Б, содержащие метилвинилсилоксановые звенья с вязкостью от 0,3 до 800 П и применяющиеся в композициях холодного отвердения для изготовления протезов грудных желез и мужских яичек (Южелевский Ю.А., 1988).

В настоящее время оболочка протеза изготавливается только из силикона. Все остальные материалы сейчас не применяются. Эти протезы заполняются или жидким силиконом (гелем) в заводских условиях, или различными жидкостями или воздухом во время операции. Протезы бывают однокамерными

и двухкамерными. Поверхность силиконовой оболочки может быть гладкой или покрывается полиуретаном для большей прочности и лучшей фиксации в тканях, а также имеет дакроновую площадку.

1.2 Результаты имплантации жидких инородных тел

Метод двухэтапного увеличения молочных желёз появляется в России в конце 70-х годов прошлого века. Он был изобретён в Москве в Институте хирургии им. А.В.Вишневского, и популяризирован благодаря изданию монографии А.А. Вишневского и соавт. (1987) «Пластическая хирургия молочной железы».

В 1981 г. А.А. Вишневский и В.П. Оленин разработали новый оригинальный способ увеличения молочных желез (Вишневский А.А., Оленин В.П., 1982). Они создали эндопротезы из органического стекла, которые состоят из отдельных фрагментов. Эти фрагменты имеют в себе отверстия, через которые проводят синтетическую нить. Протез заводят в сформированную ретромаммарную полость по частям, а затем стягивают нитью в монолит, после чего имплантат приобретает заданную полусферическую или каплевидную форму. Операцию производят в два этапа. Целью первой операции является создание соединительнотканной капсулы. Через 14-16 дней, после иссечения небольшого рубца в области субмаммарной складки, эндопротез удаляют по частям. Сформированную таким образом полость ушивают и инъекционно заполняют стерильным растительным невысыхающим маслом (персиковым, абрикосовым, оливковым).

Эта методика контурной маммопластики действительно является оригинальной. Оболочкой эндопротеза стал не чужеродный материал, а материал из собственных тканей, а именно - соединительнотканная капсула. При использовании своей методики авторы не наблюдали констриктивного фиброза ни в одном случае при сроках наблюдения до 7 лет, а масло стабильно

сохранялось в сформированной полости.

Авторы метода предполагали, что соединительнотканная капсула не будет деформироваться со временем. Метод широко распространился в России и его применяли вплоть до начала 90-х годов.

Однако отдалённые результаты операции не вселяли оптимизма. Фиброзная капсула сжималась, деформировалась, ее полость фрагментировалась. Образовывались гранулёмы, развивался грубый склероз олеоимплантата. Встречались также следующие осложнения: хроническое асептическое воспаление, флегмоны мягких тканей передней грудной стенки, нагноения, свищи, отторжения олеоимплантата.

Причем, вышеуказанные негативные, последствия развивались не только спустя месяцы и годы, но даже через десятилетия. Таким образом, олеоимплантаты превращались в «мину замедленного действия», которую пациент носил в своём теле (Гребенькова О.Б., 1994; Гребенькова О.Б. и др., 1995; Добряков Б.Б. и др., 1996; Белоусов А.Е., 1998; Добрякова О.Б., Добряков Б.С., 2000).

Середина 90-х характеризуется новым «прогрессивным» веянием – инъекционным введением полиакриламидного геля.

Исходы этого «ноу-хау» не заставили себя долго ждать. Те же гранулёмы и деформации, асептическое воспаление и склероз, свищи, инфекции, миграция вещества имплантата в окружающие ткани. Весь «букет» проблем, характерных для инъекционных методов наблюдали те, кто использовал данный способ аугментации груди, и хирурги, лечившие подобных пациентов, оперированных в других лечебных учреждениях (Белоусов А.Е. и др., 1998; Брагилев В.А., 1998).

В то же время врачи, применяющие полиакриламидный гель, не могли понять, почему столь привлекательная методика терпит неудачу. И они решили создать «новый» - двухэтапный метод аугментации груди.

Суть его была в следующем. Ретромаммарно помещали временный протез. Но он был изготовлен не из органического стекла, как у А.А.

Вишневского и соавт. (1987). В качестве временного использовали постоянный гладкий силиконовый имплантат московского производства. Затем, через три недели его извлекали, а в полость фиброзной капсулы вводили полиакриламидный гель (Сергеева Е.М. и др., 1999). Но, авторы метода не учли, что опыт двухэтапных операций был накоплен, и он не вселял радужных надежд. Результатом таких операций вновь стали многочисленные осложнения, описанные выше (Добрякова О.Б., Добряков Б.С., 2000).

1.3 Гистологическое и иммунологическое изучение тканей после имплантации мягких синтетических материалов

Можно отметить идентичную последовательность реакций организма на введение имплантата, хотя выраженность каждого ответа является величиной переменной. Первоначально стимулируется система свертывания крови и происходит активация тромбоцитов. Через несколько минут отмечают накопление лейкоцитов для нейтрализации инородного тела. Хотя фагоциты не могут разрушить биоматериал протеза, макрофаги образуют вал, отграничивая имплантат от окружающих тканей. Если нет гиперреактивности, фибробласты образуют гранулему и изнутри окружают имплантат соединительной тканью, которая сокращается, чтобы минимизировать объем, занятый инородным телом (Zeller J.M., 1983; Kaiser W., Zazgornik J., 1992).

Силиконовые грудные имплантаты индуцируют образование перипротезной капсулы с частыми признаками воспаления и новообразованными сосудами. Гистологически в плотной фиброзной ацеллюлярной ткани удаленных капсул были признаки воспаления с активацией макрофагов, многоядерных гигантских клеток и лимфоцитарной инфильтрацией. Силиконовый имплантат индуцирует хроническую воспалительную реакцию в капсуле с антиген-опосредованной миграцией Т-клеток (O'Hanlon T.P. et al., 2000).

Фиброзные капсулы вокруг силиконовых и заполненных солевыми растворами грудных имплантатов были изучены методами световой и трансмиссионной электронной микроскопии (Ginsbach G., Kuhnel W., 1979). Обнаружили следующие детали:

1. Плотная соединительная ткань формируется на основе реактивных отграничивающих капсул вокруг грудных имплантатов. Эта ткань содержит пучки коллагеновых волокон, которые плотно упакованы и лежат параллельно друг другу, формируя большие прочные растяжимые структуры.

2. Внешняя поверхность соединительнотканных капсул содержит ретикулиновые волокна, диаметр которых является небольшим. Волокна расходятся в разные стороны, чтобы сформировать сетчатый каркас, который, очевидно, может обеспечивать механическое значение коллагена.

3. На внутренней поверхности капсулы фиброциты и гистиоциты расположены в 1 слой и формируют эпителий-подобную структуру. Эти клетки имеют специфические структуры на своей поверхности (микроворсинки, микровыступы). На некоторых областях плотная соединительная ткань образует фетроподобные структуры.

4. Сокращающиеся фибробласты (миофибробласты) были обнаружены в фиброзных капсулах. Эти клетки, по данным электронной микроскопии имели структуру как гладкомышечные клетки, так и фибробласты. Вместе с шероховатой эндоплазматической сетью и комплексом Гольджи, в этих клетках расположены длинные тонкие пучки микрофиламентов.

5. Соединительная ткань капсул содержит также капилляры и фиброциты, которые обычно располагаются вдоль пучков коллагеновых волокон и выглядят на срезах как фузиформные элементы с длинными отростками. Фиброциты также содержит лизосомы, и из-за того, что они связаны с гидролизом или пищеварением в клетке, их появление зависит от функционального состояния клетки и приводит к плеоморфизму.

6. Часто неудачные результаты маммопластики связаны не с действием

миофибробластов, число которых слишком невелико, а, что более вероятно, с наличием больших количеств неэластичного коллагена.

Тканевой ответ на имплантацию силиконовых протезов обычно включает в себя воспалительную инфильтрацию макрофагами, гигантскими клетками инородных тел и большим числом лимфоцитов и плазматических клеток. Фенотип лимфоцитов изучали методом трехцветной проточной цитофлюометрии. Лимфоциты были получены из пространства между капсулой и имплантатом и из самой капсулы во время удаления протеза или капсулотомии. 89 % клеток с поверхности имплантата были Т-лимфоцитами. В 25 % CD3+ Т-клеток были экспрессированы HLA-DR антигены, как и у 7,9 % Т-лимфоцитов периферической крови. 68 % ассоциированных с имплантатом Т-лимфоцитов экспрессировали CD4 и CD29, но только 3 % - CD4 и CD45RO. Экспрессия HLA-DR и преобладание CD29+ CD4+ Т-клеток показывает иммунную активацию и способность к стимуляции антиген-специфической продукции антител (Katzin W.E. et al., 1996).

Хронология последовательности тканевого ответа на имплантат (Yeoh G. et al., 1996):

1. Образование фиброзной рубцовой ткани.

2. Гистиоцитарная реакция.

3. Реакция гигантских клеток инородных тел для удаления инородного материала, включая полиуретан и дакрон.

4. Синовиальная метаплазия.

5. Кальцификация.

При гистоиммунохимическом исследовании удаленных капсул была обнаружена корреляция между степенью капсулярной контрактуры и количеством клеток, положительных по маркеру CD3/CD68, болевой синдром коррелировал с клетками CD45RO. Не нашли связи между числом различных клеток и кальцификацией поверхности имплантатов (Kamel M. et al., 2001).

При аспирационной биопсии аугментированных силиконовыми

имплантатами молочных желез большинство макрофагов содержали лизосомы различных размеров. Всегда присутствовали гигантские клетки инородных тел, плотные фрагменты, аморфная фиброзная ткань, ядра фибробластов и обрывки цитоплазмы. Редко были найдены инфрамаммарные лимфатические узлы из воспалительных клеток и лимфоидные агрегаты (Dodd L.G. et al., 1993).

Жидкий силикон и гель были введены инъекционно самкам мышей (1 мл/животное) B6C3F1, также подкожно имплантированы диски силиконового эластомера или полиуретана. Через 10 дней клеточный состав крови, селезенки и костного мозга и ответ CSF-GM и CSF-M оставались нормальными. Силиконы не вызывали изменений в составе Т- и В-клеток, но полиуретан изменил соотношение CD4+CD8+ и CD4-CD8- Т-клеток. Антительный ответ на эритроцитарных реакциях не был изменен, не отмечено пролиферативной реакции на конкалавин А, фитогемагглютинин, липополисахарид и аллогенные клетки. Функции ретикулоэндотелиальной системы были нормальными, но полиуретан вызвал усиление фагоцитоза перитонеальными клетками. Активность клеток-киллеров и сывороточного комплемента оставались в норме. Приобретенная устойчивость против Streptococcus pneumoniae или B16F10 опухоли не усиливалась. Через 180 дней все силиконы и полиуретан снизили количество Ig+ клеток в селезенке, но не изменили Т-клеточные маркеры, фагоцитарная активность была нормальной. Активность киллерных клеток была подавлена во всех группах. Таким образом, через 10 суток было отмечено только нарушение дифференцировки Т-клеток после имплантации полиуретана, а через 180 дней была подавлена активность киллерных клеток после применения всех материалов (Bradley S.G. et al., 1994а, 1994б).

Нормальный тканевой ответ на силиконовый имплантат включает в себя воспалительную инфильтрацию сначала макрофагами, затем фибробластами, миофибробластами и лимфоцитами. У крыс была обнаружена экспрессия циклооксигеназы-2 (индуцируется первично при воспалительной реакции и поддерживает этот процесс через стимуляцию продукции простагландинов) в

эндотелиальных клетках, макрофагах и фибробластах. Подбором ингибиторов данной оксигеназы, по-видимому, можно фармакологически модулировать образование перипротезной капсулы (McLean A.L. et al., 2002).

В капсулах силиконовых имплантатов молочных желез и яичек общая реакция включала преобладание Т-клеток и пенистых макрофагов с образованием гигантских клеток инородных тел и гранулем в плотной фиброваскулярной соединительной ткани. Присутствовало разное количество поликлональных плазмоцитов и клеток острой воспалительной реакции, в одном случае обнаружили формирование реактивного герминативного центра (позитивный для CD20). Псевдосиновиум присутствовал в большинстве случаев и показал реакцию с CD68 (макрофаго/гистиоцитарный маркер). Лимфоциты главным образом реагировали с CD45RO и бета-F1 (Т-клетки памяти). Реакция с CD44, активация и внутриклеточный адгезивный маркер часто присутствовали в пенистых макрофагах и гигантских клетках инородных тел. Силиконовые имплантаты индуцируют хроническую воспалительную реакцию с ответом Т-клеток памяти, реакцией В-лимфоцитов и макрофагов (Abbondanzo S.L. et al., 1999).

При изучении поверхности извлеченных у пациентов и экспериментальных животных (морские свинки) силиконовых имплантатов обнаружили, что их поверхность покрыта пленкой и круглыми агрегатами размером 2-5 мкм, собранными в скопления (40-200 мкм). Закрытые сферы напоминали пузырьки и были окружены углублениями. Рентгеновская спектроскопия показала большое содержание натрия, калия и хлоридов. Сделано заключение, что данные частицы - фагоциты, включенные в оболочку имплантата, возможно, иммуноопосредованным фагоцитарным процессом (Kossovsky N. et al., 1983).

Имеются данные о присутствии в соединительнотканных капсулах способных к сокращению миофибриллярных структур (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup

L.L. et al., 1989). Миофибробласты были идентифицированы в различных капсулах. Считается, что сократительная активность миофибробластов - наиболее вероятная причина капсулярных контрактур. Ткань капсулы силиконовых грудных имплантатов от 16 пациентов in vitro подвергали возбуждению для гладкомышечных тканей и релаксации, наиболее активными антагонистами были папаверин и вератрин. Краткие контрактуры отмечали у капсул 69 % пациентов, наиболее активные агонисты - гистамин и эпинефрин (Baker J.L. et al., 1981; Lin W.G., 1993).

Встречаемость, структуру и сократительную способность миофибробластов в капсулах вокруг различных имплантатов изучали на крысах, свиньях и у людей. Капсулы имели многослойную структуру и миофибробласты являлись предоминантным клеточным типом. Контракционная способность уменьшается с начала раздувания экспандера и увеличивается со временем экспозиции имплантата, с развитием периэкспандерной инфекцией и клиническими признаками капсулярной контрактуры. Предположили, что капсулярная контрактура сходна с контракцией ран, а внутриимплантационное давление ингибирует капсулярную констрикцию (Coleman D.J. et al., 1993).

На модели раневой контракции in vitro изучали способность фибробластов из капсулы вокруг имплантата и дермальных фибробластов (контроль) стягивать коллаген. Активность дермальных фибробластов на вытягивание коллагеновых нитей идентична активности капсулярных клеток. Способность капсулярных клеток стягивать коллаген не коррелировала с клинической тяжестью капсулярной контрактуры. Капсулярная контрактура не может быть обусловлена активностью фибробластов, но, возможно, возникает из-за взаимодействия между воспалительными клетками, межклеточным матриксом и фибробластами (Piscatelli S.J. et al., 1994).

При изучении фрагментов тканей из контрактур капсул грудных протезов (dimethylpolysiloxane, дакрон, полиуретан, силикон) методами световой и электронной микроскопии наблюдали присутствие многочисленных частиц

чужеродного материала в тканях капсулы (Domanskis E., Owsley J.Q., 1976; Smahel J., 1977, 1978a, 1978б, 1979; Wickham M.G. et al., 1978; Barker D.E. et al., 1978; Rudolph R. et al., 1978; Montandon D., 1979; Bassler R., 1979; Vargas A., 1979; Brandt B. et al., 1984; Asplund O., 1984; Cocke W.M., Sampson H.W., 1987; Sahn E.E. et al., 1990; Thuesen B. et al., 1995; Raso D.S. et al., 1996; Hodgkinson D.J., 1999), иногда с образованием псевдокапсулы вокруг протеза из тканей с просочившимся силиконом, возможно проникновение силикона в капилляры (Jenny H., Smahel J., 1981) или вдоль капилляров с образованием рентгеновского образа, похожего на “дуктограмму” (Mitnick J.S. et al., 1992).

Активную реакцию на инородное тело наблюдали на границе капсулы и имплантата, на отдельные частицы имплантатов, а также в тканях, проросших вглубь протеза (Domanskis E., Owsley J.Q., 1976; Smahel J., 1977, 1978a, 1978б; Hausner R.J. et al., 1978; Bassler R., 1979; Kaufmann M. et al., 1979; Ginsbach G. et al., 1979; Hodgkinson D.J., 1999) и в аксиллярных лимфатических узлах (Hausner R.J. et al., 1978, 1981; Endo L.P. et al., 1987; Roux H. et al., 1987; Tabatowski K. et al., 1990; Kulber D.A. et al., 1995), причем в регионарных узлах был найден силикон как после спонтанного разрыва имплантата и истечения из него силиконового материала (Wintsch W. et al., 1978; Kulber D.A. et al., 1995), так и при просачивании его через капсулу (Hausner R.J. et al., 1981; Travis W.D. et al., 1985; Tabatowski K. et al., 1990; Kulber D.A. et al., 1995), известны случаи “силиконового пневмонита” (Manresa J.M., Manresa F., 1983).

Силиконовая лимфаденопатия определяется как присутствие силикона в лимфатических узлах - осложнение аугментационной маммопластики введением жидкого силикона или имплантацией гелевого протеза или его разрывом. Силикон в лимфатических узлах обычно был обнаружен в качестве случайных находок при исследованиях по поводу опухолевых поражений и его обнаружение не несет никаких клинических выводов. Присутствие силикона в узлах может служить причиной болезненности и увеличения этих органов. Структурные изменения в лимфатических узлах: грубые или тонкие вакуоли,

многоядерные гигантские клетки. Si всегда был найден энергодисперсным рентгеновским элементным анализом. Для дифференциального диагноза: при раке грубые вакуоли (жир) были обнаружены в 34 %, тонкие вакуоли - 0,3 %, гигантская многоядерная клетка - одна клетка в 0,3 % случаев, в сомнительных случаях необходим элементный анализ структур (Truong L.D. et al., 1988; Tabatowski K. et al., 1990).

Было обнаружено, что капсулярная контрактура более часто развивается на фоне аксиллярной лимфаденопатии после аугментационной маммопластики (Englert H. et al., 2001). Следует отметить, что и силиконовые гранулемы в молочной железе и в регионарных лимфатических узлах (силиконовый лимфаденит) могут маскировать или мимикрировать злокачественные поражения (Kao C.C. et al., 1997; Helbich T.H. et al., 1997; Santos-Briz A. et al., 1999).

Подтверждение силиконовой утечки из имплантаций: наблюдение в световом микроскопе частиц в отдаленных тканях, наблюдение в электронном микроскопе электронно-плотных структур, соответствующих кремнезему, окончательной идентификация элементного кремния высокоэнергетическим дисперсным анализом в этих электронно-плотных структурах. При этом в местах обнаружения частиц силикона была обнаружена хроническая воспалительная инфильтрация лимфоцитами, "пенистые" гистиоциты и большое число многоядерных гигантских клеток с вакуолями и звездчатыми тельцами (Varga J. et al., 1989).

Хотя считается, что капсула резорбируется после удаления имплантата, возможно сохранение фрагментов капсулы, иногда до 17 лет, вокруг оставшегося материала протеза или просочившегося силикона (Ahn C.Y. et al., 1995; Rockwell W.B. et al., 1998).

Ткань большинства искусственных имплантатов и их плотных оболочек, даже очень плотных, активно разрушается и поглощается фагоцитами (Smahel J., 1977, 1979; Wilflingseder P., 1977; Barker D.E. et al., 1978; Schmidt G.H., 1980;

Slade C.L., Peterson H.D., 1982; Rolland C. et al., 1989; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Greene W.B. et al., 1995; Caffee H.H. et al., 1995), что приводит к несоответствию объема имплантата объему капсулы и, следовательно, деформации протеза или к сдуванию наполненных различными растворами имплантатов (Arrillaga A. et al., 1977; Worton E.W. et al., 1980; Rubin L.R., 1980; Kissin M.W., Kark A.E., 1983; Kissin M.W., Kark A.E., 1984; Ward J. et al., 1987; Schnur P.L., 1988; Gylbert L. et al., 1990; Hawes D.R., 1990; Beisang A.A. et al., 1991; Hoffman J.P. et al., 1991; Miller A.P., Falcone R.E., 1991; Given K.S., Stowers R.G., 1991; Ganott M.A. et al., 1992).

Эта деформация усугубляется при сдавлении капсулой или окружающими тканями мягкого имплантата и со временем угрожает разрывом оболочки (Brody G.S., 1988; Maxwell G.P., Tornambe R., 1988; Rappard van J.H. et al., 1988; Tristant H., 1989; Gylbert L. et al., 1990). Считается, что любые типы силикона постепенно просачиваются через капсулу, вызывают воспалительную реакцию и поглощаются клетками, скорость истечения силикона не зависит от его типа или типа имплантата (Barker D.E. et al., 1978; Cohen I.K., 1984; Morgenstern L. et al., 1985; Thomsen J.L. et al., 1990; Cruz N.I., 1991; Garrido L. et al., 1993; Silver R.M. et al., 1993; Shiffman M.A., 1994).

Воспалительная реакция вокруг неповрежденных протезов вызывается не только реакцией на инородное тело, но и просачиванием силикона в ткани через интактную мембрану. Выраженность воспалительной реакции (кроме численности плазматических клеток) коррелирует с концентрацией силикона в тканях (Thomsen J.L. et al., 1990).

Имплантировали взрослым крысам-самцам Sprague-Dawley силиконовую пену, микропиллярный и гладкий силикон. На гладкие имплантаты был стабильный ответ, капсула содержала 10-12 рядов клеток с между ними расположенным коллагеном. Силиконовая пена пролонгировала ответ и вызывала макрофагальную и фибробластную реакцию с образованием гигантских клеток инородных тел, больших коллагеновых депозитов и

неравномерной толщиной капсулы. Микропиллярная группа показала более стабильный ответ макрофагов и фибробластов, но были признаки разрушения ориентированных по длине коллагеновых волокон (Batra M. et al., 1995).

Имплантаты с силиконовой оболочкой и наполненные солевым раствором или полиэтиленгликолем (20000) были размещены подкожно на спину кроликам. Через 2 недели отдельные имплантаты были разорваны. Спустя 6 недель и 6 месяцев гистологический анализ показал нормальное строение тканей и органов в обеих группах. Такие же результаты получили при дальнейшем сравнительном физическом и химическом экспериментальном изучении этих материалов (Friedman R.M. et al., 1996).

При изучении клеточной реакции на различные типы и компоненты силикона в эксперименте оказалось, что наименее выраженная реакция наблюдается при низкомолекулярных жидких силиконах, при возрастании молекулярного веса увеличивается и выраженность клеточной реакции на химическое соединение силикона (Picha G.J., Goldstein J.A., 1991).

Для мышей (самки CD-1) оказалась смертельной подкожная инъекционная доза смеси низкомолекулярных силиконов 35 г/кг - смерть на 5-8 сутки. LD_{50} составляет примерно 28 г/кг. У этих мышей были отмечены воспалительные повреждения в печени и легких с подъемом уровней сывороточных трансфераз и кислых дегидрогеназ. Некоторые низкомолекулярные силиконы (octamethylcyclotetrasiloxane) по токсичности схожи с треххлористым углеродом и трихлорэтиленом. При воздействии этих силиконов обнаружили возрастание образования гидроксильных радикалов до 20 раз в печени и до 7 раз в легких на 4 день после инъекции (Lieberman M.W. et al., 1999).

Ответ организма на имплантат, покрытый вспененным полиуретаном (Meme) заключался в экссудативной реакции, вторжении макрофагов и образовании гигантских клеток инородных тел, накоплении коллагена, разложении полиуретановой пены и ангиогенезе (Picha G.J. et al., 1990; Sinclair

T.M. et al., 1993). Интересно, что на покрытые полиуретаном имплантаты (Meme) довольно редко происходит образование гигантских клеток инородных тел (Yeoh G. et al., 1996).

У мышей острая воспалительная реакция на введение полиестеруретановых дисков в область молочной железы или подкожно-жировой клетчатки начинается через 24 часа, макрофаги по периферии были найдены на 2 день, гигантские клетки инородных тел формировались к 4 суткам, а к 4 неделе содержали в своей цитоплазме фрагменты полиуретана с признаками деградации. Возрастание фиброза было отмечено на 5 неделе, но к 13 неделям имплантаты были полностью интегрированы в окружающую жировую ткань или ткани молочной железы. Было показано, что полиуретановые волокна были глубоко погружены в соединительную ткань и всегда ассоциированы с хроническим гранулематозным воспалением. Сходная гистологическая реакция была отмечена и у людей (Devor D.E. et al., 1993).

Капсулы вокруг гладких протезов характеризовались образованием четкой границы вокруг имплантата - формирование одного коллагенового слоя (фибробласты тонкие и удлиненные). Капсулы вокруг текстурированных имплантатов состояли из 2 пластинок: наружная компактная (фибробласты длинные) и внутренняя шероховатая или волнистая (фибробласты более округлые и короткие). Толщина капсул была более различной при применении гладких имплантатов. Диаметр коллагеновых волокон вокруг гладких протезов составлял 47,2 нм, а вокруг текстурированных - 51,7 нм (Wickman M. et al., 1993).

В капсулах вокруг гладких имплантатов преобладают фибробластоподобные элементы, иногда присутствуют макрофаги, воспалительные клетки и клетки сосудов. В констриктированной капсуле много миофибробластов, в капсулах без контрактуры - мало. Зрелый кожный рубец иммунохимически не содержал ростового пептидного фактора (peptide growth factor) и там отсутствовали миофибробласты. Предположено, что

слабовыраженная хроническая воспалительная реакция на инородное тело, постоянный механический стресс, возможность протекания имплантата стимулируют капсулярные клетки к образованию пептидных ростовых факторов, необходимых для репаративных процессов как в констриктированной, так и в не констриктированной капсулах. Возможно, что эти пептидные факторы, появляющиеся при заживлении острых ран, необходимы для трофической поддержки клеток, способных к контракции, в капсулах вокруг имплантатов (Lossing C., Hansson H.A., 1993).

После имплантации крысам под кожу спины текстурированных силиконовых дисков на гладкой стороне этих имплантатов (контроль) соединительнотканная капсула образовалась через месяц. Миофибробласты появились в течении 1-го месяца и их число было максимальным через 3 месяца после имплантации, далее их число снижалось. На текстурированной стороне капсула характеризовалась общей базальной пластинкой (common basal layer), пенетрирующей в полости имплантата. Коллагеновые депозиты и миофибробласты присутствовали только в течении 3-го месяца после операции и были ограничены базальной пластинкой, хотя реакция на инородное тело персистировала в течении всего эксперимента (8 месяцев). Таким образом, имплантаты с текстурированной поверхностью предохраняют от появления капсулярной контрактуры и ингибируют повреждающие процессы (Smahel J. et al., 1993).

На окрашенных гематоксилином и эозином или трехцветным методом Массона фрагментах капсулы вокруг гладких и текстурированных имплантатов были обнаружены синовиальная метаплазия, ворсинчатая гиперплазия, уплотнения капсулы, присутствие инородного вещества и реакция на него. В гладких имплантатах с увеличением их прочности уменьшалась частота синовиальной метаплазии и гиперплазии, не было с изменением прочности разницы в плотности капсулы, ориентации коллагеновых волокон и присутствия инородного материала. В текстурированных имплантатах с увеличением

прочности снижалась частота синовиальной метаплазии, гиперплазии, повышалась плотность коллагеновой архитектуры и параллельность ориентации коллагеновых волокон. Со временем увеличивалось количество инородного материала в капсулах вокруг всех протезов. Синовиальная метаплазия отмечена более часто вокруг текстурированных имплантатов, чаще позже 5 лет. Ворсинчатая гиперплазия также чаще была при применении текстурированных протезов, но до 5 лет. Гладкие имплантаты чаще имели более плотную капсулу и более упорядоченное (параллельное) расположение коллагеновых волокон через 5 лет, до 5 лет разницы в расположении волокон не найдено. Присутствие инородного материала было всегда чаще отмечено вокруг текстурированных имплантатов (Wyatt L.E. et al., 1998). Тип капсулы вокруг имплантата не связан с наличием или отсутствием или соотношением различных типов коллагена в ней (Marshall W.R. et al., 1989).

D.S. Raso с соавт. (1994а, 1994б, 1995), M. Copeland с соавт. (1994), C.S. Kasper (1994), M.R. Hameed с соавт. (1995), C.Y. Ko с соавт. (1996), D.S. Raso и W.B. Greene (1995, 1997), J. Friemann с соавт. (1997), J.L. Luke с соавт. (1997), A. Ryska и J. Spacek (1998), A. Ryska с соавт. (1998), L.E. Wyatt с соавт. (1998), S.L. Abbondanzo с соавт. (1999), M.R. Fowler с соавт. (2002) обнаружили синовиальную метаплазию капсулы вокруг силиконовых имплантатов. M. Copeland с соавт. (1994), D.S. Raso и W.B. Greene (1995), J.L. Luke с соавт. (1997), A. Ryska с соавт. (1998) описывают синовиальную метаплазию капсулы вокруг силиконового протеза, покрытого вспененным полиуретаном, C.Y. Ko с соавт. (1996) считают, что эта метаплазия возникает одинаково часто вокруг имплантатов с гладкой и текстурированной оболочкой, а C.B. Lesesne с соавт. (1997) отвергают возможность метаплазии капсулы вокруг текстурированных имплантатов. M. Kamel с соавт. (1999) сообщают о случае хрящевой метаплазии покрытого дакроном заполненного гелем имплантата через 26 лет после аугментации. Имплантат был интактным, но капсула - плотная, гиалинизированая, с очагами кальцификации. P.A. McArthur с соавт. (2001)

нашли синовиальную метаплазию вокруг маммопротеза с триглицеридами.

В большинстве случаев, фиброзная капсула была отграничена от протеза бесклеточной линией, которая прилегала к синовиально-подобной линии, состоящей из фагоцитов и секреторных клеток (Raso D.S., Greene W.B., 1997; Ryska A. et al., 1998).

M. Copeland с соавт. (1994), L.E. Wyatt с соавт. (1998) при исследовании капсулярных и перикапсулярных тканей вокруг гладких и текстурированных имплантатов, кроме синовиальной метаплазии, нашли частицы текстурированных имплантатов экстрацеллюлярно, в лизосомах гистиоцитов или в гранулемах инородных тел в окружающих фиброзно-жировой ткани. Этого не было обнаружено при использовании протезов с гладкой поверхностью.

При исследовании капсул вокруг протезов методами световой микроскопии с и без поляризации оказалось, что все капсулы имели клеточную мембрану, сходную с синовиальной. Капсулы вокруг гладких имплантатов были покрыты интактной гистиоцитарной мембраной одинаковой толщины. Мембраны вокруг текстурированных имплантатов, наоборот, были разной толщины и иногда были разорваны. Внутренняя поверхность капсул вокруг текстурированных протезов имела фестончатый край, чего не было вокруг гладких имплантатов. Кроме того, наблюдали в тканях инородный материал, в зависимости от применяемых эндопротезов: капли жидкого силикона, разные по величине единичные фрагменты оболочек, геометрически правильные кристаллы полиуретана и тальк. Микроскопическое строение капсулы отражает тип имплантата и его оболочки (Kasper C.S., 1994).

M.R. Hameed с соавт. (1995) при исследовании биоптатов капсулы, взятых при капсулотомии, описывают папиллярную гиперплазию, похожую на детритный синовиит «detritic synovitis», одну из форм пролиферативных синовиитов. Это сочеталось с инфильтрацией субкапсулярных тканей мононуклеарами, гигантскими клетками и клетками хронической

воспалительной реакции. Клеточная реакция не зависела от типа протеза. Иммуногистохимически были обнаружены конкалавин А, пеанутовый агглютинин (peanut agglutinin) и виментин, но не был найден цитокератин. Кроме того были обнаружены твердые фиброзные ткани с пенистыми макрофагами, признаки некрозов, реакция с образованием гигантских клеток инородных тел и случайные находки инородного материала, включая силиконовые гранулемы. Возможно, что реакция на маммоэндопротез, патофизиологически схожа с пролиферативными синовиитами.

Но по данным J.A. Emery с соавт. (1994) слои капсулы были связаны в сеть пространствами с эндотелиальной выстилкой, количество клеток было различным и зависело от типа интеграции имплантата. Поверхностный слой клеток имел цитоплазматические отростки перпендикулярно к поверхности инородного тела. При электронной микроскопии обнаружили, что эти отростки содержали вакуоли (фагоцитозные и пиноцитозные). Иммунологически данные клетки были идентифицированы как костномозговые макрофаги. Экстрацеллюлярный матрикс поверхностного слоя содержал аморфный фибриллярный протеин, схожий ультраструктурально со зрелым коллагеном. Межклеточных связей отмечено не было. Глубокие слои капсулы характеризовались содержанием клеток фибробластного ряда и коллагеновым матриксом. Не было обнаружено базальной мембраны или базальной пластинки между стромой капсулы и поверхностными клетками. J.L. Luke с соавт. (1997) так же сообщают, что псевдоэпителий в метаплазированой синовиальной оболочке капсулы является, по иммуногистохимическим данным, макрофагально/гистиоцитарного происхождения.

J. Friemann с соавт. (1997) считает, что синовиальная метаплазия возникает в результате хронического пролиферативного воспаления с пролиферацией CD-68 негативных и виментин-позитивных мезенхимальных клеток в области протеза. Это заканчивается образованием плотной гиалиновой коллагеновой фиброзной ткани спустя не менее 2 лет. Текстурирование

поверхности меняет только течение воспаления, но не качество хронического фиброзного воспаления.

Скорее всего, в случае развития фиброзных капсул и их контрактур речь идет не об осложнениях, а о комплексе реакций организма на инородное тело, которые включают в себя реакцию фагоцитов, образование гигантских клеток инородных тел и, наконец, изоляцию инородного тела фиброзной капсулой (Vistnes L.M. et al., 1978; Marshall W.R., 1986; Riddle L.B., 1986a, 1986б; Laitung J.K. et al., 1987; Ersek R.A. et al., 1991; Liu L.G., 1992). Эти изменения также наблюдали и у животных, поэтому комплекс защитных реакций и методы воздействия на него можно изучать на разнообразных моделях.

Образование капсулы вокруг силиконовых имплантатов - это процесс заживления, этот процесс очень длительный из-за физического присутствия имплантата (Shanklin D.R., Smalley D.L., 1999).

Образование фиброзной капсулы описано и у экспериментальных животных после подкожной имплантации синтетических материалов, используемых для изготовления имплантатов грудных желез (Imber G. et al., 1974). При сравнении имплантатов из мягкого силикона с или без дакроновой оболочки, оказалось, что безоболочечные имплантаты вызывают у морских свинок в 45 % случаев образование капсулярных контрактур, это было подтверждено гистологически (миграция в мышечные ткани фибробластов) и предотвращается установкой дакрона по периферии кармана в мышце для имплантации (Rybka F.J., 1980).

После удаления имплантата возможно длительное персистирование капсулы или ее фрагментов в организме. У крыс капсула вместе с сосудистыми перикапсулярными разрастаниями вокруг гладких и текстурированных протезов рассасывается через 1 год после удаления имплантата (Friedman H.I. et al., 2001).

1.4 Эффективность имплантации твердых упругих полимеров

Среди биополимеров особое место занимают биодеградируемые полигидроксиалканоаты (ПГА) – полимеры гидроксипроизводных алкановых кислот (масляной, валериановой и др.), которые с середины 80-х годов активно изучают в качестве материала для хирургии, тканевой инженерии и создания биоискусственных органов. Возможность получать полимеры и сополимеры группы ПГА с заданными свойствами позволяет прогнозировать широкую сферу применения данных материалов для медицины применительно к ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии, урологии, герниопластике и фармакологии. ПГА могут представлять большой интерес для клинической медицины в связи с их механической прочностью, высокой биосовместимостью и медленной биодеградацией (Coskun S. et al., 2001; Sudesh K., 2004; Volova T.G. et al., 2004; Шишацкая Е.И., 2007; Shishatskaya E.I. et al., 2008).

ПГА (в англоязычной литературе – polyhydroxyalkanoates (PHA)) представляют собой алифатические полиэфиры – полимеры оксипроизводных жирных кислот природного происхождения (β-оксимасляной и β-оксивалериановой). Известно более 150 различных мономеров, входящих в состав этого семейства, которые могут дать начало материалам с самыми разнообразными свойствами (Chen G.Q., Wu Q., 2005). Температура плавления ПГА до 180ºС, разложения – свыше 200ºС, молекулярная масса 100 – 800 кDa. Важнейшие представители этого семейства - полигидроксибутират (ПГБ) (polyhydroxybutyrate - PHB) и полигидроксивалериат (ПГВ) (polyhydroxyvalerate - PHV).

Промышленные разновидности ПГА чаще представляют собой сополимеры ПГБ и ПГВ. Все гомологи ПГА являются продуктами бактериальной жизнедеятельности (Brandl H. et al., 1990) и для практических целей производятся биотехнологическим путем (методом бактериальной ферментации из растительных сахаров, например, глюкозы).

В прошлом ПГА были слишком дороги для широкого внедрения. Но сейчас прилагаются усилия для снижения стоимости полимеров за счет их производства из поддающихся ферментации сахаров, получаемых из сравнительно недорогих источников, например, отходов сахарной промышленности, из возобновляемого растительного сырья (Ciesielski S. et al., 2008). В настоящее время ПГА, а именно ПГБ, выпускается в промышленных масштабах в Германии (Biomer©, Крайлинг), США (Metabolix©, Кембридж-Бостон), в Великобритании (Biopol© Лондон).

Резкое возрастание в последнее время числа научных публикаций, посвященных ПГА, в Китае, Южной Корее, Японии, Индии, Бразилии, а теперь и в России, свидетельствует о чрезвычайно интересных и полезных качествах этих полимеров. Наиболее активно и успешно изучением этой проблемы в России занимается группа учёных Сибирского федерального университета (Красноярск), которыми была разработана технология получения ПГА, сконструировано и запущено в 2005 году первое отечественное опытное производство биосовместимых и полностью рассасываемых в биологических средах полимеров различной структуры и экспериментальных изделий биомедицинского назначения. Разработанные из ПГА шовные нити, трубчатые эндопротезы и мембраны допущены к клиническим испытаниям.

К настоящему времени накоплена значительная экспериментальная база, демонстрирующая такие ценные свойства ПГА, как термопластичность, биосовместимость и, самое главное, биоразрушаемость (Brandl H. et al., 1990; Dawes E.A., 1990; Amass W. et al., 1998).

Известно, что ПГА не подвержены гидролитической деградации в водных средах, поэтому они характеризуются медленной (месяцы и годы) кинетикой биорезорбции, при этом их деструкция в биологических средах не сопровождается изменением активной реакции среды (Amass W. et al., 1998), что позволяет использовать их в качестве носителя-подложки для функционирующих клеток (Шишацкая Е.И., 2007). ПГА могут быть

использованы в качестве матриксов для депонирования, доставки и долговременного контролируемого высвобождения препаратов (лекарств, пестицидов) (Шишацкая Е.И. и др., 2008б; Войнова О.Н. и др., 2009; Лившиц В.А. и др., 2009), в частности, рубомицина (Волова Т.Г. и др., 2005). Данный класс полимеров широко используется в качестве матрицы (скаффолда) для доставки МСК в ткани (Шишацкая Е.И. и др., 2008в; Ahmed T. et al., 2010; Ke Y. et al., 2010; Lei W. et al., 2010).

Е.И. Шишацкая и соавт. (2002) с использованием ПГА в различных фазовых состояниях (растворы, эмульсии, порошки) получили и изучили структуру и свойства дву- и трехмерных матриксов в виде гибких прозрачных пленок, мембран, ультратонких волокон, микрочастиц, губок, объемных плотных и пористых конструкций. Контролем являлись стекло и полистирол. Подтверждена пригодность ПГА-матриксов для выращивания клеток in vitro. Была проведена оценка биосовместимости и цитотоксичности матриксов из ПГА на животных клетках разного происхождения - мезенхимального (фибробласты и клетки эндотелия) и энтодермального (гепатоциты), а также первичной культуре остеобластов, выделенных из мезенхимальных клеток костного мозга. Исследование проводили с использованием микроскопии, прижизненного окрашивания клеток трипановым синим, определения синтеза белка и ДНК культивируемыми клетками, а также в тесте клеточной и лекарственной цитотоксичности ММТ (основанный на способности митохондриальных дегидрогеназ конвертировать водорастворимый 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид (МТТ) в формазан, который кристаллизуется внутри клетки).

Было показано, что морфология клеток, культивируемых при прямом контакте с поверхностью матриксов, не отличалась от клеток в контроле, выращиваемых на стекле или полистироле. Прямой контакт клеток с поверхностью матриксов из ПГА не снижал их жизнеспособность, не приводил к ингибированию синтеза ДНК и пролиферативной активности. Таким образом,

было доказано отсутствие цитотоксичности матриксов из ПГА и их высокая биосовместимость по отношению ко всем культивируемым клеткам. В этих работах не было выявлено различий между биологическим действием ПГБ и сополимерных образцов ПГБ/ПГВ (Шишацкая Е.И. и др., 2002).

Ранее Y. Deng с соавт. (2002) показали на примере культивирования хондроцитов, что смеси полимеров (полигидпрксибутират-Со-гидроксигексаноат/полигидроксибутират), в сравнении с чистым ПГБ, наилучшим образом подходят для выращивания клеток. K. Zhao с соавт. (2003) продемонстрировали лучшую биосовместимость смеси ПГА (полигидпрксибутират-Со-гидроксигексаноат/полигидроксибутират) при сопоставлении с чистым полигидпрксибутират-Со-гидроксигексаноатом.

В последних исследованиях года показано, что ПГА могут способствовать росту и дифференцировке стволовых клеток, в частности, в нейроны при повреждениях ЦНС (Xu X.Y. et al., 2010), и что ПГА улучшают рост клеток (фибробластов) in vitro (Dong Y. et al., 2010). Установлено, что существуют различия поверхностных свойств плёнок, изготовленных из разных видов ПГА, в частности из поли-3-гидроксибутирата и поли-3-гидроксибутирата-Со-3-гидроксивалериата, что в свою очередь, может влиять на уровень клеточной адгезии на их поверхности. Кроме того, был сделан вывод, что биоматериалы для тканевой инженерии специфичны для определённого типа клеток. Например, поли-3-гидроксибутират больше подходит для выращивания обкладочных нейроэпителиальных (обонятельных) клеток, а поли-3-гидроксибутирата-Со-3-гидроксивалериат – для МСК (Ahmed T. et al., 2010).

В острых и хронических экспериментах на лабораторных животных было показано, что биодеградация ПГА зависит от химической структуры полимера, от места имплантации и формы изделия, происходит медленно гуморальным и клеточным путями, главным образом с поверхности изделия, без образования локальных дефектов и резкого снижения прочности. В биодеградации ПГА принимают участие макрофаги и гигантские клетки инородных тел с высокой

активностью кислой фосфатазы, коррелирующей с активностью фермента в сыворотке крови животных. Основной мишенью для полимерных частиц являются ткани печени, а также почек и селезенки. Наиболее активное разрушение микрочастиц полимерного матрикса происходит в селезенке и печени. ПГА пригодны к использованию от нескольких месяцев до года, не вызывают воспалительных, некротических, склеротических или иных негативных реакций в окружающих тканях и не препятствуют репарации (in vivo), что особенно ценно для хирургических нитей, эндопротезов и остеоимплантатов. При этом деградация структуры полимера начинает проявляться при длительности эксперимента 12 и более недель (Шишацкая Е.И. и др., 2008а; Волова Т.Г. и др., 2009). В экспериментах по изучению репаративного остеогенеза было показано, что имплантаты из ПГБ обладают выраженными направленными остеопластическими свойствами (Шишацкая Е.И. и др., 2008в).

В работах М.Б. Федорова и соавт. (2007) по исследованию и получению волокнистых и пленочных материалов на основе ПГБ подтверждена целесообразность использования этого полимера для нанесения оболочки на хирургические нити. Полученный шовный материал наиболее полно отвечает всем требованиям современной хирургии. Эти требования многообразны: инертность, механическая прочность, атравматичность, то есть нить не должна нарушать кровоснабжения, вызывать развитие некрозов, воспаления в ушиваемых тканях (последнее достигается стерилизацией, снижением капиллярности и приданием пролонгированных бактерицидных свойств), шовный материал не должен обладать гигроскопическими свойствами, его биодеградация должна наступать не ранее определенных сроков, обусловленных процессом заживления ран.

Следует отметить, что в литературе, наряду с результатами, свидетельствующими о высокой эффективности применения ПГА для биомедицинских целей, имеются прямо противоположные данные,

указывающие на плохую биодеградацию или даже полное отсутствие лизиса в живом организме этого класса полимеров (Майбородин И.В. и др., 2010, 2011а, 2011б).

Морфологическими и радиовизиографическими методами изучали процессы регенерации поврежденного участка кости нижней челюсти крыс после применения ПГА (сополимер из 85 % ПГБ и 15 % ПГВ). На фоне использования полимера в течение всех 5 недель наблюдения сохраняется неизменным отверстие в кости, где находился ПГА. Признаков консолидации его с краем дефекта кости ни в одном случае найдено не было. Сам полимер был окружен фиброзной тканью с большим числом клеточных элементов. Свидетельств деградации искусственного материала на все сроки эксперимента не найдено (Майбородин И.В. и др., 2010).

Были исследованы процессы регенерации поврежденного хряща коленного сустава крыс после имплантации ПГБ/ПГВ. После применения ПГА деструктивные изменения в поврежденных суставах были выражены значительно сильнее, чем при естественном ходе заживления. Ни в одном случае на все сроки наблюдения ПГА не был обнаружен между суставными поверхностями. Однако, иногда ПГА лежал свободно в боковых складках суставной капсулы. Значительно чаще небольшие фрагменты ПГА располагались в мягких тканях вокруг сустава, были инкапсулированы активно пролиферирующей фиброзной тканью и деформированы. Во всех случаях не было явлений макрофагальной и лейкоцитарной реакции на инородное тело и признаков развития гранулематозного воспалительного процесса. Вместе с этим отсутствовали и свидетельства деградации ПГА (Майбородин И.В. и др., 2011б).

Морфологическими методами изучали реакцию организма крыс через различное время после имплантации материалов из ПГБ/ПГВ. Было обнаружено, что после имплантации полимера в брюшную полость начинается активный спаечный процесс, приводящий к формированию фиброзных спаек

между ПГА и петлями кишечника. Имплантированные пленки из ПГА под кожей и в мышечной ткани инкапсулируются толстой фиброзной капсулой. При имплантации ПГА в состоянии ультратонких волокон во всех тканях образуются гранулемы инородного тела с перифокальным воспалением и склерозом окружающих тканей. В этих гранулемах происходит фрагментирование полимера и фагоцитоз макрофагами с формированием гигантских клеток инородных тел. Сделано заключение, что материалы из ПГА после имплантации в организм вызывают активную и выраженную хроническую гранулематозную воспалительную реакцию и очень медленно разрушаются макрофагами (Майбородин И.В. и др., 2011а).

В последнее время особое внимание уделяется изучению и разработке новых способов получения и модификации ПГА с целью улучшения их свойств (Jacquel N. et al., 2001; Zhao K. et al., 2003; Ruth K. et al., 2007; Sun J. et al., 2007; Volova T.G. et al., 2007; Бояндин А.Н. и др., 2008; Потапов А.Г., Пармон В.Н., 2010; Ke Y. et al., 2010). В частности, K. Ruth с соавт. (2007) и L. Mauclairea с соавт. (2010) изучили новые разновидности ПГА: полигидроксиоктаноат (poly-3-hydroxyoctanoate - PHO) и полигидроксиундеканоат (poly-3-hydroxyundecanoate - PHUA) с антибактериальными свойствами.

Уже имеются сообщения о возможности создания биодеградируемых носителей для МСК не просто из ПГБ и ПГВ (Шишацкая Е.И. и др., 2008в; Ahmed T. et al., 2010; Ke Y.et al., 2010; Lei W. et al., 2010), но также из композитов этих полимеров с кальция фосфатом (Duan B., Wang M., 2010; Duan B. et al., 2010); на основе полигидроксибутират-Со-гидроксивалериата (PHBV) с волластонином (W). Оказалось, что включение волластонина в конструкцию улучшает адгезию, пролиферацию клеток-предшественников и их дифференцирование в остеобласты даже в неостеогенной среде (Li H. et al., 2009).

Есть работы, подтверждающие то, что именно 3-хмерные (3D) конструкции из смеси 3-гидроксибутирата, 3-гидроксивалериата и 3-

гидроксигексаноата (терполиэфир) наилучшим образом подходят для выращивания нервных клеток, в сравнении с сополимером (3-гидроксибутират/3-гидроксигексаноат) и в сравнении с полимером другого класса - полимолочной кислотой (PLA) (Wang M. et al., 2002; Xu X.Y. et al., 2010).

1.5 Реакции организма на твердые биодеградируемые материалы

1.5.1 Имплантация материалов на основе коллагена

Коллагеновые волокна, используемые в качестве матриц при реконструкции связок, должны быть тонкими, прочными и деградируемыми. В скорости деградации не отмечено зависимости от толщины и поперечных связей между волокнами, но есть зависимость прочности от этих показателей. Длительная деградация может способствовать инкапсуляции, а не разрушению материала. Небольшой диаметр волокон с их значительной поперечной связанностью обеспечивает высокую прочность и быструю деградацию материала (Dunn M.G. et al., 1993).

Образование связей между волокнами коллагена в результате химического воздействия (обработка формальдегидом) приводит к развитию реакций на инородное тело у реципиента. Физическое воздействие (нагревание до 130-140 °C в течение 40 часов) таких реакций не вызывает (Ma X.H. et al., 1996).

Усиливая поперечные связи между волокнами, можно получить еще более устойчивые к деградации коллагеновые материалы (более 20 недель). Следует отметить, что большинство таких материалов служит матрицей для роста клеток, формирования нового коллагена и роста мышечной ткани (Wachem van P.B. et al., 1994).

Под гексеналовым наркозом 30 годовалым кроликам в области

дистального отдела нижней челюсти с помощью шаровидного бора воспроизводили дефекты диаметром на поверхности до 10 мм и глубиной около 3—5 мм. В зависимости от условий эксперимента животных подразделяли на 3 группы по 10 в каждой: 1-я группа — в костные дефекты вводили препарат Коллост, ушивали рану наглухо, 2-я — в костные дефекты вводили препарат Коллост, изолировали рану биорезорбируемыми мембранами Диплен-Гам и Пародонкол, затем ушивали, 3-я — контрольная, где костный дефект заживал под кровяным сгустком (Сирак С.В. и др., 2008).

При гистологическом исследовании костных срезов челюстных костей с использованием препарата Коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол, окрашенных гематоксилином и эозином, и по Маллори, на 15-е сутки обнаружено, что из надкостницы между фрагментами материала врастает крупноволокнистая соединительная ткань, богатая как клетками, так и коллагеновыми волокнами. Вокруг фрагментов Коллоста образовалась тонковолокнистая соединительная ткань, в которой располагаются капилляры, преимущественно синусоидного типа. По всему периметру конгломерата встречаются сосуды, в которых происходит пролиферация миоцитов медии: формируются более крупные сосуды, артерии и вены (Сирак С.В. и др., 2008).

На 30-е сутки между фрагментами материала в соединительной ткани видны хорошо сформированные кровеносные сосуды, входящие в материал. На фрагментах материала образуется молодая костная ткань, которая в некоторых местах совмещается с дном костного дефекта. Характерно увеличение количества макрофагов и нейтрофилов, и, как следствие, усиление резорбции материала, что в свою очередь обусловлено клеточной активностью и лизисом подсаженного в рану коллагена под влиянием коллагенолитических ферментов (коллагеназы, кетапсина, металлпротеиназ). В глубине материала и на его периферии образуется костная ткань, в толще она имеет концентрический вид, остеоны окружены довольно плотными тяжами соединительной ткани. На периферии костной ткани, окружающей остеопластический материал, находятся

остеобласты. В центре дефекта встречаются небольшие фрагменты материала, где новообразованной костной ткани еще нет, но по периферии уже находятся остеобласты, синтезирующие межклеточное вещество (Сирак С.В. и др., 2008).

На 60-е сутки в области дефекта обнаружена костная мозоль, в которой выявляются сформировавшиеся остеоны. В центре дефекта видны множественные внутри- и межклеточные кристаллические и балочные включения в межгранулярных соединительнотканных депозитах, по периферии — различного размера полости и остатки материала между остеонами (Сирак С.В. и др., 2008).

Спустя 90 суток отмечается интенсивное прорастание в межгранулярные пространства тяжей соединительной ткани с последующим образованием на ее базе костных структур в единый блок. Имеет место выраженный ангиогенез в основной зоне регенерата. К данному сроку наблюдения отмечаются единичные случаи отторжения спаянных между собой фрагментов Коллоста иммунными клетками. Характерно большое количество клеток защитного ряда, однако вполне сформированные остеоны не имеют видимых признаков дезориентации. Внутренняя зона костного регенерата представлена нежными остеоидными балочками, ближе к периферии новообразованные костные структуры имеют достаточно зрелый вид, их граница с нативной костью практически не определяется, новообразованные костные структуры к 90-м суткам занимают до 2/3 объема дефекта (Сирак С.В. и др., 2008).

Как показали результаты экспериментального исследования, совместное использование препарата Коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол способствует более активному течению регенерационных процессов в костных дефектах, обусловливая энергичное формирование в них соединительной ткани и на ее базе — костных структур. Установлено, что скорость полного восстановления костной ткани в искусственно созданном дефекте челюсти в 1-й и 2-й группах составляют в среднем 3 и 2,5 месяца соответственно, что в среднем в 1,3 раза быстрее, чем при заживлении костной

раны под кровяным сгустком. Данные исследования, свидетельствующие о высоком уровне интенсивности остеорепаративного процесса в костной ране, заполненной препаратом Коллост в сочетании с биорезорбируемыми мембранами Диплен-Гам и Пародонкол позволяют рекомендовать совместное использование данных препаратов к клинике (Сирак С.В. и др., 2008).

При клинических исследованиях данные рентгенологического исследования и эхоостеометрии указывают на более интенсивные процессы костеобразования в области удаленных зубов у той группы больных, где использовался остеопластический препарат Коллост в сочетании с биорезорбируемыми мембранами Диплен-Гам и Пародонкол. Применение препарата Коллост в сочетании с биорезорбируемыми мембранами Диплен-Гам и Пародонкол при удалении ретенированных и полуретенированных третьих нижних моляров позволяет снизить количество послеоперационных осложнений на 41,9 % по сравнению с группой контроля (Сирак С.В. и др., 2008).

Дефекты грудной клетки собак (на полную толщину, площадью 10х10 см) были закрыты овечьим дермальным коллагеном, это дало лучший результат по сравнению с применением сетки из полипропилена. Кроме того, деградируемые материалы в течение длительного времени позволяют избежать некоторых осложнений, таких присоединение инфекции, распад материала, отторжение его и формирование свищей (Rudolphy V.J. et al., 1991).

Коллаген кожи овец, обработанный гексаметилендиизоцианатом, был полимеризирован плазмой с тетрафлюороэтиленом и применен для пластики дефекта передней брюшной стенки (на полную толщину) в эксперименте. Имплантат, приготовленный без плазмы, хорошо фиксировался к мышечной ткани, но была отмечена адгезия тонкого кишечника. После использования плазмы адгезия кишечника была обнаружена только в одном случае. Отмечен длительный срок деградации, более 4 недель, такого имплантата (Laan van der J.S. et al., 1991).

Для пластики передней брюшной стенки в эксперименте (мыши) также

применяют коллаген с гидроксиапатитом (Gong Z. et al., 2007). Подобный материал или комплекс коллагена с кальцием также используют и для замещения других мягкотканых и костных дефектов и для выращивания клеток, в том числе стволовых, с этой же целью (Tan R. et al., 2009; Jones G.L. et al., 2010; Yu Y., Fan D., 2012; Phipps M.C. et al., 2012; Otto W.R., Sarraf C.E., 2012).

Перспективно обогащение деградируемых матриц различными ростовыми факторами для облегчения роста миграции и дифференцировки различных клеток, в том числе и МСК из различных источников (Wang F. et al., 2010).

Вместе с этим есть данные, что матрица из коллагена I типа не поддерживает миграцию и выживаемость МСК, возможно, из-за небольшой растяжимости этого материала (Phipps M.C. et al., 2011).

Матрицу из коллагена I типа ввели в поврежденный (холодовое воздействие) участок миокарда мышей. Максимальная инфильтрация макрофагами, нейтрофилами и васкуляризация были отмечены уже к 14 суткам. На эту дату основное число нейтрофилов было аккумулировано вокруг волокон коллагена, наблюдали деградацию небольших фрагментов волокон. Там же нашли активацию матриксной металлопротеиназы-8, что указывает на энзиматическую деградацию коллагена коллагеназой нейтрофилов. Максимальная деградация экстраклеточного матрикса была обнаружена к 70 дню. Сделано заключение об отсутствии различий протекания реакции на инородноетело после введения коллагена в интактный и поврежденный миокард (Amerongen van M.J. et al., 2006).

При повреждении периферических нервов и помещение их затем в трубки из пористого коллагена был обнаружен ускоренный рост аксонов. Только в 1 случае из 6 были найдены миофибробласты (при использовании силиконовых трубок они присутствовали во всех случаях). Макрофаги располагались на границе коллагена и, видимо, участвовали в регуляции различных процессов (Chamberlain L.J. et al., 1998).

Коллаген применяют для покрытия других полимеров с целью облегчения

адгезии и роста клеток: глакомышечные клетки мочевого пузыря человека (Bisson I. et al., 2002), эндотелиоциты дермальных капилляров человека (Badylak S. et al., 1999), эндотелиоциты сосудов быка (Xiong M. et al., 2002).

1.5.2 Морфологические результаты применения полимеров молочной кислоты

ПЛ являются самыми старыми и потенциально одними из самых интересных и полезных биодеградируемых искусственных полимеров из-за их происхождения из возобновляемых источников, управляемого синтеза, хороших механических свойств и исходной биологической совместимости (Sinha R.S., 2012).

Полимеры, имеющие в своей структуре ПЛ, перспективный класс материалов для замещения поврежденных тканей. Эти имплантаты полностью резорбируются и элиминируются из организма через естественный путь (цикл Кребса). ПЛ обладают необходимыми механическими свойствами, которыми можно управлять, изменяя степень полимеризации и выраженность поперечных связей. В имплантаты можно добавлять необходимые лекарственные вещества, которые, по мере деградации ПЛ, будут медленно поступать в окружающие ткани (Alst van M. et al., 2009).

Многие вещества, используемые для замещения костных дефектов, имеют побочные эффекты: быстрая деградация, риск смещения и реакция на инородное тело. Вместе с этим, полимерные резорбируемые материалы, применяемые для аллопластики, имеют свои преимущества: в силу той же резорбируемости их не надо удалять и они не требуют доноров (Kontio R. et al., 2005). Материалы на основе ПЛ эквивалентны ткани и могут благополучно использоваться для фиксации костных фрагментов при переломах, даже в тех случаях, когда возможна послеоперационная лучевая терапия (Rozema F.R. et al., 1990б).

Дефекты костей достоверно значимо заживают быстрее после применения

ПЛ или его комбинации с полигликолидом (Hollinger J.O., 1983; Schmitz J.P., Hollinger J.O., 1988; Bos R.R. et al., 1989; Desilets C.P. et al., 1990; Rozema F.R. et al., 1990a; Miettinen H. et al., 1992; Meinig R.P. et al., 1996, 1997; Ikada Y. et al., 1996; Pineda L.M. et al., 1996; Moe K.S., Weisman R.A., 2001; Saikku-Bäckström A. et al., 2004; Mueller A.A. et al., 2005; Zou B. et al., 2012).

Препаровальные процедуры при заключении тканей в парафин могут привести к деградации полилактидных полимеров, а гистологическое окрашивание – к их вымыванию. Использование гликоль-метакрилата в качестве среды для заключения позволяет минимизировать повреждения полимера даже после окрашивания (Loebsack A.B. et al., 1999).

При изучении литературных данных, посвященных полимерам молочной кислоты, в первую очередь необходимо обратить внимание на разнородность результатов исследований, которые можно разделить на 3 больших группы:

1. Литературные данные, сообщающие о быстрой деградации ПЛ.
2. Результаты работ, свидетельствующие о медленном разрушении полимеров молочной кислоты.
3. Исследования, доказывающие очень медленную абсорбцию или даже отсутствие деградации этого класса синтетических материалов.

Подробно рассмотрим все эти группы публикаций.

1.5.2.1 Литературные данные, сообщающие о быстрой деградации полилактидов

Матрицы с высокой пористостью из ПЛ вводили подкожно крысам. Спустя 1-2 недели присутствовала тонкая фиброзная капсула, по краю имплантатов отмечали прорастание сосудов и инфильтрацию клетками. Через 4 недели в образцах найдено формирование артериол, а к 7 неделе были хорошо различимы артериолы, венулы и капилляры. ПЛ оставался неизменным в период с 7 до 15 недели. Формирование гигантских клеток инородных тел

происходило всегда при наличии полимера. В конце концов, полимер полностью деградировал, а клеточные массы на его месте исчезли. Образования рубца не произошло (Holder W.D. et al., 1998).

Стабильность имплантатов из ПЛ уменьшилась в течение 5 недель, примерно, вдвое после внедрения в мышцы спины крысы. Все материалы показали хорошую совместимость с тканями организма. После того, как поперечный перелом радиальной кости передней конечности собак был стабилизирован с пластинами и винтами из ПЛ, наблюдали отсроченное костное срастание с формированием костной мозоли (Eitenmüller J. et al., 1987).

Имплантаты для лечения травмированного спинного мозга должны стабилизировать место раны, чтобы предотвратить вторичное повреждение и создать условия для регенерации. Полилактидные имплантаты с пористой основной частью и каналами 150 или 200 мкм были внедрения в место повреждения спинного мозга крысы (гемисекция). Клетки инфильтрировали поры и каналы полимера, размер пор влиял на темп инфильтрации. В порах находились фибробласты, макрофаги, S-100-beta-позитивные клетки и эндотелиоциты. Каналы были полностью заполнены клетками, которые были вытянуты в осевом направлении и представлены, в основном, фибробластами, S-100-beta-позитивными элементами и эндотелиоцитами. Реактивные астроциты наблюдали за пределами имплантата. Окрашивание на нейрофиламенты показало преимущественный рост нервных волокон в пределах каналов полимера, чем в порах (Yang Y. et al., 2009).

В экспериментах на животных в кость имплантировали титановые пластины и такие же структуры из высокомолекулярного ПЛ. Отмечено отсутствие эффекта на репарацию кости, реакция на ПЛ была сходна с реакцией на титан. Также отсутствовали признаки реакции на инородное тело и остеолизиса. ПЛ не менял форму в течение 3 месяцев, затем распался на фрагменты различных размеров к 6 месяцам, и был полностью резорбирован к исходу 12 месяцев (Wei S. et al., 1999).

Полилактидные имплантаты внедряли в билатеральные циркулярные дефекты черепа кроликов на полную толщину. Во время периода наблюдения в 8 недель произошло почти полное заживление дефекта. Со стороны твердой мозговой оболочки не было никаких неблагоприятных реакций. Следует отметить, что полную регенерацию кости можно ожидать только после полной деградации полимера (Leiggener C.S. et al., 2006).

1.5.2.2 Результаты работ, свидетельствующие о медленном разрушении полимеров молочной кислоты

Изучали скорость деградации полимера молочной кислоты после имплантации в костную ткань и переднюю брюшную стенку крыс. Период полужизни полимеров, согласно радиоактивной метке, составлял 6,1 месяца. Достоверных различий скорости деградации в кости и мышцах найдено не было (Miller R.A. et al., 1977).

Три вида ПЛ с различным молекулярным весом имплантировали крысам в мышцы спины. На все три образца отмечено формирование коллагеновой фиброзной капсулы. Кристаллический имплантат оставался стабильным все время наблюдения (до 116 недель), у аморфных образцов образовалась шероховатая поверхность уже через неделю после имплантации, затем были найдены глубокие лакуны. В зависимости от молекулярного веса такие имплантаты полностью деградировали в период от 1 до 2 лет. Такая скорость биологического распада, возможно, соответствует требованиям к биодеградируемым материалам для остеосинтеза. Вместе с этим, длительное присутствие инородного тела в тканях грызунов создает проблему онкогенеза (эффект Оппенгеймера) (Pistner H. et al., 1993, 1994).

Губка из ПЛ была имплантирована крысам, она деградировала на 80 % через 180 дней. Острой воспалительной реакции не было, гигантские клетки инородных тел появились через 7 дней после операции, в этот же период

стартовала фибробластная реакция. Во время нарастания фибробластной и гигантоклеточной реакции снижалось количество нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Грануляционная ткань появилась через 1 месяц, новая соединительная ткань постепенно формировалась до 180 дней после имплантации. Увеличенное число воспалительных клеток сохранялось после 60 дней, спустя 180 дней лейкоциты были замещены фибробластами. Признаков неоваскуляризации не было в течение всего времени наблюдения, но фрагментация имплантатов постепенно нарастала (Taş C. et al., 1998).

Мембраны из ПЛ 0,4 мм толщиной были имплантированы под кожу 20 крысам. Макрофагальная реакция была отмечена только в 2 случаях. Мембраны имели трещины (большие изломы шли, главным образом, в продольном направлении) и прогрессивно разрушались. Трещины способствовали сгибанию полимера. Было отмечено формирование «неомембран» из фиброзной ткани и имплантата. В реакцию инородного тела на такие мембраны были вовлечены макрофаги и гигантские клетки инородных тел. В 1 случае наблюдали инфильтрацию полиморфноядерными клетками, еще в 1 – лимфоцитарную реакцию (через 3 месяца), возможно, такие изменения были обусловлены присоединением инфекции. Мембраны деградировали в значительной степени, но не полностью, в течение всего времени наблюдения в 28 недель (Ashammakhi N. et al., 1999).

Имплантировали ПЛ в область спины крысам. Через 72 недели полимер был полностью резорбирован, наблюдали умеренной выраженности реакцию на инородное тело. Признаки кристаллизации полностью отсутствовали. Устойчивость к сгибанию была постоянной до 4 недели, далее, к 12-й неделе, она сократилась до 60 % начального значения. Примеси в виде фосфатов кальция ухудшают механическую прочность и биологическую совместимость: было отмечено формирование абсцессов и фистул на такой материал (Heidemann W. et al., 2001).

Твердая пена из ПЛ-полигликолида в виде трубок была имплантирована

подкожно крысам. Оболочка этих структур разрушилась в течение 1 недели, но гистологическое исследование показало устойчивость пены к деградации. Инфильтрация пены состояла, главным образом, из фиброваскулярной ткани, начиналась со 2-й недели и становилась максимальной к 8-й. Полимер оставался в тканях и после этого срока. Возможно применение подобных трубок для замещения мягких тканей, создания матриц в случае необходимости регенерации трубчатых структур, таких, как кишечник (Day R.M. et al., 2004).

ПЛ, полиоксибутират и полиоксибутират-полиоксивалериат были имплантированы под кожу мышам. Не было отмечено острой воспалительной реакции, формирования абсцессов или тканевых некрозов на все полимеры. Также не было найдено тканевых реакций и мобилизации лейкоцитов в отдаленных от места имплантации местах. Вместе с этим авторы отмечают скопления моноядерных макрофагов, пролиферацию фибробластов и инкапсуляцию всех полимеров зрелой васкуляризированной фиброзной тканью. Численность воспалительных клеток была максимальной в случае имплантации полиоксибутирата-полиоксивалериата и прямо зависела от содержания валериатных единиц в полимерной цепи. Деградация полимеров сопровождалась возрастанием содержания коллагена. Все фрагменты ПЛ деградировали в течение 6 месяцев, скорость разрушения увеличивалась с возрастанием молекулярного веса имплантированного образца. Возможна как энзиматическая деградация, так и неферментное разрушение (Gogolewski S. et al., 1993).

Минивинты из ПЛ-полигликолида (80/20 %) были установлены в сагиттальный шов черепа кроликов. В качестве контроля использовали титановые винты аналогичного размера. Спустя 2 недели макрофаги были расположены рядом с винтами из обоих материалов. В период с 4 по 8 неделю биоабсорбируемый материал был окружен фиброзной тканью, наблюдали остеобластическую активность и группы гигантских клеток. Через 24 недели уменьшилась активность остеобластов и количество гигантских клеток.

Некоторые фрагменты полимера все еще присутствовали в тканях к исходу 1 года после операции. Винты из ПЛ были замещены жировой или фиброзной тканью и "пенистыми макрофагами", внутри которых содержались частицы инородного материала. Через 1,5 года количество оставшегося биоматериала еще более уменьшилось. Практически все частицы биоматериала были внутри пенистых макрофагов (Tiainen J. et al., 2004).

Спиральные полилактидные стенты устанавливали в инфраренальную часть аорты 20 кроликов. Полная эндотелизация была отмечена через 1 месяц. В 2 из 3 образцов спустя 3 месяца обнаружены признаки умеренной воспалительной реакции, но в сосудистой стенке не было гранулематозного воспаления или формирования гигантских клеток инородных тел, после 6 месяцев воспалительная реакция уменьшилась. На это же время в 1 случае была найдена неоинтимальная хондроидная метаплазия. Гидролиз стента был гистологически очевиден в 12 месяцев с умеренной реакцией на инородное тело, обнаруженной в 2 из 5 образцов аорт. Стент распался без фрагментации к 24 месяцам: постепенно был замещен фиброзной тканью. Сосудистая стенка оставалась доступной все время наблюдения (Hietala E.M. et al., 2001).

Полилактидные винты были установлены в лобную кость ягнят. Клинических реакций на инородное тело отмечено не было, гистологическая реакция была очень умеренной. Имплантаты сохраняли свою целостность и удерживающую способность в течение 26 недель и были резорбированы, главным образом, в течение 2 лет (Peltoniemi H.H. et al., 1999).

Была произведена остеотомия 36 медиальных мыщелков бедренной кости овец, повреждение фиксировано спицами из ПЛ с одной стороны (с другой стороны – контроль). Все повреждения зажили без клинических признаков осложнений и без смещения. Однако было отмечено расширение отверстий в кости в месте имплантации полимера к 18 месяцам, которое исчезло на срок в 36 месяцев. Через 18 месяцев после операции отсутствовали 14 из 18 полимерных спиц, к 36 месяцам исчезли все спицы и были замещены рубцом (2

из 18 наблюдений) или костной тканью (остальные 16 случаев) (Prokop A. et al., 2005).

У 12 взрослых овец были остеотомированы мыщелки шейных позвонков для моделирования перелома. Дефекты были соединены полилактидными пластинами и винтами. Деградируемые пластины, которые еще были видны на срок в 6 месяцев, к 12 месяцам были полностью резорбированы без реакций на инородное тело и замещены костной тканью без остеолизиса основной кости. В суставных дисках не было найдено признаков дегенерации (Rasse M. et al., 2007).

Имплантировали ПЛ, заполненный костным аутотрансплантатом, в участок передней цервикальной диссектомии и расщеплений тел позвонков взрослых овец. Коррекция расщеплений тел позвонков была эффективной по данным рентгенографических и биомеханических методов через 6 месяцев после операции, однако, гистологическое изучение показало только частичное сращение. Полное восстановление у всех животных было отмечено только спустя 12 месяцев. К 36 месяцам имплантаты были полностью резорбированы, неблагоприятные тканевые реакции не наблюдали ни у одного животного (Thomas K.A. et al., 2008).

Шесть коз подвергли резекции угла нижней челюсти. Дефект был соединен с матрицей из ПЛ, заполненной частицами аутологичной кости (гребень подвздошной кости) и фиксирован 2 пластинами из титана. Чтобы ускорить регенерацию, с частицами костного трансплантата была добавлена аутологичная богатая тромбоцитами плазма крови. У всех коз было отмечено беспрецедентно быстрое заживление. Система остеосинтеза противостояла нагрузке в течение всех 6 недель до выведения животных из эксперимента. Костные трансплантаты в матрице из ПЛ были в значительной степени резорбированы и замещены фиброзной тканью. Вместе с этим, у всех животных было найдено формирование костной мозоли вдоль реконструированного сегмента, что обеспечивало непрерывность кости и поддерживало оригинальный контур нижней челюсти (Fennis J.P. et al., 2005).

В экспериментально-морфологическом исследовании на 6 собаках изучали в сроки 6 и 9 месяцев динамику формирования регенерата в дефектах локтевой кости и нижней челюсти при имплантации композиции из ПЛ с гидроксиапатитом плотностью 0,46-0,50 и 0,38-0,42 г/см^3. Гистологическое исследование и анализ распределения структурных детерминант в составе регенерата показали, что оптимальные результаты по критерию замещения костных дефектов костным регенератом к 9-му месяцу эксперимента достигаются при имплантации композиционного материала плотностью 0,38-0,42 г/см^3. В регенерате формируется новообразованная трабекулярная костная ткань, проявлявшая отчетливые тенденции к созреванию костного матрикса. Об этом свидетельствовало появление в новообразованных костных трабекулах, расположенных на периферии костного дефекта, участков пластинчатого строения. В костных дефектах угла нижней челюсти процесс замещения имплантатов костной тканью происходил гораздо медленнее, чем в дефектах локтевой кости (Кулаков А.А. и др., 2009).

Результаты применения винтов из ПЛ для фиксации сухожильно-костных фрагментов были оценены на 13 пациентах через 24-49 месяцев после операции (в среднем, 38 месяцев). Компьютерная томография и рентгенография продемонстрировали костную мозоль без остатков винтов, которые были замещены кальцифицированным веществом, не имеющим трабекул. Оссификация в местах расположения винтов присутствовала в 21 наблюдении и была полной в 5 случаях (всего 26 винтов). Таким образом, полимерные структуры полностью биодеградировали в течение 3 лет (Barber F.A. et al., 2011).

1.5.2.3 Исследования, доказывающие очень медленную абсорбцию или даже отсутствие деградации синтетических материалов на основе полилактидов

Образцы высокомолекулярного ПЛ, используемые для фиксации переломов челюстей, имплантировали под кожу крысам. После гидролиза в течение 104 недель, фагоцитарная активность макрофагов была найдена в течение 143 недель. Полной деградации полимера не произошло, но не было и реакций отторжения. За исключением ранних и заключительных периодов имплантации, острого и хронического воспалительного процесса не было. Сделано заключение, что необходимо более 3 лет для полной деградации подобных материалов (Bos R.R. et al., 1991).

Признаков деградации спиц из ПЛ в бедренной кости крыс не было найдено в течение 52 недель. Активное формирование новой кости привело к закрытию имплантатов через 1 неделю (Nordström P. et al., 1998). В другом эксперименте игольчатые полилактидные имплантаты внедряли в дистальную часть бедренной кости крыс. Остеостимулирующий ответ был полным уже через 6 недель, спустя 48 недель фракция трабекулярной кости возросла на 28,1 %. Были отмечены только незначительные признаки деградации полимера (Nordström P. et al., 2001).

Крысам подкожно вводили полилактидную губку с коллагеновым гелем. Губка слабо абсорбировалась с умеренно выраженной воспалительной реакцией, при которой многоядерные гигантские клетки отграничивали поверхность инородного тела без образования толстой капсулы. С другой стороны, коллагеновый гель был окружен широкими зонами с воспалительным процессом и инфильтрирован нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами, этот материал исчез более быстро (Taira M. et al., 2003).

Полилактидный композит (96 % L-лактида и 4 % D-лактида) был исследован гистологическими методами после подкожной имплантации крысам,

в качестве материалов сравнения использовали полиэтилен. На все точки наблюдения (2, 13 и 26 недель) была обнаружена умеренно выраженная местная реакция на оба материала: тонкий слой макрофагоподобных клеток с формированием единичных гигантских многоядерных форм и соединительнотканная капсула. При использовании ПЛ на сроки в 13 и 26 недель была отмечена минимальная деградация и прорастание клеток в имплантат. Иммуногистохимически вокруг обоих полимеров были найдены клетки с маркерами макрофагов, CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (Т-супрессоры/киллеры) клетки присутствовали в малом количестве, причем хелперов было больше. Полиморфноядерные нейтрофильные гранулоциты были найдены, в основном, в течение 2 недель после операции (Jong de W.H. et al., 2005).

Полилактидные сетки были внедрены крысам под кожу. Гистологическое изучение периимплантной капсулы показало множество клеток во внешней зоне соединительной ткани вокруг имплантированного материала. Во внутренней и внешней зонах капсулы статистически достоверно различалось содержание I и III типов коллагена. Имплантаты были только слегка деформированы через 7 месяцев после операции. Наблюдение в сканирующем режиме электронного микроскопа показало существенную деградацию поверхности полимера, которая стала видимой к 7 месяцам. Были обнаружены трещины в перпендикулярном направлении к оси нитей. Реакция на инородное тело была минимальной, но продолжалась в течение всего периода наблюдения. Таким образом, полилактидные имплантаты могут поддерживать структуру ткани достаточно долго, чтобы произошел необходимый рост кости (Kontio R. et al., 2005).

Полилактидные материалы с применением стереологии были имплантированы в лобные доли головного мозга крыс. Место имплантации было видно на срезах ткани как светлый, четко ограниченный, дефект ткани с минимальной клеточной реакцией вокруг. В некоторых случаях формировалась

тонкая пластинка из волокон глии (Voges J. et al., 2002).

На крысах изучали регенерацию нерва, используя в качестве направляющей для его роста полилактидную матрицу. Через 16 месяцев после имплантации были найдены только очень мелкие фрагменты полимера на краю эпиневрия регенерирующего нерва, поддерживая вторичную реакцию на инородное тело. Фрагменты материала и реакция на инородное тело не влияли на регенерацию нерва после 16 месяцев наблюдения (Jansen K. et al., 2004).

В дефект бедренной кости кроликов вводили имплантаты из ПЛ или полигликолида. Полиморфноядерных гранулоцитов и мононуклеаров было мало во всех группах. Количество фагоцитов и гигантских клеток инородных тел стало максимальным через 12 недель после внедрения полигликолида. Эти клетки располагались на поверхности имплантата, окончательное разрушение материала было произведено макрофагами, внедряющимися в инородное тело. Никаких остатков полигликолида не было найдено через 36 недель, тогда как большие фрагменты ПЛ оставались интактными и через 48 недель. Воспалительная реакция на эти имплантаты была умеренной (Päivärinta U. et al., 1993).

Было обнаружено отсутствие деградации ПЛ при внедрении в участок перелома бедренной кости кролика, вместе с этим отметили низкое содержание воспалительных клеток (Pihlajamäki H. et al., 1994).

Биодеградируемые винты из ПЛ внедряли в бедренную кость кроликов. Через 3 и 4,5 года микрочастицы полимера (2 мкм^2) были найдены методом трансмиссионной электронной микроскопии внутри фагоцитирующих клеток. Сферические и полигональные частицы были связаны с мембранами и в значительной степени заполняли каждый фагоцит. Через 4,5 года площадь и периметр включений были значительно меньше. Результаты указывают, что окончательный процесс деградации ПЛ намного более длителен, чем думали ранее. Полная деградация, вероятно, продолжалась бы еще спустя годы после 4,5 лет наблюдения в данном исследовании (Laitinen O. et al., 2002).

Изучали тканевой ответ после имплантации ПЛ с гидроксиапатитным буфером в субхондральную кость (через суставной хрящ в дистальный отдел бедренной кости) кроликов. Только минимальные гистологические признаки деградации полимера были найдены на срезах, эти места были ограничены новообразованной костной тканью. В большинстве наблюдений эта ткань состояла из недавно сформированной кости и недифференцированной мезенхимальной ткани. Хотя участок остеотомии зажил во всех случаях с хорошей интеграцией имплантатов, качество и количество восстановленной ткани суставного хряща возле имплантационного отверстия являлись величинами переменными (Lewandrowski K.U. et al., 2002).

Трубки из ПЛ были имплантированы подкожно и в костномозговую полость трубчатых костей кроликам. Гистиоциты были найдены в период с 18 до 42 месяцев, максимальную активность их наблюдали с 24 до 36 месяцев. Через 62 месяца после интрамедуллярной имплантации полимер был полностью абсорбирован и замещен клетками костного мозга, осталась лишь небольшая клеточная реакция. При подкожной имплантации материал полностью деградировал через 69 месяцев без образования рубца. В течение процесса разрушения не было обнаружено гигантских клеток инородных тел и остеолизиса, вызванного накоплением жидких продуктов деградации (Matsusue Y. et al., 1995).

Проводили послеоперационную оценку результатов имплантации ПЛ в бедренную кость кроликов. Было отмечено формирование трабекулярной кости, не отличающейся от нормальной, не было остеостимуляторного эффекта, однако полимер был отделен от этой кости соединительной тканью, где присутствовали активные остеобласты. Объем ПЛ уменьшался в период с 36 по 51 месяц, в последующее время имплантат был инертен. Результаты демонстрируют, что полная деградация ПЛ - процесс очень медленный и сопровождается формированием фиброзной ткани. Появление макрофагов может быть связано как с медленной деградацией полимера, так и с

формированием соединительной ткани, замещающей ПЛ (Pihlajamäki H. et al., 2006).

In vivo фрагменты ПЛ в тканях персистируют годами. Изучали последовательность реакции после внедрения полимера в костную ткань овец. Первая тканевая реакция была отмечена только спустя 3 месяца после операции. Признаки структурной дезинтеграции ПЛ были найдены через год. По мере уменьшения объема имплантата, он замещался безсосудистой фиброзной тканью, содержащей многоядерные гигантские клетки на поверхности полимера. Спустя 3 года остатки полимера все еще сохранялись в тканях в виде изолированных фрагментов (Walton M., Cotton N.J., 2007).

Инъекционно имплантировали ПЛ (в виде спиц) в кортикальную пластинку большеберцовой кости овец. Не было найдено потери кости вокруг имплантатов и формирования стерильных кист в течение 1 года, но и не было полной резорбции материала. Образующаяся костная ткань вокруг полимера была отделена от него тонкой пластинкой соединительной ткани (Mainil-Varlet P. et al., 1997).

Переломы нижней челюсти в эксперименте на овцах фиксировали пластинами из ПЛ. Реакция на инородное тело была умеренной, все переломы консолидировались. Через 5 лет имплантаты полностью деградировали, но остались мелкие частицы полимера в местах имплантации (Suuronen R. et al., 1998).

После внедрения винтов из ПЛ в большеберцовую кость минисвиней макроскопически не было отмечено формирования гранулем или фистул в течение 3 лет. При микроскопии отсутствовали остеокластная реакция и гигантские клетки инородных тел. Значительная деградация полимера произошла в период с 2 до 3 лет. Спустя 3 года только небольшие остатки разрушенного полимера были видны в макрофагах вокруг имплантатов (электронномикроскопическое изучение) (Hasegawa Y. et al., 2002).

Костный имплантат из гребня подвздошной кости у 8 пациентов был

фиксирован к альвеолярной кости верхней челюсти (для увеличения ее объема перед дентальной имплантацией) с одной стороны титановыми винтами, а с другой - винтами из ПЛ. Через 3 месяца была произведена биопсия костной ткани. Клинически не было различий между полилактидными и титановыми винтами, все имплантаты прижились, раны зажили. Спустя 6 месяцев была произведена дентальная имплантация. Гистологическое исследование показало наличие остатков резорбируемых винтов с незначительной их фрагментацией, винты были инкапсулированы слоем фиброзной ткани с большим числом гигантских клеток. В этих клетках содержались мелкие частицы ПЛ. Таким образом, в тканях у человека даже через 9 месяцев еще присутствуют фрагменты ПЛ (Raghoebar G.M. et al., 2006).

Биодеградируемый винт из ПЛ был удален у пациента из мениска коленного сустава после его репарации через 32 месяца после операции. Методом хроматографии было установлено, что имплантат сохранил 64,7 % своей оригинальной молекулярной массы (Willcox N., Roberts S., 2004).

Имеется сообщение о 44-летнем мужчине, у которого через 4 года после замены крестообразной связки был удален артроскопическим методом почти абсолютно неповрежденный биодеградируемый винт. Этот объект дислоцировался из канала большеберцовой кости и повреждал ретропателлярный хрящ. Исследование винта не выявило нарушений при его производстве. На основании обзора литературы сделано заключение о существовании 3 осложнений применения полилактидных материалов (Stockheim M. et al., 2010):

1. Отсроченная деградация,
2. Реакция на инородное тело,
3. Заполнение полостей в имплантате некостной тканью.

1.5.2.4 Осложнения использования полилактидных имплантатов

Из-за медленного процесса деградации полилактидных имплантатов не обнаружено клинических данных, свидетельствующих о воспалительном процессе в суставе и лимфатических узлах после внедрения спиц из полимера в медиальный мыщелок бедренной кости овец (Prokop A. et al., 2004).

Исследовали местный и системный ответ на внедрение имплантатов из ПЛ в глубокие и обширные дефекты кожи (3-й степени). Ранний ответ был ассоциирован с хирургической травмой при имплантации. Все имплантаты были инкапсулированы васкуляризированной фиброзной тканью, плотно спаянной с местом имплантации. Никаких системных реакций обнаружено не было (Beumer G.J. et al., 1994).

Круглые дефекты черепа овец (1,5 см) заполняли биодеградируемым материалом. Мембраны служили механическим барьером для предотвращения пролабирования мягких тканей в дефект. Отрицательных эффектов на регенерацию ткани не обнаружили, но наблюдали реакцию на инородное тело (Schmidmaier G. et al., 2006).

Исследовали эффект деградации полактидных винтов, которые использовали для фиксации аутоимплантата сухожилия надколенника у овец. Макроскопических признаков деградации не наблюдали, однако через 6 недель были найдены некротические изменения сухожилий в области контакта с винтами. Регенерация через формирование грануляционной ткани присутствовала в той же самой области на 12-й неделе. Реакций инородного тела или выраженного воспаления не было (Kilicoglu O. et al., 2003). Об отсутствии реакций на ПЛ, как на инородное тело, сообщают и другие исследователи (Matsusue Y. et al., 1992; Saikku-Bäckström A. et al., 2004; Lieger O. et al., 2010).

17 полилактидных стентов было имплантировано в анастомозы подвздошной артерии свиней. 2 животных погибли в течение 3 суток после

операции. Через 1 неделю все стенты были тромбированы. Гистологический анализ не показал признаков чрезмерной реакции. Стенты из полимера вызвали значительную воспалительную реакцию и интимальную гиперплазию, по сравнению с металлическими стентами (Bünger C.M. et al., 2006).

Большие дефекты мениска коленного сустава 14 собак заполняли органическим полимером, содержащим ПЛ и полиуретан. У 10 животных в области повреждения была найдена фиброзная ткань, сходная с регенерирующим гиалиноваым хрящом (Veth R.P. et al., 1986).

Для лечения 19 пациентов с переломами лодыжки были установлены пластины и винты, сделанные из полимера молочной кислоты. Консолидация перелома была достигнута в течение 6 недель. Однако, у 52 % пациентов были найдены признаки асептического воспаления мягких тканей, вызванные присутствием мелких частиц полимера (Eitenmüller J. et al., 1996). Актуально уменьшение воспалительной реакции, индуцируемой полимерами на основе полимолочной кислоты (Iwasaki Y. et al., 2002), для этой цели возможно добавление деминерализованных костных фрагментов (Yoon S.J. et al., 2008).

При изучении отдаленных результатов применения ПЛ (4-9 лет, в среднем 5,3 года) у 74 пациентов было найдено, что в 15 % случаев происходят остеолитические изменения, но не было асептического отека. Участки имплантации были ограничены и не замещены костной тканью (Matsusue Y. et al., 1997).

Гистологические образцы были получены от пациентов, нуждающихся в повторной операции дентальной имплантации после применения для остеосинтеза материалов из ПЛ. В 22 случаях не было клинических и рентгенологических признаков дислокации, недостаточного или избыточного формирования костной мозоли, ложного сустава или перелома пластины. У 1 пациента развился остеомиелит. Еще у 1 – атрофический перелом вследствие развития фиброзного псевдоартроза, гистологически было найдено выраженное воспаление с реакцией на инородное тело (Landes C.A. et al., 2003).

Была предложена коррекция плоскостопия с использованием полилактидных винтовых механизмов. Исправление недостатка было достигнуто при условии минимальной необходимости удаления винтов. На удаленных имплантатах были признаки только хронического воспаления. На гистологическом уровне последовательность событий завершается формированием гигантских клеток инородных тел на участках контакта полимера с тканями. Фактически макрофагальная реакция – гарантируемый долгосрочный механизм удаления инородного тела из организма, но, в то же время, длительный ответ может способствовать развитию побочных эффектов, которые могут препятствовать репаративным процессам (Sena P. et al., 2012).

Во время процесса деградации ПЛ продукты распада индуцируют реакцию инородного тела из-за неоднородной скорости резорбции. Реакция инородного тела иногда проявляется флюктуирующим отеком в месте внедрения (Bähr W. et al., 1999).

Применение медленно биодеградирующих штифтов из ПЛ может задержать консолидацию переломов при внутрикостном использовании. Этот полимер может быть более успешно применен в случае переломов, где костная ткань хорошо васкуляризирована (Ding Y. et al., 2003).

Наряду со сведениями об отсутствие изменений pH ткани после применения полимеров молочной кислоты: не более 0,1-0,2 единиц (Martin C. et al., 1996; Heidemann W. et al., 2001), имеются данные об образовании кислых продуктов деградации ПЛ (Shi X. et al., 2009).

1.5.2.5 Перспективы использования полимеров молочной кислоты

Соединение ПЛ с функциональными наночастицами может привести к созданию нового класса гибридных материалов, обычно именуемых бионанокомпозитами, где 1-5 % объема различных добавок на молекулярном уровне рассеяны в пределах полилактидной матрицы. Такие наночастицы с их

большими площадями поверхности и низкими порогами проникновения могут иметь значительно улучшенные свойства по сравнению с чистым полимером. Добавление всего до 5 объемных процентов различных веществ к ПЛ улучшает хранение, изменяет предел прочности, способность к удлинению, устойчивость к разрыву, уровень кристаллизации и другие механические свойства. Что еще более важно, возможно управление биологическим распадом матрицы из ПЛ. Постепенно улучшаются физические свойства и изменяются поверхностные особенности полимера, такие как ее тепловая и электрическая проводимость, поверхностная шероховатость и пористость, которые важны для тканевой инженерии и искусственной реконструкции кости. Наконец, введение в бионанокомпозиты с биологически совместимой поверхностью различных лекарственных веществ делает возможным их высокоточную местную доставку (Sinha R.S., 2012).

В связи с медленной деградацией перспективно создание матриц из ПЛ для имплантации с целью медленного поступления лекарственных веществ в организм (Song X. et al., 2010; Cu Y. et al., 2011; Wen Y. et al., 2011; Devadasu V.R. et al., 2012; Sinha B. et al., 2012; Chen F. et al., 2012; Carlyle W.C. et al., 2012). Например, налорфиновых препаратов для лечения героиновой наркомании (Hulse G.K. et al., 2005, 2008; Farid W.O. et al., 2009), инсулина при сахарном диабете (Kang F., Singh J., 2005; Giovino C. et al., 2012), глюкокортикоидов (Chorny M. et al., 2006; Son J.S. et al., 2011; Liang C.Z. et al., 2012), химиотерапевтических средств при онкологических процессах (Ortiz R. et al., 2007; Yadav A.K. et al., 2007, 2010; Duan Y. et al., 2008; He X. et al., 2008; Zhang Z. et al., 2008; Liu J. et al., 2009; Esmaeili F. et al., 2009; Yu D.H. et al., 2010; Ankola D.D. et al., 2010; Pamujula S. et al., 2010; Gan C.W., Feng S.S., 2010; Bhattacharyya S.S. et al., 2011; Liang C. et al., 2011; Wang H. et al., 2011; Ma X. et al., 2012; Liu D. et al., 2012; Sanders W.G. et al., 2012), иммуносупрессоров при трансплантации тканей (Mondon K. et al., 2011), кетотифена и ибупрофена при лечении воспалительных процессов (Guerrero S. et al., 2008; Sánchez-Patán F. et

al., 2008; McCarron P.A. et al., 2008; Choung H.K. et al., 2008; Patil Y.B. et al., 2009; Pitarresi G. et al., 2012), антибиотиков при профилактике и терапии местных септических реакций (Haerdi-Landerer M.C. et al., 2008; Fei J. et al., 2010; Jain J.P. et al., 2011; Ueng S.W. et al., 2011; Tsiolis P. et al., 2011; Sinha R.S., 2012), иммунодепрессантов (Shin S.B. et al., 2010), гормонов (Veronesi M.C. et al., 2009; Mittal G. et al., 2011; Sakai T. et al., 2011), цитокинов (Mercado A.E., Jabbari E., 2010; Gavenis K. et al., 2010; Umeki N. et al., 2011; Zou G.K. et al., 2012а, 2012б; Liang C.Z. et al., 2012; Jabbarzadeh E. et al., 2012), препаратов, подавляющих репликацию вирусов (Destache C.J. et al., 2010), фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (Donnelly R.F. et al., 2010) и даже радиоактивных материалов для длительного воздействия на места злокачественного роста (Levy Y. et al., 2009).

ПЛ применяют для внедрения экстрактов лекарственных растений, таких как подорожник и календула, с последующим использованием полимера в виде микрочастиц для ускорения репарации тканей (Марквичева Е.А. и др., 2009). Возможна высокоспецифическая метка таких частиц для тропности к определенным рецепторами и адресной доставки лекарственных препаратов (Tosi G. et al., 2011a; Liang C. et al., 2011).

Также перспективно применение полилактидных наночастиц для медленного поступления антигенов, в том числе и микроорганизмов, в организм при вакцинации (Singh J. et al., 2006; Zhao A., Rodgers V.G., 2006; Davis S.S., 2006; Goodsell A. et al., 2008; San Román B. et al., 2009; Jain A.K. et al., 2010; Garg N.K. et al., 2010; Mata E. et al., 2011; Saini V. et al., 2011; Wang G. et al., 2011) и для создания депо адъюванта (Wack A. et al., 2008). Есть рекомендации по инъекции непосредственно в лимфатические узлы полимерных микрочастиц с адъювантом (Jewell C.M. et al., 2011).

Для наблюдения за деградацией ПЛ и распределением его в организме используют внедрение в состав полимера флуоресцентной метки (Yang Y. et al., 2005; Hara K. et al., 2008; Lo C.T. et al., 2010; Mei H. et al., 2010; Chaney E.J. et

al., 2010; Pamujula S. et al., 2010; Raut S.L. et al., 2010; Schädlich A. et al., 2011a, 2011б; Tosi G. et al., 2011a; Liu Q. et al., 2012; Kirthivasan B. et al., 2012; Bommana M.M. et al., 2012) или радиоактивных материалов (Saatchi K., Häfeli U.O., 2009).

Наносферы из ПЛ-полигликолида, применяемые с лечебной и диагностической целью, были найдены в лимфатических узлах. Частицы были обнаружены уже через 3 часа после инъекции. Это было отмечено на 3 различных видах животных. Частицы размером 0,7-2 мкм более тропны к проникновению в лимфатическое русло (Hawley A.E. et al., 1997a, 1997б; Liu J. et al., 2006; Shin S.B. et al., 2010; Chaney E.J. et al., 2010). Полимер в узлах концентрируется в макрофагах (Niu C. et al., 2012).

Через 7 дней после введения через рот у мышей наночастицы ПЛ были обнаружены в головном мозгу, сердце, почках, печени, легких и селезенке. 40,04 % частиц были локализованы в печени, 25,97 % в почках и 12,86 % в головном мозге. Наименьшая концентрация была найдена в селезенке (Semete B. et al., 2010).

Полимеры молочной кислоты входят в состав матриц для роста, адсорбции и доставки в ткани стволовых и дифференцированных клеток (Lin Y.M. et al., 2010; Wang M. et al., 2010; Xue D. et al., 2010; He L. et al., 2010; Idris S.B. et al., 2010; Pritchard C.D. et al., 2010; Wang W. et al., 2010; Spadaccio C. et al., 2010, 2011; Feng S.W. et al., 2010; Woo Y.I. et al., 2010; Huang Y. et al., 2010; Xue Y. et al., 2010; Вахрушев И.В. и др., 2010; Ma J. et al., 2011; Shanmugasundaram S. et al., 2011; Kuo Y.C., Yeh C.F., 2011; Han J. et al., 2011; Ueng S.W. et al., 2011; Xu Z.X. et al., 2011; Liu H.C. et al., 2011).

Наночастицы из ПЛ попадают в клетки через эндоцитоз (Contreras J. et al., 2010) и способны проникать через гемато-энцефалический барьер (Tosi G. et al., 2011a, 2011б; Hu K. et al., 2011; Chen Y.C. et al., 2011; Kirthivasan B. et al., 2012; Bommana M.M. et al., 2012). Поэтому в таких структурах возможна доставка ДНК, РНК и олигонуклеотидов в клетки при трансфекции и генотерапии (Jacob

T. et al., 2011; Dong M. et al., 2011, 2012; Scheinman R.I. et al., 2011; Wang G. et al., 2011).

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно заключить, что в научной литературе остается открытым вопрос относительно истинного времени биологического распада полилактидных материалов (Laitinen O. et al., 2002; Willcox N., Roberts S., 2004). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы точно предсказывать процессы деградации и выявить все потенциальные риски, связанные с биодеградируемыми материалами. Их использование должно быть критически пересмотрено (Stockheim M. et al., 2010).

Имеются противоречия о воспалительной реакции: от полного отрицания воспаления в ответ на имплантацию ПЛ (Prokop A. et al., 2004) вплоть до сообщений о выраженной воспалительной реакции (асептической), обусловленной именно присутствием этого материала в тканях (Eitenmüller J. et al., 1996; Bünger C.M. et al., 2006).

Некоторые исследователи сообщают о полном отсутствии реакций инородного тела на данный класс имплантатов (Matsusue Y. et al., 1992, 1995; Wei S. et al., 1999; Hasegawa Y. et al., 2002; Kilicoglu O. et al., 2003; Saikku-Bäckström A. et al., 2004; Lieger O. et al., 2010), тогда как другие - об обязательном формировании гигантских клеток инородных тел (Päivärinta U. et al., 1993; Pistner H. et al., 1993, 1994; Holder W.D. et al., 1998; Taş C. et al., 1998; Taira M. et al., 2003; Kontio R. et al., 2005; Raghoebar G.M. et al., 2006; Schmidmaier G. et al., 2006; Sena P. et al., 2012) и об абсорбции ПЛ только в результате поглощения его фрагментов клетками макрофагального ряда (Päivärinta U. et al., 1993; Tiainen J. et al., 2004; Sena P. et al., 2012; Niu C. et al., 2012).

Имеются даже противоречия о воздействии продуктов его распада на ткани: об отсутствии изменений кислотности (Martin C. et al., 1996; Heidemann W. et al., 2001) и о наличии кислых продуктов деградации (Shi X. et al., 2009).

Тем не менее, этот класс синтетических полимеров остается очень

перспективным, что отражается в широком применении ПЛ для адресной доставки в ткани различных препаратов и клеток, он входит в состав большинства матриц для клеточного культивирования и тканевой инженерии. Все это еще более значимо в свете последних данных о возможности управления процессами деградации этих полимеров через добавление в их состав различных веществ и направленных изменений их структуры: плотности, степени полимеризации и поперечных сшивок, размеров, глубины и разветвления пор на его поверхности.

1.6 Морфологические данные использования металлов для имплантации

Имплантация в ткани организма человека искусственных материалов - одна из актуальнейших проблем современной медицины. Достаточно много имплантатов изготавливают из металлов, широкое применение которых обусловлено их прочностью, жесткостью, коррозийной и износостойкостью.

Исследования последних лет показали, что ткани биологических систем, в том числе и ткани человеческого организма, обладают специфическими свойствами: способны не разрушаться при значительных деформациях в условиях многократных нагрузок и вибраций, восстанавливать исходную форму после устранения нагрузки, проявляя высокие эластичные свойства.

Традиционные металлические материалы не обладают подобной эластичностью. При малых деформациях (десятые доли процента) их механическое поведение характеризуется классической упругостью, при которой напряжения изменяются пропорционально деформации. Циклическая (усталостная) стойкость материалов проявляется лишь в пределах упругого деформирования. Более заметные деформации осуществляются посредством пластического течения, то есть являются необратимыми. После снятия нагрузки исходная форма не восстанавливается. Многократные нагрузки в пластической

области неотвратимо приводят к скорому разрушению данных материалов (Гюнтер В.Э. и др., 1998).

В отличие от металлических “неживых” материалов, у биологических, “живых” тканей организма человека, животных, растений физико-механические закономерности поведения тканей совершенно иные. Как показали экспериментальные исследования, закон Гука для “живых” систем не соответствует линейной зависимости даже на самой начальной стадии деформирования. Переход в новое равновесное состояние при деформировании биологических объектов в условиях изменяющейся внешней нагрузки происходит не мгновенно, а за довольно длительный промежуток времени. Запаздывающая реакция “живой” системы по сравнению с “неживой” металлической обусловлена причинами биологического и физического характера. Но независимо от конкретного механизма, вызывающего запаздывание, нарушается прямая связь между напряжением и деформацией, то есть закон Гука в “живых” системах не выполняется (Гюнтер В.Э. и др., 1998).

Совместимость живых и неживых тканей предполагает отсутствие перегрузок и макросдвигов на поверхности раздела имплантат-ткань организма. Оптимальный имплантат по своим свойствам должен быть подобен живой ткани, то есть обладать эластичностью, иметь близкую к ней диаграмму напряжение-деформация и присущую тканям величину гистерезиса нагрузка-разгрузка. Именно механическое резиноподобное поведение тканей организма (их эластичность) объясняет причины отторжения и разрушения имплантированных металлических фиксаторов из традиционных материалов, несмотря на их многократный запас прочности и высокий модуль упругости. Отсутствие при нагрузке и разгрузке большой обратимой деформации, соответствующей по величине живым тканям, - одна из основных причин разрушения имплантатов (Гюнтер В.Э. и др., 1998).

Важной задачей при разработке имплантируемых материалов является создание таких, которые обладают эластичными свойствами и вызывают

минимальную реакцию окружающих тканей, обеспечивая длительное функционирование имплантата. В 1980 году в России разработаны новые материалы для имплантологии - сверхэластичные сплавы, проявляющие в изотермических условиях, при температуре тела, сверхэластичные свойства. Высокая стабильность физико-механических характеристик таких сплавов в течение длительного времени и возможность программного управления параметрами формоизменения позволяют создавать имплантаты, которые не только выполняют возложенную на них функциональную задачу, но и являются неотъемлемой частью структуры организма. Имплантированная в организм конструкция из такого сплава деформируется в соответствии с закономерностями эластичного поведения тканей организма, обеспечивая гармоническое функционирование всей системы “ткань организма-имплантат” (Гюнтер В.Э. и др., 1998).

Требование биомеханической совместимости и фиксации имплантата могут быть удовлетворительно решены, если в качестве материала имплантата используются пористые проницаемые сверхэластичные материалы на основе Ni-Ti, в порах которых способна образовываться, и расти живая ткань. При этом создаются два способа связей между имплантатом и живой тканью: механическое сцепление в результате образования (прорастания) ткани в порах имплантата и химическое соединение за счет взаимодействия ткани с компонентами элементного состава имплантата. Вид материала и характер пористости влияют на реакции, протекающие на границе раздела живая ткань-имплантат. Важными требованиями к пористым материалам являются проницаемость, смачиваемость и сопровождающие их явления капиллярности (Гюнтер В.Э. и др., 1998).

В настоящее время, различные комплекты имплантатов с памятью формы выпускаются серийно в соответствии с решением комитета по новой медицинской технологии Министерства здравоохранения Российской федерации. Таким образом, к настоящему времени разработаны и получено

разрешение на клиническое применение материалов из пористого никелида титана с памятью формы. Эти материалы не отторгаются организмом, хорошо противостоят агрессивным жидкостям и имеют достаточно высокую механическую прочность.

РЕЗЮМЕ

Современный этап развития регенеративной медицины характеризуется высокой потребностью во внедрении новых биосовместимых функциональных материалов, позволяющих конструировать системы, способные воспроизводить биологические функции живого организма. С чем, в свою очередь, связана возможность создавать биоискусственные органы и ткани.

На основании приведенных литературных данных можно заключить, что лабораторные, экспериментальные и клинические результаты даже по одной из проблем имплантологии разноречивы и часто прямо противоположны и взаимоисключают друг друга. Несмотря на большой объем проанализированной литературы мы нашли крайне мало данных о последовательности реакции тканей живого организма на присутствие в нем чужеродного вещества. Полностью отсутствуют результаты исследований, сравнительно описывающие результаты внедрения различных по плотности и эластичности синтетических инородных тел. Также в научной литературе нет сведений как организм реципиента избавляется от относительно массивного имплантата. Кроме того, остаются не до конца решёнными вопросы о кинетике и закономерностях и регулируемости биодеградации большинства полимеров, о механизмах взаимодействия изделий из синтетических материалов с различными клетками и тканями in vivo.

Однако, без учета указанных факторов невозможно разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения развивающихся осложнений использования синтетических материалов для эндопротезирования. Изучение

показаний и противопоказаний к применению того или иного имплантата, изучение осложнений и способов предупреждения и лечения их, развитие производства материалов для коррекции тканевых дефектов позволит четко определить сферы применения каждого полимера. Поиск новых путей решения задачи успешного применения синтетических материалов является актуальнейшей задачей современной имплантологии.

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на результатах морфологического исследования тканей вокруг синтетических материалов, имплантированных в различные участки тела пациентов и экспериментальных животных.

Клинические исследования проведены на архивном материале, находящемся на хранении в патологоанатомических отделениях Городских клинических больниц № 1, № 11, № 12 и Областной клинической больницы г. Новосибирска.

Все манипуляции с животными осуществляли под эфирным наркозом в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г.). Гибели животных в результате осложнений хирургической операции не было. Крысы с признаками гнойно-воспалительных осложнений в месте имплантации, выбраковывались и в дальнейших исследованиях не участвовали.

На работу получено разрешение Локального комитета по медицинской этике Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 5 заседания Этического комитета от 04 февраля 2011 года).

2.1 Характеристика пациентов и экспериментальных животных после применения жидких имплантатов

2.1.1 Характеристика обследованных больных после олеоимплантации

Были использованы ретроспективные данные по применению олеоимплантации для маммопластики по методу А.А. Вишневского и В.П. Оленина (1982).

Для оценки изменений тканей, окружающих имплантаты, были забраны фрагменты соединительнотканной капсулы у пациенток, оперированных по поводу деформации олеоимплантата. Всего было обследовано 12 человек. Характеристика пациенток (количество, возраст, длительность контакта протеза с живой тканью - давность операции) представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика женщин после олеоимплантации

Исследуемый признак	Олеоимплантат
Количество пациенток (N)	12
Возраст (годы, (M ± m))	30,5 ± 4,23
Срок после операции (годы, (M ± m))	8,33 ± 1,21

Сведения об отдаленных результатах контурной маммопластики по методу А.А. Вишневского и В.П. Оленина (1982) имеют большой срок наблюдения (табл. 1), так как по этой методике, в том числе и г. Новосибирске начали оперировать впервые обратившихся пациенток в начале 1990 года и закончили - в декабре 1992 года. В последующем за такими больными лишь ведется наблюдение и производится лечение в связи с развившимися осложнениями. Значительная группа этих женщин продолжает наблюдаться и лечиться и в настоящее время.

2.1.2 Характеристика экспериментальных животных после имплантации жидких инородных тел

Морфологическое исследование реактивности тканей организма в области введения жидких и полужидких имплантатов выполнено на 195 белых беспородных мышах. Животные были получены и содержались во время эксперимента в виварии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН. Животным имплантировали силиконовый гель не сшитый

(силиконовые гели из отечественных маммоэндопротезов с низкой степенью сшивки) и сшитый (силиконовый гель с высокой степенью сшивки из протеза "Dow Corning", USA), полиакриламид 5-процентный Киевский (полиакриламидный гель ПААГ "Интерфал", Киев, Украина), хитозан Я (синтезирован в НПО "Вектор").

Гели вводили инъекционно подкожно в поясничную область, прокол кожи выполняли вдали и выше места имплантации (задняя поверхность шеи или межлопаточная область). Через 7, 14, 21 сутки, 1, 2, 3, 6 месяцев, 1 год после имплантации животных выводили из эксперимента передозировкой эфирного наркоза и иссекали имплантированный материал с окружающими тканями для светооптического и ультраструктурного исследования. Группы и количество животных представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Группы и количество животных (N) с имплантацией жидких и полужидких материалов

Группы животных	Срок после имплантации							
	7 суток	14 суток	21 сутки	1 месяц	2 месяца	3 месяца	0,5 года	1 год
Силиконовый гель не сшитый	6	9	6	6	6	6	6	5
Полиакриламид	6	9	6	6	6	5	5	5
Силиконовый гель сшитый	6	9	6	6	6	5	5	5
Хитозан Я	6	9	6	6	6	6	5	5
Интактные	10							
Всего	205							

2.2 Характеристика пациентов и экспериментальных животных после применения мягких упругих имплантатов

2.2.1 Характеристика обследованных больных после использования силиконовых маммоимплантатов

Обследовано 65 женщин в возрасте от 25 до 45 лет. Была проведена аугментационная маммопластика по поводу гипомастии, срок наблюдения от 2 до 7 лет после маммопластики. Были использованы следующие маммоимплантаты: «Ника» (Россия, низкопрофильные, с гладкой поверхностью, наполненные низкосшитым силиконовым гелем, оболочка из силиконовой резины), «Mentor» (США, однокамерные протезы, наполненные физиологическим раствором, с текстурированной оболочкой) и «МакГан» (США, полусферические, с текстурированной поверхностью, наполненные силиконовым гелем с высокой степенью сшивки). На момент операции все женщины были практически здоровы.

Для изучения процессов взаимодействия имплантатов с окружающими тканями были забраны фрагменты соединительнотканной капсулы у пациенток, оперированных по поводу фиброзной капсулярной контрактуры III-IV степени. Характеристика пациенток (количество, возраст, длительность контакта протеза с живой тканью – давность операции) с каждым типом имплантата представлена в таблице 3. Указанные параметры достоверно не различалось между группами.

Некоторые исследователи сообщают о необходимости постоянного биопсийного контроля состояния молочных желез во время маммопластики и после нее, так как, по их данным, даже множественные биопсии не вызывают осложнений (Cameron R.R., Janda C.A., 1976; Goin J.M., Kern W.H., 1979). Однако, в данном исследовании использовали для гистологического исследования только фрагменты капсул, полученные при капсулоэктомии во

время замены имплантатов.

Таблица 3 – Характеристика женщин после маммоимплантации с использованием различных силиконовых протезов

Исследуемый признак	Имплантат "Ника"	Имплантат "Ментор"	Имплантат "МакГан"
1	2	3	4
Количество пациенток (N)	26	14	25
Возраст (годы, (M ± m))	32,6 ± 2,5	28,7 ± 3,45	31,5 ± 5,28
Срок после операции (годы, (M ± m))	7,15 ± 2,41	4,29 ± 1,89	3,29 ± 1,68

Примечание: $^{2, 3, 4}$ - величины, достоверно отличающиеся от соответствующих в данных колонках ($p \leq 0,05$)

2.2.2 Характеристика экспериментальных животных после имплантации мягких упругих инородных тел

Морфологическое исследование реактивности соединительной ткани в области введения мягких синтетических материалов изучали на 97 белых беспородных мышах и 24 половозрелых крысах-самцах породы Вистар весом 250-300 г.

Крысам имплантировали под кожу в области правой лопатки плоский фрагмент размером 1х1 см стерильной оболочки силиконового имплантата с текстурированой поверхностью E.S. 107K Cristalline Paragel Komuro фирмы Eurosilicone (Франция). Барьерный слой оболочки «Nusil» имеет толщину ≥800 мкм со способностью к растяжению >500 %.

Область лопатки была выбрана вследствие того, что здесь достаточно выраженная подкожная клетчатка сочетается с легкостью доступа, кроме того, далее животное не сможет преждевременно избавиться от швов.

Имплантируемый силикон непосредственно перед операцией

стерилизовали в пароформалиновой камере вместе с хирургическим инструментарием. Под общим ингаляционным эфирным наркозом, в условиях чистой операционной, при соблюдении правил асептики и антисептики, после обработки кожи спиртом, скальпелем с одноразовым сменным лезвием производили разрез кожи длиной 1,5-2 см на спине животного между лопатками. Тупым способом под кожей формировали канал длиной не менее 2 см от места разреза в сторону правой лопатки. В этот канал вводили стерильный фрагмент оболочки силиконового маммоимплантата, затем послойно ушивали рану непрерывными викриловыми швами и снова обрабатывали кожу спиртом.

Животных выводили из эксперимента передозировкой эфирного наркоза через 1 и 6 месяцев после имплантации силикона, на каждую точку эксперимента было использовано по 12 крыс, контрольная группа включала также 12 животных. Данные сроки были выбраны в связи с рекомендациями J. Smahel и соавт. (1993), которые обнаружили, что после имплантации крысам под кожу спины текстурированных силиконовых дисков на гладкой стороне этих имплантатов соединительнотканная капсула образовалась через месяц. Миофибробласты появились также течение 1 месяца, и их число стало максимальным через 3 месяца после имплантации, далее их число снижалось. На текстурированной стороне силикона реакция на инородное тело персистировала в течение 8 месяцев.

Мышам подкожно в поясничную область имплантировали силиконовую резину ("Каучук", Ростов-на-Дону) или порсилор (пористый силикон, ВНИИСК им. акад. С.В. Лебедева, С.-Петербург). Животные были получены и содержались во время эксперимента в виварии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН.

Методика имплантации мягких материалов эндопротезов экспериментальным животным: под эфирным ингаляционным наркозом на задней поверхности шеи разрезали кожу, кровоостанавливающим зажимом с длинными браншами формировали подкожный тоннель до уровня поясничной

области, имплантат помещали в трубку троакара, которую вводили в подкожный тоннель и стержнем троакара протез выдавливали в дистальный отдел сформированной полости. Троакар извлекали, на кожную рану накладывали узловые швы. Таким образом, линия разреза кожи находилась вдали от протеза, что исключало возможность элминации имплантата через операционную рану.

Через 7, 14, 21 сутки, 1, 2, 3, 6 месяцев, 1 год после имплантации животных выводили из эксперимента передозировкой эфирного наркоза и иссекали имплантированный материал с окружающими тканями для светооптического и ультраструктурного исследования. Группы и количество животных представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Группы и количество животных (N) с имплантацией мягких упругих материалов

Группы животных	Срок после имплантации							
	7 суток	14 суток	21 сутки	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	1 год
Силиконовая резина	6	9	6	6	6	6	5	5
Порсилор	6	9	6	6	6	5	5	5
Интактные	10							
Всего	117							

2.3 Характеристика экспериментальных животных после применения твердых волокнистых инородных тел

В качестве модели были использованы самцы крыс инбредной линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все крысы были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН, содержание и работу с животными

проводили на базе данного вивария.

ПГА — полимеры гидроксипроизводных алкановых кислот (масляной, валериановой и др.), которые с середины 80-х годов прошлого столетия активно изучают в качестве материала для хирургии, тканевой инженерии и создания биоискусственных органов. ПГА могут представлять большой интерес для клинической медицины в связи с их механической прочностью, высокой биосовместимостью и медленной биодеградацией (Volova T.G. et al., 2004; Шишацкая Е.И., 2007; Shishatskaya E.I. et al., 2008).

ПГА (сополимер из 85 % полигидроксибутирата и 15 % гидроксивалериата) в виде ультратонких волокон, диаметром 20 мкм, (авторское название) был предоставлен для исследования Институтом биофизики СО РАН (г. Красноярск). ПГА стерилизовали замоченными в забуференном физиологическом растворе для культур клеток в автоклаве при 120 °С, давлении в 1 атмосферу в течение 20 минут.

Имплантация в брюшную полость: После обработки кожи животных спиртом производили разрез по срединной линии живота (лапаротомия) длиной 2-3 см. На расстоянии не менее 2 см от разреза справа со стороны брюшной полости к передней ее стенке (со стороны париетальной брюшины) фиксировали одним узловым швом ПГА. Стерильный ПГА в виде ультратонких волокон отрезали ex tempore ножницами размером, примерно, 1 $см^2$. Для фиксации полимера использовали шовный материал капрофил (Джонсон и Джонсон, США).

Кроме того, в брюшную полость крыс отдельной группы был внедрен большой фрагмент материала, соответствующий по размерам передней брюшной стенке, который был подшит к ней по краям. Это было сделано для моделирования поведения сеток, используемых при пластике грыж.

Подкожная имплантация: Производили разрез кожи в области шеи от основания черепа до лопаток длиной 1-2 см. Тупым способом (сомкнутым зажимом) формировали слепой канал длиной 1,5-2 см над правой лопаткой. В

данный канал помещали ПГА.

Внутримышечная имплантация: Разрез кожи в области передненаружной поверхности левого бедра длиной 1 см. Тупым способом (бранша пинцета «Москит») разделяли волокна мышц бедра, куда помещали ПГА, но размер имплантат был в 4 раза меньше.

Послеоперационные раны ушивали непрерывными швами, кожу и кожные швы обрабатывали спиртом. Воспалительных осложнений в месте послеоперационных швов не было обнаружено.

Спустя 4, 12, 18 суток, 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции имплантированные материалы биоптировали вместе с окружающими тканями. Животные с имплантацией большого объема ПГА в брюшную полость были выведены из эксперимента спустя 6 месяцев после операции. Группы и количество животных представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Группы и количество животных (N) с имплантацией ПГА в состоянии ультратонких волокон

Количество животных	Срок после внедрения ПГА в виде ультратонких волокон						
	4 суток	12 суток	18 суток	1 месяц	2 месяца	6 месяцев	1 год
Имплантация небольшого фрагмента	6	6	6	12	12	10	8
Внедрение массивного фрагмента в брюшную полость						6	
Интактные	12						
Всего	78						

2.4 Характеристика экспериментальных животных после применения твердых упругих пластинчатых инородных тел

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все крысы были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН, содержание и работу с животными проводили на базе данного вивария.

ПГА (сополимер из 85 % полигидроксибутирата и 15 % гидроксивалериата) в физическом состоянии неперфорированной или перфорированной пленки толщиной 20 мкм был получен для исследования из Института биофизики СО РАН (г. Красноярск).

Имплантация в брюшную полость: После обработки кожи животных спиртом производили разрез по срединной линии живота (лапаротомия) длиной 2-3 см. На расстоянии не менее 2 см от разреза справа со стороны брюшной полости к передней ее стенке (со стороны париетальной брюшины) фиксировали одним узловым швом стерильный ПГА в виде перфорированной или неперфорированной пленки в виде дисков диаметром 1 см (отсутствие острых углов). Для фиксации полимера использовали шовный материал капрофил (Джонсон и Джонсон, США).

Подкожная имплантация: Производили разрез кожи в области шеи от основания черепа до лопаток длиной 1-2 см. Тупым способом (сомкнутым зажимом) формировали слепой канал длиной 1,5-2 см над правой лопаткой. В данный канал помещали ПГА, размеры и состояния которых были такими же, как и при имплантации в брюшную полость.

Внутримышечная имплантация: Разрез кожи в области передненаружной поверхности левого бедра длиной 1 см. Тупым способом (бранша пинцета «Москит») разделяли волокна мышц бедра, куда помещали ПГА. Состояния ПГА были такими же, как и при имплантации в брюшную полость, но размер в 4 раза меньше: диски из пленок диаметром 1 см перед внутримышечной

имплантацией делили ножницами на 4 сектора.

Послеоперационные раны ушивали непрерывными швами, кожу и кожные швы обрабатывали спиртом. Воспалительных осложнений в месте послеоперационных швов не было обнаружено. Спустя 4, 12, 18 суток, 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции имплантированные материалы биоптировали вместе с окружающими тканями. Группы и количество животных представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Группы и количество животных (N) с имплантацией ПГА в состоянии перфорированной и неперфорированной пленки

Группы животных	Срок после имплантации ПГА в виде пленок						
	4 суток	12 суток	18 суток	1 месяц	2 месяца	6 месяцев	1 год
Перфорированная пленка	6	6	6	12	12	10	8
Неперфорированная пленка	6	6	6	12	10	10	6
Интактные	12						
Всего	128						

2.5 Характеристика экспериментальных животных после имплантации твердых биодеградируемых инородных тел

2.5.1 Характеристика экспериментальных животных после применения коллоста

В качестве модели были использованы самцы крыс линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все крысы были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН, содержание и работу с животными проводили

на базе данного вивария.

Использовали коллост (биопластический коллагеновый материал с полностью сохраненной волокнистой структурой, обеспечивающий регенерацию пораженных тканей (Возможности применения Коллоста – революционного биопластического материала нового поколения, 2008; Нестеренко В.Г. и др., 2010; Сулимов А.Ф., Кузнецова А.Б., 2012)), приобретенный в аптечной сети (стерильные мембраны 50х60 мм, ЗАО «БиоФАРМАХОЛДИНГ», Россия).

Модель дефекта костной ткани и применения коллоста в эксперименте: После обработки кожи спиртом производили разрез в области передненаружной поверхности правого коленного сустава длиной до 1 см. Пинцетом «Москит» отщепляли и удаляли часть медиального мыщелка большеберцовой кости 1-2 мм по ширине и 3-5 мм по длиннику кости, с полостью коленного сустава дефект кости не сообщался. В участок повреждения помещали подходящий по размеру фрагмент коллоста (вырезанный ex tempore ножницами). Полимер сразу пропитывался кровью и самостоятельно прочно фиксировался к дефекту костной ткани, видимо, из-за фибрина при гемостазе в губчатом веществе кости, дополнительной фиксации не требовалось. Послойно непрерывным викриловым швом ушивали кожу и обрабатывали послеоперационный шов спиртом. В группе крыс со спонтанным заживлением участка повреждения кости (контроль) после отщепления мыщелка сразу ушивали кожу. Все имплантированные материалы были стерильными.

Животных выводили из эксперимента через 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции. Группы и количество животных представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Группы и количество животных (N) с имплантацией коллоста

Группы животных	Срок после повреждения сустава				Всего
	1 месяц	2 месяца	6 месяцев	1 год	
Естественная репарация	6	6	6	6	24
Имплантация коллоста	6	6	6	6	24
Интактные	12				
Всего	60				

2.5.2 Характеристика экспериментальных животных после использования полилактида

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все крысы были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН, содержание и работу с животными проводили на базе данного вивария. ПЛ (гомополимер молочной кислоты, poly(D,L-lactide)) для исследования был синтезирован и стерилизован группой клеточной биологии ИХБФМ СО РАН.

Подкожная имплантация: Производили разрез кожи в области шеи от основания черепа до лопаток длиной 1-2 см. Тупым способом (сомкнутым зажимом) формировали слепой канал длиной 1,5-2 см над правой лопаткой. В данный канал помещали фрагмент ПЛ с размером граней 3-5 мм, вырезанный ex tempore ножницами. Послеоперационные раны ушивали непрерывными швами, кожу и кожные швы обрабатывали спиртом. Воспалительных осложнений в месте послеоперационных швов не было обнаружено.

Животных выводили из эксперимента через 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции. Группы и количество животных представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Группы и количество животных (N) с имплантацией ПЛ

	Интактные	Срок после имплантации				Всего
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	1 год	
Количество животных	12	12	12	12	12	60

2.6 Характеристика пациентов и экспериментальных животных после применения твердых нелизируемых (металлических) инородных тел

Недержание кала - весьма неприятный в этическом и социальном плане дефект. Трудно представить себе более тяжелое, с моральной точки зрения, страдание, чем противоестественный задний проход. Не только ношение калоприемника, но и постоянное, нерегулируемое отхождение кала и газов, мацерация кожи, травмирование стомы, геморрагии, воспалительная реакция окружающей подкожно-жировой клетчатки причиняют больному много неудобств, и изолируют его от общества (Александров В.Б., 1977; Воробьев Г.И. и др. 1991; Кашников В.Н. и др. 1994; Schlag P.V. et al., 1998).

Прошло два столетия после первой попытки создания удерживающей колостомы. Многократно хирурги пытались воспроизвести функцию утраченного замыкательного аппарата толстой кишки. В настоящее время в литературе встречается описание более чем 200 способов наложения и формирования кишечных стом. С одной стороны, наличие большого количества способов наложения колостом, указывает на недостаточное совершенство каждого из них, а с другой стороны, подтверждает стремление хирургов к улучшению техники операций для достижения лучших функциональных результатов. Хирурги ищут новые подходы к решению вопроса калового держания в проблеме реабилитации стомированных больных (Воробьев Г.И. и др., 1991). Поэтому представляется весьма актуальным разработка и создание новых удерживающих устройств (констрикторов) на одноствольную колостому.

Первые попытки создания замыкательных устройств из пористого Ti-Ni на колостомы были сделаны на рубеже веков (Якушенко В.К., 2000). На базе Новосибирского центра колопроктологии Городской клинической больницы № 11 совместно с НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы при Сибирском физико-техническом институте (г. Томск) и Томском государственном университете разработан новый способ наложения констриктора из сверхэластичного пористого никелид-титана с памятью формы, новизна которого подтверждена приоритетной справкой (Якушенко В.К., 2002). Созданный констриктор создает дозированное сдавление стенки кишки в преколостомическом ее участке, что обеспечивает препятствие свободному выходу кишечного содержимого.

Важными свойствами никелид-титана, позволяющими использовать его для создания констриктора являются следующие (Гюнтер В.Э. и др., 1998):

- эффект сверхэластичности, реализующийся в возврате формы материала при снятии нагрузки;

- эффект деформационной циклостойкости;

- низкий уровень напряжения мартенситного сдвига в пределах текучести;

- пластичность и прочность в мартенситном и высокотемпературном состояниях;

- высокая степень износостойкость;

- релаксационная стойкость, связанная с сохранением напряженно-деформированного состояния в течении длительного времени.

К характеристикам данного материала можно отнести:

- ареактивность (отсутствие значительных биохимических и биологических реакций живого организма);

- высокая биомеханическая совместимость с тканями организма;

- возможность эластично раздвигаться и деформироваться при повышении давления в просвете кишки, а также принимать прежнюю форму при снижении давления.

- возможность надежной стерилизации;

- долговечность.

Пористая структура пластины позволяет имплантату легко фиксироваться на укрепляемых тканях, а в дальнейшем - прорастать ими. Увеличение срока службы обеспечивается уникальными механическими свойствами сплава на основе никелида титана, проявляющего эффект сверхэластичности. По опубликованным данным, материал выдерживает до миллиона циклов деформации без потери прочности (Гюнтер В.Э. и др., 1998). Дополнительными стендовыми испытаниями, установлено сохранение прочности после 10 миллионов циклов. Эта величина находится на уровне пожизненного количества деформаций.

Стерилизация имплантационного материала может осуществляться всеми доступными стандартными методами, включая и сухожаровую обработку, после чего имплантат может храниться в 96 % спирте. Стерилизация не оказывает воздействия на механические свойства.

Постоянное функционирование констриктора обеспечивается наличием прорези и уплощение его стенок, констриктор может расширяться и сжиматься. Наличие прослойки из сверхэластичного безпористого никелида титана обеспечивает его постоянное функционирование в организме неограниченно долгий срок. Пористые пластины прочно соединяются с окружающими тканями.

Противоположные стенки кишки в месте установки конструкции прилегают друг к другу параллельно, тем самым уменьшая в этом месте ее просвет. Брыжейка кишки остается свободной. Из-за имеющейся прорези и разведения в стороны концов, установленная конструкция не оказывает давления ни на брыжейку, ни на сосуды, проходящие в ней. В этом случае создается двойной механизм держания. Физическое удерживание кишечного содержимого осуществляется до определенного повышения давления, Р=66,75 мм водного столба, когда устройство начнет открываться и содержимое кишки

выходит из колостомы. Давление в кишке уменьшается, замыкательное устройство приобретает прежние размеры, восстановив запирательную функцию.

Второй механизм, основанный на остановке пропульсивной перистальтической волны, отвечает за эвакуацию кишечного содержимого.

Констриктор применен для реабилитации больных перенесших радикальные операции на прямой и ободочной кишке, которые закончились наложением одноствольной концевой колостомы. Применение описанного устройства позволяет предотвратить постоянное поступление кала из наложенной концевой одноствольной колостомы на передней брюшной стенке.

Снижение вероятности раневых осложнений обусловлено высокой биологической совместимостью сплава на основе сверхэластичного пористого никелида титана с “памятью” формы, подтвержденной многочисленными исследованиями (Гюнтер В.Э. и др., 1998). Раздвинутый перед установкой на кишку имплантат стремится принять свою первоначальную форму, деликатно сдавливая просвет кишки и не вызывая ишемии ее стенки.

Исключение местных реакций и реакций организма также обеспечивается совместимостью сплава на основе сверхэластичного пористого никелида титана с “памятью” формы с биологическими тканями. В отдаленный период вокруг имплантата формируется полноценная соединительная ткань с оптимальным соотношением эластических и коллагеновых волокон, не происходит образования грубого соединительнотканного каркаса, нарушающего биомеханику. Отсутствует и молекулярная диффузия вещества, из которого изготовлен имплантат и связанные с этим нежелательные реакции на уровне макроорганизма.

Повышение удобства применения обусловлено характером механического контакта пористого имплантатов с тканями. Благодаря смачиваемости и облеганию неровностей, имплантат в момент наложения предварительно самофиксируется. Это облегчает его окончательную фиксацию.

2.6.1 Характеристика обследованных больных после использования никелид-титановых имплантатов

На базе Городской клинической больницы № 11 было проведено изучение тканей, в течение нескольких месяцев примыкающих к никелид-титановому имплантату. Материал был получен от следующих пациентов:

1. Больной Р., 74 лет. 3 года назад по поводу аденокарциномы прямой кишки была выполнена операция Гартмана (брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки). За 3 месяца до смерти культя кишки была низведена в промежность, где на концевой одноствольной колостоме был сформирован искусственный сфинктер заднего прохода из никелид-титана (Гюнтер В.Э.и др., 1998; Якушенко В.К., 2000). Воспалительных осложнений в послеоперационном периоде отмечено не было. Причина смерти - геморрагический инсульт.

2. Больной Х., 68 лет. 10 месяцев назад была выполнена экстирпация прямой кишки с низведением ободочной и формированием замыкательного каскада из никелид-титановых имплантатов (Гюнтер В.Э. и др., 1998; Якушенко В.К., 2000). Воспалительных осложнений после операции не было. Причина повторной операции (брюшно-промежностная экстирпация низведенной ободочной кишки и энуклеация метастаза в правой доле печени) - аденокарцинома предстательной железы.

Наложение постоянной одноствольной колостомы весьма ответственный этап операции и во многом определяет непосредственный и отдаленный функциональный результат (Савчук А.Б. и др., 1984; Федоров В.Д., 1987).

Вопрос выбора способа формирования одноствольной колостомы в широко обсуждался и обсуждается в советской, российской и иностранной литературе. Перед хирургом стоит проблема выбора места для колостомы, расположение терминального отдела кишки, форма выходного отдела. В результате длительных дискуссий, большинство хирургов и ученых склонились

к тому, что колостома должна быть подвздошной, плоской, и по возможности с забрюшинным расположением терминального отдела толстой кишки (Goligher G.C., 1961; Лурье А.С., 1962; Богуславский Л.С., 1971; Холдин С.А., 1977; Edelmann G. 1979; Schmauss A.K., 1979; Лужков К.В., 1983; Riedler R., 1983; Федоров В.Д., 1987; Григорьев Е.Г., 2001).

После срединной лапаротомии, ревизии органов брюшной полости и выполнения основного этапа операции, резекции кишки со злокачественной опухолью (брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки или операция Гартмана), переходили к наложению удерживающей одноствольной колостомы.

Слева, выше гребня подвздошной кости около 5 см, в боковой области живота (Regiones abdominalis lateralis) между средне-ключичной и передней аксилярной линиями, выкраивали кожный лоскут в виде круга диаметром 3-4 см вместе с подкожной клетчаткой до апоневроза.

Апоневроз рассекали крестообразно. Наружную косую, внутреннюю косую и поперечную мышцы передней брюшной стенки разводили вдоль волокон, брюшину рассекали линейно вместе с внутренним листком апоневроза и фиксировали зажимами Микулича. Дистальный участок мобилизованной сигмовидной кишки, приготовленный для стомы, выводили в рану таким образом, чтобы ее край выступал над кожей на 2-4 см, при этом брыжейка не перекручивается и в сформированном канале не сдавливается, располагаясь медиально. Брюшину циркулярно по периметру подшивали к кишке 4-6 серо-серозными швами в зависимости от диаметра кишки, затем зажимы снимали. Преколостомическую часть кишки подшивали к париетальной брюшине, до места ее мобилизации, чтобы не произошло ущемление петель тонкой кишки.

Разведя края, между мышцами, вокруг кишки устанавливали замыкательное устройство из пористого никелид-титана таким образом, чтобы в прорезь поместилась брыжейка кишки, и она не была сдавлена, а апоневроз и мышцы плотно прилегали к конструкции. Пористая структура никелид-титана плотно соединяется с влажными тканями, как бы прилипая к ним. Края

апоневроза и мышцы прилегают к имплантату, не касаясь кишки, чем достигается профилактика осложнений, таких как стриктуры на уровне апоневроза и формирование послеоперационных параколостомических грыж. Выше имплантата, по периметру, кожа подшивается к кишке. Таким образом, замыкательное устройство располагается на брюшине, скелетные мышцы и апоневроз плотно облегают его, а заканчивается - не доходя до кожи, в подкожно-жировой клетчатке. После снятия шва от аппарата УО-40 или УО-60 формируется плоская стома.

При ургентных операциях, когда хирургическое вмешательство выполняли по экстренным показаниям на неподготовленном кишечнике с избыточным содержанием кишечного содержимого, после наложения колостомы кишку интубируют толстой дренажной трубкой для профилактики инфицирования наложенных швов в первые часы.

2.6.2 Характеристика экспериментальных животных после имплантации никелид-титана

Экспериментальная часть работы выполнена на базе Новосибирского государственного медицинского института на 45 крысах-самцах породы Вистар массой 180-200 г.

Все животные были разделены на девять групп по 5 крыс, одна из них была контрольной, восемь - опытные. Под эфирным наркозом с соблюдением всех правил асептики и антисептики животным выполняли срединную лапаротомию. В контроле производили измерение диаметра различных отделов толстого кишечника. Опытным животным на сигмовидную кишку в верхней ее трети или нисходящую кишку на участке с постоянным диаметром помещали одно полукольцо из сверхэластичного пористого никелида титана от 0,4 до 0,6 см в длину, его диаметр соответствовал наружному диаметру кишки. Размер имплантата был определен экспериментально, вследствие выполненных

измерений сигмовидной и нисходящего отдела толстой кишки у животных в контрольной группе. Дополнительно имплантат к кишке не фиксировали. Лапаротомную рану у контрольных и опытных животных ушивали послойно.

Послеоперационных осложнений у всех оперированных крыс отмечено не было. После хирургического вмешательства проводили наблюдение за животными, учитывали поведение, активность, вид шерсти, аппетит, наличие фекалий. К концу первых суток после операции животные начинали пить, по истечению двух суток - есть. Нарушений пассажа по кишечнику выявлено не было.

Животных опытных групп выводили из эксперимента через 1, 3, 7, 14 суток, 1, 2, 3 и 8 месяцев после операции передозировкой эфирного наркоза. Контрольных животных выводили из эксперимента только спустя 3 суток, так как на более поздние сроки не было найдено каких-либо макро- и микроскопических изменений со стороны органов брюшной полости.

Перед забором материала на гистологию оценивали состояние брюшной полости макроскопически: наличие выпота в брюшной полости, фибрина, цвета петель кишечника, изменение диаметра кишки, наличие воспалительных изменений на кишке в месте стояния имплантата, его миграция, фиксация к кишке, перитонизация. Для последующего гистологического и электронномикроскопического исследования забирали участок кишки с имплантатом и окружающими тканями. Группы и количество животных представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Группы и количество животных (N) с имплантацией никелид-титана

Срок после имплантации никелид-титана	Количество животных	Всего
Контроль (3 суток)	5	45
1 сутки	5	
3 суток	5	
7 суток	5	
14 суток	5	
1 месяц	5	
2 месяца	5	
3 месяца	5	
8 месяц	5	

2.7 Объекты исследования, подготовка материала к изучению, морфологические методы исследования, морфометрия и статистическая обработка полученных данных

Объекты для светооптического исследования (капсулы вокруг имплантатов, имплантаты с окружающими тканями) фиксировали в 4 % растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 часов, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Фрагменты костей голени крыс вместе с имплантированным материалом (коллост) после фиксации дополнительно декальцинировали в растворе «Биодек R» (Bio Optica Milano, Италия) в течение 24 часов. Из каждого объекта готовили не менее 3 срезов толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и по Романовскому (Пирс Э., 1964; Елисеев В.Г. и др., 1967; Лилли Р., 1969; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). Срезы изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Для электронномикроскопического исследования иссекали фрагменты из разных участков тканей, окружающих имплантат, размером не более 3х3 мм. Образцы фиксировали 4 % раствором параформальдегида, после фиксации образцы нарезали на более тонкие кусочки (примерно, 1х1 мм), дофиксировали 1 % растворе тетраокиси осмия на фосфатном буфере (pH=7,4) (Пиз Д., 1971) в течение 3 часов, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (50 %, 70 %, 90 %) и ацетоне. Заливку проводили в смесь эпона с аралдитом (Serva, Merk) (Уикли Б., 1975). Блоки выдерживали в термостате для полимеризации в течение 24 часов при температуре 48 °С, затем в течение 48 часов при температуре 60 °С. Из материала от каждого животного готовили не менее 5 блоков.

Полутонкие и ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротомах фирмы LKB (Швеция) и Reichert-Jung (Австрия). Полутонкие срезы, толщиной 1-1,5 мкм, которые окрашивали толуидиновым синим при повышенной температуре, просматривали в световом микроскопе и выбирали участки для прицельной заточки пирамид. С этих же блоков на ультратоме ЛКБ 8800 получали ультратонкие срезы, которые монтировали на палладированные медно-никелевые сеточки и контрастировали водными растворами уранилацетата и цитрата свинца (Reunolds E.S., 1963). Ультратонкие срезы исследовали в электронном микроскопе JEM-1010 (Джеол, Япония).

Морфометрическое исследование структуры исследуемых объектов проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в многочисленных работах, посвященных теоретическому обоснованию и конкретным примерам применения этих методов (Глаголев А.А., 1941; Шахламов В.А., 1967; Катинас Г.С., Полонский Ю.З., 1970; Плохинский Н.А., 1970; Вейбель Э.Р., 1970; Автандилов Г.Г., 1973, 1980, 1984, 1990, 1996, 2002; Христолюбова Н.Б., Шилов А.Г., 1974; Weibel E.R., 1979; Автандилов Г.Г. и др., 1981, 1984а, 1984б; Непомнящих Л.М. и др., 1986; Горчаков В.Н., 1997). Обозначение и размерность стереологических параметров, использованных в работе,

приведены согласно рекомендациям Международного стереологического общества (Weibel E.R., 1979).

Для исследования структурной организации изучаемого материала и клеточных элементов в их зонах применяли квадратную тестовую систему, совмещаемую на экране компьютера с изображением, полученным при помощи цифровой видеокамеры микроскопа. При использовании объектива с увеличением Х 5 конечная площадь тестового квадрата была равна 16900 мкм^2 (сторона квадрата 130 мкм), при подсчете цитограммы клеток (применение объектива с увеличением Х 40) – 256 мкм^2 (сторона квадрата 16 мкм) (Майбородин И.В. и др., 2003, 2008в, 2009). С каждого среза проводили 3-5 измерений, в связи с рекомендациями, что для рандомизированного исследования достаточно 3 срезов (Head J.R., Seeling L.L., 1984).

Для изучения цитограммы клеток определяли от 500 до 1000 клеточных элементов в различных местах препарата, в зависимости от однородности клеточного состава. Приняв общее количество клеток за 100 %, определяли относительное содержание каждого типа, типы клеточных элементов верифицировали в соответствии с рекомендациями М.Г. Абрамова (1985), Ю.И. Бородина и В.Н. Григорьева (1986).

Статистическую обработку результатов проводили на прикладной статистической программе MS Excel 7.0 (Microsoft, USA), определяли среднее арифметическое и ошибку среднего арифметического (стандартное отклонение). Достоверность различий сравниваемых средних величин определяли на основании критерия Стьюдента для заданного порога (p) вероятности безошибочных прогнозов (Плохинский Н.А., 1970). Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше. Если $p \leq 0{,}05$, то это означало, что ряды совпадают на 95 % на уровне доверительной вероятности. При расчетах учитывали, что распределение исследуемых признаков было близким к нормальному.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ ЖИДКИХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ

3.1 Имплантация растительного масла для маммопластики в клинике

В случае, когда имплантируется жидкий или полужидкий материал, например, стерильное невысыхающее растительное масло по методу А.А. Вишневского и В.П. Оленина (1982) в собственную соединительнотканную капсулу, этот материал какое-то время, иногда очень длительное, до нескольких лет, присутствует в ограниченной полости. Следует отметить, что эта капсула очень толстая с фиброзными изменениями и неровными краями и в структуре капсулы можно выделить плотную фиброзную часть снаружи и рыхлую, с множеством сосудов, внутреннюю часть (Приложение А рис. 1-4).

Постепенно эта капсула сжимается, внутренняя ее поверхность деформируется и приобретает волнообразный вид с множеством выростов или выпячиваний внутрь (Приложение А рис. 1). Скорее всего, это происходит для минимизации объема чужеродного тела.

Со временем масло мигрирует в ткани капсулы. Следует отметить, что в капсуле были найдены довольно значительные фрагменты масла, расположенные свободно, без клеточной реакции вокруг (Приложение А рис. 1). Также присутствовали небольшие группы гигантских клеток инородных тел, сформированные, видимо, для лизиса масляных фрагментов (Приложение А рис. 1). Миграция масла в ткани капсулы могла произойти как в результате длительной диффузии масла в окружающие ткани, так и из-за выдавливания масла при контракции капсулы.

Имеются данные о присутствии в соединительнотканных капсулах способных к сокращению миофибриллярных структур (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Ginsbach G., Kuhnel W., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Smahel J. et al., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000). Считается,

что сократительная активность миофибробластов - наиболее вероятная причина капсулярных контрактур (Baker J.L. et al., 1981; Lin W.G., 1993). Но, по мнению других исследователей, неудачные результаты применения синтетических материалов не связаны с действием миофибробластов, число которых слишком невелико (Ginsbach G., Kuhnel W., 1979; Smahel J. et al., 1993; Piscatelli S.J. et al., 1994; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000).

Кроме того, нельзя исключить уменьшение объема масла в капсуле за счет поглощения его фагоцитами, которые могут фагоцитировать довольно крупные капли жидких инородных тел и или лизировать их на месте или мигрировать с ними в регионарные и отдаленные лимфатические узлы.

Таким образом объем масла постепенно уменьшается и капсула сокращается для соответствия объему инородного тела, при этом внутренняя часть капсулы волнообразно деформируется.

Видимо, поэтому и нет констриктивного фиброза (капсулярной контрактуры) после использования масляных имплантатов. Это осложнение развивается вследствие несоответствия рыхлой и плотной частей капсулы объему имплантированного материала. Когда миофибробласты плотной части пытаются сжать инородное тело, упругий имплантат противостоит такому действию и рыхлая часть капсулы ущемляется между плотной частью и самим имплантатом (Майбородин И.В. и др. 2007а).

В том случае, если миофибробласты пытаются сжать масляный имплантат, то масло просто просачивается через разрывы и микротрещины капсулы в окружающие ткани, где сначала находится в виде капель и уже затем лизируется макрофагами (Приложение А рис. 1).

То есть после применения метода А.А. Вишневского и В.П. Оленина для аугментации молочных желез констрикции капсулы практически ничего не мешает, и нет несоответствия различных частей капсулы друг другу.

Далее, вследствие продолжающейся контракции капсулы, эти выпячивания на противоположных сторонах капсулы сближаются и

соединяются, масло оказывается разделенным на несколько больших фрагментов (Приложение А рис. 2-4). Такие большие фрагменты масла затем также еще больше измельчаются (Приложение А рис. 2-4).

Параллельно в большие и малые полости с маслом, из-за травматизации капсулы при сжатии, из сосудистого русла поступает фибрин и формирует в масле тонкую сеточку (Приложение А рис. 2), по которой или внутри которой мигрируют фибробласты, лимфоциты и макрофаги и там начинается синтез коллагена. Необходимо отметить, что сам по себе фибрин ускоряет синтез соединительной ткани (Re S. et al., 2002; Anitua E., 2001, 2006; Soffer E. et al., 2003; Sanchez A.R. et al., 2003; Sanchez M. et al., 2003; Anitua E. et al., 2004, 2005, 2006а, 2006б; Hokugo A. et al., 2005; Yamazaki S. et al., 2005; Becker W., 2005; Колесников И.С., 2005, 2006; Майбородин И.В. и др., 2007а, 2007б, 2009; Schmidt M.B. et al., 2006; Ito K. et al., 2006; Schwartz-Arad D. et al., 2007; You T.M. et al., 2007а, 2007б; Lee H.J. et al., 2007; Рагимова Т.М., 2009) и служит матрицей для миграции фибробластов и лейкоцитов. Со временем нити фибриновой сети становятся все толще, замещаются соединительной тканью и участвуют в фрагментации полости с маслом (Приложение А рис. 2). Параллельно продолжается поглощение масла слившимися макрофагами – гигантскими клетками инородных тел (Приложение А рис. 4).

Постепенно одна или несколько крупных полостей с маслом разделяются на мелкие полости, похожие на соты. Этот процесс проходит до тех пор, пока фрагменты имплантируемого материала не смогут быть поглощены макрофагами или гигантскими клетками инородных тел для элиминации из организма. В результате вся полость с маслом оказывается замещенной фиброзной или плотной волокнистой соединительной тканью с неровной бугристой поверхностью, что приводит к деформации молочной железы.

И в плотной и в рыхлой частях капсулы было найдено множество лейкоцитов, расположенных как по отдельности, так и группами (Приложение А рис. 5-8). В данных случаях можно говорить о диффузной и очаговой

лейкоцитарной инфильтрации, в некоторых случаях очень выраженной.

Иногда среди лейкоцитов преобладали тучные клетки (тканевые базофилы) (Приложение А рис. 5). Это может быть связано с быстрым синтезом компонентов соединительной ткани на таких участках, так как ферменты тучных клеток играют большую роль в развитии и функционировании ее структур (Meininger C.J., Zetter B.R., 1992; Chyczewska E. et al., 1995; Lichtenbeld H.H. et al., 1996; Ruger B.M. et al., 1996; Blair R.J. et al., 1997; Kahari V.M., Saarialho-Kere U., 1997; Fang K.C. et al., 1999; Coussens L.M. et al., 1999). Но, конечно, не исключено, что в некоторых случаях высокое число тканевых эозинофилов и базофилов связано с индивидуальной аллергической реакцией отдельных пациенток на имплантированное инородное тело.

Высокое число тучных клеток также может быть объяснено активным ангиогенезом: согласно литературным данным, эти клетки играют одну из главных ролей в образовании и прорастании сосудов.

Это основано на том, что численность и относительная плотность тучных клеток коррелирует с нормальным и патологическим ангиогенезом с сильной положительной связью (Ribatti D. et al., 2001a, 2002a, 2002б; Makhlouf H.R., Ishak K.G., 2002; Horny H.P., Valent P., 2002; Майбородин И.В. и др., 2003; Noack F. et al., 2003; Nico B. et al., 2004; Abdel-Majid R.M., Marshall J.S., 2004; Varayoud J. et al., 2004; Lappalainen H. et al., 2004; Groneberg D.A. et al., 2005; Somasundaram P. et al., 2005; Crivellato E., Ribatti D., 2005; Crivellato E. et al., 2005; Puxeddu I. et al., 2005; Chetta A. et al., 2005; Frangogiannis N.G., Entman M.L., 2006; Nakayama T. et al., 2006; Wilson J.W., Hii S., 2006).

Кроме того, тучные клетки принимают участие в ангиогенезе в опухолях, неоваскуляризация и число тучных клеток может быть прогностическим фактором прогрессии опухолевого процесса (Yano H. et al., 1999; Tomita M. et al., 2001; Ranieri G. et al., 2001, 2003a, 2003б; Fukushima N. et al., 2001; Elpek G.O. et al., 2001; Ribatti D. et al., 2001б, 2003a, 2003б, 2003в, 2004, 2005; Vacca A. et al., 2001; Kojima H. et al., 2002; Wimazal F. et al., 2002; Sawicki B. et al.,

2002; Norrby K., 2002; Hiromatsu Y., Toda S., 2003; Shijubo N. et al., 2003; Iamaroon A. et al., 2003; Aoki M. et al., 2003; Yang F.C. et al., 2003; Tataroglu C. et al., 2004; Preziosi R. et al., 2004; Tan S.T. et al., 2004; Esposito I. et al., 2004; Caruso R.A. et al., 2004; Nakayama T. et al., 2004; Russo A. et al., 2005; Rojas I.G. et al., 2005; Acikalin M.F. et al., 2005; Chan J.K. et al., 2005; Cervello M. et al., 2005; Ibaraki T. et al., 2005; Glimelius I. et al., 2005; Peng S.H. et al., 2005; Ozdemir O., 2005, 2006а, 2006б, 2006в; Ch'ng S. et al., 2006; Kondo K. et al., 2006; Tuna B. et al., 2006; Nienartowicz A. et al., 2006; Mukaratirwa S. et al., 2006).

Формирование сосудов в тканях капсул, скорее всего, является следствием воспалительного процесса, который сопровождает травматизацию тканей при констрикции капсулы, сжимании масла и выдавливании его капель в ткани самой капсулы. Также увеличение численности тучных клеток и ангиогенез могут быть связаны с прорастанием тканей по фибриновым нитям внутри масла. Эта фибриновая сеть постепенно замещается соединительнотканной, что сопровождается появлением и увеличением числа сосудов.

Высокая активность воспалительного процесса и травматизация тканей подтверждаются большим числом тканевых сегментоядерных нейтрофилов (Приложение А рис. 5). Инфильтраты с нейтрофилами очень часто расположены рядом с молодыми сосудами, которые могут являться как обычными грануляциями, так и стадией усиления васкуляризации прослоек соединительной ткани, постепенно расширяющихся и замещающих масло в полости капсулы.

Рыхлая часть капсулы и сетеобразные структуры в полости с маслом обильно инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами (Приложение А рис. 6-8). Видимо, макрофаги лизируют фрагменты масла - для облегчения проникновения фибрина и прорастания соединительной ткани, и компоненты фибриновой сети - для замещения фибрина соединительной тканью.

Причем, макрофаги как содержат небольшие фрагменты масла в виде мелких капель (Приложение А рис. 6), так и очень объемные фрагменты

(Приложение А рис. 8). При этом цитоплазма макрофагов, расположенных рядом с обширными фрагментами масла, сливается, и формируются гигантские клетки инородных тел с разным количеством ядер (Приложение А рис. 7, 8). Следует отметить, что часто слившиеся макрофаги расположены не рядом с маслом, а в пустых полостях или даже окружены соединительной тканью (Приложение А рис. 7, 8). Возможно, что масло из таких участков уже элиминировано теми же макрофагами (не исключено, что полностью утилизировано), а сами макрофаги, вследствие наличия толстой фиброзной капсулы и собственных больших размеров не могут быстро мигрировать и или погибают или остаются в тканях в течение длительного времени.

Также практически во всех случаях были найдены различные по размерам фрагменты масла без макрофагальной реакции вокруг (Приложение А рис. 7, 8). Наличие или отсутствие макрофагальной реакции, а также ее активность не зависели от типа масла (персиковое, абрикосовое, оливковое), выраженности его фрагментирования, длительности нахождения в организме, возраста женщины и других факторов.

Лимфоциты в тканях рядом с инородным телом - маслом, скорее всего, обеспечивают контроль за выраженностью воспалительной реакции.

При капсулярных контрактурах большой степени возрастает цитотоксичность лимфоцитов периферической крови против клеток K562 и увеличивается число CD57+ клеток, по сравнению с нормой или контрактурами малой степени тяжести, однако контакт лимфоцитов с силиконом у всех женщин не менял экспрессию антигенов на их поверхности и функциональную активность (Granchi D. et al., 1995).

Тканевой ответ на имплантацию инородного тела обычно включает в себя воспалительную реакцию. In vitro было показано, что лимфоциты могут влиять на способность макрофагов к адгезии к поверхности биоматериалов, но эти данные не подтвердились при исследовании на донорах. Сами макрофаги и гигантские клетки инородных тел также могут синтезировать множество

цитокинов и медиаторов при контакте с различными материалами поверхностей имплантатов (Rodriguez A. et al., 2009; Rodriguez A., Anderson J.M., 2010). Однако, по другим результатам in vivo некоторые материалы могут индуцировать выброс провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, но это не является поликлональным активатором CD4+ Т-лимфоцитов (Miro-Mur F. et al., 2009).

В данном случае для продления срока службы олеоимплантата стоит задача предотвратить (замедлить) прорастание соединительной ткани через вещество имплантата и снизить выраженность макрофагальной реакции.

РЕЗЮМЕ

После имплантации жидкого или полужидкого инородного тела (масляные маммоимплантаты), этот материал какое-то время присутствует в ограниченной полости, окруженной толстой фиброзной капсулой. Постепенно эта капсула вследствие деятельности миофибробластов для минимизации объема чужеродного тела сжимается, внутренняя ее поверхность деформируется и приобретает волнообразный вид с множеством выростов или выпячиваний внутрь. Со временем масло мигрирует в ткани капсулы как в результате длительной диффузии масла в окружающие ткани, так и из-за выдавливания масла при контракции капсулы. Кроме того, масло поглощается фагоцитами. Далее вследствие продолжающейся констрикции капсулы эти выпячивания на противоположных сторонах капсулы сближаются и соединяются, масло оказывается разделенным на несколько больших фрагментов. Параллельно в большие и малые полости с маслом поступает фибрин и формирует в масле тонкую сеточку, по которой мигрируют фибробласты, лимфоциты и макрофаги и там начинается синтез коллагена. Со временем нити фибриновой сети замещаются соединительной тканью и участвуют в фрагментации полости с маслом. Постепенно несколько крупных полостей с маслом разделяются на

мелкие полости, похожие на соты. Этот процесс проходит до тех пор, пока фрагменты имплантируемого материала не смогут быть поглощены макрофагами или гигантскими клетками инородных тел для элиминации из организма. В результате вся полость с маслом оказывается замещенной фиброзной или плотной волокнистой соединительной тканью.

3.2 Имплантация жидких и полужидких материалов в эксперименте

3.2.1 Имплантация силиконового геля

При имплантации силиконового геля через 5 суток на границе геля и ткани виден демаркационный слой клеток, преимущественно состоящий из 3-4 рядов рыхло расположенных макрофагов (Приложение А рис. 9). Эти клетки имеют пенистую цитоплазму, обусловленную наличием капель фагоцитированного силиконового геля. Под демаркационным слоем клеток расположена рыхлая соединительная ткань. В отличие от силиконовой резины, при введении силиконового геля воспалительная реакция слабо выражена. Характерным для силиконового геля является наличие тучных клеток в рыхлой соединительной ткани. На ультраструктурном уровне в макрофагах демаркационной линии фагоцитированный силиконовый гель имеет вид полости, так как этот материал не поддается пропитыванию эпоксидными смолами (Приложение А рис. 9).

Через 10-15 суток после имплантации сохраняется демаркационный слой пенистых макрофагов, несколько усиливается очаговый отек, инфильтрация рыхлой соединительной ткани и воспалительно-клеточная реакция (Приложение А рис. 9). В составе инфильтрата были найдены эозинофилы. Несколько возрастает количество тучных клеток.

Через месяц после имплантации клетки демаркационного слоя имеют различные размеры, встречаются многоядерные формы. По-прежнему в

макрофагах демаркационного слоя можно обнаружить фагоцитированные капли силиконового геля. В подлежащей рыхлой соединительной ткани выражен отек, гиперемия сосудов, воспалительно-клеточная инфильтрация (Приложение А рис. 9). Присутствуют фибробласты с хорошо развитой цитоплазмой. Нарастает количество тучных клеток.

3.2.2 Имплантация полиакриламида

Морфологическое исследование реакции полиакриламида (5 %-ный Киевский) проведено в сроки 1 и 2 месяца после имплантации. Через 1 месяц на препаратах обнаружили обильное количество материала эндопротеза, который присутствовал в виде отдельных крупных фрагментов или мелкодисперсном состоянии. Эти массы не были инфильтрированы нейтрофилами. Демаркационный слой был представлен уплощенными макрофагальными клетками, содержащими большое количество цистерн гранулярной эндоплазматической сети и единичные мелкие лизосомы. Признаки выраженного фагоцитоза имплантированного материала в этих клетках не были обнаружены. Под демаркационным слоем клеток расположена плотная соединительнотканная прослойка, образованная пучками коллагеновых волокон и 6-12 слоями клеток разных типов - фибробластов, макрофагов и эозинофилов (Приложение А рис. 10). В окружающей ткани наблюдали выраженный отек и гиперемию сосудов.

Через 2 месяца также определяли наличие большого количество материала эндопротеза, не затронутого воспалительно-клеточной инфильтрацией. Плотная соединительнотканная прослойка в данный срок состояла из 5-6 слоев клеток, среди которых были фибробласты, макрофаги и нейтрофилы. По сравнению с предыдущим сроком, заметно возрастало количество лимфоцитов и макрофагов. В окружающей ткани сохранялся выраженный отек и нарушения кровообращения (гиперемия, тромбоз и

признаки реканализации).

3.2.3 Имплантация сшитого силиконового геля

Материал эндопротеза на гистологических препаратах отсутствовал, так как он вытекает при заборе и обработке материала. Через 2 недели демаркационный слой представлен уплощенными макрофагальными клетками. В подлежащей соединительной ткани видны 10-12 слоев фибробластов, расположенных между пучками коллагеновых волокон. По периферии отмечен отек, а также сосудистая реакция в виде гиперемии и тромбоза. Умеренная воспалительно-клеточная инфильтрация по составу была смешанной - небольшое количество нейтрофилов, лимфоциты и макрофаги (преобладание лимфоцитов).

Через 1,5 месяца структура демаркационного слоя и подлежащей соединительной ткани не отличалась существенно от состояния на предыдущий срок. Отмечено увеличение количества нейтрофилов) при одновременном уменьшении численности макрофагов. Обнаружены эозинофилы и тучные клетки (Приложение А рис. 11).

Через 3 месяца были обнаружены отчетливый демаркационный слой клеток и подлежащая соединительная ткань, состоящая из 10-12 слоев фибробластов и пучков коллагеновых волокон. Сохраняется отек и гиперемия сосудов. В данный срок отмечено возрастание воспалительно-клеточной инфильтрации смешанного характера. По интенсивности проявления она была сходной с таковой через 2 недели после операции, но отличалась меньшей долей нейтрофилов и макрофагов.

3.2.4 Имплантация хитозана Я

Через 1 месяц после имплантации массы эндопротеза окружены

демаркационным слоем макрофагальных клеток. Но в отличие от ранее исследованных материалов, при имплантации хитозана Я наблюдали обильное проникновение в материал эндопротеза макрофагов и нейтрофилов (Приложение А рис. 12). В подлежащей соединительной ткани прослежены 3-4 слоя параллельно расположенных пучков коллагеновых волокон с заключенными между ними фибробластами. В нижерасположенных слоях выявлен резкий отек, гиперемия сосудов и обильная воспалительно-клеточная инфильтрация. Инфильтраты были представлены преимущественно крупными макрофагами, в меньшей степени - лимфоцитами и нейтрофилами. Макрофаги были обильно нагружены фагоцитированным материалом.

Через 1,5 месяца материал эндопротеза был мало затронут воспалительными клетками. Демаркационный слой образован лимфоцитами и макрофагами. Состояние ниже расположенных слоев соединительной ткани существенно не отличалось от такового на предыдущий срок, но наблюдали некоторое утолщение плотноупакованных коллагеновых волокон и фибробластов, лежащих в 5-6 слоев. Интенсивность воспалительно-клеточной реакции была менее выражена, по сравнению с предыдущим сроком. Соотношение лимфоцитов и макрофагов было практически одинаковым.

Через 2 месяца демаркационный слой был представлен уплощенными макрофагальными клетками. Подлежащий соединительный слой состоял из 9 слоев фибробластов и пучков коллагеновых волокон. В нижерасположенной зоне сохранялся выраженный отек и гиперемия сосудов. Следует отметить ослабление воспалительно-клеточной инфильтрации. В клеточный состав инфильтратов входили нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги, приблизительно в одинаковом соотношении.

Через 4 месяца материал эндопротеза стал фрагментирован прорастающими в него прослойками соединительной ткани, содержащей большое количество лимфоцитов (Приложение А рис. 12). Из-за фрагментированности демаркационный слой прослеживали с трудом, он был

представлен макрофагами и лимфоцитами. Подлежащий соединительнотканный слой стал меньшей толщины, чем в предыдущий срок, и состоял из 3-4 слоев фибробластов и пучков коллагеновых волокон. В окружающей ткани, наряду с отеком и сосудистыми изменениями ткани, наблюдали увеличение количества лимфоидных клеток, среди которых иногда присутствовали нейтрофилы.

РЕЗЮМЕ

Хитозан Я - единственный из исследованных материалов, который подвергался активному рассасыванию, с наименее выраженной отграничительной воспалительно-клеточной реакцией со стороны окружающей соединительной ткани.

4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ МЯГКИХ ОБЪЕМНЫХ УПРУГИХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ

4.1 Морфологические результаты имплантации в клинических условиях

4.1.1 Светооптическое исследование строения соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез

Было проведено сравнительное изучение структурной организации капсул вокруг силиконовых маммоимплантатов различных производителей: «Ника», «Ментор» или «МакГан». В качестве группы сравнения выступали олеоимплантаты (жидкие, вводимые инъекционно). Образцы капсул были получены при замене эндопротеза на новый или более современный.

Визуально образцы капсул имеют гладкую сторону, обращенную к протезу, тогда как сторона, граничащая с тканью молочной железы, бугристая, покрыта выростами и жиром. Степень разрастаний не зависит от продолжительности периода после имплантации и от возраста пациентки.

При внимательном изучении тканей вокруг всех имплантатов, оказалось, что капсула, отграничивающая данные инородные тела от живых тканей, состоит из двух частей: плотной наружной части (плотная волокнистая соединительная ткань, рубец) и более рыхлой внутренней части (рыхлая неоформленная соединительная ткань), которая непосредственно граничит с материалом имплантатов (Приложение Б рис. 13-16). Снаружи плотная часть капсулы переходит или в жировую клетчатку или в поперечнополосатую мышечную ткань (Приложение Б рис. 16) (в зависимости от способа размещения имплантата - подкожно или субпекторально). Эти наши результаты полностью совпадают с данными литературы (Добрякова О.Б., 1996; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000). Следует отметить, что в некоторых случаях были

обнаружены признаки дистрофии и некроза мышечных волокон рядом с имплантатом (Schlenker J.D. et al., 1978; Taylor G.A., 1979; Pendergrast W.J. et al., 1980; Pennisi V.R., 1990; Rosen P.B. et al., 1990; Vinton A.L. et al., 1990; Perbeck L. et al., 1992; Noda S. et al., 1994; Gabriel S.E. et al., 1997; Kanhai R.C. et al., 1999) (Приложение Б рис. 16).

Следует отметить, что в случае применения имплантатов «Ника», «Ментор» или «МакГан» на некоторых участках плотная часть капсулы непосредственно граничила с материалом инородных тел (Приложение Б рис. 17, 18). В ряде случаев можно было наблюдать грыжеподобные (грибообразные) (Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000) выпячивания плотной капсулы в сторону имплантата (Приложение Б рис. 17-20).

Возможно, что данные выпячивания были образованы в результате контрактур миофибробластов, но мы считаем, что материал имплантата в этих случаях довольно крепко связан с соединительной тканью (шероховатая поверхность имплантата, разрушение его поверхности клетками и прорастание соединительной ткани в разрушенные и шероховатые участки протезов).

Иногда на границе живой ткани плотной капсулы и имплантатов (кроме олеоимплантата) клетки фибробластного и моноцитарного рядов образовывали эпителиопобные структуры с четким разграничением слоев (Ginsbach G., Kuhnel W., 1979) (Приложение Б рис. 21, 22).

Грыжеподобные выпячивания вследствие контрактур клеток и тканей скорее всего были в тех случаях, когда данные объекты присутствовали на границе плотной и внутренней частей капсулы. В таких случаях эти выпячивания были довольно объемными, более грубыми и в них часто присутствовала воспалительная (лейкоцитарная) инфильтрация. Подобные структуры были найдены при применении всех имплантатов (Приложение Б рис. 23, 24).

При использовании олеоимплантатов, имплантатов «Ника» и «Ментор» в структурах плотной части капсулы иногда присутствовал материал самих

протезов (при применении масляных имплантатов очень часто и фрагменты инородных тел были большого объема) (Приложение Б рис. 23) как без клеточной реакции, так и с выраженной реакцией, вплоть до образования гигантских клеток инородных тел (Приложение Б рис. 25, 26). Материал имплантатов «МакГан» никогда не был найден в плотной части соединительнотканной капсулы.

Толщина плотной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов достоверно не различалась, хотя вокруг имплантата «МакГан» плотная капсула была в 2 раза тоньше, чем при использовании олеоимплантата. Но из-за большого разброса значений вариационного ряда даже такие большие различия получились недостоверными (табл. 10).

Таблица 10 – Соотношение слоев соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов (M ± m)

Исследуемый признак	Олеоимплантат	Имплантат "Ника"	Имплантат "Ментор"	Имплантат "МакГан"
1	2	3	4	5
Толщина плотной наружной части (мм)	0,783 ± 0,318	0,669 ± 0,394	0,643 ± 0,387	0,392 ± 0,275
Толщина рыхлой части (пограничный слой, грануляции) (мм)	6,67 ± 2,25[5]	4,92 ± 1,87	2,71 ± 1,51	1,25 ± 1,31[2]

Примечание: [2, 3, 4, 5] - величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p \leq 0,05$)

Выраженность внутренней рыхлой части соединительнотканной капсулы при использовании различных имплантатов достоверно отличалась только при использовании олеоимплантата и имплантата «МакГан»: в последнем случае тоньше в 5,3 раза (табл. 10).

Внутренняя часть соединительнотканной капсулы очень часто представлена грануляциями (или похожими на них структурами) (Приложение Б рис. 26-28), в этой части капсулы довольно много фрагментов материала имплантатов (Приложение Б рис. 27-32) и практически всегда имеется выраженная клеточная реакция на них, часто с образованием гигантских клеток инородных тел (Приложение Б рис. 29, 31). Частота обнаружения материала имплантата и выраженности клеточной реакции по убывающей: олеоимплантаты, имплантаты «Ника», «Ментор», «МакГан». Следует отметить еще одно наблюдение: мы ни разу не обнаружили образования гигантских клеток инородных тел на фрагменты имплантатов «МакГан».

Видимо, во внутренней части капсулы происходит реакция тканей организма на инородное тело. Здесь живые ткани травматизируются при смещении имплантата (сотрясение при ходьбе, прыжках), следовательно, должна быть клеточная реакция на повреждение тканей. Кроме того, так как даже прочные инородные тела разрушаются системами защиты организма, именно во внутренней части капсулы происходят процессы разрушения имплантатов. Большие и малые фрагменты протезов «отрезаются» фагоцитами (Smahel J., 1977, 1979; Wilflingseder P., 1977; Barker D.E. et al., 1978; Schmidt G.H., 1980; Slade C.L., Peterson H.D., 1982; Rolland C. et al., 1989; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Greene W.B. et al., 1995; Caffee H.H. et al., 1995), обволакиваются соединительной тканью, поглощаются и транспортируются в другие органы для элиминации макрофагами (гигантскими клетками инородных тел). Чем инертнее для организма материал имплантата, тем менее выраженной на него будет реакция макрофагальной системы (и наоборот), и, следовательно, меньше выраженность воспалительной реакции и толщина внутренней части соединительнотканной капсулы.

Скорее всего, наибольшая толщина внутренней части капсулы при применении олеоимплантата связана с выраженной иммунной реакцией на материал этого протеза, наоборот, наименьшая толщина внутренней части при

использовании имплантатов «МакГан» свидетельствует о наибольшей совместимости их материала с живыми тканями.

РЕЗЮМЕ

Соединительнотканная капсула вокруг имплантатов состоит из плотной (наружной) и рыхлой (внутренней) частей. Плотная часть капсулы изолирует инородное тело от тканей организма. Во внутренней части происходит постепенное разрушение (фрагментация) и поглощение материала имплантатов клетками организма. Выраженность реакции организма на имплантаты по убывающей: олеоимплантаты, имплантаты «Ника», «Ментор», «МакГан». Имплантаты «МакГан» практически инертны к живым тканям, но иногда наблюдали фрагментацию и этих протезов.

4.1.2 Структура наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез

4.1.2.1 Микрогемолимфоциркуляция в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез

Наружная часть капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез представляет собой плотную волокнистую соединительную ткань, довольно часто сходную с тканью рубца. В этой ткани преобладают клетки (фиброциты и фибробласты) и межклеточное вещество (коллагеновые волокна), но мало выражен сосудистый компонент.

Достоверных отличий в объемной плотности кровеносных и лимфатических сосудов, интерстициальных пространств, клеток и межклеточного вещества в наружной части капсулы вокруг различных

имплантатов не обнаружено (табл. 11).

Несмотря на это можно отметить, что наиболее выражен сосудистый компонент в наружной части капсулы вокруг олеоимплантата, а наименее - в капсуле, окружающей имплантат «МакГан».

Возможно, что это связано с более выраженной реакцией организма на олеоимплантат, как на инородное тело. Это доказывается и тем, что, как мы уже отметили в предыдущем разделе, в окружающих эти имплантаты тканях больше фрагментов чужеродного материала, и более выражена клеточная (макрофагальная) реакция на эти фрагменты - образование большого количества гигантских клеток инородных тел.

Таблица 11 – Структурная организация наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов (M ± m)

Исследуемый признак	Олеоимплантат	Имплантат "Ника"	Имплантат "Ментор"	Имплантат "МакГан"
1	2	3	4	5
Кровеносные капилляры (A_A)	2,67 ± 1,83	1,77 ± 0,897	0,857 ± 1	0,75 ± 1,17
Лимфатические капилляры (A_A)	4,5 ± 1,63	3,38 ± 1,56	1,71 ± 0,71	1,5 ± 1,82
Интерстициальные пространства (A_A)	4,33 ± 2,09	3,92 ± 1,28	3 ± 1,33	2 ± 1,59
Клетки и межклеточное вещество (A_A)	88,5 ± 5,21	90,2 ± 4,27	94,4 ± 2,76	95,8 ± 4,4

Примечания: 1. $^{2, 3, 4, 5}$ - величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p \leq 0,05$)

2. A_A – относительная площадь структур на поперечном срезе (%)

То есть происходит асептическая воспалительная реакция, индуцируемая

инородным телом, при олеоимплантате выраженность воспаления наибольшая, а при использовании имплантата «МакГан» - наименьшая.

Сосудистая реакция при воспалительном процессе в первую очередь затрагивает артериолы, капилляры и венулы, объединенные понятием "микроциркуляция" (Zweifach B. et al., 1974). Вначале отмечается ускорение кровотока, а затем его замедление и усиленный прилив крови к пораженному участку. Кроме того, расширение сосудов обусловливается действием активных продуктов обмена веществ (Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990).

Замедление кровотока в сосудах вызывается несколькими причинами - параличом нервно-мышечного аппарата и потерей сосудистого тонуса, механическими препятствиями из-за сдавления и тромбирования мелких вен, увеличением сопротивления кровотоку вследствие набухания эндотелия и адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, сгущением крови вследствие экссудации (Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990).

В результате расширения артериол возникает артериальная гиперемия, что клинически характеризуется покраснением и повышением температуры воспалительного очага. Повышение температуры происходит и за счет экзотермических реакций тканевого обмена. Расширение сосудов в очаге воспаления возникает под действием нескольких факторов (Воспаление: ненаркотические анальгетики, 1997):

- действие вазоактивных веществ (гистамин, серотонин, кинины, простагландины, производные аденина и др.);

- воздействие повышенной концентрации водородных ионов в воспаленной ткани (в условиях ацидоза действие вазоконстрикторов ослабляется, тогда как вазодилятаторные эффекты усиливаются);

- наличие повышенного содержания ионов калия в тканевой жидкости (в присутствии ионов калия вазоконстрикторные эффекты уменьшаются);

- изменение давления окружающей ткани в результате снижения ее эластичности (стенки капилляров снаружи испытывают давление со стороны

окружающих тканей, в чем главную роль играют соединительнотканные элементы, при уменьшении упругости поддерживающей ткани происходит расширение капилляров).

Ускорение кровотока в сосудах воспительного очага постепенно сменяется его замедлением. Вначале возникает смешанная гиперемия (артериально-венозная), которая затем переходит в венозную гиперемию. Замедление кровотока при воспалении обусловлено несколькими факторами (Воспаление: ненаркотические анальгетики, 1997):

Чрезмерным, по сравнению с объемом протекающей крови, увеличением площади поперечного сечения сосудистого русла за счет максимального расширения капилляров и раскрытия спавшихся вен.

Механическим препятствием для оттока крови и лимфы из очага воспаления, возникающим в результате:

- сдавления венозных и лимфатических сосудов отечной жидкостью и экссудатом,
- тромбоза вен и лимфатических сосудов.

Увеличением сопротивления кровотоку, обусловленного шероховатостью внутренней стенки мелких сосудов от прилипших к ней лейкоцитов, а также некоторым набуханием эндотелиальных клеток вследствие изменения физико-химических свойств белков.

Сгущением крови и повышением вязкости ее вследствие усиленного выхода жидкости из сосудов в ткань.

Все это постепенно приводит к полной остановке кровотока в некоторых сосудах (стазу), что еще больше нарушает питание пораженной ткани, вызывает накопление продуктов распада, в свою очередь усиливающих воспалительный процесс (Воспаление: ненаркотические анальгетики, 1997).

Другой причиной нарушения микроциркуляции является внесосудистый механизм окклюзии. Сводится он к сдавлению имплантатом или его капсулой или воспалительным инфильтратом или всеми вместе периваскулярной

клетчатки. Это объясняется тем, что воспалительный процесс возникает в относительно замкнутом между капсулой и имплантатом с одной стороны и между наружной части капсулы и кожей или мышцами с другой стороны пространстве, имеющем небольшой объем и ригидные стенки. В связи с этим возникает внутренняя гипертензия, которая ведет к сдавлению вен, в которых наименьшее давление. При сохраненном притоке крови это сопровождается переполнением микрососудистого русла, замедлением кровотока вплоть до стаза. Изменение артериального кровотока наступает вторично.

Лимфатическая система активно участвует в различных патологических процессах: шоке различной этиологии, воспалении, аллергической, а так же адаптационной перестройке организма. При этом уже в ранние сроки в лимфатической системе проявляются функциональные и морфологические признаки процессов повреждения, защиты и приспособления (Foldi M., 1969; Casley-Smith J.R., 1973; Левин Ю.М. и др., 1982; Бородин Ю.И., 1989; Спиженко Ю.П., 1990; Бородин Ю.И. и др., 1995, 1996, 1997).

По лимфатическим сосудам осуществляется транспорт микробных токсинов и метаболитов из воспалительного очага в регионарные и коллекторные лимфатические узлы (Буянов В.М., Алексеев А.А., 1990). Последние представляют собой мощный биологический фильтр, способный задержать продукты распада (Ottaviani G., 1970; Schroer H., Hauck G., 1977; Сапин М.Р., Борзяк Э.И., 1982; Бородин Ю.И., Григорьев В.Н., 1986).

При микроциркуляторных расстройствах блокируется не только микроциркуляции крови, но и лимфоток. Острый и хронический воспалительный процесс затрагивает в первую очередь лимфатическую систему, которая и осуществляет дренаж посторонних чужеродных и антигенных веществ из патологического очага (Жданов Д.А., 1952; Foldi M., 1969; Ottaviani G., 1970; Casley-Smith J.R., 1973; Зербино Д.Д., 1971, 1974; Guyton A.C. et al., 1975; Панченков Р.Т. и др., 1986; Бородин Ю.И., 1989; Буянов В.М., Алексеев А.А., 1990; Бородин Ю.И. и др., 1995, 1996, 1997).

Во-первых, тромбируются и эмболизируются детритом лимфатические сосуды и капилляры на протяжении. "Закрытие" лимфатических сосудов является одним из важнейших факторов при возникновении воспалительного отека, ограничивающим попадание бактерий и токсических веществ с места воспаления в кровь. Это, в определенной мере, следует рассматривать как целесообразный защитный механизм (Поликар А., 1965; Rusznyak I. et al., 1967; Casley-Smith J.R., 1973; Чернух А.М., 1979; Чернух А.М., Фролов Е.П., 1982; Elias R.M. et al., 1987).

Во-вторых, блокируются лимфатические узлы (Сапин М.Р. и др., 1978; Сапин М.Р., Борзяк Э.И., 1982; Бородин Ю.И. и др., 1995, 1996, 1997). Следует отметить, что эти явления блокады лимфатического русла при воспалительной реакции оправданы и предохраняют организм от диссеминации инфекции и токсинов через кровеносную систему (Поликар А., 1965; Rusznyak I. et al., 1967; Casley-Smith J.R., 1973; Чернух А.М., 1979; Чернух А.М., Фролов Е.П., 1982; Elias R.M. et al., 1987). В лимфатических узлах происходит сброс части лимфы в кровеносные сосуды и вместе с лимфой возможно проникновение микроорганизмов в кровь (Русньяк И. и др., 1957; Pressman J.J. et al., 1964; Rusznyak I. et al., 1967; Бородин Ю.И., Томчик Г.В., 1967, 1970; Бородин Ю.И., 1969; Бородин Ю.И., Григорьев В.Н., 1986).

При воспалении сгустки фибрина, остатки тканей и клеток, токсины и антигены из патологического очага поступают в лимфатическую систему (Зербино Д.Д., 1971, 1974; Guyton A.C. et al., 1975; Спиженко Ю.П., 1990). В данном случае вполне вероятен транспорт материала имплантата (и в первую очередь олеоимплантата, так как его фрагменты наиболее часто были обнаружены в тканях капсулы) в регионарные (подмышечные) лимфатические узлы.

Лимфатические капилляры, сосуды и узлы в данном случае окажутся наполненными фрагментами инородных тел (Hausner R.J. et al., 1978, 1981; Wintsch W. et al., 1978; Travis W.D. et al., 1985; Endo L.P. et al., 1987; Roux H. et

al., 1987; Tabatowski K. et al., 1990), обрывками соединительнотканной капсулы, сгустками фибрина, макрофагами, гигантскими клетками инородных тел и их частями. Будет диссеминировано блокирован микролимфатический дренаж тканей и пассаж лимфы через лимфатические узлы, что в свою очередь приведет к лимфостазу и расширению лимфатических сосудов не только в коже и подкожной клетчатке, но и в тканях, непосредственно граничащих с имплантатами, в том числе и в наружной части соединительнотканной капсулы (Приложение Б рис. 33, 34). В некоторых случаях мы наблюдали слияние межклеточных щелей в большие полости, наполненные прозрачным содержимым (псевдокисты - нет эпителиальной или эндотелиальной выстилки) (Приложение Б рис. 33), отмечали и кистозное перерождение лимфатических сосудов (уплощение эндотелиальной выстилки) (Приложение Б рис. 34), и то и другое свидетельствует о длительном нарушении лимфотока, хроническом лимфостазе.

Скорее всего, из-за разной выраженности реакции организма на различные имплантаты и объясняются отличия объемной плотности различных сосудов в наружной части капсулы, а отсутствие достоверной разницы объясняется большими разбросами значений в вариационных рядах (табл. 11).

РЕЗЮМЕ

Достоверных отличий в объемной плотности всех сосудов и межклеточных щелей в структуре наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов не найдено. Однако, у части пациенток были обнаружены отчетливые признаки лимфостаза. Наиболее вероятной причиной нарушений лимфотока является пережатие сосудов самим имплантатом или его капсулой, но возможна и блокада регионарных лимфатических узлов материалом маммоэндопротезов, поступающих туда непосредственно с током лимфы или в лизосомах фагоцитов.

4.1.2.2 Тканевые лейкоциты в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез

В нормально функционирующих тканях всегда находится то или иное количество лейкоцитов, которые там выполняют свои контролирующие функции за появлением и удалением антигенов. В организме постоянно происходит обновление клеток и межклеточного вещества. Часть клеток повреждается, часть их стареет, клетки и межклеточное вещество (в случае соединительной ткани - коллаген) постоянно обновляются. Повреждение клеток возможно при прямом воздействии на них (травма, ферменты бактерий, токсины), гипоксии (нарушения микроциркуляции), метаболических расстройствах (продукты распада некоторых веществ) и т.п. Поврежденные и «старые» клетки и межклеточное вещество обладают антигенными свойствами и вызывают «на себя» миграцию лейкоцитов как резидентных, так и из кровеносного русла. В любом случае, по количеству лейкоцитов, их цитограмме можно судить о количестве антигенов в тканях, выраженности воспалительной реакции, скорости протекания обменных процессов.

Численная плотность тканевых лейкоцитов в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов, используемых для аугментационной маммопластики была максимальной в случае применения олеоимплантата: число лейкоцитов вместе с эритроцитами на 10^5 мкм^2 площади среза капсулы вокруг олеоимплантата было больше, чем в капсуле вокруг имплантатов «Ника», «Ментор» и «МакГан» в 9,4 раза и на 73,2 % и 89,7 %, соответственно. При этом количественная плотность лейкоцитов в наружной части капсулы вокруг имплантата «МакГан» была меньше, по сравнению с капсулой вокруг имплантатов «Ника» и «Ментор» в 5,4 и 4,9 раза, так же соответственно (табл. 12). Следует отметить, что при использовании всех имплантатов, наряду с участками, где лейкоцитов было очень мало,

присутствовали участки с их большой численностью (Приложение Б рис. 35-37).

Таблица 12 – Цитограмма тканевых лейкоцитов в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов (M ± m)

Клеточные элементы	Олеоимплантат	Имплантат "Ника"	Имплантат "Ментор"	Имплантат "МакГан"
1	2	3	4	5
Численная плотность (N_A)	$25,8 \pm 2,07^{3, 4, 5}$	$14,9 \pm 2,22^{2, 5}$	$13,6 \pm 1,79^{2, 5}$	$2,75 \pm 1,17^{2, 3, 4}$
Лимфоциты (%)	$53 \pm 4,07^{3, 4, 5}$	$67,8 \pm 3,98^{2}$	$70 \pm 4,24^{2}$	$70,3 \pm 3,52^{2}$
(N_A)	$13,7 \pm 1,51^{4, 5}$	$10,1 \pm 1,62^{5}$	$9,45 \pm 0,984^{2, 5}$	$1,94 \pm 0,845^{2, 3, 4}$
Нейтрофилы (%)	$15,2 \pm 2,72^{3, 4, 5}$	$7,38 \pm 1,83^{2}$	$6,57 \pm 1,94^{2}$	$3,25 \pm 1,17^{2}$
(N_A)	$3,95 \pm 0,976^{3, 4, 5}$	$1,09 \pm 0,283^{2, 5}$	$0,909 \pm 0,343^{2, 5}$	$0,097 \pm 0,067^{2, 3, 4}$
Эозинофилы (%)	$2,17 \pm 0,913$	$1,23 \pm 0,702$	$1 \pm 1,08$	$0,75 \pm 0,836$
(N_A)	$0,543 \pm 0,201^{5}$	$0,182 \pm 0,106$	$0,147 \pm 0,163$	$0,028 \pm 0,034^{2}$
Тканевые (%)	$3,67 \pm 1,52$	$2,31 \pm 1,45$	$1,57 \pm 1,42$	$1,25 \pm 1,37$
базофилы (N_A)	$0,928 \pm 0,37^{5}$	$0,355 \pm 0,236$	$0,229 \pm 0,208$	$0,044 \pm 0,052^{2}$
Эритроциты (%)	$6 \pm 1,95$	$2,46 \pm 1,09$	$2 \pm 0,767$	$1,92 \pm 0,869$
(N_A)	$1,55 \pm 0,537^{3, 4, 5}$	$0,361 \pm 0,158^{2}$	$0,276 \pm 0,125^{2}$	$0,056 \pm 0,039^{2}$
Плазмоциты (%)	$0,667 \pm 0,758$	$2 \pm 2,24$	$1,86 \pm 1,75$	$1,58 \pm 1,91$
(N_A)	$0,172 \pm 0,201$	$0,303 \pm 0,343$	$0,254 \pm 0,24$	$0,043 \pm 0,05$
Моноциты (%)	$3,33 \pm 1,27$	$3,92 \pm 1,74$	$3,86 \pm 1$	$5,75 \pm 1,24$
(N_A)	$0,86 \pm 0,334^{5}$	$0,586 \pm 0,282$	$0,524 \pm 0,153^{5}$	$0,152 \pm 0,059^{2, 4}$
Макрофаги (%)	$5,67 \pm 0,959^{4, 5}$	$8,31 \pm 2,54$	$10,4 \pm 1,87^{2}$	$12,9 \pm 2,71^{2}$
(N_A)	$1,47 \pm 0,277^{5}$	$1,24 \pm 0,436^{5}$	$1,41 \pm 0,268^{5}$	$0,331 \pm 0,108^{2, 3, 4}$
Гигантские (%) клетки инород-	$5,17 \pm 2,23^{5}$	$2,31 \pm 1,33$	$0,714 \pm 0,71$	$-^{2}$
ных тел (N_A)	$1,36 \pm 0,644^{5}$	$0,348 \pm 0,205$	$0,104 \pm 0,105$	$-^{2}$
С признаками(%)	$5,17 \pm 1,49$	$2,69 \pm 0,999$	$2 \pm 0,767$	$2,25 \pm 1,1$
деструкции (N_A)	$1,32 \pm 0,312^{3, 4, 5}$	$0,408 \pm 0,17^{2, 5}$	$0,276 \pm 0,125^{2}$	$0,064 \pm 0,045^{2, 3}$

Примечания: 1. $^{2, 3, 4, 5}$ - величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p \leq 0,05$)

2. N_A - численная плотность клеток на 10^5 мкм^2 площади среза

Скорее всего, наибольшее число тканевых лейкоцитов в наружной части капсулы вокруг олеоимплантата свидетельствует о массивном поступлении антигенов в организм. В данном случае антигены могут происходить из разрушенных тканей (макрофагов и гигантских клеток инородных тел, перегруженных чужеродным материалом (Гаврилин В.Н., Шкурупий В.А., 1995; Гаврилин В.Н., 1997).

Возможен и экзоцитоз лизосомальных ферментов фагоцитами (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990), ферменты, высвобождаясь, катализируют внеклеточные реакции гидролиза биополимеров (пептиды, нуклеиновые кислоты, липиды и т.д.). В результате происходит полное расплавление частиц клеток тканей и, возможно, фрагментов имплантатов, что способствует очищению организма от чужеродного материала. Не исключено, что используемое масло само обладает какими-то антигенными свойствами.

По нашему мнению, максимальное число лейкоцитов в тканях при применении олеоимплантата указывает на выраженную воспалительную реакцию на инородное тело (реакция на антигенные комплексы, повреждение тканей ферментами лизосом фагоцитов). Так как при использовании для аугментационной маммопластики имплантата «МакГан» численность тканевых лейкоцитов наименьшая, то на этот имплантат развивается минимальная воспалительная реакция и минимальное повреждение окружающих тканей. Говоря другими словами, имплантат «МакГан» биологически инертен, обладает минимальными антигенными свойствами (сам по себе и/или продукты его деградации под действием ферментов лизосом макрофагов) и не вызывает выраженной воспалительной реакции.

Лимфоцитов среди лейкоцитов было меньше всего при применении олеоимплантата: на 21,8 %, 24,3 % и 24,6 % меньше, чем при использовании имплантатов «Ника», «Ментор» и «МакГан», соответственно (табл. 12). Но при исследовании численной плотности этих клеток была получена прямо

противоположная картина. Количество лимфоцитов на единицу площади среза наружной части соединительнотканной капсулы было меньше при применении имплантата «МакГан» в 7,1, 5,2 и 4,9 раза, по сравнению с состоянием тканей вокруг олеоимплантата, имплантатов «Ника» и «Ментор», соответственно. При этом в капсуле вокруг имплантата «Ментор» данных клеток было меньше на 45 %, чем при использовании для аугментационной маммопластики масла (табл. 12).

Лимфоциты - иммунокомпетентные клетки, которые взаимодействуют с другими клетками, осуществляющими защиту организма и количественная характеристика лимфоцитов в формировании иммунного процесса и в воспалительном инфильтрате имеет не только теоретический интерес, но и определенное диагностическое и прогностическое значение (Струков А.И. и др., 1990). Лимфоциты всех популяций только временно остаются в ткани лимфоидных органов, далее они мигрируют в кровь и ткани и возвращаются в лимфатические узлы через венулы или с током лимфы. В литературе имеется много сообщений о миграции в узлы и из узлов В- (Bjerke K., Brandtzaeg P., 1986; Brandtzaeg P., Bjerke K., 1989; Brandtzaeg P., 1997; Farstad I.N. et al., 2000; Peng H.J. et al., 2000) и Т-клеток (Fujimori H. et al., 2001; Weninger W. et al., 2001, 2002; Johnston B., Butcher E.C., 2002; Baekkevold E.S. et al., 2003; Nagamatsu H. et al., 2004; Uhlig H.H. et al., 2004; Azzali G. et al., 2007) при воспалении.

Именно лимфоциты следует рассматривать как центральное звено в специфических иммунных реакциях, как предшественников антителообразующих клеток и как носителей иммунологической памяти (Бернет Ф.М., 1971; Васильев Н.В., 1975; Ивановская Т.Я., Цинзерлинг А.В., 1976; Федоров Н.А., 1977; Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981). Даже при распаде лимфоцитов могут создаваться возможности для передачи морфогенетической и иммунной информации (Хрущев Н.Г., Скурская М.Г., 1966; Бабаева А.Г., 1972).

Относительное число нейтрофильных лейкоцитов было больше в наружной части капсулы вокруг олеоимплантата в 2,1, 2,3 и 4,7 раза, чем при использовании имплантатов «Ника», «Ментор» и «МакГан», соответственно

(табл. 12). Такую же картину наблюдали при исследовании численной плотности этих клеток. Нейтрофилов было больше в наружной части капсулы вокруг олеоимплантата в 3,6, 4,3 и 40,7 раза, по сравнению с капсулой вокруг имплантатов «Ника», «Ментор» и «МакГан», соответственно. В капсуле вокруг имплантата «МакГан» данных клеток было меньше, чем при применении имплантатов «Ника» и «Ментор» в 11,2 и 9,4 раза, также соответственно (табл. 12).

Нейтрофильные гранулоциты играют большую роль на всех этапах воспалительного процесса. Эти клетки первыми появляются в участке повреждения тканей организма и на месте появления антигенных клеток или бактерий. Нейтрофилы способны к миграции, осуществляют фагоцитоз и выделяют различные лизосомальные ферменты и медиаторы, повышающие проницаемость сосудов, активирующие Т-лимфоциты и макрофаги.

Экстраваскулярная миграция и аккумуляция нейтрофильных лейкоцитов в участке повреждения и проникновения антигенов - одно из главных проявлений реакций клеточного иммунитета (Nossal G.J. et al., 1968; Васильев Н.В., 1975; Струков А.И. и др., 1990). По современным представлениям, нейтрофилы не только участвуют в фагоцитозе, но и выделяют целый ряд веществ, влияющих па пролиферацию элементов кроветворения, стимулируют регенерацию тканей, повышают проницаемость сосудов (Истманова Т.А. и др., 1973; Кудрявцев А.А. и др., 1974; Макаров М.С., 1975; Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M. H., 1986).

Соотношение лимфоцитов и нейтрофилов в цитограмме лейкоцитов в наружной части капсулы вокруг различных имплантатов, по нашему мнению очень важный показатель, демонстрирующий активность воспалительного процесса, как реакции организма на инородное тело. Относительное число лимфоцитов было меньше, а абсолютное, наоборот, больше, при использовании олеоимплантата. Относительное и абсолютное количество нейтрофильных лейкоцитов было минимальным при применении для аугментации имплантата

«МакГан». Скорее всего большой процент нейтрофилов и малый - лимфоцитов в капсуле вокруг олеоимплантата свидетельствует о активной воспалительной реакции в тканях, как ответе на данное чужеродное тело. При рассмотрении имплантата «МакГан» можно отметить обратное соотношение относительного количества этих лейкоцитов, следовательно, можно предположить, что данный имплантат вызывает наименьшую ответную реакцию организма. Абсолютное число тех и других лейкоцитов было максимально в наружной части капсулы при применении олеоимплантата и минимально вокруг имплантата «МакГан»: это еще раз подтверждает наше предположение о максимальной ответной реакции системы иммунитета на олеоимплантат и минимальной - на имплантат «МакГан».

Процент эозинофилов и тканевых базофилов в наружной части капсулы вокруг различных имплантатов достоверно не различался, хотя у отдельных женщин число этих клеток в ткани капсулы было довольно значительным. Количество эозинофилов и базофилов на 10^5 мкм^2 площади среза капсулы было больше в 19,7 и 21 раз, соответственно, при использовании для аугментации олеоимплантата, чем при применении имплантата «МакГан» (табл. 12) (Приложение Б рис. 35, 37, 38).

Эозинофилы – это гранулоциты, которые в нормальных условиях ассоциируются с аллергическими болезнями и ответом на паразитарные болезни. Количество эозинофилов в крови и тканях увеличивается при аллергических реакциях (иммунных реакциях повышенного типа) и разного рода патогенных факторах. Большое количество эозинофилов в тканях всегда следует рассматривать с позиций возможной активации тучных клеток, являющимися предвестниками аллергической реакции немедленного типа. Показано, что свою эффекторную функцию эозинофильные лейкоциты выполняют в очагах иммунного воспаления (Spry C., 1978; Струков А.И. и др., 1990).

При иммунологических реакциях повышается продукция гистамина и

возникает эозинофилия (Archer R.K., 1960; Feldberg W., 1965; Истманова Т.С. и др., 1973; Кудрявцев А.А. и др., 1974). Вместе с тучными клетками эозинофилы регулируют уровень биогенных аминов в тканях (Юрина Н.А., 1976).

Наличие или увеличение числа эозинофилов в лимфатических узлах связано с синтезом антител (Archer R.K., 1960; Litt M., 1964; Feldberg W., 1965; Бернет Ф.М., 1971). M. Litt (1964) считает, что эти клетки более чувствительны к антигенным воздействиям и что образование их опережает образование плазматических клеток. Эозинофилы обеспечивают удаление из организма веществ, образующихся в очаге взаимодействия антиген-антитело (Бернет Ф.М., 1971; Кудрявцев А.А. и др., 1974). Эозинофилия часто сопровождает гематологические опухоли, такие как неходжкинские лимфомы и некоторые другие лимфомы, хотя при другой локализации рака эозинофилия также может быть найдена (Samoszuk M., 1997).

Эозинофилы и тучные клетки продуцируют трансформирующие ростовые факторы альфа и бета 1 (transforming growth factors-alpha and beta 1), которые принимают участие в образовании межклеточного матрикса (Elovic A. et al., 1994). Заслуживает особого внимания сообщение о том, что эозинофилы, как и тканевые базофилы, опосредованно приводят к деградации соединительнотканного матрикса, через выброс протеолитических ферментов (например, Zn-зависимых эндопептидаз) (Kahari V.M., Saarialho-Kere U., 1997; Minshall E. et al., 1998).

Эозинофилию связывают с ангиогенезом при онкологических процессах и с образованием соединительной ткани (Samoszuk M., 1997). Интерлейкин-4 при онкологических поражениях приводит к значительному возрастанию количества эозинофилов, кроме того, этот интерлейкин подавляет пролиферацию эндотелиоцитов in vitro (Saleh M. et al., 1997). По данным M. Hoshino и соавт. (2001), эозинофилы вместе с CD34+ клетками и макрофагами участвуют в ангиогенезе при бронхиальной астме. Описаны случаи ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией при дерматофибромах и базальноклеточных

эпителиомах (Schaumburg-Lever G. et al., 1994).

Тканевые базофилы (тучные клетки) являются неотъемлемой частью соединительной ткани, а значит и всех отделов капсулы вокруг всех искусственных имплантатов.

Хотя базофилы широко распространены во всех тканях организма и давно известны, их функции изучены очень плохо (Befus D. et al., 1988; Gordon J.R. et al., 1990; Freitas I. et al., 1991; Galli S.J.et al., 1991; Michel L. et al., 1992; Metcalfe D.D. et al., 1997; Galli S.J., 2000; Imada A. et al., 2000; Lin T.J. et al., 2001). Можно отметить только их расположение в тканях вокруг небольших кровеносных и лимфатических сосудов. По данным Z.Z. Zhao с соавт. (1998), тучные клетки довольно часто расположены очень близко к базальной мембране кровеносных сосудов, где их количество резко увеличивается при воспалительных процессах (повреждении сосудов).

Следует отметить, что примерно 10 % тканевых базофилов в различных тканях при некоторых патологических процессах реагируют с антителами к тканевым макрофагам (Qu Z. et al., 1995), возможно, что тучные клетки связывают бактериальные антигены (Dines K.C., Powell H.C., 1997). Таким образом, предположение В.В. Виноградова и Н.Ф. Воробьевой (1982), что тучные клетки - это особая разновидность макрофагов, способных к захвату и связыванию биогенных аминов, не лишено оснований.

В тканевых базофилах находится ряд протеаз, в частности триптазы, желатиназы, химазы (Blair R.J. et al., 1997; Zhao Z.Z. et al., 1998; Minshall E. et al., 1998; Fang K.C. et al., 1999; Nakagami T. et al., 1999; Coussens L.M. et al., 1999; Ribatti D. et al., 2000; Muramatsu M. et al., 2000а, 2000б; Takanami I. et al., 2000; Toda S. et al., 2000; Imada A. et al., 2000). В настоящее время триптаза является специфическим маркером для выявления тучных клеток иммуногистохимическими методами (моноклональные антитела к триптазе) (Ribatti D. et al., 2000; Muramatsu M. et al., 2000б; Takanami I. et al., 2000; Toda S. et al., 2000; Imada A. et al., 2000).

Тканевые базофилы опосредованно приводят к деградации соединительнотканного матрикса, возможно, через выброс протеолитических ферментов (Meininger C.J., Zetter B.R., 1992; Chyczewska E. et al., 1995; Lichtenbeld H.H. et al., 1996; Blair R.J. et al., 1997; Kahari V.M., Saarialho-Kere U., 1997; Fang K.C. et al., 1999; Coussens L.M. et al., 1999). Но по другим данным, тучные клетки (вещества их гранул: гепарин и др.) могут стимулировать синтез экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани (Chyczewska E. et al., 1995; Ruger B.M. et al., 1996).

Большинство цитокинов тканевых базофилов вызывает пролиферацию и созревание фибробластов и образование соединительной ткани (Roche W.R., 1985; Joseph-Silverstein J., Rifkin D.B., 1987; Michel L. et al., 1992; Ruger B. et al., 1994), что является очень важным для понимания процессов заживления ран, развития острого и хронического воспаления, аллергии, склероза, фиброза и т.п. (Dvorak H.F. et al., 1986; Cavender J.L., Murdoch W.J., 1988; Trabucchi E., et al., 1988; Benyon R.C., 1989; Balazs M., 1990; Gordon J.R. et al., 1990; Freitas I. et al., 1991; Galli S.J.et al., 1991; Freitas I. et al., 1992; Michel L. et al., 1992; Banovac K. et al., 1995; Chyczewska E. et al., 1995; Qu Z. et al., 1995, 1998; Ribatti D. et al., 1996; Ruger B.M. et al., 1996; Dines K.C., Powell H.C., 1997; Metcalfe D.D. et al., 1997; Kahari V.M., Saarialho-Kere U., 1997; Khare V.K. et al., 1998; Bird S.D. et al., 1998; Hagiwara K. et al., 1998; Nakagami T. et al., 1999; Coussens L.M. et al., 1999; Sankovic S. et al., 1999; Galli S.J., 2000; Wilson J., 2000; Toda S. et al., 2000; Gillitzer R. et al., 2000; Lin T.J. et al., 2001; Gillitzer R., Goebeler M., 2001).

По данным B. Ruger и соавт. (1994, 1996), тучные клетки из нормальных и патологических тканей сами синтезируют некоторые типы коллагена (в частности, альфа-1 и альфа-2 VIII типы), что доказано методами иммуногистохимии с использованием моно- и поликлональных антител, исследованием мРНК, гибридизацией in situ и другими методами. По мнению авторов, синтез коллагенов VIII типа может иметь значение для процессов ангиогенеза, восстановления тканей и фиброза (Ruger B.M. et al., 1996;

Shuttleworth C.A., 1997). В частности, синтез VIII типа коллагена in vivo наблюдали при фиброзе почек на фоне сахарного диабета и в тучных клетках в почечной ткани (Ruger B.M. et al., 1996).

Таким образом, на основании небольшого относительного и абсолютного количества тканевых эозинофилов и базофилов можно отметить, что у большинства женщин после аугментационной маммопластики не возникает аллергической реакции на все исследуемые в данной работе имплантаты. Отдельные участки капсулы с достаточно высоким содержанием базофилов, на наш взгляд, объясняются необходимостью активного синтеза соединительной ткани (процессах склероза) в местах рассасывающихся и уже рассосавшихся фрагментов имплантатов. Но, конечно, не исключено, что в некоторых случаях высокое число тканевых эозинофилов и базофилов связано с индивидуальной аллергической реакцией отдельных пациенток.

Кроме того, то, что в наших исследованиях было найдено относительное небольшое число тканевых базофилов (по сравнению с числом других лейкоцитов) в тканях наружной части капсулы вокруг всех имплантатов большинства пациенток, видимо, свидетельствует о полностью сформировавшейся капсуле и отсутствии в ней активных процессов лизиса и синтеза соединительнотканного матрикса.

Хотя относительное число эритроцитов среди клеток в наружной части капсуле вокруг различных имплантатов достоверно не различалось (табл. 12), абсолютное количество данных клеток было наибольшим в капсуле вокруг олеоимплантата: в 4,3, 5,6 и 27,8 раза, по сравнению с результатами применения имплантатов «Ника», «Ментор» и «МакГан», соответственно (табл. 12) (Приложение Б рис. 35).

Как мы уже отмечали выше, любая воспалительная реакция сопровождается нарушениями микроциркуляции, кроме того в воспалительном очаге достаточно много биологически активных веществ повышающих сосудистую проницаемость, возможно прямое повреждение сосудистого

эндотелия антигенными комплексами (Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990). И нарушения микроциркуляции и повышение проницаемости кровеносных сосудов приводит к появлению в тканях эритроцитов. Таким образом, чем выраженнее воспалительная реакция, тем больше нарушений микроциркуляции и выше проницаемость сосудов, следовательно, интенсивность септического и асептическоого воспаления прямо связана с численностью эритроцитов в заинтересованных тканях. Исходя из этого, можно предположить, что максимальная ответная реакция организма на аугментацию искусственными материалами произошла при использовании олеоимплантата, а минимальная - при применении имплантата «МакГан».

Процент и число на единицу площади среза наружной части капсулы плазматических клеток достоверно не были отличны при использовании различных имплантатов (табл. 12). Но большое число этих клеток в тканях капсулы у некоторых пациенток (Приложение Б рис. 35) может свидетельствовать о длительно текущем хроническом воспалительном процессе у них с поступлением в заинтересованные ткани большого количества антигенных веществ. Учитывая антигенную ареактивность имплантатов, применяемых для аугментационной маммопластики, можно предположить, что антигенная нагрузка происходит из собственных разрушенных клеток и тканей (например, разрушение перегруженных фрагментами чужеродного материала макрофагов или повреждение коллагеновых волокон капсулы при смещении имплантата при ходьбе). Не исключено, что таким образом организм поддерживает воспалительную реакцию вокруг биологически инертного инородного тела для удаления его.

При неизменной относительной численности моноцитов (табл. 12), их абсолютное количество в тканях наружной части капсулы вокруг имплантата «МакГан» было меньше в 5,7 и 3,4 раза, чем при использовании олеоимплантатов или имплантатов «Ментор», соответственно (табл. 12).

Процент макрофагов в наружной части капсулы вокруг олеоимплантата

был меньше на 84 % и в 2,3 раза, соответственно, по сравнению с результатами применения имплантатов «Ментор» и «МакГан» (табл. 12). Численная плотность макрофагов в тканях, наоборот, была меньше при аугментационной маммопластике имплантатом «МакГан» в 4,4, 3,7 и 4,3 раза, соответственно, чем при использовании олеоимплантата, имплантатов «Ника» и «Ментор» (табл. 12).

Макрофаги - постоянные участники иммунного ответа организма, которые отличаются высокой метаболической и фагоцитарной активностью. Кроме этого, данные клетки секретируют большое количество ферментов, цитокинов и других веществ в окружающие ткани, причем секреция зависит от их активности. Макрофагальные цитокины увеличивают интенсивность синтеза ДНК в лимфоцитах, ускоряют созревание тимоцитов в Т-клетки и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки. Макрофагам так же придается важная роль и во взаимоотношении Т- и В-лимфоцитов при иммунологических реакциях организма (Петров Р.В., Захарова Л.А., 1976; Галактионов В.Г., 1978; Юрина Н.А., Радостина А.И., 1978; Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981).

Система макрофагов представляет собой высокомобильную систему и, взаимодействуя с лимфоцитами, составляет с ними единое функциональное целое. Макрофаги принимают участие не только в физиологическом иммунном ответе, но и во многих патологических процессах (Струков А.И. и др., 1990). При защитных реакциях организма количество макрофагов значительно увеличивается (Юрина Н.А., Русина А.К., 1970; Русина А.К., 1978; Kelly R.H. et al., 1978).

Резидентные (тканевые) макрофаги менее способны к миграции, по сравнению с моноцитами, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами, и в связи с этим их численность так же возрастает, по мере исчезновения других клеток. Кроме того, макрофаги являются обязательным компонентом соединительной ткани, так как регулируют процессы производства и

дегенерации коллагена.

Численность моноцитов и макрофагов на единицу площади среза ткани наружной части капсулы была минимальной при использовании для аугментационной маммопластики имплантата «МакГан». Это еще раз подтверждает наибольшую инертность для живых тканей подобных имплантатов.

Для поглощения больших массивов антигенных веществ, в данном случае - синтетических материалов имплантатов молочных желез, цитоплазма расположенных рядом макрофагов сливается, и образуются так называемые многоядерные гигантские клетки инородных тел.

Касательно этих гигантских клеток инородных тел считаем необходимым еще раз отметить, что данные объекты были найдены в наружной части капсулы у всех женщин после аугментации олеоимплантатом, у части пациенток после использования имплантатов «Ника» и «Ментор» (при использовании имплантатов «Ника» значительно чаще), и никогда после аугментационной маммопластики имплантатом «МакГан». С отсутствием в некоторых случаях гигантских клеток инородных тел в цитограмме лейкоцитов наружной части капсулы скорее всего и связано большое значение ошибки средних величин при определении относительного и абсолютного числа данных клеток (табл. 12).

Как и в случае с моноцитами и макрофагами, отсутствие гигантских клеток инородных тел при применении имплантата «МакГан» еще раз доказывает его большую инертность для макрофагальной системы: макрофаги хотя и выстраиваются в ряд вокруг имплантата или его фрагментов, но не образуют (или образуют крайне редко) гигантские клеток инородных тел. При использовании олеоимплантата количество слившихся макрофагов в тканях максимально, что может свидетельствовать как о высокой антигенности используемого масла, так и о легкости фрагментирования, разделения этого материала в организме. Ведь при одном большом фрагменте чужеродного материала количество гигантских клеток инородных тел будет меньше, чем при

нескольких фрагментах в сумме такого же объема и в том же объеме ткани.

В качестве клеток с признаками деструкции мы рассматривали клетки с необратимыми некробиотическими изменениями ядра и/или цитоплазмы (кариопикноз, кариорексис, кариолизис, выраженная вакуолизация ядра или цитоплазмы), когда происхождение (тип) этих клеток определить было невозможно. Подобные изменения клетки приобретают при воздействии на них иммунокомпетентных клеток организма (когда данные клетки стали по какой-либо причине антигенными для этого организма: ошибки во время митоза, проникновение в клетки микроорганизмов, воздействие некоторых физических (ионизирующие излучения) и химических факторов (перекисное окисление) и т.п.), ферментов бактерий и лейкоцитов, ферментов из разрушенных собственных тканей организма, активации ферментов собственных лизосом и т.д.

При достоверно не отличающемся относительном количестве клеток с явлениями деструкции в тканях наружной части капсулы (табл. 12) число этих клеток на 10^5 мкм^2 площади среза ткани было больше при применении олеоимплантата в 3,2, 4,8 и 20,6 раза, соответственно, по сравнению с капсулой вокруг имплантатов «Ника», «Ментор» и «МакГан». При использовании имплантата «Ника» лейкоцитов с деструктивными изменениями ядра или цитоплазмы было больше в 6,4 раза, по сравнению с результатами применения имплантата «МакГан» (табл. 12).

В данном случае мы связываем появление клеток с признаками деструкции в тканях с воздействием продуктов протеолиза собственных тканей, действием ферментов макрофагов и гигантских клеток инородных тел, активацией их собственных лизосом из-за нарушения метаболизма в связи с поглощением больших объемов чужеродных веществ, которые эти клетки не могут лизировать (Гаврилин В.Н., Шкурупий В.А., 1995; Гаврилин В.Н., 1997), со снижением поступления питательных веществ и кислорода из кровеносных сосудов при нарушении микроциркуляции и блокаде лимфотока (пережатие

кровеносных и лимфатических сосудов имплантатом, его капсулой, воспалительным инфильтратом, нарушение сосудистой иннервации и т.п.).

В любом случае наименьшее количество клеток с явлениями деструкции в тканях наружной части капсулы вокруг имплантата «МакГан» свидетельствует или об отсутствии активации лизосом фагоцитов или об умеренном поглощении ими антигенного материала или об отсутствии нарушений микрогемолимфоциркуляции или о сочетании перечисленных факторов. Соответственно, при применении олеоимплантата количество клеток с деструктивными изменениями в тканях максимально и, видимо, действует сочетание всех причин приводящих к появлению клеток с необратимыми некробиотическими изменениями.

РЕЗЮМЕ

Количество лейкоцитов в тканях наружной части капсулы наибольшее при использовании для аугментационной маммопластики олеоимплантата. При этом в цитограмме было максимальное число нейтрофилов, эритроцитов и клеток с признаками деструкции. Минимальная численная плотность лейкоцитов была отмечена при применении имплантата «МакГан», в цитограмме больше всего было лимфоцитов и макрофагов. Таким образом, при применении олеоимплантата организм довольно выражено реагирует на инородное тело воспалительной реакцией (лейкоцитарная инфильтрация, нарушение сосудистой проницаемости), на имплантаты «МакГан» воспалительная реакция минимальна из всех исследованных здесь маммоэндопротезов, используемых для аугментации молочных желез.

4.1.2.3 Лейкоцитарные инфильтраты в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез

Если довольно большое количество антигенных веществ образуется в ограниченном месте, то к этому локальному месту мигрируют сначала нейтрофилы, лимфоциты и моноциты, возникает ограниченный воспалительный очаг, далее эти клетки сменяются (разрушаются или дифференцируются) макрофагами и, наконец, после лизирования антигенов и поврежденных в ходе данного процесса нормальных тканей, участок воспаления замещается соединительной тканью.

Поэтому изучение частоты, размеров и цитограммы лейкоцитарных инфильтратов во всех тканях, окружающих имплантаты, помогает выяснить реакцию организма на эти чужеродные вещества.

Мы считаем наиболее вероятным следующий патогенез формирования лейкоцитарных инфильтратов, разумеется, при условии имплантации абсолютно стерильных материалов: сам имплантат или его фрагмент после отторжения от основного имплантата покрывается (отграничивается от тканей человека) валом из макрофагов (с образованием или без образования гигантских клеток инородных тел). Часть макрофагов, перегруженных чужеродным материалом, погибает (Гаврилин В.Н., Шкурупий В.А., 1995; Гаврилин В.Н., 1997), некоторые из этих клеток выделяют содержимое лизосом наружу для переваривания чужеродного объекта (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990). И в том и в другом случае множество высокоактивных лизосомальных ферментов оказывается в окружающих тканях и повреждает их. Поврежденные ткани являются антигенными и к ним мигрируют сначала нейтрофилы и лимфоциты, и далее другие клетки.

При использовании олеоимплантатов для аугментационной

маммопластики лейкоцитарные инфильтраты были найдены в тканях наружной части капсулы у всех женщин, при применении имплантатов «Ника» - у 61,5 %, «Ментор» - 28,6 % и «МакГан» - 16,7 % пациенток. Частота обнаружения инфильтратов при аугментации груди олеоимплантатом была выше в 6 раз, чем при маммопластике имплантатом «МакГан» (табл. 13) (Приложение Б рис. 39, 40).

Таблица 13 – Строение лейкоцитарных инфильтратов в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов (M ± m)

Исследуемый признак	Олеоимплантат	Имплантат "Ника"	Имплантат "Ментор"	Имплантат "МакГан"
1	2	3	4	5
Частота встречаемости (%) инфильтратов	100 ± 0[5]	61,5 ± 50,6	28,6 ± 48,8	16,7 ± 38,9[2]
Площадь среза инфильтрата (А)	1943 ± 552	1760 ± 237[5]	1325 ± 121[5]	990 ± 31,6[3, 4]
Численная плотность (N_A)	1170 ± 27,5[4, 5]	1136 ± 24,8[4, 5]	955 ± 36,9[2, 3]	925 ± 15,8[2, 3]
Лимфоциты (%) N_A)	36 ± 4,43[5] 422 ± 57,5	36,4 ± 6,7[5] 412 ± 70,6	42,5 ± 3,69 405 ± 19,6[5]	50,5 ± 1,58[2, 3] 467 ± 6,64[4]
Нейтрофилы (%) (N_A)	47,2 ± 5,49[5] 551 ± 55,8[5]	48,3 ± 8,21 550 ± 103[5]	43 ± 3,16[5] 412 ± 46,1	35,5 ± 1,58[2, 4] 329 ± 20,2[2, 3]
Эозинофилы (%) (N_A)	- -	- -	- -	- -
Тканевые базофилы (%) (N_A)	0,833 ± 0,913 9,87 ± 10,8	0,875 ± 0,939 9,79 ± 10,5	0,5 ± 0,527 4,6 ± 4,85	1,5 ± 0,527 14 ± 5,11

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5
Эритроциты (%)	4 ± 1,17	4 ± 1,13	2,5 ± 0,527	2,5 ± 0,527
(N_A)	46,8 ± 13,9	45,6 ± 13,3	24,1 ± 5,96	23,1 ± 4,48
Плазмоциты (%)	0,667 ± 0,758	0,625 ± 0,705	0,5 ± 0,527	0,5 ± 0,527
(N_A)	7,87 ± 8,9	6,99 ± 7,89	4,6 ± 4,85	4,7 ± 4,95
Моноциты (%)	2,17 ± 0,699	2,5 ± 0,716	3,5 ± 0,527	2,5 ± 0,527
(N_A)	25,4 ± 8,55	28,4 ± 8,04	33,3 ± 3,74	23,2 ± 5,27
Макрофаги (%)	3,67 ± 0,758	2,38 ± 1,33	3 ± 1,05	2,5 ± 1,58
(N_A)	43 ± 9,56	26,8 ± 14,8	29 ± 11,2	22,9 ± 14,2
Гигантские (%) клетки инород-	0,833 ± 0,913	1 ± 0,877	1 ± 1,05	-
ных тел (N_A)	9,8 ± 10,7	11,5 ± 10,1	9,9 ± 10,4	-
С признаками(%)	4,67 ± 0,479	4,25 ± 0,84	3,5 ± 0,527	4,5 ± 0,527
деструкции (N_A)	54,5 ± 5,12[4]	48,3 ± 9,87	33,3 ± 3,74[2]	41,7 ± 5,59

Примечания: 1. [2, 3, 4, 5] - величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p \leq 0,05$)

2. N_A - численная плотность клеток на 10^5 мкм^2 площади среза

3. А – абсолютная площадь одного инфильтрата на случайном срезе (мкм^2)

Средний размер лейкоцитарных инфильтратов в наружной части капсулы был самым большим при применении олеоимплантата, но из-за большой ошибки средних величин достоверно не отличался от соответствующих значений при использовании других имплантатов. Наименьший размер инфильтратов был при использовании имплантата «МакГан». Данные объекты были меньше на 43,8 % и 25,3 %, чем при применении имплантатов «Ника» и «Ментор», соответственно (табл. 13) (Приложение Б рис. 39, 40).

Исходя из этого можно заключить, что частицы материалов,

используемых для создания масла или сами по себе являются антигенами для организма человека или вызывают повреждения тканей и миграцию лейкоцитов. Имплантаты «Ника» и «Ментор» вызывают лейкоцитарную реакцию на фрагменты своего материала или на повреждение тканей в меньшей степени, а имплантат «МакГан» практически не вызывает образования лейкоцитарных инфильтратов в окружающих тканях.

Можно предположить, что лейкоцитарные инфильтраты образовались из-за гипоксического повреждения тканей: пережатие сосудов имплантатом и его капсулой. Но в этом случае должно быть минимальное число и размер инфильтратов при использовании олеоимплантата, так как мелкие фрагменты масла, которые мы наблюдали в тканях и описали в предыдущих разделах, оказывают меньшее давление на ткани, чем один большой имплантат. Поэтому, мы все-таки склоняемся к тому, что инфильтраты возникли в результате прямого воздействия имплантатов на ткань.

Численная плотность всех клеток в лейкоцитарных инфильтратах наружной части капсулы была максимальной при аугментационной маммопластике олеоимплантатом, количество данных клеток было больше, чем при применении имплантатов «Ментор» и «МакГан», на 22,5 % и 26,5 %, соответственно. При использовании имплантата «Ника», величина значения данного показателя была больше на 19 % и 22,8 %, по сравнению с результатами аугментации имплантатами «Ментор» и «МакГан», соответственно (табл. 13).

Количество лейкоцитов на единицу площади среза инфильтрата свидетельствует о более выраженной реакции системы иммунитета на олеоимплантат и имплантат «Ника», менее выраженная реакция - на имплантаты «Ментор» и «МакГан»,

Относительное количество лимфоцитов при использовании имплантата «МакГан» было больше на 40,3 % и 38,8 %, чем при аугментации олеоимплантатом и имплантатом «Ника», соответственно (табл. 13).

Абсолютное число этих клеток достоверно отличалось только в лейкоцитарных инфильтратах при применении имплантатов «Ментор» и «МакГан»: при последнем меньше на 15,4 % (табл. 13).

Процент нейтрофильных лейкоцитов был меньше при применении имплантата «МакГан» на 24,8 % и 17,4 %, по сравнению с результатами аугментационной маммопластики олеоимплантатом и имплантатом «Ментор», соответственно (табл. 13). При исследовании числа этих лейкоцитов на 10^5 мкм^2 площади среза инфильтратов наружной части капсулы было обнаружено, что в случае применения имплантата «МакГан» нейтрофилов было меньше, чем при использовании олеоимплантата или имплантата «Ника» на 40,3 % и 40,2 %, соответственно (табл. 13) (Приложение Б рис. 40).

На основании данных о соотношении в цитограмме лейкоцитарных инфильтратов лимфоцитов и нейтрофилов можно заключить о большей остроте воспалительной реакции (или о большем числе только что образованных, «молодых» инфильтратов) на олеоимплантат и имплантат «Ника». При применении имплантатов «Ментор» и «МакГан» воспалительная реакция затухающая (или основная часть инфильтратов образована не сейчас, а какое-то время назад).

Процент клеток с признаками клеток с явлениями деструкции ядра и цитоплазмы в инфильтратах наружной части капсулы достоверно не отличался при применении всех имплантатов (табл. 13), но численность этих объектов на единицу площади среза инфильтратов при использовании олеоимплантата была больше на 63,7 %, по сравнению с результатами аугментации имплантатом «Ментор» (табл. 13).

РЕЗЮМЕ

При аугментационной маммопластике олеоимплантатом и имплантатом «Ника» лейкоцитарные инфильтраты в тканях наружной части

соединительнотканной капсулы встречаются значительно чаще, размер их больше, в цитограмме инфильтратов значительно выше содержание нейтрофилов и ниже лимфоцитов, чем при аугментации имплантатами «Ментор» и «МакГан». На основании частоты обнаружения лейкоцитарных инфильтратов, их размеров, соотношения в цитограмме этих образований лимфоцитов и нейтрофилов можно констатировать, что при применении олеоимплантата и имплантата «Ника» воспалительная реакция протекает значительно более остро, более выражено, с большим повреждение тканей наружной части капсулы, чем при использовании имплантатов «Ментор» и «МакГан».

4.1.3 Структура внутреннего слоя соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез

4.1.3.1 Микрогемолимфоциркуляция во внутреннем слое соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез

Внутренняя часть соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов представляет собой рыхлую неоформленную соединительную ткань, часто напоминающая грануляции, которая с одной стороны ограничена наружной плотной частью капсулы, а с другой - граничит с инородным телом, имплантатом. В отличие от наружной части капсулы, коллаген которой довольно часто просто переходит (прикрепляется) в инородное тело, внутренняя рыхлая часть всегда отграничена от имплантата одним или несколькими слоями макрофагов или гигантских клеток инородных тел.

Во внутренней части капсулы содержится довольно большое количество лейкоцитов и лейкоцитарных инфильтратов, сосудов и капилляров всех типов, в этой части капсулы расположены отщепленные от имплантатов фрагменты с

или без окружающих их гигантских клеток инородных тел, полости от уже лизированного фагоцитами инородного материала. Мы считаем необходимым еще раз упомянуть, что слияния макрофагов и образования гигантских клеток инородных тел на материал имплантата «МакГан» не было найдено.

При исследовании объемной плотности кровеносных и лимфатических сосудов, межклеточных щелей, клеток и межклеточного вещества достоверной разницы между соответствующими величинами обнаружено не было (табл. 14).

Таблица 14 – Структурная организация внутренней рыхлой части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов (M ± m)

Исследуемый признак	Олеоимплантат	Имплантат "Ника"	Имплантат "Ментор"	Имплантат "МакГан"
1	2	3	4	5
Кровеносные капилляры (A_A)	9 ± 4,15	7,23 ± 3,19	6,43 ± 3,71	5,33 ± 4,23
Лимфатические капилляры (A_A)	18,7 ± 7,09	10,7 ± 5,05	8,71 ± 3,37	8,08 ± 6,3
Интерстициальные пространства (A_A)	13,7 ± 6,63	11,1 ± 5,12	9,57 ± 5,42	9,42 ± 7,54
Клетки и межклеточное вещество (A_A)	58,7 ± 16,9	71,8 ± 10,4	76,7 ± 12,1	77,2 ± 17,5

Примечания: 1. $^{2, 3, 4, 5}$ - величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p \leq 0,05$)

2. A_A – относительная площадь структур на поперечном срезе (%)

Но можно отметить, что больше всего васкуляризация и кровеносная и лимфатическая выражена во внутренней части капсулы вокруг олеоимплантата, а меньше - при аугментационной маммопластике имплантатом «МакГан». Как и в некоторых участках наружной части капсулы, во внутренней тоже наблюдали

признаки лимфостаза и выраженного полнокровия (Приложение Б рис. 41-43).

При исследовании лимфотока в капсуле вокруг имплантатов следует обратить внимание на дифференцирование растянутых лимфой межклеточных щелей и лимфатических сосудов, особенно если они сливаются в большие полости с оставшимися оптически прозрачными псевдокистами от лизированного материала имплантатов (Приложение Б рис. 41-43). Патогенез образования этих кист, по нашему мнению следующий: отделение фрагмента имплантата и отграничение его от окружающих тканей лейкоцитами (сначала лимфоцитами, потом макрофагами), слияние макрофагов и образование гигантских клеток инородных тел, лизис этими клетками материала имплантата и образование кист на месте фрагментов чужеродного материала. Далее, видимо, эти кисты постепенно замещаются соединительной тканью. Дифференциальным признаком между слившимися интерстициальными пространствами и кистами на месте лизированного материала имплантатов, по-видимому, служит наличие или отсутствие не до конца рассосавшегося материала в тканях (или в макрофагах) непосредственно рядом с изучаемой полостью.

РЕЗЮМЕ

Все имплантаты приводят к нарушению кровообращения и лимфостазу в окружающих тканях как за счет прямого сдавления их, так и из-за воспалительных изменений на границе живой и неживой ткани. Сосудистые изменения более выражены в тканях, непосредственно расположенных вокруг олеоимплантата, и менее - в тканях вокруг имплантата «МакГан».

4.1.3.2 Тканевые лейкоциты во внутреннем слое соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез

Тканевые лейкоциты во внутренней части капсулы встречались намного чаще, чем в наружной. Это вполне объяснимо: ведь в этой части живая ткань непосредственно граничит с неживым материалом, здесь проходят все реакции по отграничению чужеродного материала от организма, элиминации имплантата, организации или лизиса его.

Во внутренней части соединительнотканной капсулы наибольшее общее число всех лейкоцитов на единицу площади среза ткани было при аугментационной маммопластике олеоимплантатом. Данный показатель был больше на 60,3 % и в 2,3 и 7,1 раза, чем при применении имплантатов «Ника», «Ментор» и «МакГан», соответственно. В свою очередь, при аугментации имплантатом «МакГан» всех лейкоцитов было меньше в 4,4 и 3,1 раза, по сравнению с результатами операции с имплантатами «Ника» и «Ментор», также соответственно (табл. 15) (Приложение Б рис. 43, 42).

Таблица 15 – Цитограмма тканевых лейкоцитов во внутренней части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов (M ± m)

Клеточные элементы	Олеоимплантат	Имплантат "Ника"	Имплантат "Ментор"	Имплантат "МакГан"
1	2	3	4	5
Численная плотность (N_A)	$53,7 \pm 4,01^{3, 4, 5}$	$33,5 \pm 5,43^{2, 5}$	$23,3 \pm 3,63^{2, 5}$	$7,58 \pm 2,68^{2, 3, 4}$
Лимфоциты (%) N_A)	$53,2 \pm 3,29^{5}$ $28,5 \pm 2,6^{4, 5}$	$62,8 \pm 5,4$ $21,1 \pm 4,2^{5}$	$67 \pm 7,15$ $15,6 \pm 2,85^{2, 5}$	$76 \pm 4,01^{2}$ $5,7 \pm 1,91^{2, 3, 4}$

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5
Нейтрофилы (%)	$24,5 \pm 4,42^{5}$	$19,3 \pm 3,39^{5}$	$17 \pm 4,67^{5}$	$7,25 \pm 1,24^{2, 3, 4}$
(N_A)	$13,2 \pm 2,7^{3, 4, 5}$	$6,47 \pm 1,52^{2, 5}$	$3,99 \pm 1,35^{2, 5}$	$0,577 \pm 0,278^{2, 3, 4}$
Эозинофилы (%)	$0,833 \pm 0,699$	$0,462 \pm 0,937$	$0,571 \pm 0,739$	$0,583 \pm 0,869$
(N_A)	$0,435 \pm 0,38$	$0,135 \pm 0,265$	$0,143 \pm 0,185$	$0,057 \pm 0,085$
Тканевые (%)	$3,5 \pm 0,777$	$2,69 \pm 0,999$	$2,57 \pm 0,917$	$2,83 \pm 1,15$
базофилы (N_A)	$1,88 \pm 0,443^{4, 5}$	$0,894 \pm 0,315^{5}$	$0,604 \pm 0,233^{2}$	$0,223 \pm 0,114^{2, 3}$
Эритроциты (%)	$4,33 \pm 0,959$	$2,69 \pm 0,999$	$2 \pm 0,767$	$2,42 \pm 1,05$
(N_A)	$2,3 \pm 0,435^{3, 4, 5}$	$0,901 \pm 0,33^{2, 5}$	$0,474 \pm 0,204^{2}$	$0,188 \pm 0,098^{2, 3}$
Плазмоциты (%)	$0,5 \pm 0,509$	$0,769 \pm 1,26$	$0,857 \pm 0,845$	$0,75 \pm 0,932$
(N_A)	$0,268 \pm 0,274$	$0,265 \pm 0,459$	$0,206 \pm 0,213$	$0,06 \pm 0,084$
Моноциты (%)	$2,67 \pm 1,27$	$2 \pm 0,884$	$2,14 \pm 0,648$	$2,92 \pm 0,766$
(N_A)	$1,47 \pm 0,8$	$0,655 \pm 0,271$	$0,484 \pm 0,117$	$0,218 \pm 0,081$
Макрофаги (%)	$3,17 \pm 0,913$	$4,23 \pm 1,13$	$4,43 \pm 1,07$	$4,58 \pm 1,05$
(N_A)	$1,69 \pm 0,466^{5}$	$1,41 \pm 0,428^{5}$	$1,02 \pm 0,24^{5}$	$0,358 \pm 0,171^{2, 3, 4}$
Гигантские (%)	$3,67 \pm 0,758^{4, 5}$	$2 \pm 0,685^{5}$	$0,857 \pm 1^{2}$	$-^{2, 3}$
клетки инород-				
ных тел (N_A)	$1,98 \pm 0,491^{3, 4, 5}$	$0,666 \pm 0,24^{2, 5}$	$0,2 \pm 0,233^{2}$	$-^{2, 3}$
С признаками(%)	$4,5 \pm 0,777^{5}$	$3 \pm 0,791$	$3 \pm 0,542$	$2,67 \pm 0,475^{2}$
деструкции (N_A)	$2,4 \pm 0,355^{3, 4, 5}$	$1,02 \pm 0,353^{2, 5}$	$0,687 \pm 0,108^{2, 5}$	$0,206 \pm 0,086^{2, 3, 4}$

Примечания: 1. $^{2, 3, 4, 5}$ - величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p \leq 0,05$)

2. N_A - численная плотность клеток на 10^5 мкм^2 площади среза

Численная плотность лейкоцитов во внутренней части капсулы, где проходят основные процессы реакций организма на инородное вещество, свидетельствует о наибольшей реактогенности олеоимплантата и наименьшей - имплантата «МакГан».

Относительное число лимфоцитов в тканях внутренней части капсулы при использовании олеоимплантата было меньше на 42,9 %, чем при применении имплантата «МакГан» (табл. 15). Численность этих клеток на 10^5 мкм^2 площади среза ткани при аугментации олеоимплантатом была максимальной и превосходила величину аналогичных показателей при маммопластике имплантатами «Ментор» и «МакГан» на 82,7 % и в 5 раз, соответственно. Абсолютное число лимфоцитов было минимальным при применении имплантата «МакГан»: эта величина была меньше в 3,7 и 2,7 раза, по сравнению с результатами аугментации имплантатами «Ника» и «Ментор», также соответственно (табл. 15) (Приложение Б рис. 43).

Процент нейтрофильных лейкоцитов во внутренней части капсулы при использовании имплантата «МакГан» был меньше, чем при применении олеоимплантата и имплантатов «Ника» и «Ментор», в 3,4, 2,7 и 2,3 раза, соответственно (табл. 15).

Количество нейтрофилов на единицу площади среза при аугментационной маммопластике олеоимплантатом было больше в 2, 3,3 и 22,8 раза, чем при аугментации имплантатами «Ника», «Ментор» и «МакГан», соответственно, а при использовании имплантата «МакГан» - меньше в 11,2 и 6,9 раза, также соответственно, по сравнению с результатами увеличения груди имплантатами «Ника» и «Ментор» (табл. 15).

Так как при использовании олеоимплантата относительное и абсолютное число нейтрофилов было больше, а процент лимфоцитов - меньше, чем при применении других имплантатов, то можно заключить, что выраженность воспалительной реакции в пограничных между живыми и неживыми тканями при аугментационной маммопластике олеоимплантатом больше. Соответственно, так как при аугментации имплантатом «МакГан» меньше всего число нейтрофилов на единицу площади среза ткани, а в цитограмме больше лимфоцитов, можно прийти к заключению о минимальной выраженности воспаления (асептической воспалительной реакции на инородное тело) при

применении данного материала.

При неотличающейся процентной численности тканевых базофилов (табл. 15), их число на единицу площади среза тканей вокруг олеоимплантата было больше в 3,1 и 8,4 раза, чем при применении имплантатов «Ментор» и «МакГан», соответственно, а в тканях капсулы вокруг имплантата «МакГан» - меньше в 4 раза, по сравнению с результатами аугментации имплантатом «Ника» (табл. 15) (Приложение Б рис. 44, 45).

Процент эритроцитов в тканях внутренней части капсулы вокруг различных имплантатов был более или менее постоянным (табл. 15), следует упомянуть нескольких пациенток при использовании каждого имплантата, у которых внутренняя часть капсулы содержала очень много эритроцитов в капиллярах и вне их и по структуре напоминала молодую грануляционную ткань (Приложение Б рис. 44). Численность данных клеток на 10^5 мкм^2 площади среза капсулы при применении олеоимплантата была больше, чем при использовании имплантатов «Ника», «Ментор» и «МакГан», в 2,6, 4,9 и 12,2 раза, соответственно, а при аугментации имплантатом «Ника» - больше в 4,8 раза, по сравнению с результатами операции с имплантатом «МакГан» (табл. 15) (Приложение Б рис. 44).

Красных клеток крови в этой части капсулы было намного больше, чем в тканях наружной части. Мы считаем, что это связано как с большим число сосудов в данной части капсулы, так и с большей выраженность воспалительной реакции, так как внутренняя рыхлая часть капсулы непосредственно граничит с имплантатами, там протекают все процессы их фрагментации и лизиса, а плотная часть лежит за рыхлой и предохраняет прочие ткани от контакта с инородным телом. И действительно, скорее всего, в некоторых случаях можно говорить не о «ткани, похожей на грануляционную», а именно о грануляционной ткани, которая замещает полости, где только что был лизирован материал имплантатов или лизированы собственные нежизнеспособные ткани (нарушение микроциркуляции, обмена, повреждение лизосомальными ферментами и пр.).

Видимо, далее эта грануляционная ткань, как и обычно, замещается другими типами соединительной ткани, в том числе и плотной волокнистой неоформленной или тканью рубца.

Процентная численность макрофагов достоверно не отличалась (табл. 15), но количество данных клеток на единицу площади среза при использовании имплантатов «МакГан» было меньше в 4,7, 3,9 и 2,8 раза, чем при аугментационной маммопластике олеоимплантатом и имплантатами «Ника» и «Ментор», соответственно (табл. 15).

Гигантские клетки инородных тел всегда присутствовали в этой части капсулы при применении олеоимплантата и имплантата «Ника», иногда - при использовании имплантата «Ментор», но никогда не были найдены в тканях вокруг имплантата «МакГан» (табл. 15). При этом количество данных объектов на 10^5 мкм^2 площади среза зоны при аугментационной маммопластике олеоимплантатом было больше, чем при аугментации имплантатами «Ника» и «Ментор», в 9,9 и 3,3 раза, соответственно (табл. 15).

Мы считаем, что малое число макрофагов и отсутствие гигантских клеток инородных тел при аугментации имплантатом «МакГан» взаимосвязано. Гигантские клетки инородных тел происходят из слившихся макрофагов и, если макрофагальная реакция на этот тип имплантата не выражена, то и гигантским клеткам не из чего образовываться. По-видимому, это может быть связано как с малой реактогенностью имплантата «МакГан», так и с его большей, относительно других имплантатов, прочностью. Мы видели образование гигантских клеток инородных тел на фрагменты материалов имплантатов, окруженных со всех сторон соединительной тканью (плотной или рыхлой соединительнотканной капсулой) в то же время, фрагменты имплантата «МакГан» в ткани присутствовали очень редко. Наиболее вероятно, что отсутствие слившихся макрофагов при ответе организма на имплантат «МакГан» связано с сочетанием этих двух, а может быть и еще нескольких других, причин.

Относительное число клеток с деструктивными изменениями ядра и цитоплазмы во внутренней части капсулы вокруг олеоимплантата было больше на 68,5 %, чем при использовании имплантата «МакГан» (табл. 15). Абсолютная численность таких клеток при аугментации олеоимплантатом превосходила значение аналогичных показателей при маммопластике имплантатами «Ника», «Ментор» и «МакГан» в 2,4, 3,5 и 11,7 раза, соответственно. При этом при использовании имплантата «МакГан» число клеток с признаками деструкции было меньше в 5 и 3,3 раза, по сравнению с капсулой вокруг имплантатов «Ника» и «Ментор», также соответственно (табл. 15).

Численность клеток с явлениями деструкции как относительная, так и абсолютная, тесно связана с активностью воспалительного процесса в ткани, а значит и с количеством как всех лейкоцитов, так и отдельно лимфоцитов, нейтрофилов, эритроцитов, моноцитов и макрофагов (некробиотические изменения как самих лейкоцитов, так и клеток ткани из-за нарушений микроциркуляции и воздействия лизосомальных ферментов фагоцитов). Так как этих, только что указанных клеток, на единицу среза ткани больше при аугментации олеоимплантатом, то и клеток с деструктивными изменениями при данном типе увеличения груди больше. Численность всех лейкоцитов и отдельных типов была меньше при применении имплантата «МакГан», соответственно, было меньше и количество нежизнеспособных клеточных элементов.

РЕЗЮМЕ

На основании большей численности всех лейкоцитов в тканях внутренней части капсулы, а именно лимфоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, макрофагов, гигантских клеток инородных тел и клеток с признаками деструкции в тканях, непосредственно прилегающих к олеоимплантату, можно заключить о наибольшей выраженности воспалительной реакции (лейкоцитарная

инфильтрация и нарушение сосудистой проницаемости) на инородное тело при использовании этого способа аугментации. Наоборот, выраженность лейкоцитарной инфильтрации и сосудистой проницаемости во внутренней части капсулы наименьшая при аугментационной маммопластике имплантатом «МакГан», следовательно, реакция организма на данный имплантат также самая низкая.

4.1.3.3 Лейкоцитарные инфильтраты во внутреннем слое соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов молочных желез

Инфильтраты из лейкоцитов во внутренней части соединительнотканной капсулы были найдены значительно чаще, чем в наружной. По нашему мнению, это, скорее всего, объясняется тем, что именно внутренняя часть граничит с инородным материалом и там проходят все реакции на чужеродное вещество, постепенно, по мере рассасывания материала имплантата, рыхлая часть заменяется более плотной, а инфильтраты в плотной части остаются вокруг нерассосавшегося чужеродного материала или поврежденных собственных тканей (например, капсулярная контрактура и разрыв капсулы или некроз клеток из-за нарушений микроциркуляции).

Лейкоцитарные инфильтраты во внутренней части капсулы всегда присутствовали у пациенток с олеоимплантатом, и реже при использовании других имплантатов: по убывающей - «Ника», «Ментор» и «МакГан» (Приложение Б рис. 46-48). Однако достоверных отличий в частоте обнаружения этих образований при применении всех имплантатов не обнаружено (табл. 16).

Несмотря на большой разброс вариационных рядов размеров лейкоцитарных инфильтратов, было найдено, что данные объекты при аугментационной маммопластике имплантатом «МакГан» были меньше в 8,2, 6

и 4,3 раза, чем при аугментации олеоимплантатом и имплантатами «Ника» и «Ментор», соответственно. При этом при применении имплантата «Ментор» инфильтраты были меньше на 46,9 %, по сравнению с результатами маммопластики олеоимплантатом (табл. 16).

Таблица 16 – Строение лейкоцитарных инфильтратов во внутренней части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов (M ± m)

Исследуемый признак	Олеоимплантат	Имплантат "Ника"	Имплантат "Ментор"	Имплантат "МакГан"
1	2	3	4	5
Частота встречаемости (%) инфильтратов	100 ± 0	84,6 ± 37,6	57,1 ± 53,5	41,7 ± 51,5
Площадь среза инфильтрата (А)	$10853 \pm 1682^{4,5}$	7995 ± 978^{5}	$5758 \pm 1174^{2,5}$	$1328 \pm 330^{2,3,4}$
Численная плотность (N_A)	$1207 \pm 28^{4,5}$	$1159 \pm 24,1$	$1043 \pm 76,6^{2}$	$1028 \pm 67,5^{2}$
Лимфоциты (%) (N_A)	$21,8 \pm 2,65^{4,5}$ $262 \pm 32,1^{5}$	$25,5 \pm 2,87^{5}$ $296 \pm 29,2$	$36,5 \pm 4,73^{2}$ $381 \pm 56,8$	$40,8 \pm 3,95^{2,3}$ $421 \pm 60,1^{2}$
Нейтрофилы (%) (N_A)	$60,3 \pm 3,46^{5}$ $725 \pm 42,9^{4,5}$	$56,3 \pm 5,27$ $653 \pm 67,8^{5}$	$50,3 \pm 6,58$ $524 \pm 76,3^{2}$	$43,4 \pm 4,11^{2}$ $445 \pm 45,3^{2,3}$
Эозинофилы (%) (N_A)	- -	- -	- -	- -
Тканевые базофилы (%) (N_A)	0,5 ± 0,509 6,05 ± 6,16	1,09 ± 0,908 12,5 ± 10,4	0,75 ± 0,851 7,7 ± 8,52	0,8 ± 1 7,96 ± 9,95
Эритроциты (%) (N_A)	5,5 ± 1,28 66,1 ± 15,4	4,27 ± 1,43 49,6 ± 17,2	3,5 ± 0,513 36,9 ± 7,98	4 ± 1,12 41,8 ± 13,7

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5
Плазмоциты (%)	0,667 ± 0,758	0,909 ± 0,8	0,75 ± 0,851	0,6 ± 0,5
(N_A)	8,02 ± 9,02	10,4 ± 9,15	7,98 ± 9,29	6,1 ± 5,11
Моноциты (%)	2,67 ± 0,758	2,91 ± 0,908	2,25 ± 0,444	3,2 ± 0,764
(N_A)	32,2 ± 9,7	33,6 ± 10,3	23,3 ± 4,03	32,9 ± 8,23
Макрофаги (%)	2,67 ± 1,27	2,45 ± 0,789	2,5 ± 1,15	3 ± 1,44
(N_A)	32,1 ± 15,3	28,4 ± 8,95	25,7 ± 11,5	30,3 ± 13,8
Гигантские (%) клетки инород-	0,833 ± 0,913	1,09 ± 0,8	0,75 ± 0,851	-
ных тел (N_A)	10,1 ± 11	12,8 ± 9,41	8,03 ± 9,51	-
С признаками(%)	5 ± 1,55	4,45 ± 1,45	4 ± 0,725	4 ± 1,12
деструкции (N_A)	59,8 ± 17,8	51,9 ± 17,7	42,1 ± 9,83	40,9 ± 11

Примечания: 1. $^{2, 3, 4, 5}$ - величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p \leq 0,05$)

2. N_A - численная плотность клеток на 10^5 мкм^2 площади среза

3. А – абсолютная площадь одного инфильтрата на случайном срезе (мкм^2)

Данное явление хорошо согласуется с тем, что наиболее часто фрагменты материала имплантатов в тканях были обнаружены при использовании олеоимплантата. Поэтому, чем больше фрагментов в тканях, тем больше и инфильтратов, образованных вокруг этих фрагментов. Здесь надо еще учитывать и реактогенность материала имплантатов. Чем больше воспалительная реакция на имплантат, тем больше должен быть и размер лейкоцитарного инфильтрата вокруг материала имплантата. Соответственно, значит наиболее выраженная фрагментация имплантатов и максимальная воспалительная реакция на данные фрагменты отмечены при аугментационной маммопластике олеоимплантатом. Наименьшая фрагментация имплантатов и

минимальная воспалительная реакция были обнаружены при аугментации имплантатом «МакГан».

Численная плотность клеток в инфильтратах внутренней части капсулы вокруг олеоимплантата была больше на 15,7 % и 17,4 %, чем при применении имплантатов «Ментор» и «МакГан», соответственно (табл. 16). Следует отметить, что, как и в лейкоцитарных инфильтратах наружной части соединительнотканной капсулы, в таких образованиях данной части не были найдены эозинофилы.

Раз сами инфильтраты были больше при применении олеоимплантата, что свидетельствует о большей выраженности здесь воспалительной реакции, вполне закономерно и увеличение численной плотности лейкоцитов в таких образованиях, как такое же свидетельство интенсивности воспалительного процесса. И наоборот, если при использовании имплантата «МакГан» численная плотность лейкоцитов минимальна, то и воспалительная реакция выражена значительно слабее.

Относительное число лимфоцитов в инфильтратах капсулы вокруг олеоимплантата было меньше на 40,3 % и 46,6 %, чем при аугментационной маммопластике имплантатами «Ментор» и «МакГан», соответственно, а при использовании имплантата «МакГан» - больше на 60 %, по сравнению с результатами применения имплантата «Ника» (табл. 16). Абсолютная численность этих клеток отличалась только в инфильтратах вокруг олеоимплантата и имплантата «МакГан»: при последнем больше на 60,7 % (табл. 16) (Приложение Б рис. 46, 48).

Процент нейтрофилов в цитограмме лейкоцитарных инфильтратов был больше при применении олеоимплантата на 38,9 %, чем при использовании имплантата «МакГан» (табл. 16). Количество этих форм лейкоцитов на 10^5 мкм^2 площади среза инфильтратов при аугментации олеоимплантатом было больше на 38,4 % и 62,9 %, по сравнению с результатами маммопластики имплантатами «Ментор» и «МакГан», соответственно. При этом, в результате увеличения

груди имплантатом «Ника», нейтрофильных лейкоцитов в инфильтратах внутренней части капсулы было больше на 46,7 %, чем при применении имплантата «МакГан» (табл. 16).

Соотношение лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов в цитограмме лейкоцитарных инфильтратов свидетельствует как о более выраженном воспалении при использовании олеоимплантата (больше нейтрофилов), так и о сравнительно более молодом возрасте самих инфильтратов, так как по мере удаления антигенных веществ нейтрофильные лейкоциты постепенно замещаются лимфоцитами и, далее, макрофагами. Далее по интенсивности воспалительной реакции следуют имплантаты «Ника» и «Ментор», минимальная выраженность воспаления была найдена при аугментации имплантатом «МакГан» (больше всего лимфоцитов в цитограмме инфильтратов).

Следует отметить еще раз, что гигантские клетки инородных тел не были обнаружены в инфильтратах вокруг имплантатов «МакГан», тогда как довольно часто присутствовали при аугментации другими имплантатами: частота обнаружения их по убывающей - олеоимплантат, имплантаты «Ника» и «Ментор».

РЕЗЮМЕ

Присутствие лейкоцитарных инфильтратов, их размер, численная плотность составляющих клеток, соотношение лимфоцитов и нейтрофилов в цитограмме и тканях внутренней части капсулы свидетельствуют о воспалительной реакции организма на все имплантаты, интенсивность воспаления по убывающей: олеоимплантат, имплантаты «Ника», «Ментор» и «МакГан».

4.1.4 Электронно-микроскопическое исследование строения соединительнотканной капсулы, окружающей различные имплантаты молочных желез

Строение клеток и неклеточных элементов не различаются в капсулах, сформированных вокруг разных типов имплантатов, поэтому мы сочли целесообразным привести общее описание этих структур, чтобы избежать повторений.

Основным клеточным элементом капсулы являются фибробласты, находящиеся на различных стадиях функциональной активности и жизненного цикла, встречаются также миофибробласты, лимфоциты, макрофагальные клетки, нейтрофилы, тучные и плазматические клетки.

Клетки фибробластического ряда имеют вытянутую веретеновидную форму. Они содержат хорошо развитый белок-синтетический аппарат, который представлен цистернами эндоплазматической сети и полисомами. Фибробласты содержат также отчетливый комплекс Гольджи, цистерны которого могут накапливать синтезированный тропоколлаген. Секретируемый фибробластами тропоколлаген выделяется на плазмалемме, и на срезах видны его волокна, связанные с поверхностью фибробластов. На рисунках 49 и 50 (Приложение Б) представлены структурные варианты клеток фибробластического ряда.

Точная дифференцировка миофибробластов возможна только на иммуноцитохимическом, либо субмикроскопическом уровне, так как от фибробластов эти клетки отличаются лишь высоким содержанием сократительных микрофиламентов. В соответствии с наиболее распространенной точкой зрения, к миофибробластам относятся клетки соединительной ткани, содержащие не менее 50 % филаментов в цитоплазме (Быков В.Л., 1998). Поскольку отдельное изучение миофибробластов не входило в наши задачи, мы относили к этому клеточному типу лишь те элементы в исследуемом образце, которые соответствовали вышеприведенному

определению. Число таких клеток было невелико, и в основном они были сосредоточены в пределах пограничного слоя. Миофибробласты имели очень вытянутую форму и длинные цитоплазматические отростки. Микрофиламенты зачастую были сконцентрированы преимущественно в периферических отделах клетки, тогда как околоядерная цитоплазма была, в основном, заполнена другими органоидами. Одновременно с этим, были найдены и клетки с равномерным распределением микрофиламентов (Приложение Б рис. 49, 51).

Следует отметить, что миофибробласты в исследованных образцах капсул никогда не формировали пластов или групп, они локализовались поодиночке, и всегда были разделены значительными пространствами межуточного вещества.

Редкими, но постоянными клеточными элементами являлись малодифференцированные клетки, которые были расположены в толще капсулы в полостях между пластами межуточного вещества и волокнистых структур. Они имели вытянутую форму, цитоплазму очень высокой электронной плотности и единичные органоиды (Приложение Б рис. 50). Наиболее вероятно, что эти клетки являются предшественниками фибробластов и миофибробластов, и находятся на начальных этапах дифференцировки.

Клетки макрофагального ряда (гистиоциты) представлены различными морфологическими типами, отражающими разные стадии дифференцировки и жизненного цикла. Макрофагальные клетки (Приложение Б рис. 50) на срезах исследованных образцов имеют различную форму, количество цитоплазматических выростов варьирует. В цитоплазме содержится сравнительно небольшое количество лизосомальных структур и многочисленные вакуоли с содержимым небольшой электронной плотности, или электронно-прозрачным.

Лимфоциты, нейтрофилы, тучные и плазматические клетки имели типичное для каждой клеточной разновидности строение (Приложение Б рис. 51, 52). В представленных образцах капсул присутствовали срезы этих клеток,

отражающие различные стадии жизненного цикла, вплоть до полной деструкции.

Изучение ультратонких срезов ткани капсулы выявило большое разнообразие неклеточных структур соединительной ткани, формирующей капсулу вокруг имплантата. Основное межуточное вещество имело низкую электронную плотность, и было бесструктурным. Волокнистые структуры были представлены следующими элементами:

- волокна тропоколлагена (Приложение Б рис. 51);

- фибриллы с характерной поперечной исчерченностью с периодом 64 нм, соответствующие коллагену I-III типа (Приложение Б рис. 51);

- эластические волокна, представленные как аморфным компонентом, так и микрофибриллярным (Приложение Б рис. 52).

Все многообразие организации волокнистого компонента капсул было обусловлено различным взаимным расположением и соотношением количества волокнистых компонентов и межуточного вещества.

4.1.4.1 Капсулы, образованные вокруг имплантатов производства фирмы «Mentor»

Капсула на протяжении иссеченного участка имеет в основном равномерную толщину, которая возрастает по мере приближения к области рубца.

Тонкая часть поверхности капсулы, обращенная к имплантату, гладкая, слои диффузно окрашенного межуточного вещества и редкие волокна лежат параллельно поверхности протеза. Среди волокон присутствуют немногочисленные фибробласты, вытянутые параллельно поверхности капсулы. Кровеносные сосуды отсутствуют. Вся толща капсулы сформирована пластами коллагена, ориентированными параллельно поверхности капсулы, между которыми находятся редкие, вытянутые в этом же направлении, фибробласты.

Поверхность капсулы, граничащая с молочной железой, не имеет четкой

границы, коллагеновые пучки разрыхлены, появляются пучки, ориентированные в разных направлениях. Постепенно плотная соединительная ткань переходит в рыхлую соединительную ткань, содержащую большое количество мелких кровеносных сосудов.

В толстой части и в области рубца поверхность капсулы, обращенная к имплантату, содержит тонкий, местами прерывающийся, слой микрофибриллярных структур эластических волокон. В толстой части капсулы на поверхности, граничащей с имплантатом, располагается пограничный слой (Приложение Б рис. 53). Пограничный слой на срезах отчетливо выделяется благодаря межклеточному веществу, которое практически не содержит волокнистых элементов. Протяженность пограничного слоя может быть разной.

Клетки пограничного слоя появляются вблизи рубца, их количество постепенно нарастает. В пределах пограничного слоя клетки лежат в основном хаотично, однако на некоторых участках они вытянуты перпендикулярно поверхности капсулы, формируя своеобразный «палисадник».

В некоторых участках поверхность капсулы образует многочисленные выросты грибообразной и округлой формы. Выросты сформированы, в основном, пограничным слоем, волокнистых элементов в выростах содержится немного.

За пограничным слоем в толстой части капсулы располагается зона, содержащая рыхлую сеточку коллагеновых волокон, в некоторых участках волокна организованы в пучки, ориентированные параллельно поверхности капсулы. Межуточное вещество не выявляется. Клеточные элементы малочисленны и располагаются в петлях сеточки. На границе этой зоны с подлежащими слоями капсулы расположены кровеносные сосуды, а соединительная ткань содержит редкие инфильтрирующие лимфоциты.

К зоне рыхлого расположения коллагеновых волокон прилежит зона выраженных пучков и слоев коллагена с очень редкими клеточными элементами - основной слой капсулы (Приложение Б рис. 53). Пучки и слои ориентированы

как параллельно поверхности капсулы, так и под углом. По мере удаления от поверхности капсулы количество разнонаправленных пучков увеличивается, между ними располагаются редкие кровеносные сосуды, сопровождаемые тонкими прослойками рыхлой соединительной ткани. Присутствует неоднородность пучков коллагена, которые содержат не только отчетливые волокнистые элементы, но и гомогенное вещество, окрашенное в красноватый цвет. Строение этой зоны капсулы соответствует строению плотной соединительной ткани, в которой, по мере приближения к молочной железе, усиливается хаотичность расположения коллагеновых пучков. На границе с молочной железой плотная соединительная ткань переходит в рыхлую соединительную ткань. Эта зона содержит большое количество мелких кровеносных сосудов. Ткань молочной железы представлена единичными редуцированными железистыми структурами и жировой тканью. О склерозе тканей молочной железы также сообщают другие исследователи (Schlenker J.D. et al., 1978; Taylor G.A., 1979; Pendergrast W.J. et al., 1980; Pennisi V.R., 1990; Rosen P.B. et al., 1990; Vinton A.L. et al., 1990; Perbeck L. et al., 1992; Noda S. et al., 1994; Gabriel S.E. et al., 1997; Kanhai R.C. et al., 1999).

В зоне рубца капсула представлена выраженным пограничным слоем, строение которого аналогично таковому в зоне толстой части капсулы. Под пограничным слоем лишь в некоторых участках прослеживается зона сетчатого расположения волокон, а в основном ткань образована пучками и слоями коллагеновых волокон, ориентированных параллельно поверхности протеза. Без видимой границы капсула переходит в ткань рубца. Ткань рубца сформирована крупными пучками и пластами коллагена, как волокнистого, так и гомогенного, ориентированными в разных плоскостях. Оформленных тяжей или пучков эластических волокон не прослеживается. Ткань рубца содержит области с высоким содержанием клеточных элементов, которые располагаются между пучками коллагеновых волокон. Клетки представлены фибробластами, лейкоцитами, встречаются единичные макрофаги. Здесь же расположены

довольно многочисленные мелкие кровеносные сосуды.

На протяжении всей капсулы встречаются щелевидные пространства. Иногда в них располагались кровеносные сосуды или отдельные фибробласты. В пределах капсулы не выявлено заметной воспалительной реакции. Слабые признаки воспалительного процесса наблюдали лишь в отдельных участках рубцовой ткани.

Тонкая часть капсулы, где отсутствует пограничный слой, в основном, сформирована межуточным веществом. Волокнистый компонент представлен, главным образом, пластами и пучками эластических волокон, а также отдельными фибриллами и рыхлыми редкими пучками коллагена I-III типа (Приложение Б рис. 53). Пласты эластических волокон ориентированы параллельно поверхности капсулы и разделены редкими, вытянутыми также параллельно поверхности капсулы, фибробластами и фиброцитами. Коллагеновые фибриллы не имеют определенной ориентации.

В толстой части капсула, на границе с имплантатом и в зоне рубца, содержит микрофибриллярные структуры эластических волокон, которые располагаются в виде скоплений разной толщины, вдающихся вглубь капсулы, очевидно повторяя структуру текстурированной поверхности. Волокна плотно прилежат друг к другу и формируют клубки и тяжи (Приложение Б рис. 54). Иногда наряду с микрофибриллярными структурами можно наблюдать небольшие скопления аморфных компонентов эластических волокон. Строение капсулы в толстой части, где отсутствует пограничный слой, не отличается от строения тонкой части капсулы.

В зоне локализации пограничного слоя пространство между клетками заполнено межуточным веществом, которое содержит разреженный зернистый материал средней электронной плотности и редкие коллагеновые фибриллы с характерной поперечной исчерченностью (Приложение Б рис. 51). Иногда также встречаются небольшие скопления зрелых эластических волокон.

Клетки пограничного слоя отстоят от поверхности капсулы на 30-50 мкм.

Среди них преобладают фибробласты и миофибробласты (Приложение Б рис. 53). В число клеточных элементов пограничного слоя входят также редкие макрофагальные клетки и лейкоциты.

В некоторых участках были обнаружены мелкие очаги воспаления, содержащие лейкоциты, макрофаги и плазматические клетки. На протяжении отдельных участков пограничного слоя фибробласты и миофибробласты ориентированы перпендикулярно поверхности капсулы, причем вытянута не только сама клетка, но и клеточные структуры ориентированы перпендикулярно поверхности.

В зоне рыхлого расположения коллагеновых волокон материал капсулы, в основном, представлен межуточным веществом, в котором располагаются пучки, сформированные эластическими волокнами и коллагеновыми фибриллами с поперечной исчерченностью. Пучки имеют разные размеры, от небольших до крупных, в состав которых входят различные волокна (Приложение Б рис. 54). Клеточные элементы представлены преимущественно фиброцитами, расположенными между пучками волокон, а также редкими лейкоцитами, макрофагами и тучными клетками, которые сосредоточены, главным образом, в области кровеносных сосудов. В некоторых участках вблизи сосудов выявляются отложения фибрина, что отражает увеличение проницаемости сосудов.

Слой, образующий основную массу капсулы, сформирован преимущественно плотными пластами и пучками эластических волокон. Основная масса эластических волокон относится к зрелому типу, однако, наблюдаются и отдельные скопления микрофибриллярных структур (Приложение Б рис. 54). Между слоями волокон располагаются вытянутые полости, заполненные гомогенным содержимым низкой электронной плотности (Приложение Б рис. 54). На световом уровне эти полости выглядят «пустыми», возможно, что это - «прелимфатика»: сильно растянутые содержимым интерстициальные пространства (описанные в выше явления лимфостаза).

Содержание исчерченных коллагеновых фибрилл в основном слое капсулы существенно выше, чем в ее других участках, они формируют отчетливые пучки и пласты, ориентированные преимущественно параллельно поверхности капсулы. Клетки в этой части капсулы очень редки и представлены, в основном, фиброцитами, сильно вытянутыми параллельно поверхности капсулы.

Исследование ткани рубца в области скоплений клеточных элементов, видимых в световом микроскопе, выявило очаги асептического воспаления и формирования фибробластов. Скопления клеток были, в основном, составлены из фибробластов, находящихся на разных стадиях дифференцировки и функциональной активности. Кроме того, в очагах были обнаружены редкие лимфоидные клетки, нейтрофилы, макрофаги, тучные и плазматические клетки.

Многие клетки очагов имели просветленную и вакуолизированную цитоплазму, некоторые были разрушены. Ткань рубца содержала большое количество коллагеновых и эластических волокон, которые были организованы в тяжи, внутри тяжей иногда набблюдали концентрическую организацию волокон.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, капсула, сформированная вокруг имплантата фирмы «Ментор», состоит из следующих отчетливо видимых слоев: пограничных слой, слой сетчатого расположения коллагеновых волокон, слой пластов эластических и коллагеновых волокон, ориентированных параллельно поверхности капсулы (основной слой) и слой перехода в рыхлую соединительную ткань на границе с подлежащей тканью. Строение капсулы в целом соответствовало описанному в литературе для имплантатов фирмы «Ментор» с фиброзной контрактурой капсулы (Павлюченко Л.Л., Шехтер А.Б., 1997). В целом содержание эластических волокон в капсулах, сформированных вокруг протезов фирмы

«Ментор» весьма велико. Сосуды в капсуле немногочисленны и локализованы преимущественно в зоне сетчатого расположения коллагеновых фибрилл, а также на границе капсулы с подлежащей тканью. В ткани капсулы не наблюдали заметной воспалительной реакции.

4.1.4.2 Капсула, сформированная вокруг протеза производства фирмы «МакГан»

Капсула имеет в основном равномерную толщину, которая возрастает по мере приближения к области рубца.

В тонкой части поверхность капсулы, обращенная к протезу, в основном гладкая, наблюдаются лишь очень редкие небольшие выросты грибообразной или округлой формы. Каких-либо клеточных, либо волокнистых структур, формирующих границу капсулы, не прослеживается. Толща капсулы сформирована, в основном, коллагеном, между пластами которого находятся редкие, сильно вытянутые параллельно поверхности капсулы, фибробласты. Видимых слоев коллагена не прослеживается, вся толща капсулы выглядит цельной. Кровеносные сосуды в тонкой части капсулы отсутствуют.

В толстой части капсулы (Приложение Б рис. 55) на поверхности, граничащей с протезом, располагается отчетливо выраженный пограничный слой, однако есть и довольно протяженные участки, не содержащие пограничного слоя. На границе с протезом, над пограничным слоем, локализуется слой эластических волокон. Строение пограничного слоя аналогично описанному выше для капсулы, сформированной вокруг протеза фирмы «Ментор».

В толстой части капсулы вокруг имплантата фирмы «МакГан» наблюдали отчетливые слои: под пограничным находится выраженный слой гомогенного вещества, который содержит также коллагеновые волокна, ориентированные параллельно поверхности капсулы - основной слой (Приложение Б рис. 55).

Между пластами коллагена расположены вытянутые в этом же направлении фибробласты. Эти клетки лежат как поодиночке, так и цепочками, друг за другом, создавая видимость слоев. В разных участках интенсивность и ориентация пластов коллагена разная. Постепенно плотная соединительная ткань переходит в рыхлую соединительную ткань, которая прилежит к молочной железе. Эта зона содержит большое количество мелких кровеносных сосудов. Ткань молочной железы в препаратах представлена единичными редуцированными железистыми структурами и жировой тканью.

В области рубца капсула на границе с протезом имеет клеточный пограничный слой, затем идет слой ориентированных параллельно поверхности капсулы пластов коллагена, который без видимой границы переходит в ткань рубца. Ткань рубца организована также как и в случае протеза производства фирмы «Ментор».

На границе с протезом капсула не имеет оформленной структурной организации, к протезу непосредственно прилежат межуточное вещество и волокнистые структуры. В тонкой части капсула образована бесструктурным межуточным веществом, и содержит многочисленные одиночные неупорядоченные коллагеновые фибриллы и волокна тропоколлагена, ориентированные в различных направлениях (Приложение Б рис. 55). В некоторых участках выявляются небольшие скопления зрелых эластических волокон и микрофибриллярных структур. Клеточные элементы в тонкой части капсулы немногочисленны и представлены веретеновидными фибробластами и фиброцитами (Приложение Б рис. 50).

В толстой части капсулы на поверхности, граничащей с протезом, находится выраженный слой микрофибриллярных волокон, толщина которого варьирует. Как и в случае протеза фирмы «Ментор», волокна организованы в тяжи и «завитки». Локализация, клеточный состав и организация межуточного вещества пограничного слоя такие же, как и в случае протеза фирмы «Ментор».

Толща капсулы под пограничным слоем (основной слой капсулы)

образована межуточным веществом, в котором, как и в тонкой части капсулы, диспергированы многочисленные одиночные волокна тропоколлагена, фибриллы, пласты и пучки коллагеновых фибрилл. Прослеживается параллельная поверхности капсулы ориентация пластов и пучков коллагена, но в основном волокнистые элементы ориентированы неупорядоченно. Зрелые эластические волокна наблюдаются очень редко и располагаются небольшими скоплениями, иногда формируют узкие пласты, лежащие параллельно поверхности капсулы. Микрофибриллярные структуры также формируют скопления, которые могут достигать нескольких микрон в размере.

В отличие от капсулы вокруг протеза фирмы «Ментор», здесь между пластами коллагена находится сравнительно большое число ориентированных параллельно поверхности капсулы фибробластов, фиброцитов и кровеносных сосудов, встречаются макрофагальные клетки и единичные миофибробласты. Часто клетки расположены цепочками, ориентированными параллельно поверхности капсулы. В пределах таких цепочек были обнаружены тесно прилежащие друг к другу пары вытянутых клеток (Приложение Б рис. 55), одна из которых имеет электронно-плотную цитоплазму с небольшим количеством органелл и в целом выглядит как слабодифференцированная клетка, тогда как вторая - крупнее по размерам, с более светлой цитоплазмой, может быть отнесена к малодифференцированным элементам. Кроме того, цепочки содержат вакуолизированные макрофагальные клетки и фибробласты.

В области рубца капсула представлена пограничным слоем, за которым следует слой плотно лежащих пластов и тяжей исчерченного коллагена, затем капсула без видимой границы переходит в ткань рубца. Поверхность капсулы, обращенная к протезу, покрыта слоем микрофибриллярных структур эластических волокон, как и в других зонах толстой части капсулы. Строение ткани рубца такое же, как и в случае протеза фирмы «Ментор».

РЕЗЮМЕ

Таким образом, капсула, сформированная вокруг протезов фирмы «МакГан», на большем протяжении представлена пограничным слоем, за которым следует основной слой, состоящий преимущественно из плотно упакованных слоев коллагеновых фибрилл, который постепенно переходит в рыхлую соединительную ткань, прилежащую к органу. В отличие от капсулы вокруг протеза фирмы «Ментор», здесь не найден слой с сетчатым расположением коллагеновых волокон. Содержание эластических волокон в капсуле, сформированной вокруг протезов фирмы «МакГан» меньше, чем в капсуле вокруг протезов фирмы «Ментор». Другим отличием является отсутствие зон преимущественной локализации кровеносных сосудов: в капсуле вокруг протеза фирмы «МакГан», сосуды распределены равномерно по всей толще.

4.1.4.3 Капсула, сформированная вокруг гладкого протеза производства фирмы «Пластис»

Строение капсулы (Приложение Б рис. 56) не различается на протяжении исследованного образца. Пограничный слой на границе с протезом отсутствует. Основную толщу капсулы составляет гомогенное вещество с редкими коллагеновыми волокнами в прилежащей к протезу области. По мере удаления от поверхности капсулы, нарастает содержание волокнистых элементов, и на срезах присутствуют плотные пучки и слои коллагеновых волокон. Фибробласты малочисленны, вытянуты параллельно поверхности капсулы, что создает впечатление параллельно ориентированных слоев. Под этим слоем локализуется небольшая прослойка рыхлой соединительной ткани, содержащая кровеносные сосуды. Следующий слой содержит четкие коллагеновые волокна, расположенные пучками, между которыми находятся редкие фибробласты.

Прослеживается ориентация пучков перпендикулярно поверхности капсулы (Приложение Б рис. 56). Этот слой переходит в рыхлую соединительную ткань, прилежащую к тканям молочной железы. На протяжении исследованного образца не выявлено заметной воспалительной реакции.

В отличие от имплантатов с текстурированной поверхностью, основная часть капсулы вокруг имплантатов фирмы «Пластис» образована волокнистыми структурами, межуточное вещество занимает небольшие пространства. Среди волокнистых структур преобладают коллагеновые фибриллы. Тропоколлаген и эластические волокна представлены очень скудно.

Край капсулы, прилежащий к имплантату, ограничен коллагеновыми фибриллами и рыхлыми пучками коллагеновых фибрилл (Приложение Б рис. 56), которые сменяются более плотно упакованными пучками и пластами коллагеновых фибрилл. Выросты на поверхности капсулы отсутствуют. Подавляющее большинство элементов капсулы ориентировано параллельно ее поверхности.

По мере удаления от поверхности капсулы пучки и пласты коллагеновых фибрилл становятся все более плотными (Приложение Б рис. 56). Между пластами коллагена расположены немногочисленные кровеносные сосуды, лежат цепочками и поодиночке фибробласты, фиброциты и миофибробласты. Так же присутствуют и пары светлая-темная клетка, описанные в капсуле вокруг имплантата фирмы «МакГан».

В целом содержание клеточных элементов в данном образце невелико. На протяжении всего слоя параллельно ориентированных пластов коллагена не наблюдали заметных скоплений зрелых эластических волокон, были обнаружены лишь небольшие островки микрофибриллярных структур.

Зона расположения коллагеновых волокон, ориентированных перпендикулярно поверхности капсулы, содержит крупные пучки коллагеновых волокон, разделенные промежутками межуточного вещества, в котором располагаются немногочисленные кровеносные сосуды. Между пучками коллагеновых волокон

локализуются фибробласты и фиброциты, нередки клетки с выраженными деструктивными изменениями (Приложение Б рис. 56).

РЕЗЮМЕ

Таким образом, капсула, сформированная вокруг имплантата фирмы «Пластис» не имеет пограничного слоя и состоит из двух слоев коллагеновых волокон: с параллельной поверхности капсулы ориентацией и с преимущественно перпендикулярной. Капсула содержит мало межуточного вещества, а волокнистые структуры представлены исчерченными коллагеновыми фибриллами. По существу, данная капсула является плотной соединительной тканью.

4.1.4.4 Капсула, сформированная вокруг гладких имплантатов производства фирмы «Ника»

Структурная организация всех капсул, сформированных вокруг имплантатов данного типа, одинакова и наиболее схожа с капсулой вокруг имплантата фирмы «Пластис». На поверхности капсулы, граничащей с имплантатом, отсутствует пограничный слой и слой микрофибриллярных структур.

Капсула сформирована слоем коллагеновых пластов и волокон, ориентированных параллельно поверхности капсулы. Содержание межуточного вещества незначительно, практически весь материал капсулы представлен волокнистыми элементами.

Следует отметить, что по мере удаления от поверхности капсулы содержание волокнистых структур возрастает, на срезах выявляются отчетливые мощные пласты коллагеновых волокон. Между пластами коллагена лежат сильно вытянутые параллельно поверхности капсулы клеточные элементы.

Количество клеток между пластами коллагена варьирует как в пределах одной капсулы, так и между капсулами от разных пациенток.

За слоем коллагеновых пластов, ориентированных параллельно, лежит слой разнонаправленных пучков, сформированных коллагеновыми фибриллами. В этих пучках видны отчетливые фибриллярные структуры. Между пучками расположены фибробластические клетки и редкие кровеносные сосуды. Эта зона капсулы переходит в незначительную прослойку рыхлой соединительной ткани, которая граничит с областью молочной железы.

На протяжении исследованных образцов не обнаружили заметной воспалительной реакции.

Другую картину наблюдали после неоднократной капсулотомии по поводу фиброзной контрактуры.

Капсула отчетливо подразделена на три слоя. Пограничный слой, прилежащий к имплантату, отличается по своему строению от пограничного слоя в капсулах вокруг имплантатов фирм «Ментор» и «МакГан». Так, в пограничном слое данного образца выявляются отчетливые коллагеновые волокна, которые зачастую формируют выросты, обращенные к имплантат. Пограничный слой содержит также многочисленные клетки и мелкие кровеносные сосуды. В некоторых участках вся толща слоя формирует выросты, как бы закручиваясь в направлении имплантата. Клетки пограничного слоя данной капсулы не формируют «палисадника», они расположены хаотично. Содержание клеток варьирует в разных участках пограничного слоя.

Средний (основной) слой капсулы образован пластами коллагена, ориентированными параллельно поверхности капсулы. Непосредственно к пограничному слою прилежит гомогенно окрашенное вещество. По мере удаления от поверхности протеза в этом слое возрастает содержание коллагеновых волокон. Следует отметить, что в этом слое практически не выявляется клеточных элементов и кровеносных сосудов. В некоторых участках коллагеновые пласты разделены «пустыми» щелями, иногда в них содержатся

сильно вытянутые фиброциты.

Слой, прилежащий к ткани молочной железы, образован крупными пластами и пучками коллагена, идущими в разных направлениях. Некоторые пучки формируют крупные выросты, вдающиеся в ткань молочной железы. Между пучками коллагена располагается большое количество кровеносных сосудов, сопровождаемых тонкими прослойками рыхлой соединительной ткани.

Заметных признаков воспалительной реакции в капсуле не выявлено, лишь в отдельных участках пограничного слоя наблюдали повышенное содержание лейкоцитов. В ткани рубца, как и в случае имплантатов «Ментор» и «МакГан», наблюдали зоны воспалительной реакции и повышенной васкуляризации. Строение ткани рубца не отличается от такового в случае импортных имплантатов.

Граница капсулы с имплантатом не оформлена, с самого края лежит масса коллагеновых волокон, основная часть которых ориентирована параллельно поверхности капсулы. Волокна плотно упакованы, доля межуточного вещества очень невелика. Клетки фибробластического ряда расположены между волокнами, имеют очень вытянутую форму. Их структура, в основном, свидетельствует об умеренной секреторной активности. Изредка можно наблюдать миофибробласты. По мере удаления от поверхности капсулы нарастает толщина коллагеновых фибрилл, они формируют отчетливые пласты и пучки. Наиболее мощные пучки коллагеновых фибрилл наблюдали в слое разнонаправленных пучков капсулы. Пучки разделены межуточным веществом, в котором находятся фибробласты. Многие фибробласты имеют строение, свидетельствующее о высокой функциональной активности (Приложение Б рис. 57).

Вся толща капсулы содержит лишь исчерченные коллагеновые фибриллы и очень редкие волокна тропоколлагена. Эластические волокна не обнаружены.

При неоднократных капсулотомиях в анамнезе, на поверхности капсулы, обращенной к имплантату, расположен слой микрофибриллярных структур,

толщина которого варьирует. Как и в случае импортных имплантатов с текстурированной поверхностью, волокна лежат хаотично, в разных направлениях и завитками. Пограничный слой, в отличие от импортных имплантатов, содержит значительное количество коллагеновых фибрилл. На расстоянии 30-50 мкм от края капсулы хаотично расположены фибробласты и миофибробласты (Приложение Б рис. 49). Их структура отражает разные степени дифференцировки: от начальных стадий до активного функционирования, есть и разрушенные клетки. Между клетками находится бесструктурное межуточное вещество с отдельными коллагеновыми и эластическими волокнами. В некоторых участках, помимо фибробластов, присутствуют единичные лимфоциты, тучные и плазматические клетки.

За пограничным слоем находится основной слой, сформированный межуточным веществом, в котором располагаются волокна коллагена и отдельные фибриллы. В основном, они не имеют преимущественной ориентации, однако, прослеживается тенденция к расположению, параллельному поверхности имплантата. Слой разделяется на отчетливые пласты за счет сильно вытянутых параллельно поверхности капсулы фиброцитов и цепочек фиброцитов.

По мере удаления от поверхности в ткани капсулы нарастает содержание исчерченных коллагеновых фибрилл.

Слой, прилежащий к ткани молочной железы, различается по появлению разнонаправленных пучков коллагеновых волокон, между которыми лежит электронно-прозрачное межуточное вещество и кровеносные сосуды. Пучки, в основном, сформированы исчерченными коллагеновыми фибриллами и волокнами. Между пучками расположены немногочисленные фибробласты, их структура свидетельствует о невысокой функциональной активности. В пределах этого слоя наблюдали включения жироподобного вещества, очевидно, соответствующие материалу силиконового имплантата. Включения были расположены непосредственно в рыхлой соединительной ткани и не ограничены какой-либо оболочкой. Не наблюдали воспалительной реакции либо повышения

содержания волокнистых элементов на эти включения.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, гладкий имплантат производства фирмы «Ника» вызывает формирование капсулы, образованной коллагеновыми фибриллярными структурами и практически не содержащей межуточного вещества. В капсуле обнаружены слой параллельно ориентированных пластов и пучков коллагена и слой разнонаправленных пучков, прилежащий к молочной железе. Кровеносные сосуды практически отсутствуют. По существу, капсула представляет собой плотную соединительную ткань.

Капсула, сформированная вокруг имплантата фирмы «Ника» и подвергавшаяся механическим воздействиям при закрытой капсулотомии, состоит из трех отчетливых слоев: пограничного, слоя ориентированных параллельно поверхности капсулы пластов и волокон коллагена (основной слой), слоя неупорядоченных по ориентации пучков и пластов коллагеновых фибрилл. Эластические волокна представлены лишь на поверхности капсулы в виде микрофибриллярных структур. В отличие от исследованных импортных протезов «Ментор» и «МакГан», пограничный слой содержит отчетливые коллагеновые волокна. Кровеносные сосуды сосредоточены, в основном, в области, прилежащей к молочной железе, а также в пределах пограничного слоя.

4.1.5 Нарушения микроциркуляции как причина развития капсулярной контрактуры после аугментационной маммопластики

Формирование фиброзной капсулы вокруг имплантата является естественной реакцией организма на внедрение инородного тела. Развитие контрактуры капсулы является наиболее распространенным осложнением маммопластики,

достигая 74 %. В доступной литературе нет единого мнения о механизмах развития капсулярной контрактуры. Не удалось также обнаружить обобщенных данных о строении капсулы вокруг различных имплантатов.

Проведенное исследование выявило различия в строении фиброзных капсул в зависимости от характера поверхности имплантата. Так, пограничный слой присутствовал в капсулах вокруг имплантатов с текстурированной поверхностью и отсутствовал вокруг гладких, по-разному были организованы слои в толще капсулы, значительно варьировало содержание эластических волокон, соотношение между межуточным веществом и волокнистыми элементами, расположение кровеносных сосудов в капсуле. Вариабельность в строении вышеперечисленных элементов капсулы соответствует описанной в литературе, причем авторы не отмечают выраженной зависимости строения капсулы от характера имплантата (Yeoh G. et al., 1996; Carpaneda C.A., 1997; Luke J.L. et al., 1997).

Другим заслуживающим внимания фактором может служить содержание эластических волокон. Эластические волокна, обеспечивающие растяжимость соединительнотканных структур, практически отсутствуют в ткани капсулы вокруг гладких имплантатов. Капсулы вокруг этих имплантатов образованы плотными пластами коллагеновых волокон. По всей видимости, структура имплантата влияет на функции фибробластов, продуцирующих элементы соединительной ткани, и они вырабатывают преимущественно тропоколлаген, формирующий нерастяжимые коллагеновые фибриллы. Структура имплантатов с текстурированной поверхностью индуцирует выработку фибробластами значительной массы эластических волокон, которые повышают растяжимость капсулы.

Полученные результаты показывают, что гладкие имплантаты приводят к формированию капсулы с гладкой поверхностью, прилежащей к имплантату и с более высоким содержанием нерастяжимых коллагеновых фибрилл по сравнению с текстурированными имплантатами. Так, изучение капсул иссеченных

при диагнозе «фиброзная контрактура» в различные периоды после имплантации показало, что гладкие имплантаты окружены более плотной капсулой, тогда как текстурированные чаще вызывают образование синовиальной метаплазии.

Имплантат с твердой поверхностью, скорее всего, независимо от того текстурирована она или нет, как и любое инородное тело, покрывается валом из лейкоцитов. По-видимому, сначала нейтрофилов и лимфоцитов, далее эти клетки, при отсутствии инфекции, заменяются моноцитами и макрофагами и постепенно туда мигрируют фибробласты, дифференцируются в фиброциты и продуцируют коллаген. Инородное тело вместе с макрофагальным валом покрывается соединительнотканной капсулой.

Часть капсулы, содержащая много коллагена и межуточного вещества, но мало клеток и сосудов представляет плотную или основную часть. Другая часть капсулы, где много клеток и сосудов и которая прилежит непосредственно к имплантату - это рыхлая или пограничная часть (Приложение Б рис. 58). В рыхлой части и происходят все реакции организма на инородное тело, там продуцируются составные компоненты плотной части и там же проходят питающие кровеносные и лимфатические сосуды.

Быстро или медленно в разных местах фагоциты разрушают поверхность имплантата, кроме того, на ней есть микрошероховатости, а некоторые протезы имеют специально текстурированную поверхность для лучшей фиксации. К этим шероховатостям прикрепляется коллаген. Благодаря действию миофибробластов и ферментов фагоцитов большие и маленькие микровыросты на поверхности имплантата вытягиваются еще больше и постепенно или отшнуровываются или отрываются от протеза. Далее эти фрагменты снова окружаются макрофагами и соединительной тканью и постепенно части имплантата измельчаются до той степени, когда могут быть поглощены фагоцитами и элиминированы вместе с ними из организма (Приложение Б рис. 58). Параллельно измельчению имплантатов происходит слияние макрофагов в

гигантские клетки инородных тел, которые могут поглощать все более крупные фрагменты этих самых инородных тел.

Следует отметить, что мы иногда наблюдали довольно крупные фрагменты протезов за пределами плотной капсулы - в окружающих тканях, причем эти фрагменты были покрыты своей собственной капсулой. Возможно, что после образования фрагмента имплантата в рыхлой части капсулы этот фрагмент постепенно покрывается всеми слоями собственной капсулы и в таком виде плотная часть капсулы вокруг имплантата сливается с плотной частью капсулы вокруг фрагмента. Фрагмент постепенно мигрирует в толще капсулы наружу: в ткани молочной железы.

По мере рассасывания «первичного» большого лейкоцитарного инфильтрата, окружающего весь имплантат, и по мере «отрывания» от него фрагментов и рассасывания их, между плотной капсулой и инородным материалом будут образованы сначала грануляции, а затем - рыхлая неоформленная соединительная ткань (рыхлая часть капсулы), и только потом - плотная волокнистая соединительная ткань (плотная часть капсулы). В рыхлой части капсулы идут все процессы воспаления и рассасывания инородного тела и данная часть будет тем шире и в ней будут тем интенсивнее процессы воспаления, чем легче и быстрее поддается фрагментированию материал имплантата и чем более он реактогенен (антигенен) для организма пациентки.

При исследовании частоты и структуры осложнений, развившихся после увеличения молочных желез с использованием синтетических материалов, достаточно часто сообщается о случаях реагирования организма на имплантат как на инородное тело, образовании, деформациях и разрывах плотных соединительнотканных капсул вокруг имплантата (даже если он изготовлен из аутологичных тканей), миграции материала протезов в лимфатические узлы с воспалительной реакцией и других осложнениях. Скорее всего, в случае развития фиброзных капсул и их контрактур речь идет не об осложнениях, а о комплексе реакций организма на инородное тело, которые включают в себя

реакцию фагоцитов, образование гигантских клеток инородных тел и, наконец, изоляцию инородного тела фиброзной капсулой (Laitung J.K. et al., 1987; Ersek R.A. et al., 1991; Liu L.G., 1992; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000).

Имеются данные о присутствии в соединительнотканных капсулах способных к сокращению миофибриллярных структур. В исследованиях фиброзных капсул, опубликованных в литературе, миофибробласты, как правило, упоминаются довольно часто (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002). Считается, что сократительная активность миофибробластов - наиболее вероятная причина капсулярных контрактур (Baker J.L. et al., 1981; Lin W.G., 1993).

Однако, в единичных работах сообщается о присутствии этих клеток в ткани капсулы только на ранних этапах ее формирования (Ginsbach G., Kuhnel W., 1979; Smahel J. et al., 1993). Возможно, присутствие миофибробластов в капсуле отражает общие механизмы реакции организма на ранение при хирургическом вмешательстве. Согласно нашим данным и по мнению некоторых других исследователей, неудачные результаты маммопластики не могут быть связаны с действием этих клеточных элементов, число которых слишком невелико (Ginsbach G., Kuhnel W., 1979; Smahel J. et al., 1993; Moulin V. et al., 1998).

Рассмотрим наиболее вероятный, по нашему мнению, патогенез развития капсулярной контрактуры.

Возможно, что фиброзная контрактура развивается в результате относительного несоответствия объемов рыхлой (пограничной) и плотной (основной) частей капсулы, то есть когда каким-либо образом объем рыхлой части капсулы быстро возрастает и не соответствует объему полости плотной части.

Возможные причины этого несоответствия:

1. Воспаление. Когда в силу каких-либо причин усиливается воспалительная реакция на чужеродное вещество. Это может быть связано как с нарушением реактивности макроорганизма (сенсибилизация), так и с травмой тканей вокруг имплантата (смещение при ходьбе, прыжках, массаже, ударе). Усиление воспалительной реакции приводит к миграции лейкоцитов к месту повреждения, к увеличению размеров и образованию новых лейкоцитарных инфильтратов, венозной гиперемии и лимфостазу, активному формированию соединительной ткани для отграничения места агрессии. Образование лейкоцитарных инфильтратов, расширение сосудов, синтез коллагена способствует местному увеличению объема пораженной ткани на границе имплантата и рыхлой части капсулы и несоответствию объема пограничной части капсулы объему плотной части, которая практически не растяжима (Приложение Б рис. 58).

2. Нарушения микроциркуляции. Макрофаги и гигантские клетки инородных тел, нагруженные фрагментами имплантата, мигрируют активно или пассивно вместе с током лимфы в регионарные лимфатические узлы, где часть их разрушается (Hausner R.J. et al. 1981; Travis W.D. et al. 1985; Endo L.P. et al. 1987; Roux H. et al. 1987; Tabatowski K. et al., 1990; Гаврилин В.Н., Шкурупий В.А., 1995; Гаврилин В.Н., 1997). Как сами клетки больших размеров, так и некоторые фрагменты имплантатов могут блокировать лимфоток и на уровне лимфатических узлов, и на уровне афферентных и эфферентных лимфатических сосудов, и на уровне регионарного лимфотока молочной железы. Как было уже показано выше, практически всегда при аугментационной маммопластике во всех слоях капсулы имеются признаки лимфостаза различной степени выраженности. Переполненные лимфатические сосуды и межклеточные щели сами по себе увеличивают объем рыхлой части капсулы, где объемная плотность сосудистого компонента намного больше, чем в плотной части, и способствуют нарушению микрогемоциркуляции, сдавливая кровеносные

сосуды. Происходит гипоксическое повреждение тканей с развитием воспалительной реакции на повреждение со всеми вытекающими отсюда последствиями (лейкоцитарные инфильтраты, прогрессирование отека и гипоксии, усугубление несоответствия объемов разных слоев капсулы и т.д.) (Приложение Б рис. 58).

Скорее всего, конечно, в патогенезе капсулярной контрактуры играют важную роль сочетание обеих причин. Образуется своеобразный «порочный круг»: воспаление и нарушения микроциркуляции приводят к капсулярной контрактуре, а капсулярная контрактура поддерживает:

а) воспалительную реакцию за счет отека, гипоксии и нарушений микроциркуляции (гипоксическое повреждение тканей и воспалительная реакция уже на эти поврежденные ткани);

б) нарушения микроциркуляции из-за пережатия сосудов капсулой, отечной жидкостью и воспалительными инфильтратами (Приложение Б рис. 59).

И именно поэтому, наиболее редко встречаются капсулярные контрактуры при использовании имплантатов «МакГан» и намного чаще при применении маммопротезов «Ника».

Имплантаты «Ника» с гладкой поверхностью и значит, довольно легко смещаются, травмируют окружающие ткани и стимулируют воспалительную реакцию. Кроме того, часто мы наблюдали образование гигантских клеток инородных тел на фрагменты этого эндопротеза, следовательно, должны быть довольно выраженные нарушения лимфотока.

Маммоэндопротезы «МакГан» имеют текстурированную поверхность, и, значит, хорошо фиксируются к окружающим тканям, следовательно, меньше смещаются, меньше травмируют окружающие ткани и вызывают минимальное воспаление своим присутствием. На эти имплантаты мы не наблюдали формирования гигантских клеток инородных тел, поэтому, скорее всего, пути лимфооттока относительно свободны и меньше вероятность возникновения капсулярной контрактуры из-за микроциркуляторных нарушений.

На основании всего изложенного в данной работе можно заключить, что чем инертнее материал имплантата для живого организма, тем меньше он будет стимулировать макрофагальную реакцию. Чем прочнее имплантат фиксирован соединительнотканной капсулой, тем меньше он смещается и, таким образом травмирует окружающие ткани, но при плотной фиксации капсулой встает вопрос капсулярных контрактур и возможности фрагментации материала имплантата. Чем тверже материал имплантата, тем дольше он будет противостоять попыткам защитных сил организма фрагментировать его. Но здесь встает вопрос о качестве косметического эффекта аугментационной маммопластики. Задача создания новых имплантатов сводится к поиску максимально биоинертных материалов, достаточно прочных к сжатию капсулой и к фрагментированию и, при этом, сходных по эластичности с нормальной тканью молочной железы.

РЕЗЮМЕ

Сравнительный анализ строения капсул в нашем исследовании показал, что постоянным элементом капсулы (независимо от характера имплантата) является наличие основного слоя с параллельной поверхности капсулы ориентацией клеточных структур и пластов коллагена. Принципиальным, на наш взгляд, является:

1) нарастание содержания коллагеновых волокон по мере удаления от поверхности капсулы и приближения к ткани молочной железы в капсулах вокруг всех исследованных имплантатов и

2) наличие сплошного плотного слоя коллагеновых волокон, ориентированных параллельно поверхности капсулы, вблизи ткани молочной железы. Этот слой образует плотную соединительно-тканную оболочку, окружающую имплантат. Известно, что коллагеновые волокна практически не обладают растяжимостью. При продолжении синтеза материала капсулы со

стороны имплантата возникает давление на этот слой, его напряжение и уплотнение. Можно предположить, что именно наличие слоя плотно упакованных коллагеновых волокон является критическим для развития фиброзной контрактуры капсулы вокруг имплантата.

У всех пациенток во всех слоях перипротезной капсулы имеются признаки лимфостаза из-за пережатия сосудов самим имплантатом или его капсулой, блокады путей лимфоотока материалом имплантатов или клеточным детритом, воспалительных изменений на границе живой и синтетической ткани. Фиброзная капсулярная контрактура развивается в результате относительного несоответствия объемов рыхлой (пограничной) и плотной (основной или наружной) частей капсулы. К данному несоответствию может привести активация воспалительной реакции в окружающих имплантат тканях после их травмы или нарушения микроциркуляции при блокаде сосудов материалом имплантатов или тканевым детритом.

4.2 Морфологические результаты имплантации в эксперименте

4.2.1 Структура тканей крыс вокруг имплантированного силикона

Визуально спустя 1 месяц после имплантации силикон был окружен прозрачной толстой капсулой с гиперемированными сосудами и плотно спаян с окружающими тканями (Приложение Б рис. 60).

Следует отметить, что хотя силикон был введен под кожу в области правой лопатки и довольно глубоко – не менее 2 см, в некоторых случаях данный материал был обнаружен в области грудного отдела позвоночного столба и даже слева от него (Приложение Б рис. 60).

Через 6 месяцев после имплантации силикона введенное инородное тело было слабо спаяно с окружающими тканями и окружено тонкой прозрачной капсулой. Толщина капсулы и степень ее прикрепления к окружающим тканям

были намного меньше, чем на срок в 1 месяц. Гиперемия и геморрагии в капсуле и окружающих тканях визуально отсутствовали (Приложение Б рис. 60).

На срок в 6 месяцев также была отмечена миграция имплантированного силикона, который был обнаружен не только слева от позвоночного столба в грудном отделе: в 1 случае инородное тело было найдено в области поясничного отдела позвоночника (Приложение Б рис. 60).

По данным световой микроскопии, введенный в ткани силикон спустя 1 месяц был окружен тонкой капсулой с псевдоэпителиальной выстилкой из уплощенных клеток (Ginsbach G., Kuhnel W., 1979; Luke J.L. et al., 1997; Ковынцев Н.Н., 2003; Фигуренко Н.Ф., 2005). Сама капсула была «замурована» в большой массив грануляционной ткани различных этапов зрелости (Приложение Б рис. 61-63). В этой грануляционной ткани было множество расширенных полнокровных кровеносных сосудов, что, видимо, и обусловливало красный цвет макропрепарата (Приложение Б рис. 60).

Крайне редко в капсуле вокруг силиконового имплантата присутствовали «грибовидные» выросты в направлении введенного чужеродного материала (Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Ковынцев Н.Н., 2003; Фигуренко Н.Ф., 2005). На таких участках капсула также была окружена грануляционной тканью с гиперемироваными извитыми сосудами (Приложение Б рис. 62).

Необходимо обратить внимание, что довольно часто непосредственно под капсулой были обнаружены типичные гранулемы инородного тела, состоящие из разной интенсивности эозинофильно окрашенного гомогенного материала, по-видимому, оболочки силиконового имплантата, и крупных макрофагов и гигантских клеток инородных тел (Приложение Б рис. 62, 63).

Через 6 месяцев силикон в тканях также был окружен тонкой капсулой, которая контактирует с небольшими слоями рыхловолокнистой соединительной ткани, далее располагается подкожно-жировая клетчатка или запасы бурого жира. В рыхловолокнистой соединительной ткани на некоторых участках

присутствовало множество мелких кровеносных сосудов, видимо, являющихся остатками грануляций или свидетельством продолжающегося воспалительного процесса слабой степени выраженности (Приложение Б рис. 64).

Следует отметить, что на некоторых участках довольно редко капсула была окружена типичной грануляционной тканью с большим числом клеточных элементов и небольших полнокровных кровеносных сосудов (Приложение Б рис. 65).

Так же, как и на срок в 1 месяц в капсуле вокруг силиконового имплантата присутствовали «грибовидные» выросты в направлении введенного чужеродного материала. Такие структуры встречались чаще, чем на предыдущий срок наблюдения (Приложение Б рис. 66).

Необходимо отметить, что очень часто непосредственно в капсуле, в ее «грибовидных» выростах и сразу под ней были расположены разные по размерам фрагменты имплантированного силикона практически без клеточной реакции на инородное тело (Приложение Б рис. 67, 68).

Иногда в капсуле и под ней были найдены овальные мелкие и средние по размерам лейкоцитарные инфильтраты с большой численной плотностью клеток и с высоким содержанием макрофагов и сегментоядерных клеток с эозинофильной цитоплазмой. Эти клетки, скорее всего, являются эозинофилами, но не исключено, что это – нейтрофилы с поглощенным материалом силиконового имплантата, в таком случае подобные инфильтраты формируются на месте фрагментирования и поглощения мелких фрагментов силикона (Приложение Б рис. 68).

Согласно литературным данным, хронология последовательности тканевого ответа на имплантат (Yeoh G. et al., 1996):

1. Образование фиброзной рубцовой ткани.

2. Гистиоцитарная реакция.

3. Реакция гигантских клеток инородных тел для удаления инородного материала, включая полиуретан и дакрон.

4. Синовиальная метаплазия.

5. Кальцификация.

Формирование капсулы вокруг имплантированного силикона обусловлено реакцией организма на инородное тело - это процесс заживления, процесс очень длительный из-за физического присутствия имплантата. Маммоимплантат, как и любое инородное тело, покрывается валом из лейкоцитов. По-видимому, сначала нейтрофилов и лимфоцитов, далее эти клетки, при отсутствии инфекции, заменяются моноцитами и макрофагами и постепенно туда мигрируют фибробласты, дифференцируются в фиброциты и продуцируют коллаген. Инородное тело вместе с макрофагальным валом покрывается соединительнотканной капсулой (Cocke W.M. et al., 1975; Domanskis E., Owsley J.Q., 1976; Wagner H. et al., 1977; Smahel J., 1977, 1978а, 1978б; Wilflingseder P., 1977; Hausner R.J. et al., 1978; Zeller J.M., 1983; Stock W., Wolf K., 1986; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Katzin W.E. et al., 1996; Bronz G., 1999; Shanklin D.R., Smalley D.L., 1999). То есть начинается и продолжается асептическая воспалительная реакция, индуцируемая инородным телом.

Силиконовые грудные имплантаты индуцируют образование перипротезной капсулы с частыми признаками воспаления и новообразованными сосудами. Гистологически в плотной фиброзной ацеллюлярной ткани удаленных капсул были признаки воспаления с активацией макрофагов, многоядерных гигантских клеток и лимфоцитарной инфильтрацией. Силиконовый имплантат индуцирует хроническую воспалительную реакцию в капсуле с антиген-опосредованной миграцией Т-клеток (O'Hanlon T.P. et al., 2000). В капсулах вокруг имплантатов в отдельных случаях присутствовали IgG, компонент комплемента С3, фибрин. При этом всегда была найдена инфильтрация тканей Т- и В-лимфоцитами и реакция на инородное тело (Sanger J.R. et al., 1995).

Образование фиброзной капсулы описано и у экспериментальных

животных после подкожной имплантации синтетических материалов, используемых для изготовления имплантатов грудных желез (Imber G. et al., 1974; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Ковынцев Н.Н., 2003).

Наличие большого массива грануляций свидетельствует о том, что воспалительная реакция активна и продолжается даже спустя 1 месяц после начала эксперимента.

На границе живой ткани плотной капсулы и имплантатов клетки фибробластного и моноцитарного рядов образуют эпителиопобные структуры с четким разграничением слоев (Ginsbach G., Kuhnel W., 1979; Ковынцев Н.Н., 2003; Фигуренко Н.Ф., 2005).

Крайне редко в капсуле вокруг силиконового имплантата присутствовали «грибовидные» выросты в направлении введенного чужеродного материала, также ранее описанные в литературе (Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Ковынцев Н.Н., 2003; Фигуренко Н.Ф., 2005). Скорее всего, данные выпячивания были образованы в результате контрактур миофибробластов для фрагментации инородного тела.

Следует отметить, что хотя силикон был введен под кожу в области правой лопатки и довольно глубоко – не менее 1 см, в некоторых случаях данный материал был обнаружен в области грудного отдела позвоночного столба и даже слева от него.

В литературе также присутствует множество сообщений о спонтанных смещениях, перемещениях, ротации и элиминации трансплантированных объектов (Tenenbaum S.A. et al., 1997; Gabriel S.E. et al., 1997; Beekman W.H. et al., 1997; Yeh K.A. et al., 1998; Kanhai R.C. et al., 1999; Abramo A.C. et al., 1999; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Sohn B.K. et al., 2000; Wang L. et al., 2000; Jorquera F. et al., 2000; Baeke J.L., 2002),

Видимо, через 6 месяцев присутствия силикона в тканях и формирования капсулы, отграничивающей его от организма, снижается выраженность воспалительной реакции, практически полностью исчезают грануляции и

сосудистые нарушения.

В структурах самой капсулы и непосредственно под ней присутствовали фрагменты силикона, часто окруженные структурами соединительной ткани с явлениями гранулематозного воспалительного процесса, формированием гигантских клеток инородных тел.

Возможно, что после образования фрагмента имплантата в капсуле он постепенно покрывается всеми слоями собственной капсулы и в таком виде плотная часть капсулы вокруг имплантата сливается с плотной частью капсулы вокруг фрагмента. Фрагмент постепенно мигрирует в толще капсулы наружу: в окружающие ткани.

Параллельно измельчению имплантатов происходит слияние макрофагов в гигантские клетки инородных тел, которые могут поглощать все более крупные фрагменты этих самых инородных тел и которые располагаются не только вокруг основного имплантата, но и вокруг его мелких частиц в окружающих тканях.

Ткань большинства искусственных имплантатов и их плотных оболочек, даже очень плотных, активно разрушается и поглощается фагоцитами (Smahel J., 1977, 1979; Wilflingseder P., 1977; Barker D.E. et al., 1978; Schmidt G.H., 1980; Slade C.L., Peterson H.D., 1982; Rolland C. et al., 1989; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Greene W.B. et al., 1995; Caffee H.H. et al., 1995). M. Copeland с соавт. (1994), L.E. Wyatt с соавт. (1998) при исследовании капсулярных и перикапсулярных тканей вокруг гладких и текстурированных имплантатов нашли частицы текстурированных имплантатов экстрацеллюлярно, в лизосомах гистиоцитов или в гранулемах инородных тел в окружающих фиброзно-жировой ткани.

При изучении фрагментов тканей из контрактур капсул грудных протезов (dimethylpolysiloxane, дакрон, полиуретан, силикон) методами световой и электронной микроскопии другие исследователи также наблюдали присутствие многочисленных частиц чужеродного материала в тканях капсулы (Domanskis

E., Owsley J.Q., 1976; Smahel J., 1977, 1978а, 1978б, 1979; Wickham M.G. et al., 1978; Barker D.E. et al., 1978; Rudolph R. et al., 1978; Montandon D., 1979; Bassler R., 1979; Vargas A., 1979; Brandt B. et al., 1984; Asplund O., 1984; Cocke W.M., Sampson H.W., 1987; Sahn E.E. et al., 1990; Thuesen B. et al., 1995; Raso D.S. et al., 1996; Hodgkinson D.J., 1999).

4.2.2 Имплантация силиконовой резины

При имплантации силиконовой резины у мышей через 5 суток развивается острая воспалительная реакция классического типа на введение инородного тела (Приложение Б рис. 69).

На поверхности протеза скапливаются нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, образующие демаркационный слой. Ультраструктура этих клеток свидетельствует о высокой функциональной активности: наблюдаются участки лизированной цитоплазмы, тесный контакт между макрофагами и лимфоцитами. Под этими клетками расположен слой фибриновых волокон, а в подлежащей рыхлой соединительной ткани выражен отек и очаговая воспалительно-клеточная реакция. Клетки воспалительного инфильтрата представлены, в основном, нейтрофилами, в меньшей степени - макрофагами. Наблюдали активный диапедез нейтрофилов и миграцию этих клеток через стенку сосуда (Приложение Б рис. 69).

Через 10-15 суток после имплантации силиконовой резины в окружающей рыхлой соединительной ткани увеличивается количество плотно упакованных толстых пучков коллагеновых волокон. Состав демаркационного слоя клеток меняется, доля нейтрофилов несколько снижается, начинают преобладать клетки макрофагального ряда (Приложение Б рис. 69). На ультраструктурном уровне в этих клетках обнаружили большое количество микрофиламентов, скопления гладкомембранных цистерн и везикул, заполненных веществом различной электронной плотности (Приложение Б рис. 70).

Через месяц после имплантации сохраняется слой демаркационных клеток и подлежащая прослойка фибриновых и коллагеновых волокон (Приложение Б рис. 70). В демаркационном слое регистрировали появление редких многоядерных клеток. В рыхлой соединительной ткани наблюдали полнокровие и отек, много крупных клеток макрофагального ряда (Приложение Б рис. 70), присутствовали нейтрофилы. Следует отметить высокую функциональную активность многочисленных фибробластов, о которой свидетельствует хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть и большой объем цитоплазмы.

Через 3 месяца после имплантации силиконовой резины слой демаркационных клеток на поверхности протеза, как и ранее, был представлен макрофагальными клетками и небольшим количеством нейтрофилов. Их структура свидетельствует о постоянном обновлении клеток демаркационного слоя (Приложение Б рис. 70) за счет миграции новых элементов из близлежащих кровеносных сосудов. В окружающей рыхлой соединительной ткани снижается интенсивность воспалительной реакции, которая приобретает очаговый характер. Воспалительные очаги содержали макрофаги с крупными фагосомами, в составе инфильтратов были найдены тучные клетки и большое количество плазматических клеток (Приложение Б рис. 71). Сосуды полнокровны, был отмечен диапедез эритроцитов.

Коллагеновые волокна образуют хорошо оформленные волнистые пучки (Приложение Б рис. 71). Фибробласты имеют хорошо развитую цитоплазму. Цистерны эндоплазматической сети в фибробластах расширены, на их поверхности располагаются многочисленные рибосомы, что свидетельствует об интенсивном синтезе белков волокон.

Часто на срезах наблюдали толстые пучки коллагеновых волокон. Наряду с коллагеном в межклеточных пространствах видны неупорядоченные скопления филаментозного материала, по-видимому, эластина. Характерной особенностью реакции является наличие на срезах крупных клеток, содержащих по периферии слой волокнистого материала, аналогичного волокнам

гладкомышечных веток. Эти же клетки продуцируют коллагеновые волокна обычного строения. Структура таких клеток позволяет идентифицировать их как миофибробласты (Приложение Б рис. 71). Клетки этого типа являются обычными для очагов активного формирования соединительной ткани.

4.2.3 Имплантация порсилора

Через 3 месяца после имплантации реакция окружающей ткани сходна с наблюдаемой при имплантации силиконовой резины. Демаркационный слой более рыхлый, макрофагальные клетки имеют меньшие размеры, чем при имплантации силиконовой резины. При имплантации порсилора в составе демаркационного слоя содержится больше нейтрофилов. Отличительной особенностью имплантата порсилора является отграничение демаркационного слоя клеток от окружающей ткани пучками фибриновых волокон. Как и при имплантации силиконовой резины, наблюдали очаговое воспаление. В составе инфильтрата присутствуют нейтрофилы и макрофаги, встречаются эозинофилы. Фибробласты рыхлой соединительной ткани крупные, с хорошо развитой эндоплазматической сети. Коллагеновые волокна имеют типичную исчерченность и формируют хорошо развитые пучки (Приложение Б рис. 72).

РЕЗЮМЕ

Таким образом, проведенные светооптические и электронномикроскопические исследования показали, что ведущую роль в реакции окружающей ткани на имплантацию эндопротезов из различных материалов играет воспаление и перестройка соединительной ткани, направленная на отграничение инородного вещества (Kossovsky N., Stassi J., 1994; O'Hanlon T.P. et al., 2000).

Важно подчеркнуть, что при использовании большинства исследованных материалов было найдено накопление в окружающей эндопротез ткани тучных,

плазматических клеток и эозинофилов. О плазмоцитарной реакции иммунитета сообщают J. Friemann с соавт. (1997), D.R. Shanklin и D.L. Smalley (1999), S.L. Abbondanzo с соавт. (1999). Повышенное содержание эозинофилов выявлено также в селезенке. Эти факты дают основание предполагать наличие аллергического компонента в воспалительной реакции на материал эндопротеза.

5 СТРУКТУРА ТКАНЕЙ ВОКРУГ ВОЛОКНИСТЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ

Исследование имплантации волокнистых инородных тел в организм основаны на результатах применения ПГА в физическом состоянии ультратонких волокон диаметром 20 мкм (данный размер соответствует микротонким волокнам, но «ультратонкие» - это название производителя, поэтому далее везде будем использовать его). ПГА в таком состоянии похож на мягкие тканные материалы и, вместе с этим, подвержен биодеградации в организме, согласно данным производителя (Шишацкая Е.И. и др., 2002, 2008а, 2008б, 2008в; Волова Т.Г. и др., 2005, 2009; Шишацкая Е.И., 2007) и литературы (Brandl H. et al., 1990; Dawes E.A., 1990; Amass W. et al., 1998; Wang M. et al., 2002; Федоров М.Б. и др., 2007; Лившиц В.А. и др., 2009; Потапов А.Г., Пармон В.Н., 2010).

Была проведена имплантация в подкожно-жировую клетчатку, мышечную ткань и в брюшную полость. Введенный материал вместе с окружающими тканями был биоптирован через 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции.

Кроме того, в брюшную полость крыс отдельной группы был внедрен большой фрагмент материала, соответствующий по размерам передней брюшной стенке, который был подшит к ней по краям. Это было сделано для моделирования поведения сеток, используемых при пластике грыж. Животные данной группы были выведены из эксперимента спустя 6 месяцев после имплантации.

5.1 Макроскопические результаты имплантации

На все сроки имплантации ПГА в состоянии ультратонких волокон присутствовал в тканях в регионе введения (Приложение В рис. 73-75). Инородное тело в подкожно-жировой клетчатке и мышечной ткани практически

всегда было смещено из места первоначальной установки (Приложение В рис. 73) (при имплантации в брюшную полость материал был подшит к париетальной брюшине и, видимо, вследствие этого впоследствии не смещался (Приложение В рис. 74, 75)).

В литературе также присутствует множество сообщений о спонтанных смещениях, перемещениях, ротации и элиминации трансплантированных объектов (Tenenbaum S.A. et al., 1997; Gabriel S.E. et al., 1997; Beekman W.H. et al., 1997; Yeh K.A. et al., 1998; Kanhai R.C. et al., 1999; Abramo A.C. et al., 1999; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Sohn B.K. et al., 2000; Wang L. et al., 2000; Jorquera F. et al., 2000; Baeke J.L., 2002),

В данном случае ПГА перемещается по раневому каналу к месту имплантации, как к точке наименьшего сопротивления в результате сжатия капсулярными мифоибробластами (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002). В мышечной ткани к этому добавляется дополнительно воздействие при сокращении и расслаблении мышц во время движения животного.

ПГА на все сроки и во всех участках был окружен плотной соединительнотканной капсулой и плотно спаян с гиперемированными окружающими тканями (Приложение В рис. 73-75). В брюшной полости всегда были отмечены спайки между ПГА и большим сальником (чаще) или петлями тонкого и толстого кишечника (реже) (Приложение В рис. 74, 75). Визуально цвет полимера в тканях был желтоватым, несмотря на то, что имплантируемый материал был матово белым (похож на белую тканную материю) (Приложение В рис. 73-75). Возможно, что такой цвет ПГА приобретает от большого числа сосудов между волокнами полимера.

При имплантации большого фрагмента ПГА и подшивании к передней брюшной стенке нелизируемым шовным материалом спустя 6 месяцев полимер

во всех случаях был скомкан и представлял собой мягкий бесформенный объект, расположенный между петлями кишечника и структурами большого сальника, спаянный с ними и с передней брюшной стенкой и окруженный соединительной тканью. Цвет имплантируемого вещества также был бело-желтым (Приложение В рис. 75). Расправить ПГА, выделенный из брюшной полости, не было возможным из-за плотного спаивания ультратонких волокон между собой спайками из фибрина и соединительной ткани различной степени плотности.

Скорее всего, между органами брюшной полости и полимером сначала образуются спайки из фибрина для отграничения инородного тела. Далее спайки организуются и, по мере развития в них соединительной ткани, происходит контракция этих структур. Вследствие сжатия спаек полимер отрывается от мест фиксации к передней брюшной стенке и оказывается между органами брюшной полости.

Так как ПГА окружен соединительной тканью (капсулой), то из-за продолжающейся констрикции этой капсулы полимер собирается из расправленного состояния в компактные структуры, которые сжимаются все больше для деформации и измельчения нитей. Все это способствует прогрессирующей минимизации объема и деформации всего инородного тела.

5.2 Подкожно-жировая клетчатка

В подкожно-жировой клетчатке спустя **1 месяц** после операции присутствовали обширные гранулемы инородного тела, окруженные толстой соединительнотканной капсулой с явлениями фиброзирования (Приложение В рис. 76).

В таких гранулемах волокна материала диаметром от 5 до 30 мкм были окружены фибрином, волокнами коллагена и макрофагами, лежащими как поодиночке, так и многоядерными со слившейся цитоплазмой (гигантскими

клетками инородных тел). Следует отметить, что не было найдено длинных волокон полимера (Приложение В рис. 76).

В некоторых случаях при поперечном срезе все волокно полимера было окутано одной крупной многоядерной клеткой. Также в гранулемах были найдены гигантские клетки инородных тел без материала полимера внутри, но соответствующие по размерам диаметру волокнам ПГА (Приложение В рис. 76).

Иногда рядом с такими овальными клетками (или непосредственно внутри их) присутствовали очень небольшие фрагменты полимера. На основании этого можно предположить, что данные овальные клетки инородных тел остались на месте полностью лизированных волокон (Приложение В рис. 76).

В некоторых случаях, когда волокно полимера было срезано при изготовления гистологического препарата по длиннику, непосредственно к поверхности ПГА примыкало несколько многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой (Приложение В рис. 76).

Видимо, когда подобные материалы, состоящие из множества нитей, помещают в организм, они покрываются фибрином, который частично или полностью покрывает каждое волокно. Далее по этому фибрину мигрируют нейтрофилы, лимфоциты, эндотелиоциты, фибробласты и другие клетки, в том числе и макрофаги, которые за счет амебовидного движения проникают даже туда, где еще нет фибрина (Ren W.H. et al., 1999, 2000a, 2000б; Anitua E., 2001, 2006; Soffer E. et al., 2003; Sanchez A.R. et al., 2003; Sanchez M. et al., 2003; Anitua E. et al., 2004, 2005, 2006a, 2006б; Hokugo A. et al., 2005; Yamazaki S. et al., 2005; Schmidt M.B. et al., 2006; Kaijzel E.L. et al., 2006; McDougall S. et al., 2006; Schwartz-Arad D. et al., 2007). Постепенно цитоплазма макрофагов сливается, и образуются крупные объемные клетки, отодвигающие волокна друг от друга и обволакивающие каждое волокно. В то же время, фибрин и макрофаги препятствуют значительному расхождению волокон друг от друга и

расширению впоследствии образующейся гранулемы

К **2 месяцу** в клетчатке присутствовали точно такие же гранулемы с соединительнотканной фиброзной капсулой (Приложение В рис. 77).

Большинство фрагментов волокон ПГА в гранулемах были значительно тоньше, чем на предыдущий срок, и также были полностью окружены гигантскими клетками инородных тел. Сами слившиеся многоядерные макрофаги уже не имели четкой овальной формы, а были бесформенными и разного размера, очень часто в них не было найдено остатков ПГА (Приложение В рис. 77).

Некоторые макрофаги внутри имели включения бурого цвета (Приложение В рис. 77). Вследствие длительного хронического воспаления происходит разрушение тканей вокруг гранулемы, а так как в подкожно-жировой клетчатке межлопаточной области содержится запас бурого жира, то, скорее всего, бурые включения в макрофагах – это бурый жир или пигмент, образующийся из разрушенных клеток жировой ткани.

Также в гранулемах была более сильно развита соединительная ткань, где содержалось множество мелких кровеносных сосудов с тонкими стенками и вокруг которых располагалось множество форменных элементов крови, лежащих между волокнами коллагена (Приложение В рис. 77).

Можно заключить, что только к этому сроку в гранулемах инородных тел, сформированных вокруг волокон ПГА, появляются молодые грануляции и начинаются процессы замещения этого инородного тела соединительной тканью. Эритроциты в ткани попали или из молодых сосудов, где еще не полностью сформированы стенки и высока сосудистая проницаемость, или из сосудов, поврежденных острыми краями фрагментов ПГА, образующихся при переламывании, фрагментации длинных волокон на более мелкие.

В гранулемах также были найдены своеобразные псевдокисты (истинные кисты должны иметь эпителиальную выстилку), сформированные при сворачивании остатков ультратонких волокон практически в кольцо. То есть

стенки псевдокист состояли из волокон ПГА, которые также были значительно тоньше, чем во время имплантации. Данные структуры были окружены тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани, за счет контракции миофибробластов которой (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002) и произошло сворачивание волокон в кольцо и переламывание их с образованием более мелких фрагментов. В полости таких псевдокист присутствовали отложения фибрина, клеточный и тканевой детрит и очень крупные макрофаги. Некоторые из макрофагов были расположены в полости свободно, а другие плотно прилегали к волокнам полимера (Приложение В рис. 77).

Следует отметить наличие грыжеподобных соединительнотканных структур, сходных с теми, которые были описаны в разделе, посвященном изменениям тканей после имплантации силикона. Эти образования на краю псевдокист способствовали выпячиванию полимера внутрь и, таким образом, происходило сближение стенки псевдокист и фрагментация больших полостей с содержимым на несколько более мелких (Приложение В рис. 77).

Можно предположить, что контракция соединительнотканной капсулы вокруг ПГА под действием миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002) сначала способствует сворачиванию в кольцо и переламыванию волокон полимера. Сокращение капсулы вокруг уже свернутого полимера приводит к складчатости, гофрированию его волокон. В складки, образованные его волокнами, проникает сначала фибрин, далее макрофаги и фибробласты, там появляется коллаген и формируется вырост соединительной ткани, который постепенно сдвигает стенку псевдокисты навстречу противоположной. И это

происходит до тех пор, пока стенки не соединятся и одна полость псевдокисты не окажется разделенной на несколько. Если упругое волокно переламывается, то процесс значительно ускоряется. Параллельно этому в полости также начинается образование соединительной ткани, и макрофаги начинают попытки лизиса инородного тела, состоящего из волокон, не только снаружи, но и со всех сторон (Приложение В рис. 77).

К **6 месяцам** в подкожно-жировой клетчатке крыс были расположены гранулемы инородных тел двух видов (Приложение В рис. 78, 79).

Чаще в ткани были найдены изогнутые волокна полимера, иногда с признаками переламывания, окруженные тонкой фиброзной капсулой. Небольшие фрагменты полимера были также расположены в самой капсуле и в окружающих тканях. В таких случаях каждое волокно имело свою отдельную капсулу и рядом с большой гранулемой присутствовало несколько более мелких гранулем. Воспалительная инфильтрация была незначительна и представлена, в основном, лимфоцитами. Гигантские клетки инородных тел имели небольшой размер и присутствовали в капсуле у окончаний волокон – у их торцевой части (Приложение В рис. 78).

Кровеносные сосуды, в окружающих тканях были крупными и имели очень толстые склерозированные стенки, также присутствовали мелкие сосуды с тонкими стенками, похожие на грануляции (Приложение В рис. 78).

В полостях, образованных этими изогнутыми и сломанными волокнами, содержится клеточный и тканевой детрит, фибрин, инфильтрированный лимфоцитами и макрофагами, и обрывки соединительной ткани. На отдельных участках рядом с волокнами были найдены обширные разрастания соединительной ткани, способствующие сближению противоположных сторон больших псевдокист для фрагментации их полостей (Приложение В рис. 78).

Таким образом, на основании присутствия изогнутых нитей с явлениями их переламывания, можно сделать заключение о продолжающихся процессах фрагментации волокон ПГА. Следует отметить, что и достаточно мелкие

фрагменты волокон имели признаки изгибания и переламывания под действием контракционных свойств соединительнотканных капсул. В пользу этого свидетельствует развитие более толстой капсулы у краев волокон, где имеются признаки травматизации тканей этими краями при сжатии капсулы и сгибании полимерных нитей ПГА (Приложение В рис. 78).

Во всех подобных случаях выраженность воспаления к данному сроку значительно уменьшается, но остается высокой только в области острых краев волокон полимера (Приложение В рис. 78).

Несколько реже на срок в 6 месяцев в подкожно-жировой клетчатке были расположены типичные гранулемы с высокой активностью воспалительного процесса. Размер этих структур был практически таким же, как и на предыдущие сроки. Необходимо отметить, что иногда в тканях одновременно были найдены инкапсулированные изогнутые волокна ПГА со слабой воспалительной реакцией и гранулемы с активным воспалительным процессом (Приложение В рис. 79).

В таких гранулемах было расположено множество волокон полимера с различным прохождением среза (поперечный, тангенциальный, продольный). Диаметр волокон также был разным: от 5 до 30 мкм. Некоторые волокна были расположены группами, но не более 4 волокон в группе. Иногда и отдельные волокна и небольшие их группы были полностью погружены в цитоплазму гигантских клеток инородных тел (Приложение В рис. 79).

Сеть коллагеновых волокон была выражена слабо, но в гранулемах было относительно много кровеносных сосудов капиллярного типа с тонкими стенками, сходными с сосудами грануляционной ткани (Приложение В рис. 79).

Также в гранулемах были найдены псевдокисты, подобные описанным выше, стенки которых состояли из длинных изогнутых волокон полимера. В просвете этих псевдокист присутствовал фибрин, лейкоциты, клеточный детрит, крупные макрофаги и округлые структуры соединительной ткани. Кроме этого, в капсуле псевдокист были найдены соединительнотканные разрастания,

изгибающие полимерное волокно в сторону противоположной стенки. И эти разрастания капсулы и соединительнотканные структуры внутри псевдокист способствуют минимизации объема ее полости и фрагментации на несколько более мелких полостей, видимо, с быстрым закрытием в дальнейшем (Приложение В рис. 79).

К сроку в 12 месяцев в клетчатке также были найдены как инкапсулированные волокна без выраженной воспалительной реакции, так и типичные гранулемы инородного тела с высокоактивным воспалительным процессом. Причем размер этих гранулем на этот срок был не меньше, чем через 1 месяц после операции (Приложение В рис. 80).

В гранулемах по-прежнему присутствовали многочисленные нелизированные нити полимера диаметром от 5 до 30 мкм. Некоторые волокна ПГА были полностью окружены цитоплазмой одной гигантской клетки инородного тела. Также были представлены многочисленные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой, соответствующие по размеру волокнам полимера. В цитоплазме таких макрофагов часто были найдены инородные вещества – мелкие фрагменты ПГА (Приложение В рис. 80).

Соединительнотканная строма и сосудистая сеть практически отсутствовали. Вместе с этим были обнаружены своеобразные макрофагальные инфильтраты, содержащие мелкие нелизированные волокна ПГА и множество крупных клеток, сходных по морфологии с макрофагами. На ограниченных участках эти клетки имели несколько ядер, а их цитоплазма слилась. Возможно, что такие инфильтраты являются одной из стадий формирования гигантских клеток инородных тел (Приложение В рис. 80).

Можно предположить, что при сгибании и последующем переламывании волокон полимера образуется множество неинкапсулированых фрагментов. К таким участкам мигрируют макрофаги, образуя макрофагальный инфильтрат с мелкими инородными телами. Далее макрофаги в инфильтрате сливаются и вокруг каждого нового фрагмента инородного тела формируются свои гигантские клетки инородных тел.

5.3 Поперечнополосатая мышечная ткань

После имплантации ПГА в состоянии ультратонких волокон в мышечный массив бедра инородные тела были найдены, примерно, в половине случаев под кожей бедра (несколько чаще) и, паховой области (реже). Выше мы уже рассматривали возможные причины смещения и элиминации полимера из мышечной ткани. Ниже будут рассмотрены только те данные, когда ультратонкие волокна для последующего изучения были биоптированы из места первоначальной имплантации – из мышечной ткани.

Через **1 месяц** после имплантации рядом с поперечно-полосатой мышечной тканью были расположены гранулемы инородного тела, окруженные соединительнотканной капсулой. Коллагеновая сеть и сосуды (грануляционная ткань) в гранулемах практически отсутствовали (Приложение В рис. 81).

В этих гранулемах присутствовали волокна ПГА, срезанные в различных направлениях при изготовлении гистологических препаратов. Диаметр этих волокон всегда был не более 20 мкм, но чаще – около 5 мкм (Приложение В рис. 81).

При изучении продольных срезов волокон полимера было найдено, что длина на данный срок была намного меньше, чем при имплантации. Сами волокна были сильно деформированы. В тех случаях, когда оставались мелкие фрагменты волокон, можно отметить их острые края с соединительнотканной реакцией на эти острые края (Приложение В рис. 81).

В некоторых случаях на поперечном срезе волокон можно обнаружить, что они полностью окружены одним крупным многоядерным макрофагом со слившейся цитоплазмой (гигантские клетки инородных тел) (Приложение В рис. 81).

Также в гранулемах присутствовали гигантские клетки инородных тел, соответствующие по форме и размерам волокнам полимера. В цитоплазме этих макрофагов были мелкие прозрачные включения, скорее всего, остатки волокон

ПГА, еще не полностью лизированные (Приложение В рис. 81).

Спустя 2 месяца в мышечной ткани по-прежнему присутствовали обширные гранулемы инородного тела. В данных структурах были найдены свободно лежащие форменные элементы крови (геморрагии), волокна ПГА и множество гигантских клеток инородных тел (Приложение В рис. 81).

Волокна полимера в гранулеме практически всегда были тоньше, чем в момент имплантации, многие нити были полностью окутаны цитоплазмой гигантских клеток инородных тел. В больших макрофагах практически всегда можно было обнаружить неполностью лизированные фрагменты полимера. Иногда один слившийся многоядерный макрофаг содержал внутри даже 2 волокна ПГА (Приложение В рис. 81).

Также были обнаружены различные по размерам псевдокисты, сформированные как кольцеобразно изогнутыми нитями полимера, так и расщепленными волокнами. В просвете этих структур присутствовали фрагменты фибрина различной плотности, небольшое число лейкоцитов и макрофаги (Приложение В рис. 82).

На этот момент исследования невозможно точно сказать от чего произошло такое расщепление волокон ПГА. Это можно предположительно объяснить с трех позиций:

Во-первых, возможно, что некоторые волокна полимера были изначально дефектными и затем из таких расщепленных волокон были образованы псевдокисты с отложениями фибрина.

Во-вторых, нельзя исключить, что подобное расщепление волокна приобрели при неоднократном сгибании материала в мышечной ткани при движении животного. Волокна сгибаются и разгибаются соответственно сокращению и расслаблению мышц и постепенно полимерные нити расщепляются и фрагментируются. Далее в просвет между фрагментами проникает фибрин и отодвигает части волокон на какое-то расстояние.

И в третьих, также представляется вероятным, что в силу своей большей

или меньшей биодеградируемости (Brandl H. et al., 1990; Dawes E.A., 1990; Amass W. et al., 1998; Wang M. et al., 2002; Шишацкая Е.И. и др., 2002, 2008а, 2008б, 2008в; Волова Т.Г. и др., 2005, 2009; Федоров М.Б. и др., 2007; Шишацкая Е.И., 2007; Лившиц В.А. и др., 2009; Потапов А.Г., Пармон В.Н., 2010) какой-то участок волокна ПГА более быстро лизируется ферментами фагоцитов. Следует отметить существование литературных данных о возможности выброса протеолитических ферментов из фагоцитов, в том числе и макрофагов, наружу (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003). К такому участку прикрепляются нити фибрина, затем макрофаги и еще более воздействуют на это место. Постепенно в волокне образуется впадина или сквозное отверстие, туда проникают макрофаги и продолжают лизис материала изнутри. Таким образом внутри волокна появляется отверстие, которое далее при действии макрофагов и констрикции фибрина расширяется и из него формируется довольно обширная полость, стенки которой расходятся все дальше и формируется псевдокиста со стенками из расщепленного волокна полимера.

На основании вышеизложенного можно заключить, что существует 2 теоретически возможных пути формирования псевдокист при имплантации тканных материалов в организм:

1. Псевдокисты, формирующиеся в результате сгибания и сворачивания материала в кольцо под контракционным действием миофибробластов соединительнотканной капсулы.

2. Полости, образованные из расщепленных изнутри нитей самого материала.

Геморрагии, присутствующие в гранулемах, видимо, указывают на продолжающийся процесс фрагментации волокон. Когда волокно полимера сгибается, деформируется и ломается, с торцов волокна образуются острые края, которые при инкапсуляции и дальнейшем сгибании травмируют ткани

капсулы. Свой вклад в этот процесс вносят и сокращения мышечной ткани при движении животного. При этом имплантированное вещество сгибается, и острые края свежеизломанных нитей повреждают окружающие ткани (Приложение В рис. 82).

Скорее всего, обнаруженные геморрагии формируются вследствие повреждения кровеносных сосудов соединительнотканной капсулы острыми краями волокон полимера при их сгибании, независимо от причины этого процесса: сгибание при контракции капсулы или деформация при сокращении мышц во время движения крысы.

Через **6 месяцев** после операции в мышечной ткани бедра был найден имплантированный материал с 2 видами реакции организма на внедрение чужеродного тела. Чаще в организме присутствовали волокна ПГА, окруженные толстой фиброзной капсулой со слабой гранулематозной воспалительной реакцией (Приложение В рис. 83). Несколько реже встречались гранулемы инородного тела с выраженным активным гранулематозным воспалительным процессом (Приложение В рис. 84). И, наконец, были случаи, когда часть волокон присутствовала в фиброзной капсуле, а рядом была найдена обширная гранулема инородного тела.

В тех наблюдениях, когда волокна были инкапсулированы фиброзной тканью, можно отметить сгибание волокон вплоть до образования из них кольцевидных структур (псевдокист), в просвете которых присутствовали фибрин, тканевой и клеточный детрит, фрагменты соединительной ткани, крупные макрофаги и, даже, гигантские клетки инородных тел (Приложение В рис. 83).

Патогенез формирования кольцевидных структур был рассмотрен выше: это – контракция соединительнотканной капсулы, отграничивающей инородное тело от организма, за счет наличия в ней особых клеток фибробластного ряда, способных к сокращению – миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al.,

1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002).

Длинные волокна ПГА при этом сгибаются, деформируются, сворачиваются в кольцо и, далее, ломаются. Каждый образовавшийся фрагмент снова инкапсулируется и все продолжается заново, пока из инородного тела не будут сформированы достаточно мелкие фрагменты или устойчивые в силу своей упругости к деформационному сжатию капсулой или которые могут поглотить макрофаги, чтобы впоследствии их лизировать или элиминировать из организма

Можно заключить, что наличие кольцеобразных структур из волокон полимера в тканях свидетельствует о том, что полной интеграции ПГА в организм не произошло даже к этому сроку и процессы деформации и измельчения инородного тела продолжаются.

В пользу этого заключения свидетельствует то, что в капсуле вокруг таких деформированных волокон были расположены мелкие фрагменты нитей, которые имели острые края и также признаки деформации и переламывания. Каждый мелкий фрагмент имел свою собственную соединительнотканную капсулу (Приложение В рис. 83).

Гранулемы инородных тел были окружены соединительнотканной капсулой и были расположены или рядом с непосредственно мышечной тканью, или отделены от нее рыхлой волокнистой соединительной тканью. Соединительнотканная строма в гранулемах была развита слабо, сосудистая сеть - невыражена (Приложение В рис. 84).

В гранулемах было расположено множество срезанных в различном направлении волокон ПГА и макрофагов, расположенных как поодиночке, так и слившихся в гигантские многоядерные формы (Приложение В рис. 84).

Некоторые такие крупные макрофаги полностью окутывали одно волокно полимера, несколько реже в цитоплазме макрофага было расположено 2 или

более волокон. В цитоплазме некоторых гигантских клеток инородных тел присутствовали мелкие фрагменты полимера, часто округлой или овальной формы (Приложение В рис. 84).

Там, где волокна ПГА были срезаны вдоль, видна их деформация, волокна или просто согнуты или даже имеют S-образную форму. Причем деформацию можно отметить даже на довольно коротких фрагментах ПГА, не превышающих по длине 50 мкм (Приложение В рис. 84).

Следует особо отметить неравномерную толщину продольно срезанных фрагментов ПГА (Приложение В рис. 84), что подтверждает наше предположение, сделанное выше, о неоднородности волокон и разной устойчивости различных отделов даже одной нити к деградационным возможностям организма, в том числе и к лизису макрофагами.

На срок в 1 год в мышечной ткани чаще всего присутствовали крупные деформированные фрагменты ПГА, окруженные фиброзной капсулой. Не все волокна были расположены в одном месте. Некоторые, более мелкие нити, можно обнаружить на достаточном большом расстоянии от основного массива инородных тел. Эти мелкие фрагменты также были окружены собственным массивом фиброзной ткани (Приложение В рис. 85).

Крупные нелизированные нити ПГА были деформированы и кольцевидно изогнуты, часто на них можно было обнаружить признаки излома. В местах перегиба и излома волокна имели острые края и соединительная ткань, окружающая все инородные тела на таких местах, была более толстой и содержала значительно больше клеточных элементов (фибробластов и макрофагов), чем на продольных участках полимера (Приложение В рис. 85). Возможно, что такой вид капсула приобретает в результате длительного раздражения тканей острыми краями имплантата.

В самой фиброзной капсуле было очень много лейкоцитов и местами встречались единичные гигантские клетки инородных тел. То есть в капсуле, сформированной вокруг инородного тела, сохранялась активность

гранулематозной воспалительной реакции (Приложение В рис. 85).

Можно предположить, что после деформации, измельчения и лизиса мелких фрагментов ПГА в гранулемах инородного тела, оставшиеся относительно неповрежденными, а значит и не имеющие острых краев, длинные нити инкапсулируются фиброзной тканью и остаются практически неизменными на длительный срок, не исключено, что до конца жизни животного.

Однако следует учитывать возможность того, что даже в фиброзной капсуле волокна полимера имеют острые края. И при каких-то событиях возможна травматизация капсулы и обострение медленно протекающего гранулематозного воспалительного процесса с вновь начинающимися деформацией и фрагментацией волокон полимера и формированием обширных гранулем инородного тела.

5.4 Париетальная брюшина

Как уже было отмечено в начале этой главы, ПГА в виде ультратонких волокон на все сроки наблюдения находился в месте имплантации, так как был подшит к передней брюшной стенке со стороны париетальной брюшины. К имплантату всегда были подпаяны структуры большого сальника или петли кишечника. В связи с этим при микроскопическом изучении препаратов инородного тела рядом с ним практически всегда были расположены нити нелизируемого шовного материала, мышцы передней брюшной стенки, жировая ткань сальника или оболочки стенки кишки.

Через **1 месяц** после имплантации полимера на париетальной брюшине передней брюшной стенки во всех случаях были найдены гранулемы инородного тела, часто вместе с шовным материалом. Соединительнотканная капсула вокруг этих структур отсутствовала или была слабовыражена (Приложение В рис. 86).

Следует отметить, что активность гранулематозного воспаления в ответ на шовный материал была намного меньше, чем на ПГА. Это выражалось в меньшем размере гранулем, меньшей степени лейкоцитарной инфильтрации, меньшей степени фибринового выпота, меньшей степени развития соединительной ткани, меньшем количестве гигантских клеток инородных тел (Приложение В рис. 86).

В гранулемах присутствовало множество крупных макрофагов, гигантских клеток инородных тел, волокон коллагена и срезанных в различных направлениях волокон полимера диаметром до 20 мкм, расположенных по отдельности. В большинстве случаев каждое волокно было окружено одним крупным многоядерным макрофагом. Также присутствовали многоядерные макрофаги с мелкими фрагментами ПГА в цитоплазме (Приложение В рис. 86).

Следует отметить наличие мелких бесформенных фрагментов полимера с острыми краями без клеточной реакции вокруг (Приложение В рис. 86), но возможно, что эта клеточная реакция на острые края ПГА была замаскирована общей выраженной гранулематозной воспалительной реакцией на имплантацию инородного тела.

Спустя **2 месяца** на париетальной брюшине также присутствовали обширные гранулемы инородного тела, непосредственно контактирующие с мышцами передней брюшной стенки. Рядом практически всегда были расположены остатки шовного материала, также с признаками гранулематозного воспаления, но степень его активности была намного меньше, чем в гранулеме вокруг имплантированного ПГА (Приложение В рис. 87).

В гранулемах всегда были найдены остатки волокон ПГА, срезанные в различных направлениях. Некоторые из фрагментов волокон имели острые края, диаметр нитей практически всегда был меньше, чем при имплантации (Приложение В рис. 87), что может свидетельствовать о медленной деградации полимера в организме. Однако, остается неясным, эта деградация происходит в виде постепенной диссоциации в биологические жидкости или происходит под

воздействием ферментов лизосом фагоцитов, которые могут выбрасывать протеазы в ткани (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003).

Кроме того, было множество макрофагов как классического строения, так и многоядерных со слившейся цитоплазмой, были волокна коллагена, мелкие сосуды капиллярного типа, фибробласты и небольшие участки кровоизлияний (Приложение В рис. 87). Геморрагии, видимо, явились следствием травматизации тканей острыми краями мелких фрагментов ПГА.

Довольно часто цитоплазма одного крупного многоядерного макрофага по всему периметру полностью окутывала волокно полимера, также были обнаружены крупные гигантские клетки инородных тел с остатками полимера в виде нескольких светлых овальных или округлых включений в цитоплазме (Приложение В рис. 87).

На срок в **6 месяцев** после имплантации ПГА в виде ультратонких волокон в брюшную полость в месте операции можно было найти инкапсулированные нелизированные нити полимера (чаще) (Приложение В рис. 88). Несколько реже присутствовали гранулемы инородного тела с активным воспалением и попытками макрофагального лизиса ПГА внутри (Приложение В рис. 89).

Нелизированные нити были окружены фиброзной тканью, где была очень выражена воспалительная инфильтрация и можно было найти единичные небольшие гигантские клетки инородных тел. Длинные нити были дугообразно изогнуты и иногда представляли собой кольцо (псевдокисту). В содержимом такой полости присутствовало небольшое количество фибрина и было слабо инфильтрировано лимфоцитами и макрофагами, причем там иногда были расположены многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (Приложение В рис. 88).

Формирование таких многоядерных форм макрофагов, скорее всего,

произошло или в ответ на наличие инородного тела – волокон ПГА, или для элиминации фибрина из полости. Необходимо отметить, что в литературе есть данные о формировании гигантских клеток инородных тел для элиминации фибрина (аутофибрина) и продуктов его распада (Колесников И.С., 2006; Майбородин И.В. и др., 2007б, 2008а, 2008б, 2008в, 2009).

Кроме кольцеобразной деформации длинных волокон полимера, были найдены признаки переламывания этих волокон. В фиброзной ткани также были расположены короткие фрагменты нитей ПГА. Длинные волокна в местах излома и короткие нити полимера имели острые края и именно в этих местах в фиброзной капсуле было отмечена значительно большая степень воспалительной инфильтрации и именно там чаще были расположены многоядерные формы макрофагов со слившейся цитоплазмой. Следует отметить определенную ориентацию волокон коллагена и длинника клеток фибробластного ряда вдоль края, даже острого края, волокон полимера (Приложение В рис. 88).

Более выраженная лейкоцитарная инфильтрация соединительнотканной капсулы у краев волокон, по-видимому, служит подтверждением травматизации тканей в данных участках. На это же указывает присутствие там гигантских клеток инородных тел, уплотнение и параллельная ориентация волокон коллагена.

Необходимо обратить внимание, что между фиброзной капсулой и поверхностью волокон полимера существует «пустое» пространство. При этом сами волокна покрыты фибрином и на их поверхности расположены единичные лимфоциты и макрофаги (Приложение В рис. 88).

Тканевой ответ на имплантацию инородного тела обычно включает в себя воспалительную реакцию. In vitro было показано, что лимфоциты могут влиять на способность макрофагов к адгезии к поверхности биоматериалов, но эти данные не подтвердились при исследовании на донорах. Сами макрофаги и гигантские клетки инородных тел также могут синтезировать множество

цитокинов и медиаторов при контакте с различными материалами поверхностей имплантатов (Rodriguez A. et al., 2009; Rodriguez A., Anderson J.M., 2010). Однако, по другим результатам in vivo некоторые материалы могут индуцировать выброс провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, но это не является поликлональным активатором CD4+ Т-лимфоцитов (Miro-Mur F. et al., 2009).

В настоящее время невозможно с определенностью утверждать о причинах формирования таких «пустых» пространств не внутри кольцевидно деформированных волокон, а снаружи - между волокнами и окружающими тканями. Это можно объяснить 4 различными причинами или их сочетанием:

1. Постоянное раздражение тканей капсулы самим инородным телом и, возможно, продуктами постепенной его деградации способствует выпоту жидкости с фибрином из тканей и отслойки поверхности инородного тела. Не исключено, что подобное смачивание и создание скользящих поверхностей является одним из механизмов элиминации инородных тел из фиброзной капсулы и из самого организма.

2. Гидрофобность поверхности полимера приводит к тому, что ткани капсулы отталкиваются от нее.

3. При деформации волокон под действием миофибробластов капсулы в силу разной упругости контактирующих поверхностей окружающие ткани просто отрываются от полимера. В таком случае фибрин и клетки на нитях ПГА являются обрывками тканей капсулы, оставшимися там при разъединении ее и инородного тела.

4. Подобные «пустоты» являются артефактами, образующимися при изготовлении гистологических препаратов, из-за более выраженной «усадки» живых тканей, относительно полимера, при обезвоживании и просветлении биоптатов фиброзная ткань отрывается от волокон ПГА.

На отдельных участках гранулем инородного тела в брюшной полости соединительнотканная строма характеризовалась большим объемом

межклеточного мактрикса. Оставшиеся нелизированными округлые волокна полимера были окружены как единичными крупными макрофагами, так и гигантскими клетками инородных тел. Такое клеточное окружение часто представляло собой концентрические круги (Приложение В рис. 89).

Иногда небольшие группы волокон полимера в самой гранулеме, вместе с окружающими макрофагами и гигантскими клетками инородных тел, оказываются окруженными своей собственной капсулой и представляют собой небольшие участки с активно протекающей гранулематозной воспалительной реакцией (Приложение В рис. 89).

То есть даже в таких гранулемах происходит постепенное снижение активности гранулематозного воспалительного процесса, по сравнению с предыдущими сроками. В гранулемах постепенно все сильнее развивается соединительная ткань, а высокая активность воспалительной реакции сохраняется только возле оставшихся нелизированными волокнами полимера.

Вместе с этим в этих же гранулемах присутствовали участки с высокой активностью гранулематозного воспаления. В таких местах было множество волокон полимера, срезанных в различном направлении. Вокруг большинства нитей ПГА располагались многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой, причем часто один такой макрофаг полностью окутывал волокно на поперечном срезе (Приложение В рис. 89).

Но даже на таких участках была хорошо развита коллагеновая сеть. Некоторые волокна были концентрически окружены множеством мелких неслившихся макрофагов и волокнами коллагена, то есть происходит инкапсуляция (отграничение) нелизированных нитей ПГА соединительной тканью (Приложение В рис. 89).

Как мы уже сообщали выше, после имплантации большого фрагмента мягкого ПГА в виде ультратонких волокон, прикрепленного нелизируемым шовным материалом к париетальной брюшине передней брюшной стенки со стороны брюшной полости к сроку в **6 месяцев** весь инородный материал

находился между петлями кишечника и структурами большого сальника.

Микроскопически эти структуры из волокон ПГА во всех случаях представляли собой обширные гранулемы инородного тела, всегда спаянные с петлями тонкого или толстого кишечника, а также сальника (Приложение В рис. 90-92).

В таких гранулемах было множество разнокалиберных волокон диаметром до 20 мкм, срезанных в различных направлениях. Рядом с полимерными нитями располагались крупные гигантские клетки инородных тел. Причем некоторые волокна на поперечном срезе были полностью окружены одним большим многоядерным макрофагом. В цитоплазме некоторых гигантских клеток инородных тел присутствовали различные по размерам и формам фрагменты чужеродного вещества: от крупных овальных размером около 5 мкм до мелких и бесформенных (Приложение В рис. 90-92).

В таких гранулемах была достаточно сильно развита соединительнотканная строма с выраженной коллагеновой сетью. На отдельных участках отдельные нити или небольшие группы волокон ПГА были концентрически окружены структурами соединительной ткани: коллагеном и фибробластами. Иногда эти концентрические круги были небольшими, иногда – очень хорошо заметными, но присутствовали практически в каждом наблюдении (Приложение В рис. 90-92).

Часто в структуре гранулем присутствовали разные по размерам (от микроскопических диаметром около 30 мкм, до гигантских диаметром около 1 мм) псевдокисты, образованные кольцеобразно деформированными волокнами ПГА, с гомогенным эозинофильно окрашенным содержимым, похожим на фибрин (Приложение В рис. 92). Также в просвете псевдокист были найдены гигантские клетки инородных тел овальной формы (Приложение В рис. 92), которые могут быть сформированы как в ответ на присутствие ПГА, так и для лизиса фибрина (Колесников И.С., 2006; Майбородин И.В. и др., 2007б, 2008а, 2008б, 2008в, 2009). Округлая форма слившихся многоядерных макрофагов,

скорее всего, обусловлена тем, что они функционируют не в тканях, а в полостях, где отсутствует деформирующее давление по периферии. Кроме того, согласно литературным данным, все клетки во взвесях и культурах с жидкими средами приобретают овальную форму (Крымский Л.Д. и др., 1976; Ровенский Ю.А., 1979; Волкова О.В. и др., 1987).

В крупных псевдокистах можно отметить неоднородность содержимого, по-видимому, связанную с наличием там мелких фрагментов волокон, возможно концевых отломков от нити, непосредственно формирующей стенку псевдокисты. Также рядом с псевдокистами в тканях расположены мелкие фрагменты с острыми краями. Там же и в самой полости были найдены тканевой и клеточный детрит, видимо, образовавшийся при переламывании деформированных волокон, образовании нитей с острыми концами и повреждения ими соединительнотканной капсулы и окружающих тканей гранулемы (Приложение В рис. 92).

Гипотетический механизм образования подобных кистообразных структур был подробно рассмотрен выше, поэтому подробно останавливаться на этом не будем. Только отметим, что это – деформация волокон ПГА под действием миофибробластов соединительнотканной капсулы, изгибание вплоть до формирования замкнутых полостей, выпот фибрина в эти полости и проникновение макрофагов. Далее волокна переламываются, и каждый фрагмент снова изгибается. Подтверждением всех этих процессов служит наличие в гранулемах псевдокист различного размера и присутствие мелких фрагментов ПГА с острыми концами.

Следует отметить большое количество крупных макрофагов, расположенных по отдельности, в гранулемах. Это может свидетельствовать о том, что процесс формирования гигантских клеток инородных тел продолжается, и эти макрофаги мигрируют в гранулемы для последующего слияния в гигантские формы. Таким образом, продолжающиеся миграция макрофагов и их слияние, видимо, указывают на высокую активность

хронического гранулематозного воспалительного процесса, процесса деформации, фрагментации, инкапсуляции и попыток поглощения ультратонких волокон ПГА. Это подтверждается и наличием псевдокист из деформированных нитей полимера (Приложение В рис. 90-92).

Спустя **12 месяцев** после операции с внедрением волокон ПГА в брюшную полость крыс в месте имплантации на париетальной брюшине присутствовали как инородные тела, инкапсулированные соединительной тканью и с минимальной воспалительной реакцией вокруг, так и типичные гранулемы инородных тел с активным гранулематозным воспалительным процессом. Кроме того, у некоторых животных непосредственно в гранулемах рядом с участками с активным воспалением присутствовали отдельные волокна полимера, окруженные соединительной тканью. Практически всегда возле чужеродного материала были расположены мышцы передней брюшной стенки и органы брюшной полости (петли кишечника, большой сальник, организованные спайки) (Приложение В рис. 93).

В гранулемах к этому сроку было найдено множество волокон полимера, срезанных в различном направлении, и была уже хорошо развита соединительнотканная строма. Большинство волокон полимера были окружены волокнами коллагена и фибробластами с образованием концентрических кругов (Приложение В рис. 93).

Однако следует отметить, что по-прежнему рядом или вокруг большинства нитей присутствовали гигантские клетки инородных тел. На ограниченных участках была высока макрофагальная инфильтрация клетками, расположенными по отдельности. Вместе с этим, практически отсутствовали крупные, свободно расположенные, слившиеся формы макрофагов с мелкими частицами инородного тела в цитоплазме (Приложение В рис. 93).

В этой же гранулеме были обнаружены волокна полимера длиной до 300 мкм, окруженные соединительнотканной капсулой с высоким содержанием клеточных элементов. Эти нелизированные нити ПГА имели признаки

деформации, видимо, вследствие продолжающейся констрикции капсулярных миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002). И в этих же капсулах (между внутренней стенкой капсулы и своеобразной полостью на вогнутой поверхности полимера) были найдены гигантские клетки инородных тел, практически заполняющие все свободное пространство, и, не исключено, способствующие дальнейшей деформации и измельчению инородного тела (Приложение В рис. 93).

Таким образом, на данный срок в гранулемах инородных тел, сформированных вокруг имплантированного ПГА в состоянии ультратонких волокон, присутствуют участки как с очень высокой активностью гранулематозного воспаления, так и места с практически отсутствующим воспалением, когда оставшиеся волокна полимера или их фрагменты оказались инкапсулированными соединительной тканью.

Почему в некоторых случаях воспалительная реакция стихает и происходит инкапсуляция полимера остается неясным, но можно предположить две гипотетических причины:

1. Истощение макрофагального звена иммунитета. Согласно литературным данным, макрофаги при поглощении некоторых полимеров не могут их лизировать. При разрушении макрофагов в месте воспалительной реакции или в регионарных и даже отдаленных лимфатических узлах, полимер выходит из клеток и снова поглощается молодыми макрофагами с тем же результатом (Гаврилин В.Н., Шкурупий В.А., 1995; Гаврилин В.Н., 1997). В процессе такого «порочного круга» постепенно истощается пул клеток-предшественников макрофагов, и численность этих клеток резко сокращается.

2. Прекращение фрагментации волокон ПГА. Постепенно по мере лизиса мелких фрагментов инородного тела и формирования плотной фиброзной

капсулы воспалительная реакция стихает. Однако, не исключено, что при движении животного даже инкапсулированные соединительной тканью волокна полимера повредят капсулу и будут травмировать окружающие ткани за счет острых концов. К местам травматизации будут мигрировать иммунокомпетентные клетки и весь процесс отграничения инородного тела от организма запустится сначала.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что полной деградации ПГА в состоянии ультратонких волокон, имплантированного в различные ткани организма, не происходит в течение 1 года. Сразу после операции имплантат покрывается фибрином, который постепенно сокращается и организуется (замещается соединительной тканью). Еще во время сжатия фибрина полимер деформируется и кольцеобразно изгибается. Этот процесс продолжается и при замещении фибрина соединительнотканной капсулой, которая также сокращается для минимизации пространства, занятого инородным телом. Все более выраженная деформация ПГА способствует переламыванию его волокон, каждый фрагмент которых снова инкапсулируется. Далее все повторяется вплоть до получения таких мелких фрагментов полимера, что будут уже устойчивыми к деформирующему действию миофибробластов капсулы.

Параллельно этому происходит попытка макрофагального лизиса нитей ПГА. Возле инородного тела группируются макрофаги, затем их цитоплазма сливается и из них формируются гигантские клетки инородных тел. Эти многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой окутывают, иногда полностью волокна ПГА или их фрагменты. В местах контакта полимера с многоядерными макрофагами ПГА истончается вследствие воздействия лизосомальных ферментов, в этом месте волокно менее устойчиво к сжатию

капсулой и переламывается. После чего каждый фрагмент чужеродного материала снова окружается макрофагами.

По истечении длительного срока (для крыс это составляет не менее 6 месяцев, а у некоторых особей и более года) в месте имплантации присутствуют инкапсулированные фиброзной тканью волокна ПГА. Однако у других животных, даже через 1 год остаются гранулемы инородного тела, где продолжаются фрагментация и попытки лизиса полимера.

6 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ В ПРОЦЕССЕ ИНТЕГРАЦИИ В ОРГАНИЗМ ТВЕРДЫХ УПРУГИХ ПЛАСТИНЧАТЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ

Морфологические изменения тканей в процессе интеграции в организм упругих пластинчатых инородных тел были исследованы на примере имплантации в подкожно-жировую клетчатку, мышечную ткань и брюшную полость пленок из ПГА толщиной 20 мкм. В процессе хирургической операции крысам были внедрены круглые (отсутствие острых краев) фрагменты пленок из полимера. Были использованы перфорированная пленка, как менее упругая, и неперфорированная, как более жесткая. Материал вместе с окружающими тканями был биоптирован спустя 4, 12, 18 суток, 1, 2, 6 и 12 месяцев после имплантации.

6.1 Имплантация перфорированной пленки

6.1.1 Макроскопические результаты имплантации

В **подкожно-жировой клетчатке** у некоторых животных имплантат, хотя и был помещен в слепой карман над правой лопаткой, чаще всего был найден на средней линии от затылка до межлопаточной области (Приложение Г рис. 94).

В литературе есть множество данных о смещении и миграции различных имплантатов, но эти данные касаются достаточно отдаленных сроков после внедрения инородного тела, когда миграция связана с функционированием миофибробластов (Tenenbaum S.A. et al., 1997; Gabriel S.E. et al., 1997; Beekman W.H. et al., 1997; Yeh K.A. et al., 1998; Kanhai R.C. et al., 1999; Abramo A.C. et al., 1999; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Sohn B.K. et al., 2000; Wang L. et al., 2000; Jorquera F. et al., 2000; Baeke J.L., 2002), сжатии инородного тела соединительнотканной капсулой и практически «выдавливании» его для

элиминации из организма.

В данном исследовании, кроме поздних сроков, имплантируемый полимер был найден не в месте внедрения иногда и через 4 суток после хирургического вмешательства. Возможно, что такая миграция обусловлена сжатием фибрина, которым покрывается поверхность любого инородного тела. Видимо, контракция фибрина приводит к такому же эффекту, как и контракция соединительнотканной капсулы под действием миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002) и инородное тело смещается в сторону наименьшего сопротивления – по раневому каналу к месту разреза по средней линии в межлопаточной области. Не исключено, что это – один из способов, с помощью которого макроорганизм избавляется от крупного инородного тела, наряду с сократительной деятельностью капсулярных миофибробластов.

Через 4 дня после подкожной имплантации пленка была окружена толстой капсулой, спаянной с окружающими тканями, и с выраженной гиперемией (Приложение Г рис. 94).

Любое инородное тело в организме сразу покрывается фибрином, постепенно в фибрин мигрируют лейкоциты и фибробласты (Ren W.H. et al., 1999, 2000а, 2000б; Anitua E., 2001, 2006; Soffer E. et al., 2003; Sanchez A.R. et al., 2003; Sanchez M. et al., 2003; Anitua E. et al., 2004, 2005, 2006а, 2006б; Hokugo A. et al., 2005; Yamazaki S. et al., 2005; Schmidt M.B. et al., 2006; Kaijzel E.L. et al., 2006; McDougall S. et al., 2006; Schwartz-Arad D. et al., 2007). Лейкоциты лизируют фибрин своими ферментами, а фибробласты начинают синтез коллагена.

Следует отметить, что фибрин не только облегчает миграцию фибробластов, но и сам по себе ускоряет синтез соединительной ткани (Re S. et al., 2002; Anitua E., 2001, 2006; Soffer E. et al., 2003; Sanchez A.R. et al., 2003;

Sanchez M. et al., 2003; Anitua E. et al., 2004, 2005, 2006a, 2006б; Hokugo A. et al., 2005; Yamazaki S. et al., 2005; Becker W., 2005; Колесников И.С., 2006; Майбородин И.В. и др., 2007б, 2008а, 2008б, 2008в, 2009; Schmidt M.B. et al., 2006; Ito K. et al., 2006; Schwartz-Arad D. et al., 2007; You T.M. et al., 2007a, 2007б; Lee H.J. et al., 2007).

Постепенно фибрин на поверхности имплантата замещается соединительной тканью, инородное тело инкапсулируется. Также в месте контакта поверхности инородного тела и тканей организма начинается и продолжается гранулематозная воспалительная реакция.

Видимо, большое число эритроцитов в фибриновой сети на поверхности имплантата, а также большой объем грануляций в месте воспалительного процесса, обеспечивают наличие толстой капсулы, спаянной с окружающими тканями и с признаками выраженной гиперемии.

На срок в 2 месяца после операции в подкожно-жировой клетчатке инородное тело было инкапсулировано толстой белой непрозрачной тканью, в толще которой проходили крупные извитые кровеносные сосуды (Приложение Г рис. 94).

Такой процесс, по-видимому, обусловлен полным замещением фибрина на поверхности полимерной пленки соединительнотканной капсулой. Большая толщина и наличие крупных извитых сосудов в этой капсуле, скорее всего, являются неблагоприятным признаком, свидетельствующим о высокой активности воспалительного процесса на поверхности имплантата.

Активное воспаление приводит к формированию толстой капсулы для отграничения и инородного тела и участка с воспалительной реакцией от организма. Также воспалительный процесс сопровождается гиперемией сосудов (Воспаление: ненаркотические анальгетики, 1997), в первую очередь, венозных, постоянным развитием и инволюцией грануляций. Таким образом, гиперемия и грануляции обусловливают присутствие крупных сосудов в соединительнотканной капсуле вокруг инородного тела.

Спустя 6 и 12 месяцев после операции инородное тело было значительно меньше по размерам, относительно таковых в момент имплантации, видимо, вследствие постепенного и достаточно медленного разрушения (деградации) в тканях организма. Капсула вокруг имплантата была тонкая и прозрачная, сквозь нее был хорошо виден имплантированный материал, который на указанные сроки стал желто-коричневого цвета. Полимер был не упругим, как в момент операции, а мягким, был плотно спаян с капсулой, которая также плотно припаяна к окружающим тканям: жировой клетчатке, фасциям, коже и т.п. (Приложение Г рис. 94).

Тонкая прозрачная капсула вокруг имплантата, скорее всего, указывает на стихание воспалительного процесса к этим срокам наблюдения. Динамика цвета и жесткости полимера могут указывать на какие-то структурные изменения, которые могут быть обусловлены как длительным контактом с тканями организма в условиях гранулематозной воспалительной реакции (агрессивные ферменты фагоцитов (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003)), так и процессами постепенной деградации инородного тела под воздействием защитных сил организма. Также изменения структуры просто могут быть связаны с трансформацией полимера со временем (деградация, уменьшение длины полимерных цепочек и пр.).

При имплантации перфорированной пленки в массив **мышечной ткани** бедра миграция полимера была отмечена намного чаще и также на все сроки эксперимента. ПГА иногда даже был найден под фасциями паховой области или спаян с кожей этого региона (Приложение Г рис. 95).

Видимо, в этих случаях к контракционным свойствам фибринового сгустка и соединительной капсулы прибавляется действие поперечно-полосатых мышц бедра. При движении животного и сокращении мышц скользкая полимерная пленка просто выдавливается из места имплантации по раневому каналу и далее инкапсулируется уже под фасцией, кожей или клетчаточных

пространствах.

На все сроки наблюдения полимер был окружен тонкой непрозрачной или слабопрозрачной капсулой, спаянной с окружающими тканями. Размер ПГА после имплантации в мышечную ткань оставался практически таким же, как и в момент операции, также сохранялась упругость полимера. Однако, цвет имплантата так же, как и после подкожного внедрения, стал желто-коричневым, и исчезла прозрачность (Приложение Г рис. 95).

По-видимому, при внутримышечной имплантации полимерная пленка подвергается как меньшей деформации, так и на нее в меньшей степени влияют деградационные воздействия, по сравнению с результатами подкожной имплантации. Также, на основании меньшей толщины капсулы можно предположить меньшую активность воспалительного процесса в ответ на внедрение инородного материала.

Разумеется, инородное тело и в мышечной ткани подвергается и сжатию соединительнотканной капсулой и попыткам лизиса ферментами фагоцитов. Поэтому со временем все-таки происходят постепенные изменения прочностных характеристик, прозрачности и цвета имплантированного ПГА.

В **брюшной полости** спустя 4 суток полимер был окружен ярко красной тонкой капсулой, практически – кровяным сгустком. К месту имплантации были подпаяны органы брюшной полости. Имплантат при попытке отделить его от органов очень легко выскальзывал из капсулы и имел практически неизмененный вид с одним перегибом посередине (Приложение Г рис. 96).

Как уже было отмечено выше, все инородные тела в организме, в том числе и в брюшной полости, покрываются фибрином, который затем организуется и замещается соединительной тканью. Видимо, ярко красный цвет капсулы вокруг полимера обусловлен не до конца лизированным фибрином, среди нитей которого много эритроцитов, или выраженной воспалительной реакцией на инородное тело, когда в фибрине на его поверхности и в формирующейся соединительнотканной капсуле много широких кровеносных

сосудов с тонкой стенкой (грануляций).

Перегиб посередине полимерного диска, скорее всего, образовался при пришивании его к париетальной брюшине, в момент затягивания шва. Однако возможно, что такой вид полимерная пленка приобрела при констрикции фибрина, покрывающего всю ее поверхность.

Спустя 18 суток полимер находился в месте имплантации, а к нему были подпаяны полые органы брюшной полости и сальник. Иногда от инородного тела к кишечнику или сальнику вели прозрачные прочные спайки, в других случаях петли кишечника были непосредственно подпаяны к полимерной пленке (Приложение Г рис. 96).

Видимо, к этому сроку фибрин вокруг инородного тела уже полностью лизирован фагоцитами и замещен соединительной тканью, которая формирует и капсулу вокруг имплантата и спайки между ним и органами брюшной полости. Все инородные тела в брюшной полости и участки повреждения висцеральной и париетальной брюшины отграничиваются от органов соединительной тканью, которая образует и спайки. При образовании значительного количества спаек возникает спаечная болезнь, которая может приводить к завороту кишок и гибели животного.

На срок в 2 месяца на передней брюшной стенке крыс уже нет никаких свидетельств перенесенного хирургического вмешательства (Приложение Г рис. 97), что указывает на хорошие условия для выполнения операции, соблюдение правил асептики и антисептики, и, напрямую связанное с этим, отсутствие послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

Между инородным телом и органами брюшной полости по-прежнему присутствуют спайки. Эти спайки стали более прочными и потеряли прозрачность (Приложение Г рис. 97), что может свидетельствовать о продолжающейся организации данных структур. По-видимому, соединительная ткань уплотняется, и появляются признаки фиброзирования.

Спустя 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства в брюшной

полости также обнаружены спайки между инородным телом и органами или последние припаяны непосредственно к капсуле вокруг имплантата. Полимерная пленка к данным срокам потеряла свою упругость, стала мягкой, и изменила цвет: вместо прозрачной стала желто-коричневой (Приложение Г рис. 98).

Видимо, в капсуле, сформированной вокруг имплантата, протекает воспалительная реакция, направленная на лизис и удаление инородного тела. Под воздействием лизосомальных ферментов лейкоцитов и в результате неоднократно переламывания при контракции соединительнотканной капсулы пленки из ПГА фрагментируются и меняют цвет. Возможно, что к этому сроку уменьшается и объем пленок, но макроскопически это не было заметно. Взвешивание пленок также не дает достоверного результата из-за плотного соединения имплантата с капсулой и окружающими тканям, невозможности выделить чистый полимер.

6.1.2 Подкожно-жировая клетчатка

Через **4 суток** после имплантации перфорированной пленки из ПГА в подкожно-жировую клетчатку полимер был деформирован: согнут и в некоторых местах переломан. В самой пленке были полости, заполненные оптически прозрачным содержимым с небольшим количеством лейкоцитов и нитей фибрина, среди лейкоцитов преобладали лимфоциты (Приложение Г рис. 99).

Таким образом уже на данный срок была отмечена деформация инородного тела. Так как к 4 суткам соединительнотканная капсула еще не была сформирована и вокруг полимера отсутствовали миофибробласты, можно сделать заключение, что перегибание и фрагментация полимера произошла за счет констрикции фибрина на поверхности имплантата.

Не исключено, что полости с фибрином и лимфоцитами внутри пленок

являются ее отверстиями (перфорированная пленка). Также возможно, что они сформировались уже к этому сроку под воздействием лизосомальных ферментов фагоцитов, которые могут выбрасывать эти энзимы наружу (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003) и таким способом разрушать поверхность инородного тела.

Сама пленка была инкапсулирована рыхлой волокнистой соединительной тканью с большим числом широких тонкостенных сосудов и лейкоцитов (грануляции), что, видимо, и обусловливало ярко красный цвет тканей вокруг полимера при макроскопическом их исследовании. Лейкоцитарная инфильтрация была значительно более выраженной вблизи инородного тела, среди лейкоцитов преобладали лимфоциты. В тканях, непосредственно прилегающих к полимеру, были обширные участки геморрагий, видимо, образованные при отрыве полимера от тканей (возможно, спаянных за счет оставшегося фибрина) во время его деформации (Приложение Г рис. 99).

Лейкоцитарная инфильтрация вокруг полимера, скорее всего, связана как с воспалительной реакцией организма на само инородное тело, так и с необходимостью лизиса фибрина на поверхности имплантат и началом формирования соединительнотканной капсулы. Следует учитывать и то, что лимфоциты могут влиять на способность макрофагов к адгезии к поверхности биоматериалов (Miro-Mur F. et al., 2009; Rodriguez A. et al., 2009; Rodriguez A., Anderson J.M., 2010).

Формирование соединительнотканной капсулы вокруг имплантированного материала обусловлено реакцией организма на инородное тело - это процесс заживления, процесс очень длительный из-за физического присутствия имплантата.

Можно отметить идентичную последовательность реакций организма на введение чужеродного материала, хотя их выраженность является величиной переменной. Первоначально стимулируется система свертывания крови и

происходит активация тромбоцитов. Через несколько минут отмечают накопление лейкоцитов для нейтрализации инородного тела. Хотя фагоциты не могут быстро разрушить материал имплантата, образуется макрофагальный вал, отграничивающий имплантат от окружающих тканей. Если нет гиперрективности, фибробласты формируют гранулему и изнутри от макрофагов окружают имплантат соединительной тканью (Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Майбородин И.В. и др., 2007а).

Спустя **12 суток** лейкоцитарная инфильтрация тканей вокруг полимера уменьшилась и на многих местах практически отсутствовала. Сам имплантат был окружен капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани, которая со стороны ПГА имела признаки фиброзирования (Приложение Г рис. 99).

То есть активность воспалительного процесса к этому сроку, по сравнению с предыдущей датой, значительно уменьшилась. Видимо, воспаление на срок в 4 дня было вызвано, прежде всего, хирургической травмой, и к 12 суткам все поврежденные ткани были лизированы или замещены соединительной тканью.

Несмотря на стихание воспалительного процесса, деформация полимерных пленок была более выраженной, пленки были не только перегнуты, но и согнуты в полное кольцо. В соединительнотканной капсуле присутствовали своеобразные псевдокисты, стенки которых состояли из полимера, а полость была заполнена прозрачным содержимым с небольшим содержанием белка, нитей фибрина, эритроцитов и лейкоцитов, в основном, лимфоцитов и макрофагов. Также там были найдены признаки формирования соединительной ткани (Приложение Г рис. 99).

В толще периимплантой капсулы присутствовали мелкие гранулемы инородного тела с формированием многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой (Приложение Г рис. 99). Гранулематозная воспалительная реакция, скорее всего, была вызвана наличием мелких фрагментов полимера, оторванных от основной пленки в результате ее деформации и постепенного

фрагментирования.

Скорее всего, учитывая наличие соединительнотканной капсулы с явлениями фиброзирования вокруг полимера, такая нарастающая деформация инородного тела обусловлена действием капсулярных миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002). С присутствием миофибробластов связано такое частое осложнение применения имплантатов из различных материалов, даже из аутологичных тканей, как капсулярная контрактура, также миофибробласты обусловливают смещение и миграцию инородных тел, в том числе и осколков после боевых повреждений. Эти клетки, стягивая капсулу, все более деформируют инородное тело, способствуя его переламыванию и измельчению для облегчения поглощения макрофагами, которые также начинают сливаться и становиться все крупнее.

Можно заключить, что к 12 суткам стихает воспалительный процесс, вызванный хирургическим вмешательством при внедрении ПГА, и начинается гранулематозная воспалительная реакция в ответ на присутствие этого инородного тела.

При исследовании на **18 сутки** в тканях уже присутствовало несколько крупных, но разных по размерам, фрагментов полимерной пленки. Некоторые были просто изогнуты, другие – представляли собой кольцо, свободное пространство которого было оптически прозрачным и содержало небольшое количество фибрина, единичные лейкоциты и обрывки соединительной ткани (Приложение Г рис. 100).

Соединительнотканная капсула вокруг инородного тела стала толще, окутывала каждый фрагмент, и в ней стали более выраженными признаки фиброзирования. На отдельных участках можно было найти мелкие гранулемы инородного тела, иногда – участки с выраженной лейкоцитарной

инфильтрацией (Приложение Г рис. 100).

К этому сроку продолжается деформация упругого инородного тела за счет сжатия соединительнотканной капсулы миофибробластами. При сильной деформации пленка переламывается, и каждый фрагмент снова инкапсулируется, деформируется и опять переламывается. Более мелкие фрагменты окружаются гигантскими клетками инородных тел, которые пытаются их поглотить и лизировать. В связи с этим в месте имплантации появляются небольшие гранулемы инородных тел: для поглощения мелких фрагментов ПГА. Необходимо отметить, что большинство синтетических материалов, даже очень плотных, активно разрушается и поглощается фагоцитами.

При переламывании пленки каждый новый фрагмент имеет острые края, повреждающие капсулу и окружающие ткани. Из-за постоянной травматизации, разрыва и восстановления капсулы, она фиброзируется и в фиброзной ткани появляется множество лейкоцитов. Воспалительная реакция в местах повреждения тканей также способствует прогрессирующему развитию фиброзной ткани в капсуле вокруг инородного тела. Капсула становится все толще и плотнее, чтобы изолировать от организма инородное тело с острыми краями.

Точно такую же картину наблюдали через **1 месяц** после операции. В соединительнотканной капсуле с сильными явлениями фиброзирования присутствовало множество различных по величине фрагментов ПГА. Часть фрагментов была просто изогнута, самые крупные представляли собой полное кольцо. Видимо, такие кольцеобразные структуры являлись псевдокистами со стенкой из полимерной пленки с жидким содержимым внутри, где было небольшое количество фибрина, лейкоциты и обрывки соединительной ткани (Приложение Г рис. 101).

Можно отметить продолжающееся деформирование и измельчение полимерной пленки под воздействием контракции капсулы из-за

функционирования миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002). С каждым сроком эксперимента нарастают как степень деформации полимера, так и количество его мелких фрагментов в капсуле и окружающих тканях. Также в капсуле нарастает частота встречаемости гранулем инородного тела, видимо, из-за продолжающегося измельчения полимера (Приложение Г рис. 101).

Также в таких кольцеобразных структурах или псевдокистах, кроме соединительной ткани, содержатся другие фрагменты полимерной пленки (Приложение Г рис. 101). Это, по-видимому, подтверждает предположение о сворачивании в кольцо и переламывании пленки ПГА. Под действием контракционных свойств миофибробластов капсулы пленка сначала сгибается, потом сворачивается в полное кольцо и далее - в спираль. На каком-то этапе происходит переламывание пленки, даже неоднократное. И такие мелкие фрагменты внутренних витков спирали (как наиболее деформированных) из ПГА оказываются вместе со своей капсулой внутри внешнего витка или кольца полимера.

В полость, образованную таким деформированным имплантатом, происходит выпот тканевой жидкости, где есть фибрин, туда мигрируют лейкоциты и фибробласты. Лейкоциты лизируют выпот и фибрин, а фибробласты начинают продуцировать компоненты матрикса соединительной ткани. Постепенно каждый фрагмент измельченной пленки инкапсулируется отдельно и со всех сторон, в том числе и с внутренней стороны полости (Zeller J.M., 1983; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Майбородин И.В. и др., 2007а).

Этот процесс, видимо, ускоряется при попадании в такую структуру из деформированного ПГА обрывков капсулы и других фрагментов полимера с

собственной капсулы. В таком случае синтез соединительной ткани начинается не только с фибробластов, которые мигрировали в полость из окружающих тканей, но и с фибробластов, которые в большом количестве есть в этих обрывках соединительнотканной капсулы.

Каждый фрагмент ПГА окружается своей собственной капсулой и вновь подвергается деформации, за исключением совсем мелких частей, которые из-за своих упругих свойств и малого плеча рычага невозможно деформировать. Такие небольшие фрагменты имеют, как правило, острые края и при констрикции капсулы повреждают ее. Видимо, вследствие этого у краев имплантата значительно более выражен воспалительный процесс, имеются грануляции и различные по размерам геморрагии, присутствует более толстая фиброзная капсула (Приложение Г рис. 101).

Вследствие того, что острые края фрагментов полимерной пленки повреждают капсулу, травмируются и окружающие ткани. В этих тканях также можно найти признаки острого или обострения хронического воспаления. Ткани инфильтрированы лейкоцитами и макрофагами, в них присутствуют признаки склероза и фиброза. Даже могут быть отмечены некротические явления. Так как в данном разделе рассматриваются изменения тканей после имплантации ПГА в подкожно-жировую клетчатку, то некрозу подвергаются именно окружающие полимер ткани: жировая ткань, дерма и даже придатки кожи.

Часто вокруг ПГА можно обнаружить множество макрофагов с крупными бурыми включениями, видимо, это – поглощенный фагоцитами бурый жир из разрушенных липоцитов или пигмент, образующийся при деградации этого жира внутри фагоцитов. Также можно обнаружить некроз структур дермы и волосяных фолликулов (Приложение Г рис. 101). Скорее всего, такие явления произошли из-за пережатия самим полимером вместе с капсулой или воспалительным инфильтратом кровеносных сосудов, питающих указанные структуры подкожно-жировой клетчатки.

Через **2 месяца** после операции всех животных по состоянию тканей во

области хирургического вмешательства можно разделить на 2 группы (Приложение Г рис. 102):

1. С присутствием нескольких больших фрагментов ПГА и небольшой активностью воспалительной реакции (Приложение Г рис. 102).

2. Полимерная пленка представляет собой множество мелких фрагментов, расположенных в фиброзной ткани в различных направлениях и с очень активным воспалительным процессом вокруг (Приложение Г рис. 103).

В первом случае большие фрагменты полимерной пленки свернуты кольцеобразно и формируют несколько псевдокист с оптически прозрачным содержимым и большими разрастаниями фиброзной ткани между фрагментами ПГА. В некоторых случаях обнаружено раздвоение полимерной пленки и в этих участках имеются разрастания соединительной ткани и расположены крупные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (Приложение Г рис. 102).

Мелкие немногочисленные частицы полимера расположены в тканях рядом с крупными, вокруг острых концов пленки фиброзная ткань более плотная, имеет большую численную плотность клеток, которые ориентированы по длиннику параллельно фрагментам инородного тела. Также в тканях возле острых фрагментов выше активность воспалительной реакции, видимо, связанная с постоянной траматизацией тканей, и присутствуют единичные крупные гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 102).

Эти слившиеся макрофаги по своему виду похожи на сгустки фибрина, инфильтрированные макрофагами (Приложение Г рис. 102). Можно предположить, что полимер после попадания в организм, в том числе и после разрыва соединительнотканной капсулы при фрагментации пленки, покрывается фибрином. Далее в фибрин мигрируют лейкоциты, в том числе и моноциты, которые лизируют фибриновый сгусток. Далее там появляются фибробласты, и начинается отграничение инородного тела от организма соединительной тканью (Zeller J.M., 1983; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Майбородин И.В. и др., 2007а). Одновременно,

макрофаги (из моноцитов) в фибрине сливаются и формируют гигантские клетки инородных тел внутри соединительной ткани для лизиса ПГА.

Патогенез формирования кистоподобных структур из полимерной пленки был подробно рассмотрен выше (контракция капсулы из-за функционирования миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002)), и подробно останавливаться на этом еще раз не будем.

Раздвоение перфорированной полимерной пленки, по-видимому, связано с наличием пор. В эти отверстия проникает фибрин, лейкоциты и макрофаги. Там начинается синтез соединительной ткани и формирование гигантских клеток инородных тел. Соединительная ткань раздвигает отверстие, а слившиеся макрофаги пусть медленно, но все-таки лизируют ПГА, и также способствуют расширению пор. В итоге прогрессирующего расширения отверстия пленка разрывается в ту или иную сторону, и образуются отмеченные раздвоения полимера.

Следует отметить, что фиброзирование обнаружено не только в жировой ткани вокруг имплантата. В тех случаях, когда инородное тело было расположено близко к коже, практически вся дерма была замещена фиброзной тканью, там отсутствовали сосуды и придатки кожи, которые на соседних участках имели признаки атрофических изменений. Эпидермис над таким участком был с явлениями гиперкератоза (Приложение Г рис. 102).

Такие изменения в дерме и кожи, наиболее вероятно, связаны с нарушениями микроциркуляции из-за развития фиброзной ткани и пережатия кровеносных сосудов самим инородным телом или воспалительным инфильтратом.

У животных с высокой активностью воспалительной реакции в тканях вокруг ПГА псевдокисты практически отсутствуют или очень мелкие. В

фиброзной ткани расположено множество мелких фрагментов полимера с острыми краями, и в области этих краев и вне их очень высока лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием макрофагов и лимфоцитов. Везде присутствуют многочисленные мелкие гигантские клетки инородных тел, то есть вся структура является одной большой гранулемой инородного тела (Приложение Г рис. 103).

Видимо, такая большая выраженность воспалительного процесса в гранулеме обусловлена значительной фрагментацией полимерной пленки. При любом ее переламывании образуется несколько фрагментов с острыми краями, которые повреждают окружающие ткани и вызывают или поддерживают воспалительную реакцию. Когда таких острых фрагментов мало – вся пленка оказывается инкапсулированной фиброзной тканью с немногочисленными воспалительными очагами.

В тех случаях, если полимер значительно фрагментирован – возле каждого острого фрагмента расположен участок ткани со значительной воспалительной инфильтрацией, такие участки сливаются, и весь обширный участок фиброзной ткани представляет собой воспалительный очаг или гранулему инородного тела.

В таких гранулемах также присутствовали раздвоенные концы полимерной пленки с участками соединительной ткани и гигантскими клетками инородных тел между ними. Вместе с этим были найдены структуры, которые можно расценить как разрастание соединительной ткани в поре полимера: полимерная пленка оказывается раздвоенной, в этой полости расположена соединительная ткань с большим числом гигантских клеток инородных тел, далее разволокненная пленка снова сливается и представляет собой моноструктуру (Приложение Г рис. 103). Скорее всего, такой участок с отверстием в пленке в ближайшее время разорвется, соединительная ткань растянет фрагменты и в фиброзной ткани будет расположены 2 раздвоенных конца полимера.

Примерно одинаковую морфологическую картину наблюдали у всех животных на срок в **6 месяцев** после имплантации полимера в виде перфорированной пленки. В соединительной или фиброзной ткани были расположены различные по размерам фрагменты имплантата, окруженные опять-таки общей соединительнотканной капсулой с явлениями фиброзирования. Лейкоцитарная инфильтрация тканей между фрагментами инородного тела была умеренной, гигантские клетки инородных тел практически отсутствовали (Приложение Г рис. 104).

Большинство из частиц полимера имело острые концы, на таких участках была более выраженной лейкоцитарная инфильтрация, а волокна коллагена и клеточные элементы соединительной ткани располагались параллельно поверхности инородного тела. Некоторые фрагменты пленки имели признаки переламывания по длине, другие имели изогнутые концы, от которых часть была отломлена. Такие участки также имели признаки более активной воспалительной реакции и более выраженного синтеза компонентов соединительной ткани (Приложение Г рис. 104).

Такое усиление лейкоцитарной инфильтрации, уплотнение коллагеновых волокон и увеличение содержания клеточных элементов в соединительной ткани вокруг острых концов полимера, скорее всего, обусловлено необходимостью защиты тканей и капсулы от разрывов этими острыми краями.

Рядом с полимерной пленкой были обнаружены круглые или овальные участки плотной волокнистой соединительной ткани, окруженные своей тонкой капсулой. Наиболее вероятно, что такие участки были образованы на местах полного лизиса мелких фрагментов ПГА. Доказательством этого служит то, что в подобных структурах иногда можно найти остатки полимера с гигантскими клетками инородных тел, капсула у таких структур была несколько толще, чем вокруг участков только с соединительной тканью (Приложение Г рис. 104, 105).

Видимо, к данному сроку контракция капсулы не может далее деформировать и переломить оставшиеся крупные части полимера. К этому

моменту уже лизированы все мелкие фрагменты полимера, в связи с этим стихает активность воспалительной реакции (не полностью, так как сохраняется лейкоцитарная инфильтрация тканей, местами присутствуют гигантские клетки инородных тел и т.д.), острые края, образовавшиеся после фрагментирования полимерной пленки, окутаны плотной соединительной капсулой.

Наступает период, когда макроорганизм сосуществует с пленкой из ПГА, но, скорее всего, это равновесие закончится при каком-то воздействии, приводящем к обострению воспалительной реакции. По-видимому, этими воздействиями могут быть травма места имплантации, падение животного с высоты, интенсивное движение и другие факторы, способствующие переламыванию оставшихся пленок или травматизации капсулы или окружающих тканей имеющимися острыми краями фрагментов полимера.

Такое воздействие будет способствовать усилению воспалительного процесса, и интенсификации деформации пленок капсулярными миофибробластами, это, в свою очередь, приведет к образованию мелких фрагментов ПГА, края которых не будут защищены соединительной тканью и весь процесс, фрагментации и попыток лизиса инородного тела повторится заново, как сразу после имплантации.

Через **1 год** после операции у большинства животных оставшиеся крупные фрагменты ПГА в подкожно-жировой клетчатке инкапсулированы тонким слоем фиброзной ткани. Однако, в этой капсуле все равно остаются участки с гранулематозным воспалительным процессом, в основном, вблизи острых концов полимера, там же находятся и гигантские клетки инородных тел. Необходимо отметить выраженный склероз дермы, под которой расположены остатки полимерной пленки, даже не контактирующие с ней. Также в такой склерозированной дерме резко уменьшено количество придатков кожи и кровеносных сосудов, что, видимо, и послужило причиной склеротических и атрофических изменений (Приложение Г рис. 106).

Следует отметить, выстраивание нитей коллагена и клеток

фибробластного ряда параллельно острым краям пленки для защиты капсулы и окружающих тканей от повреждения. В порах полимерного материала были найдены разрастания соединительной ткани, подобные описанным выше, которые постепенно растягивают пленку и затем разрывают ее (Приложение Г рис. 106).

Таким образом процессы измельчения и элиминации инородного тела полностью не стихают даже к этому времени, а значит остается возможность активации этих процессов и рецидива возникновения обширной гранулемы инородного тела с активно текущим гранулематозным воспалительным процессом.

В других случаях, когда пленка ПГА была сильно фрагментирована, в тканях между этими фрагментами была очень выражена воспалительная инфильтрация. Лейкоцитарная инфильтрация и гигантские клетки инородных тел наиболее часто были найдены у коротких фрагментов пленки и у острых краев крупных частей полимера (Приложение Г рис. 107).

Как уже было описано выше, острые концы частей полимера повреждают капсулу и окружающие ткани, там активируется воспалительная реакция, там же появляются сначала единичные макрофаги, потом их цитоплазма сливается для поглощения крупного инородного тела. Для отграничения острых краев, травмирующих ткани, формируется более плотная соединительная ткань, где волокна коллагена и длинник фибробластов точно соответствуют рельефу излома края пленки (Приложение Г рис. 107).

Также присутствовали разрастания соединительной ткани в порах полимера, раздвигающие эти поры и разрывающие пленку, патогенез формирования таких структур в перфорациях полимера был подробно рассмотрен выше. Иногда такие разрастания напоминают грибовидные выросты, подробно описанные в разделе о результатах имплантации силикона (Приложение Г рис. 107).

В соединительной ткани присутствовали различные по размерам

псевдокисты, стенки которых состояли из согнутых пленок со следами их переламывания. Полость этих структур была заполнена базофильным содержимым с прозрачными или эозинофильными бесформенными включениями. Клетки в таком содержимом отсутствовали, но с одного края были найдены разрастания соединительной ткани и гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 107).

Можно предположить, что после формирования полости деформированной при констрикции капсулы пленкой ПГА, эта полость заполняется выпотом, там появляется фибрин. Однако, затем, в некоторых случаях вместо лизиса фибрина лейкоцитами и начала синтеза соединительной ткани фибробластами, этот фибрин организуется. Плотный фибриновый сгусток, да еще имеющий капсулу из полимера и фиброзной ткани, хорошо противостоит попыткам лейкоцитов лизировать его, тем более, что нарушена их миграция к такому организованному фибрину.

По-видимому, в таких случаях даже спустя 12 месяцев после операции, у крыс очень активно продолжаются процессы деформации, фрагментации и лизиса пленок из ПГА. Наличие или образование коротких фрагментов с острыми концами поддерживает воспаление, а воспалительный процесс, в свою очередь, способствует деформации, измельчению и образованию острых краев у полимерных пленок.

6.1.3 Поперечнополосатая мышечная ткань

Спустя **4 суток** после имплантации перфорированной пленки из ПГА в мышечную ткань бедра вся поверхность полимера представляла собой фибриновую массу, обильно инфильтрированную лейкоцитами, с преобладанием лимфоцитов и макрофагов, и фибробластами. В этом фибрине можно проследить единичные волокна коллагена и появление молодых сосудов (тонкая однослойная стенка, широкий пустой просвет, паравазальное

расположение единичных эритроцитов) (Приложение Г рис. 108).

Как мы уже отмечали выше, любое инородное тело в организме покрывается фибрином, далее в этот фибрин мигрируют лейкоциты и фибробласты. Лейкоциты лизируют фибрин, а фибробласты начинают синтез компонентов соединительной ткани. То есть к 4 суткам продолжается лизис фибрина на поверхности полимера и синтез соединительной ткани.

Вместе с этим, на отдельных участках окружающих имплантат тканей очень выражена нейтрофильная инфильтрация. Нейтрофилы даже образуют небольшие скопления, то есть можно говорить не только о диффузной, но и об очаговой инфильтрации (Приложение Г рис. 108).

Хирургическая операция и имплантация инородного материала всегда сопровождаются повреждением тканей, что приводит к развитию острого воспалительного процесса, который, вследствие присутствия инородного тела, затем переходит в хронический. Молодые сосуды, во множестве образующиеся в тканях вокруг полимера, скорее всего, являются грануляциями, что также отражает активность острого воспаления, обусловленного операционной травмой. Для лизиса поврежденных во время хирургического вмешательства тканей туда мигрируют лейкоциты, и в первую очередь, нейтрофилы. Там, где много таких нежизнеспособных тканей, формируются нейтрофильные инфильтраты.

Кроме того, следует учитывать, что нейтрофильные лейкоциты вместе с макрофагами могут принимать активное участие в лизисе фибрина на поверхности имплантата.

На **12 сутки** все ткани на поверхности имплантата представляли сплошной воспалительный инфильтрат: фибриновые массы, инфильтрированные лейкоцитами (лимфоцитами и макрофагами) и фибробластами. Однако в этом инфильтрате присутствует хорошо развитая коллагеновая сеть, и появляются гигантские клетки инородных тел. Следует отметить отсутствие выраженной диффузной и очаговой нейтрофильной

инфильтрации (Приложение Г рис. 109).

К данному сроку уже лизированы все поврежденные при операции нежизнеспособные ткани, о чем свидетельствует отсутствие нейтрофильной инфильтрации. Однако, еще сохраняется активное воспаление, обусловленное хирургической травмой и присутствием инородного тела. Такой острый воспалительный процесс на достаточно отдаленный срок, видимо, связан с местом имплантации, тем более, что при подкожно размещении ПГА такого активного острого воспаления найдено не было.

При движениях животного сокращаются мышцы бедра, что приводит к травматизации уже поврежденных при операции и регенерирующих тканей. Также сокращения мышц способствуют смещению имплантата и, как показано выше, даже перемещению его под кожу. Перемещение инородного тела дополнительно травмирует как уже поврежденные при имплантации ткани раневого канала, так и окружающие мышцы и клетчатку. Все это способствует лейкоцитарной инфильтрации тканей вокруг полимера и постоянному присутствию фибрина на его поверхности вместо соединительнотканной капсулы.

Через **18 суток** полимер уже имел свою соединительнотканную капсулу и был плотно фиксирован к окружающим тканям за счет этой капсулы. В просвете капсулы пленки были деформированы и изломаны, большинство фрагментов имело острые края, также возле этих краев были разные по размерам обрывки соединительной ткани (Приложение Г рис. 110).

Когда пленка деформируется, между ней и капсулой или между различными фрагментами ПГА образуется полость, где потом появляется фибрин, лейкоциты и фибробласты. Затем там начинается синтез компонентов соединительной ткани, и полость постепенно ей заполняется. Таким образом различные фрагменты инородного тела отодвигаются друг от друга и каждый получает свою собственную капсулу, в которой происходят дальнейшие процессы деформации и измельчения полимера.

Также не исключено, что при деформации и изгибании полимера и формировании свободной полости, плотно фиксированные к отдельным участкам инородного тела фрагменты соединительнотканной капсулы отрываются и оказываются в этой полости. Далее клетки из этих обрывков капсулы служат источником формирования соединительной ткани уже между отдельными фрагментами полимера и в полости, образованной деформированной пленкой.

Ткани вокруг инкапсулированного ПГА представлены рыхлой волокнистой соединительной тканью с большим числом широких кровеносных и лимфатических сосудов (грануляции). Следует отметить, что в просвете некоторых и кровеносных и лимфатических сосудов содержатся тромбы (Приложение Г рис. 110).

Наличие грануляций служит доказательством того, что продолжается достаточно активный воспалительный процесс, а прорастание лимфатических сосудов, которые появляются значительно позже кровеносных – что этот воспалительный процесс идет длительной время.

Интенсивность воспалительной реакции несколько снизилась к **1 месяцу** после операции и имплантации. Стала значительно меньше лейкоцитарная инфильтрация тканей капсулы, очень редко были найдены гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 111).

К этому сроку крупные фрагменты полимера были окружены толстой капсулой из плотной волокнистой или фиброзной ткани с большим числом клеточных элементов. В таких капсулах присутствовали мелкие геморрагии, а в непосредственной близости от полимера волокна и клеточные элементы соединительной ткани были выстроены параллельно поверхности пленки, особенно это заметно у острых краев и мест излома (Приложение Г рис. 111).

Инкапсулированные полимерные пленки были деформированы, в некоторых случаях сложены вдвое и большее число раз. Иногда такие деформированные пленки образовывались полость, заполненную оптически

прозрачным содержимым с небольшим количеством фибрина и единичными лейкоцитами (лимфоцитами и макрофагами). В тех случаях, когда ПГА был сложен в несколько раз, между слоями пленки присутствовала плотная волокнистая или фиброзная ткань (Приложение Г рис. 111).

Несмотря на стихание периимплантного воспалительного процесса, продолжается деформация и фрагментация полимера. Оставшиеся пленки вследствие сжатия капсулы под действием миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002) сгибаются и переламываются.

При деформации полимера формируются полости, куда происходит выпот тканевой жидкости вместе с фибрином, туда же мигрируют из кровеносного русла и окружающих тканей лейкоциты, которые лизируют фибрин. Далее там появляются фибробласты, начинается синтез компонентов соединительной ткани. Сначала рыхлая, а затем плотная волокнистая соединительная ткань довершает разделение фрагментов инородного тела и формирует свою собственную капсулу вокруг каждого фрагмента.

При измельчении инородного тела в виде упругой пленки образующиеся фрагменты имеют острые края, которые травмируют капсулу и окружающие ткани. Скорее всего, именно этим объясняется присутствие геморрагий в толще капсул, отграничивающих инородные тела. Для изолирования этих острых концов полимерной пленки там появляется множество фибробластов и усиливается синтез коллагена. Клеточные элементы и волокна коллагена выстраиваются параллельно поверхности края пленки.

В процессе такого изолирования острых краев полимера формируется значительно более толстая капсула, которая содержит значительно больше миофибробластов, а значит и обладает более выраженным контракционным потенциалом. Таким образом процесс деформации и фрагментации оставшихся

фрагментов начинается снова и продолжается до тех пор, пока не останутся настолько мелкие фрагменты, которые капсула уже не сможет согнуть.

Точно также на **2 месяца** после имплантации ПГА в мышечную ткань бедра пленки были окружены плотной волокнистой соединительной или фиброзной тканью, формирующей толстую капсулу. В тканях капсулы можно отметить лейкоцитарную инфильтрацию, что является признаком воспаления (Приложение Г рис. 112).

Полимер в капсуле был сильно деформирован, часто изогнутая пленка формировала полости с оптически прозрачным содержимым. Непосредственно между полимером и капсулой, на поверхности инородного тела, были отмечены гигантские клетки инородных тел. На некоторых участках один из концов пленки был раздвоен, между фрагментами такого раздвоения присутствовала соединительная ткань (Приложение Г рис. 112).

Края пленки были изогнуты и имели признаки предшествующего излома. Волокна коллагена и клеточные элементы капсулы были расположены параллельно поверхности полимера, что особенно заметно в области острых краев пленки и в месте ее изломов (Приложение Г рис. 112).

К этому времени полностью не стихли процессы деформации и измельчения инородного тела. Продолжается и течение гранулематозной воспалительной реакции, о чем свидетельствует наличие крупных многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой. Следует отметить, что полимерная пленка в участках прикрепления гигантских клеток инородных тел не тоньше, чем на других местах. Видимо, лизосомальные ферменты макрофагов не в состоянии быстро разрушить полимер.

Пленка по-прежнему изгибается за счет сжатия соединительнотканной капсулой и образует полости при значительной деформации до полного кольца. Далее полимер переламывается, и по месту излома образуются слегка изогнутые острые края. Эти концы имеют признаки предшествующей деформации и для предотвращения травматизации капсулы и окружающих тканей окружены

плотной волокнистой соединительной тканью с плотным расположением коллагеновых волокон и клеточных элементов параллельно ходу края полимера.

В порах перфорированной пленки появляется сначала фибрин, затем лейкоциты и фибробласты. Лейкоциты лизируют фибрин, фибробласты начинают синтез коллагена, и в порах постепенно формируется соединительная ткань. По мере разрастания плотной соединительной ткани отверстия в пленке становятся все шире, и полимерная пленка расходится в этом месте, что выглядит как раздвоение пленки. Постепенно этот процесс расширения перфораций способствует разрыву полимера и таким образом также происходит измельчение инородного тела.

Спустя **6 месяцев** после хирургического вмешательства в мышечной ткани также присутствовали различные по величине фрагменты полимерной пленки. Эти фрагменты были инкапсулированы толстым слоем плотной волокнистой соединительной ткани с участками фиброзирования (Приложение Г рис. 113).

Многие участки полимера были с острыми краями, там было отмечено расположение волокон коллагена и длинника фибробластов параллельно ходу края пленки, огибание его соответственно рельефу края. Часто встречались участки раздвоения концов пленки. В различных местах (у острых краев, в местах раздвоения и просто у поверхности пленки ПГА) были расположены гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 113).

То есть даже на срок в 6 месяцев продолжается хронический гранулематозный воспалительный процесс, инициированный имплантацией инородного тела, о чем свидетельствуют лейкоцитарная инфильтрация тканей капсулы и присутствие большого числа гигантских клеток инородных тел. Воспалительная реакция периодически стихает, когда все фрагменты ПГА инкапсулируются соединительной тканью. Воспаление обостряется, когда эта капсула сжимается и ломает пленки с образованием острых краев. Эти края повреждают капсулу и окружающие ткани и стимулируют формирование новой

капсулы, а также и слияние макрофагов в гигантские многоклеточные формы.

Одновременно с процессами фрагментации инородного тела, в полости капсулы не прекращаются попытки организма лизировать инородное тело. Для этого туда мигрирует множество макрофагов, цитоплазма макрофагов сливается, и образуются гигантские многоядерные формы, которые пытаются как поглотить достаточно крупные фрагменты ПГА, так и вызвать их деградацию выбросом наружу, к поверхности полимера, лизосомальных ферментов (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003).

Практически такую же картину, как на срок в 2 и 6 месяцев, наблюдали через **12 месяцев** после операции. Крупные и средние по размерам части пленки ПГА были инкапсулированы толстым слоем плотной волокнистой соединительной или фиброзной ткани с большим содержанием клеточных элементов. Фрагменты полимера, даже очень небольшие, были изогнуты, причем крупные остатки пленки часто были деформированы до такой степени, что представляли собой полное замкнутое кольцо (Приложение Г рис. 114).

В области изломов фрагменты пленки имели острые неровные края, которые были отграничены от окружающих тканей утолщениями капсулы и параллельным выстраиванием волокон коллагена и длинника фибробластов. В этих участках, в основном, были сконцентрированы гигантские клетки инородных тел. Также на этот срок, как и на более ранние даты, были найдены участки раздвоения пленок с соединительной тканью внутри (Приложение Г рис. 114).

Даже по истечении 12 месяцев продолжается деформация и измельчение оставшихся пленок полимера за счет контракционного действия миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002)

соединительнотканной капсулы. Фрагментация в результате переламывания пленки способствует образованию острых краев-изломов, для отграничения от которых окружающих тканей утолщается соединительнотканная капсула. В капсуле увеличивается число и плотность волокон коллагена, которые вместе с фибробластами в области острых краев выстраиваются параллельно ходу поверхности излома пленки.

В течение 1 года продолжается воспалительная реакция, вызванная имплантацией ПГА в мышечную ткань бедра. На высокую активность гранулематозного воспалительного процесса указывает присутствие гигантских клеток инородных тел, которые, скорее всего, безуспешно пытаются лизировать ПГА. О неэффективности таких попыток, по-видимому, свидетельствует отсутствие изменений толщины полимерной пленки в области максимальной численности гигантских форм многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой.

Возможный патогенез формирования раздвоенных участков перфорированной пленки был уже неоднократно рассмотрен выше. Это – выпот фибрина в поры, лизис фибрина лейкоцитами, миграция фибробластов и синтез там компонентов соединительной ткани, расслоение и разрыв пленки, начиная с перфорации за счет ее перерастяжения развившейся соединительной тканью. В связи с этим подробно останавливаться на этом еще раз не будем.

6.1.4 Париетальная брюшина

Через **4 суток** после подшивания пленки из ПГА к париетальной брюшине инородное тело было покрыто фибрином. Этот фибрин был сильно инфильтрирован лейкоцитами, среди которых преобладали лимфоциты, но также было много нейтрофилов. Было даже отмечено формирование нейтрофильных инфильтратов. Кроме того, фибрин был инфильтрирован фибробластами и в нем уже можно отметить образование сосудов (Приложение

Г рис. 115).

После имплантации ПГА во время хирургического вмешательства повреждается множество тканей. То есть образуются антигенные вещества, так как нежизнеспособные клетки и ткани обладают антигенными свойствами. Для лизиса антигенов к местам их формирования мигрируют лейкоциты, в первую очередь, нейтрофилы, которые в местах присутствия большого объема антигенных веществ формируют скопления, инфильтраты (Кузин М.И. и др., 1980; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990). Скорее всего, нейтрофильные инфильтраты в фибрине на поверхности полимера сформированы для лизиса поврежденных во время операции тканей. А сосуды, образующиеся в фибрине, по всей вероятности, являются началом формирования грануляций.

ПГА, как и все инородные тела в организме, сразу после внедрения отграничивается фибрином. Видимо, особенно выражен этот процесс отложения фибрина на инородном теле, которое находится в брюшной полости. Так как в перитонеальной жидкости, которая всегда там находится, присутствует фибриноген, при контакте с инородным телом сразу переходящий в нерастворимый фибрин на его поверхности. Кроме того, к инородному телу в брюшной полости посредством того же фибрина сразу подпаивается большой сальник или петли кишечника.

Для осуществления контроля за иммунологическими реакциями на поверхности инородного тела туда мигрируют лимфоциты (Miro-Mur F. et al., 2009; Rodriguez A. et al., 2009; Rodriguez A., Anderson J.M., 2010). Далее в фибрине на поверхности полимера появляются макрофаги и фибробласты. Макрофаги и нейтрофилы лизируют фибрин, делают его похожим на сеть, в ячейках которой располагаются фибробласты, и откуда затем начинается формирование соединительной ткани (капсулы) более прочно отграничивающей инородное тело от тканей организма (Zeller J.M., 1983; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Майбородин И.В. и др., 2007а), в данном случае – от органов брюшной полости. Следует отметить, что в литературе

имеются сообщения о формировании гигантских клеток инородных тел для лизиса фибрина, даже аутофибрина (Колесников И.С., 2006; Майбородин И.В. и др., 2007б, 2008а, 2008б, 2008в, 2009).

Видимо, такой же процесс идет и в спайках между ПГА и органами брюшной полости, фибрин там также постепенно замещается плотной волокнистой соединительной тканью, происходит организация фибрина, и спайки становятся уже нерассасывающимися.

К **12 суткам** на поверхности пленок присутствовали обширные массы фибрина, обильно инфильтрированные лейкоцитами с образованием лейкоцитарных инфильтратов. В цитограмме лейкоцитов и при диффузной и при очаговой инфильтрации преобладали лимфоциты и нейтрофилы. Также в фибрине было уже много фибробластов и волокон коллагена, на отдельных участках присутствовали единичные гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 116).

Эти фибриновые массы постепенно переходили в мышечную ткань передней брюшной стенки, четкой границы не было. Мышечная ткань также была инфильтрирована лейкоцитами, и по месту перехода в наслоения фибрина можно отметить некротические и атрофические изменения мышечных волокон. В фибриновых массах иногда можно было обнаружить остатки нелизируемого шовного материала, инкапсулированные тонким слоем фиброзной ткани и инфильтрированные гигантскими многоядерными макрофагами со слившейся цитоплазмой (Приложение Г рис. 116).

По мере удаления от «нормальной» поперечно-полосатой мышечной ткани нарастают явления отека, мышечные симпласты отодвигаются друг от друга. В симпластах появляются сначала признаки дистрофии, а затем – некробиоза, их диаметр прогрессивно уменьшается. Между симпластами становятся все шире прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани, увеличивается количество мелких кровеносных сосудов с тонкими стенками, возрастает численность лейкоцитов, сначала лимфоцитов, дистальнее – нейтрофилов. То

есть между мышечными симпластами по мере нарастания явлений атрофии и некробиоза увеличивается лейкоцитарная инфильтрация и появляются грануляции (Приложение Г рис. 116).

Следует отметить тромбирование средних и мелких кровеносных сосудов, проходящих в мышечной ткани (Приложение Г рис. 116). Это, несомненно, является физиологическим процессом, связанным с предотвращением гематогенной диссеминации токсинов и антигенов по всему организму.

На этот срок продолжается лизис фибрина, окутывающего полимерную пленку, и синтез соединительнотканной капсулы вместо фибрина. В связи с этим появляется все больше лейкоцитов и фибробластов, то есть усиливается диффузная и очаговая лейкоцитарная инфильтрация фибринового сгустка на поверхности ПГА. Появление гигантских клеток инородных тел может быть связано с двумя возможными причинами. Во-первых, с необходимостью лизиса этого фибрина (Колесников И.С., 2006; Майбородин И.В. и др., 2007б, 2008а, 2008б, 2008в, 2009). Во-вторых, уже как реакция на инородное тело – присутствие полимерной пленки.

Воспалительные, атрофические и некробиотические изменения в мышечной ткани передней брюшной стенки также могут быть объяснены с различных позиций:

1. Сдавление шовным материалом. При фиксации ПГА к париетальной брюшине передней брюшной стенки шовным материалом при завязывании узла происходит сжатие тканей. Эти ткани атрофируются и замещаются соединительной тканью. Немалое значение здесь имеет попадание в шов и пережатие питающих мышцы кровеносных сосудов.

2. Выраженная воспалительная реакция. В тканях (фибрине) вокруг инородного тела идет активный сначала острый, а затем – хронический воспалительный процесс, вызванный в первое время хирургическим вмешательством, далее – присутствием инородного тела. В эту воспалительную реакцию вовлекаются окружающие ткани, которые постепенно атрофируются и

склерозируются. Здесь также имеет значение тромбоз кровеносных и лимфатических сосудов при воспалении.

3. Давление инородного тела. Плотно притянутая узловым швом полимерная пленка давит на париетальную брюшину и подлежащие мышцы, которые вследствие этого атрофируются и замещаются соединительной тканью. Длительное давление пленки также вызывает травму мышечной ткани, образование токсичных и антигенных веществ, что сопровождается воспалительной реакцией. Вместе с мышцами, по-видимому, сдавливаются и питающие кровеносные сосуды.

4. Травма, непосредственно вызванная инородным телом. Не исключена возможность прямого повреждения окружающих тканей полимерной пленкой, например, ее острыми краями. Это приводит к хроническому воспалению (длительная травма), постепенной атрофии и склерозу подлежащих тканей.

5. Токсическое воздействие продуктов распада ПГА. Не исключено повреждающее воздействие на мышечную ткань продуктов деградации ПГА. Согласно некоторым литературным данным, этот полимер подвергается деградации в организме (Brandl H. et al., 1990; Dawes E.A., 1990; Amass W. et al., 1998; Wang M. et al., 2002; Шишацкая Е.И. и др., 2002, 2008а, 2008б, 2008в; Волова Т.Г. и др., 2005, 2009; Федоров М.Б. и др., 2007; Шишацкая Е.И., 2007; Лившиц В.А. и др., 2009; Потапов А.Г., Пармон В.Н., 2010), при этом процессе возможно образование и прямое воздействие токсических веществ на окружающие клетки и ткани. Также возможно повреждение тканей в результате воздействия лизосомальных ферментов фагоцитов, которые попадают туда в результате экзоцитоза (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003) при попытке лизиса фибрина и инородного тела.

Нельзя исключить и влияния всех перечисленных причин в комплексе на состояние мышц передней брюшной стенки после имплантации ПГА в брюшную полость путем подшивания к париетальной брюшине передней

брюшной стенки.

Через **18 суток** после операции рядом с мышцами передней брюшной стенки со стороны брюшной полости присутствовали деформированные пленки из ПГА, иногда в виде нескольких фрагментов. Полимер всегда был окружен соединительнотканной или фиброзной капсулой, в которой происходила его деформация и измельчение. Иногда гистологический срез проходил через плоскость пленки параллельно ее поверхности, и на таких срезах было видно, что полимер имеет складчатую структуру (Приложение Г рис. 117).

К указанному сроку нарастает интенсивность процессов деформации инородного тела в организме. Под действием миофибробластов соединительнотканной капсулы (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002) полимерная пленка сжимается, складчатость пленки на срезе, параллельном ее поверхности, доказывает, что на ПГА действуют силы сжатия со всех сторон.

Далее пленка сгибается в направлении, где сопротивление сжатию меньше, или где упругость полимера менее выражена. Вследствие выраженной деформации и изгибания пленка переламывается по сгибу и образуется несколько фрагментов инородного тела, каждый из которых окружается собственной капсулой и процесс деформации и измельчения ПГА повторяется.

Рядом с инкапсулированными полимерными пленками были расположены участки рыхлой волокнистой соединительной ткани с большим числом тонкостенных кровеносных сосудов и мелкими гранулемами инородного тела, окруженными собственной капсулой, с гигантскими клетками инородных тел. Лейкоцитарная инфильтрация тканей стала значительно меньше, по сравнению с предыдущим сроком, в цитограмме лейкоцитов преобладали макрофаги и лимфоциты (Приложение Г рис. 117).

Вокруг фрагментов инородного тела, одновременно с развитием капсулы,

концентрируются макрофаги, потом их цитоплазма сливается, и формируются гигантские клетки инородных тел. Это свидетельствует о развитии и активном течении хронической гранулематозной воспалительной реакции. Любой воспалительный процесс сопровождается повреждением и репарацией тканей, что сопровождается развитием грануляций. Видимо, множество тонкостенных кровеносных сосудов, присутствующих в рыхлой волокнистой соединительной ткани вокруг инкапсулированного полимера, являются типичными грануляциями, отражающими высокую активность воспаления.

Таким образом, к 18 суткам у крыс стихает острая воспалительная реакция, вызванная хирургическим вмешательством, и на первый план выходит воспалительный процесс, обусловленный наличием инородного тела – ПГА (хроническое гранулематозное воспаление).

К **1 месяцу** после имплантации, рядом с инкапсулированными плотной волокнистой соединительной или фиброзной тканью фрагментами полимерной пленкой, были расположены структуры стенки тонкой или толстой кишки. С другой стороны к инородному телу прилегали жировая клетчатка и поперечно-полосатая мышечная ткань передней брюшной стенки. Стенка органов брюшной полости непосредственно переходила в соединительную ткань, окружающую ПГА (Приложение Г рис. 118).

Любое инородное тело в брюшной полости сразу покрывается фибрином, также посредством фибрина к нему подпаиваются большой сальник или органы брюшной полости, чаще полые. Далее фибрин на поверхности полимера и между ним и петлями кишечника постепенно рассасывается и замещается соединительной тканью, сначала рыхлой, а потом – плотной волокнистой. Таким образом стенка тонкой или толстой кишки непосредственно переходит в капсулу вокруг ПГА.

Полимерная пленка была представлена различными по величине фрагментами. Крупные фрагменты были сильно деформированы, практически скомканы. Остальные согнуты до образования замкнутых полостей с

прозрачным слабоэозинофильным содержимым и небольшим количеством форменных элементов крови (Приложение Г рис. 118).

Сильно согнутые фрагменты пленки часто имели признаки переламывания с образованием острых концов, в таких участках было отмечено уплотнение волокон соединительнотканной капсулы, увеличение численности фибробластов и выстраивание волокон коллагена и длинника клеточных элементов параллельно острым краям полимерной пленки (Приложение Г рис. 118).

Продолжается деформация и фрагментация полимерной пленки, которая под действием контракционного действия миофибробластов капсулы (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002) изгибается, вплоть до переламывания и образования нескольких отдельных фрагментов. При значительном сгибании пленки образуются замкнутые полости, псевдокисты, куда происходит выпот плазмы крови с белковыми фракциями (слабоэозинофильное окрашивание прозрачного содержимого) и единичными лейкоцитами и эритроцитами.

При переламывании пленки образуются фрагменты с острыми краями, которые повреждают как ткань капсулы, так и окружающие ткани. Для отграничения этих острых краев, в результате их раздражающего действия происходит уплотнение соединительной ткани капсулы, увеличение плотности коллагеновых волокон и клеточных элементов и выстраивание их параллельно этим острым концам полимера.

Через **2 месяца** у большинства животных в брюшной полости присутствовали обширные гранулемы инородного тела с множеством различных по величине фрагментов ПГА. Эти фрагменты были инкапсулированы плотной волокнистой соединительной или фиброзной тканью, где была очень выраженной диффузная лейкоцитарная инфильтрация с

преобладанием лимфоцитов и макрофагов, и были найдены небольшие гранулемы инородных тел с гигантскими многоядерными макрофагами со слившейся цитоплазмой (Приложение Г рис. 119).

Крупные фрагменты полимерной пленки были деформированы, и практически все имели острые неровные края. Параллельно этим острым концам пленки были выстроены волокна коллагена и длинник фибробластов. Часто встречались фрагменты плотной волокнистой соединительной ткани внутри пленки. Также были найдены участки раздвоения пленки с соединительной тканью между каждой пластиной. Гигантские клетки инородных тел, в основном, присутствовали в области острых краев полимера и в соединительной ткани, развившейся внутри полимера (Приложение Г рис. 119).

Рядом с ПГА присутствовал нелизируемый шовный материал. Соединительнотканная капсула вокруг его нитей была значительно тоньше, а гранулематозная воспалительная реакция выражена в меньшей степени, по сравнению с ПГА (Приложение Г рис. 119).

То есть на фоне нарастающей активности хронического гранулематозного воспалительного процесса происходит дальнейшая деформация и фрагментация инородного тела за счет сжатия соединительнотканной капсулой. При этом образуется множество мелких частей полимерной пленки с острыми краями, травмирующими капсулу и окружающие ткани, и, таким образом, поддерживающими высокую активность воспаления.

Для изоляции таких острых краев вокруг разрастается соединительная ткань, утолщается капсула, волокна коллагена и фибробласты выстраиваются параллельно поверхности. В результате постоянной травматизации тканей в области острых концов там выше активность хронического воспаления, и, соответственно, туда мигрируют иммунокомпетентные клетки, в том числе и макрофаги. Для поглощения крупного инородного тела, в данном случае – пленки из ПГА, цитоплазма макрофагов сливается, и формируются гигантские

многоядерные клетки инородных тел.

Так как была имплантирована перфорированная пленка, то в ее порах также развивается соединительная ткань, которая по мере своего роста и уплотнения сначала расширяет поры, а затем и разрывает их. В результате этого разрыва происходит раздвоение полимерной пленки, там же могут образовываться мелкие фрагменты полимера, для лизиса которых в этих порах формируются гигантские клетки инородных тел. Не исключено, что их ферменты также оказывают воздействие на расширение перфораций, их разрыв и истончение образовавшихся тонких пластин полимера.

В других случаях в брюшной полости также присутствовали инкапсулированные соединительной тканью деформированные фрагменты полимера различной величины с подпаянными к ним органами брюшной полости. Однако, выраженность воспалительной реакции была намного меньше. Это выражалось в меньшей степени лейкоцитарной инфильтрации и в меньшей реакции соединительной ткани на острые края имплантированной пленки. Но даже в таких случаях рядом с фрагментами ПГА присутствовали гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 120).

Возможно, что такая меньшая активность хронического воспалительного процесса связана с тем, что соединительнотканная капсула в меньшей степени сжимает полимер. При этом не так быстро идет его деформация, образуется меньше фрагментов с острыми краями, которые повреждают окружающие ткани. Соответственно, меньше выраженность воспалительной реакции на их повреждение.

Также не исключено, что вся внедренная полимерная пленка уже измельчена до фрагментов такого размера, которые уже устойчивы к контракционному воздействию капсулы. Острые края уже частично сглажены за счет лизирующего действия слившихся многоядерных макрофагов и уже не повреждают капсулу и окружающие ткани. Таким образом острота воспалительного процесса снижается.

Полностью воспаление не утихает даже в таких случаях, видимо, из-за наличия инородных тел, поддерживающих хроническую гранулематозную реакцию. Все-таки имеется, хотя и слабо выраженная, лейкоцитарная инфильтрация, присутствуют гигантские клетки инородных тел, можно обнаружить участки геморрагий (тромбозы и нарушение проницаемости сосудистой стенки при воспалении (Воспаление: ненаркотические анальгетики, 1997)) (Приложение Г рис. 119).

Спустя **6 месяцев** полимерные пленки были инкапсулированы тонким слоем плотной волокнистой соединительной или фиброзной ткани. Вплотную к капсуле примыкали (были подпаяны) петли кишечника. Многие фрагменты ПГА были изогнуты, однако, замкнутые структуры или псевдокисты отсутствовали. В ряде случаев полимерные пленки были раздвоены, на таких участках между образовавшимися пластинами пленки присутствовала плотная волокнистая соединительная ткань, практически такая же как и вокруг самого полимера (Приложение Г рис. 121).

В капсуле вокруг фрагментов пленки была отмечена достаточно выраженная лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием макрофагов и лимфоцитов. Между структурами капсулы и полимером были расположены гигантские клетки инородных тел, иногда очень крупные (Приложение Г рис. 121).

Видимо, к этому сроку соединительнотканные спайки между инородным телом и петлями кишечника сократились до такой степени, что практически перешли в капсулу вокруг полимера и органы брюшной полости расположены практически рядом с пленкой ПГА, отделенные от нее только тонким слоем плотной волокнистой или фиброзной ткани.

Полимерные пленки на данную точку эксперимента были изогнуты, но не было замкнутых структур и следов переламывания фрагментов полимера. Возможно, что это произошло или из-за уменьшения контракционного воздействия капсулы или в результате стихания активности воспалительного

процесса.

Но об уменьшении активности воспалительной реакции говорить не приходится, так как в капсуле и тканях вокруг полимера имеется очень выраженная лейкоцитарная инфильтрация и присутствует очень много крупных гигантских клеток инородных тел. То есть продолжается хронический гранулематозный воспалительный процесс, обусловленный наличие инородного тела и направленный на его лизис или элиминацию из организма тем или иным способом.

Скорее всего, произошло уменьшение сократительной способности соединительнотканной капсулы вокруг пленки из ПГА. Возможно, что это произошло из-за уменьшения толщины этой капсулы. В таком случае в ней содержится значительно меньше миофибробластов и они уже не могут до такой степени стягивать капсулу, чтобы деформировать упругую пленку. Также не исключено, что отсутствие острых краев пленки при невозможности переламывания полимера приводит к сохранности капсулярных тканей и тканей вокруг нее. Это также способствует утончению капсулы вследствие отсутствия раздражающей стимуляции при повреждениях.

Возможный патогенез образования дупликатур полимерной пленки и развития там соединительной ткани был рассмотрен выше (развитие соединительной ткани в порах перфорированной пленки и разрыв пленки, обусловленный этим) и подробно останавливаться на этом еще раз не будем. Можно только отметить уплотнение волокнистой соединительной ткани между пластинами раздвоенной пленки, что, несомненно, связано с длительным существованием этой соединительной ткани.

Практически такая же гистологическая картина была найдена и на срок в **12 месяцев** после операции. В брюшной полости в месте имплантации присутствовало множество разноразмерных фрагментов ПГА, окруженных тонкой соединительнотканной или фиброзной капсулой. Можно отметить формирование не общей капсулы, а окружение каждого фрагмента, даже очень

мелких, своей собственной капсулой. Пленки были деформированы, но полностью замкнутых структур и свидетельств переламывания полимера найдено не было. Также были отмечены участки раздвоения фрагментов пленки с разрастаниями плотной волокнистой соединительной ткани в таких участках дупликатур (Приложение Г рис. 122).

Лейкоцитарная инфильтрация была умеренной, не было обнаружено выраженного уплотнения соединительной ткани и увеличения численности ее клеточных элементов в области краев полимерной пленки. Однако гигантские клетки инородных тел все равно были расположены на поверхности ПГА и окружены вместе с ними концентрическими слоями плотной волокнистой соединительной ткани (Приложение Г рис. 122).

Таким образом, полимерная пленка не была полностью лизирована или как-то другим способом удалена из места имплантации даже через 1 год после хирургического вмешательства с ее внедрением.

К этому сроку значительно уменьшилась, но полностью не прекратилась, хроническая гранулематозная воспалительная реакция. Это, по-видимому, связано с отсутствием деформации полимера, что, в свою очередь, приводит к отсутствию переламывания пленки и образованию у нее острых краев.

Наличие очагов не стихнувшего воспалительного процесса, видимо, может способствовать его быстрой активации и распространению при каких-то неблагоприятных воздействиях. Например, травма или даже сильная перистальтика подпаянных петель кишечника, приведет к травматизации тканей капсулы краями пленки и активации воспалительной реакции.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, сразу после имплантации перфорированной полимерной пленки из ПГА в организм она покрывается фибрином, который быстро лизируется лейкоцитами, потом туда мигрируют фибробласты и вокруг

инородного тела формируется соединительнотканная капсула. В брюшной полости, кроме капсулы, образуются фибриновые спайки между полимером и большим сальником или петлями кишечника. Эти спайки также постепенно организуются. Основная гистологическая картина до 12 суток обусловлена хирургической травмой, затем острое воспаление стихает, и на первый план выходят изменения, связанные с наличием инородного тела.

Сначала при констрикции фибринового сгустка, а далее при сжатии соединительнотканной капсулы, пленка деформируется, изгибается и переламывается. Каждый новый фрагмент снова инкапсулируется и весь цикл повторяется. Наличие перфораций в упругой пленке облегчает разрушение ПГА. Кроме того, в поры (перфорации) полимера также проникает фибрин, и затем также там развивается соединительная ткань. Все это способствует растягиванию перфорационных отверстий, их увеличению и разрыву пленки по линии пор. В результате измельчения полимера образуется множество мелких и крупных фрагментов, которые имеют острые края. Эти острые края повреждают капсулу и окружающие ткани и активируют хроническую воспалительную реакцию, уже инициированную присутствием самого инородного тела. В случае наличия множества острых краев при значительном измельчении ПГА, воспалительная реакция очень выраженная и в тканях формируется гранулема инородного тела. В этой гранулеме образуется множество гигантских клеток инородных тел, которые постепенно лизируют мелкие частицы полимера с острыми краями. Место, где была гранулема, со временем замещается соединительной тканью, склерозируется.

Крупные фрагменты полимерной пленки в силу каких-либо причин устойчивые к деформации соединительнотканной капсулой и переламыванию, остаются инкапсулированными в тканях в течение длительного времени, возможно, что до конца жизни животных. Однако, даже возле таких фрагментов сохраняется вялотекущая хроническая гранулематозная воспалительная реакция, которая при определенных условиях (травма, усиленные движения и

т.п., что может повредить сам полимер или его капсулу) может обостриться и привести к формированию новых гранулем инородного тела.

6.2 Имплантация неперфорированной пленки

6.2.1 Макроскопические результаты имплантации

После имплантации неперфорированной, более упругой, относительно полимера с порами, пленки в **подкожно-жировую клетчатку**, также наблюдали миграцию полимера из области имплантации в районе правой лопатки к средней линии. Мы уже отмечали многочисленность литературных данных, посвященных спонтанным смещениям, перемещениям, ротации и элиминации трансплантированных объектов (Tenenbaum S.A. et al., 1997; Gabriel S.E. et al., 1997; Beekman W.H. et al., 1997; Yeh K.A. et al., 1998; Kanhai R.C. et al., 1999; Abramo A.C. et al., 1999; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Sohn B.K. et al., 2000; Wang L. et al., 2000; Jorquera F. et al., 2000; Baeke J.L., 2002), Причем полимер был расположен как в жировой ткани или в межфасциальных пространствах, так и непосредственно в дерме, плотно спаян с ее тканями (Приложение Г рис. 123, 124).

На срок в 4 суток полимерная пленка была окружена толстой темно-красной капсулой, скорее всего, фибриновым сгустком с эритроцитами, которая легко отделялась как от окружающих тканей, так и от поверхности полимера. Уже к 4 суткам после операции было отмечено смещение ПГА (Приложение Г рис. 123).

На этот срок нельзя объяснить миграцию инородного тела контракционным действием миофибробластов соединительнотканной капсулы. Видимо, смещение имплантатов к средней линии на данный срок может быть обусловлено сжатием фибринового сгустка. После попадания в организм любое инородное тело инициирует переход фибриногена в фибрин (повреждение

кровеносных сосудов и тканей) и покрывается фибрином. Далее фибриновый сгусток на поверхности полимера сжимается. Это физиологический процесс, направленный на уменьшение просвета сосудов при повреждениях и уменьшение кровопотери.

Фибриновый сгусток сжимает инородное тело и, таким образом, во-первых, минимизируется объем, занятый инородным телом. Во-вторых, инородное тело смещается в сторону наименьшего сопротивления – по раневому каналу к разрезу кожи, где оно может быть элиминировано из организма.

На 18 сутки инородное тело было инкапсулировано тонким слоем прозрачной ткани, в которой визуально можно проследить ход толстых извитых кровеносных сосудов. Капсула также слабо спаяна и с полимером и с окружающими тканями (Приложение Г рис. 123).

Фибрин на поверхности инородного тела лизируется лейкоцитами. Потом там появляются фибробласты, и начинается синтез соединительной ткани (Zeller J.M., 1983; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Майбородин И.В. и др., 2007а). Кроме того, хирургическая травма во время имплантации сопровождается асептической воспалительной реакцией, что также сопровождается миграцией лейкоцитов для лизиса поврежденных клеток и тканей. На месте тканевого детрита формируются грануляции, а грануляционная ткань характеризуется содержанием большого числа кровеносных сосудов с тонкими стенками.

По-видимому, наличие тонкой прозрачной капсулы на поверхности полимера обусловлено заменой фибрина на соединительную ткань, а толстые извитые кровеносные сосуды являются свидетельством присутствия грануляций, еще не полностью подвергшихся инволюции к данному сроку.

Однако, также не исключено, что гиперемированные сосуды на поверхности имплантата связаны с началом процессов его лизиса и развитием грануляционного воспалительного процесса. А любое воспаление сопряжено с нарушениями микроциркуляции, блокадой кровотока (Воспаление:

ненаркотические анальгетики, 1997) и опять-таки развитием грануляций с сосудами.

Через 2 месяца полимер чаще всего расположен по средней линии и окружен толстой капсулой также с гиперемированными извитыми кровеносными сосудами. На этот срок капсула уже прочно спаяна с окружающими тканями, и ее трудно отделить от самой пленки. Через поверхность капсулы можно отметить желтоватый или желтовато-бурый цвет ранее полностью прозрачного полимера (Приложение Г рис. 123).

Скорее всего, к этому сроку у крыс уже полностью сформировалась соединительнотканная капсула вокруг инородного тела. Наиболее вероятно, что его смещение происходит уже за счет сжатия капсулой, обусловленного функционированием капсулярных миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002).

Наличие гиперемированных сосудов в капсуле и то, что капсула плотно спаяна с поверхностью пленки и с окружающими тканями, видимо, свидетельствуют об активном воспалительном процессе на поверхности инородного тела. Возможно, что там идет гранулематозная воспалительная реакция, вызванная присутствием самого инородного тела в организме и направленная на лизис и удаление полимера или продуктов его деградации из тканей.

Изменение цвета полимера, видимое через структуры капсулы, скорее всего, обусловлено этой же воспалительной реакцией. В капсуле идет деградация полимера, возможно, что продукты его деградации имеют другой цвет. Также не исключено, что при измельчении пленки образуется множество более мелких фрагментов, которые неоднократно преломляют проходящий свет и за счет этого происходит изменение цвета полимера. И, в-третьих, существует

вероятность, что такой желтоватый или бурый цвет связан с наличием большого числа кровеносных сосудов в капсуле на поверхности полимера, это грануляции, развившиеся в течение хронического грануляционного воспалительного процесса.

Спустя 6 месяцев полимер в плотной капсуле был плотно спаян с окружающими тканями: или с фасциями и мышцами или с кожей в области лопаток и межлопаточной области. Визуально полимер был от светло-желтого до желто-бурого цвета и имел намного меньший объем, чем во время имплантации. По консистенции пленка стала не упругой, а мягкой. В капсуле или через капсулу были видны толстые извитые гиперемированные сосуды (Приложение Г рис. 124).

Таким образом, на этот срок продолжается хроническая воспалительная реакция, инициированная присутствием полимера в организме и направленная на лизис или удаление инородного тела из тканей. Об этом свидетельствуют наличие не до конца лизированного инородного тела, гиперемированные извитые сосуды капсулы и сама толстая капсула, плотно припаянная к окружающим тканям.

На последнюю точку эксперимента, 12 месяцев, остатки полимерной пленки желтоватого цвета по-прежнему присутствовали в подкожно-жировой клетчатке. ПГА был инкапсулирован, капсула была плотно спаяна с фасциями или кожей, но полимер в капсуле был значительно мягче, относительно состояния до операции (Приложение Г рис. 124).

В одном случае макроскопически было видно, что в тканях находились два фрагмента полимера разного размера, каждый из которых имел свою капсулу (Приложение Г рис. 124).

Можно заключить, что даже через 1 год после имплантации неперфорированной пленки из ПГА в подкожно-жировую клетчатку не происходит полной деградации полимера. К этому сроку полимер измельчен на несколько фрагментов, его присутствие в тканях поддерживает достаточно

активный хронический гранулематозный воспалительный процесс. На активность воспаления указывает толстая капсула с гиперемированными сосудами (микроциркуляторные расстройства при воспалении) и спаянность этой капсулы с окружающими тканями (отграничение воспалительного очага от тканей организма).

В отличие от имплантации перфорированной пленки из ПГА, при внедрении в **мышечную ткань** пленки без перфорации полимер всегда был обнаружен под кожей бедренной, паховой или задней поясничной области (Приложение Г рис. 125).

Возможно, что скользкая и упругая пленка смещается при мышечных сокращениях во время движения животного. Такие смещения разрушают сначала фибриновый сгусток, а затем формирующуюся соединительнотканную капсулу. Полимер не фиксируется в тканях, а постепенно перемещается по раневому каналу к коже, этому также способствуют сокращения поперечно-полосатых мышц.

Постепенно пленка оказывается под кожей различных областей нижней половины туловища животного, где смещения мышц уже в меньшей степени перемещают инородное тело. В таком месте полимер инкапсулируется соединительной тканью, которая фиксирует его к окружающим тканям и препятствует его дальнейшей миграции (Приложение Г рис. 125).

На срок в 6 месяцев пленка в одном случае располагалась на боковой поверхности поясничной области под фасциями, окружающими мышечный массив. Полимер был инкапсулирован плотной капсулой, тесно спаянной с окружающими тканями. Макроскопически полимер в капсуле, или сама капсула, были светло-желтого цвета и мягкими на ощупь. В толще капсулы были видны гиперемированные кровеносные сосуды (Приложение Г рис. 125).

При хирургической операции была имплантирована пленка в виде правильного сектора, составляющего 1/4 часть круга диаметром 1 см. Однако, на данный срок пленка была значительно меньшего размера и не имела

правильной формы (Приложение Г рис. 125).

После имплантации инородного тела сразу начинается воспалительный процесс. Сначала острый, вызванный хирургическим вмешательством, потом – хронический, обусловленный уже присутствием самого инородного тела в организме. Свидетельствами продолжающейся воспалительной реакции являются плотное спаивание капсулы с окружающими тканями и наличие гиперемированных кровеносных сосудов в капсуле.

Это воспаление, направленное на измельчение и удаление инородного тела из организма, привело к 6 месяцам к деформации и уменьшению размеров ПГА, видимо, за счет биодеградации (лизиса макрофагами), этим же объясняется и изменение упругости и цвета полимера. Однако, полностью пленка не была лизирована.

Спустя 12 месяцев полимер все также присутствовал под кожей рядом с местом имплантации. По-прежнему инородное тело было инкапсулировано толстым слоем соединительной ткани, которая была плотно спаяна с фасциями и подлежащей скелетной мускулатурой. Полимер в капсуле имел желтый цвет, был бесформенным, и в капсуле можно было проследить гиперемированные сосуды (Приложение Г рис. 125).

То есть в течение всех 12 месяцев наблюдения не произошло полной деградации неперфорированной пленки из ПГА, фрагменты которой сохранялись в соединительнотканной капсуле. Также полностью не стихла воспалительная реакция, сопровождающая попытки организма лизировать и удалить имплантированное инородное тело.

В **брюшной полости** на срок в 4 и 12 суток пленка из ПГА находилась в месте имплантации (подшита одним узловым швом к передней брюшной стенке) и не была инкапсулирована ни фибрином, ни соединительной тканью. Вместе с этим, в брюшной полости можно было отметить появление тонких нежных спаек между полыми органами и между ними и структурами сальника (Приложение Г рис. 126).

Несмотря на многочисленные литературные сообщения о том, что в организме поверхность инородного тела сразу покрывается фибрином и, затем, очень быстро, соединительной тканью (Zeller J.M., 1983; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Майбородин И.В. и др., 2007а), в данных наблюдениях до срока в 12 дней неперфорированная пленка из ПГА визуально не была изменена.

Видимо, в силу каких-то причин, например, особенностей поверхности – гидрофобности или повышенной скользкости, фибрин не может фиксироваться к такой поверхности пленки и при любом смешении ее отрывается и оказывается среди органов брюшной полости. К смещению инородного тела в таких случаях могут приводить как сокращения мышц передней брюшной стенки при движениях животного, так и движения петель кишечника в результате перистальтики.

Не исключено, что в результате присутствия инородного тела оно постоянно вызывает переход фибрина в фибриноген и также постоянный отрыв фрагментов формирующегося на поверхности фибринового сгустка и его или фибринолиз или лизис перитонеальными макрофагами. В литературе есть данные, что лизис фибриновых сгустков, даже сформированных из аутофибрина, проходит с участием макрофагов и иногда с формированием гигантских клеток инородных тел (Колесников И.С., 2006; Майбородин И.В. и др., 2007б, 2008а, 2008б, 2008в, 2009).

Кроме того, острые края диска из тонкой пленки постоянно травмируют висцеральную брюшину, покрывающую полые органы брюшной полости и большой сальник. Ввиду того, что в течение длительного времени не происходит отграничения этих острых краев полимера фибрином и соединительной тканью, возможно формирование спаек между участками органов с поврежденной брюшиной: между петлями кишечника и между ними и структурами сальника. Скорее всего, появление тонких спаек в брюшной полости обусловлено таким хроническим раздражением висцеральной

брюшины краем полимерной пленки.

А так как спаечный процесс уже развивается и будет развиваться еще в течение длительного времени, то не исключено огрубление этих спаек и даже развитие спаечной непроходимости. Также не исключена вероятность глубокого повреждения стенки кишки краем полимерной пленки и гибель животного в результате разлитого гнойного перитонита, вызванного перфорацией полого органа брюшной полости.

К 18 суткам двое животных (на 14 и 16 сутки) погибли от явлений разлитого перитонита, вызванного высокой и низкой кишечной непроходимостью (Приложение Г рис. 127).

Несомненно, что спаечный процесс, вызванный как присутствием инородного тела в брюшной полости, так и травматизации им висцеральной брюшины послужил основной причиной развития спаечной непроходимости. Если бы перитонит развился в результате других причин, например, хирургического вмешательства, то гибель животных наступила бы раньше, в течение одного, максимум нескольких суток после операции. Тем более, признаки перитонита или других патологий (той же спаечной болезни и обусловленной ей непроходимости) могли быть обнаружены при выведении животных из экспермента на более ранние сроки: 4 и 12 суток.

Большое число толстых грубых спаек могло вызвать заворот кишок, их перекручивание, пережатие и другие осложнения, препятствующие пассажу содержимого по желудочно-кишечному тракту.

В других случаях полимерная пленка присутствовала в месте имплантации, но уже была частично окружена тонкой прозрачной капсулой, которую легко можно было отделить от поверхности полимера. К инкапсулированному имплантату были подпаяны петли тонкого или толстого кишечника и структуры большого сальника (Приложение Г рис. 127).

По-видимому, к этому сроку фибрину, образующемуся на поверхности инородного тела, удалось зафиксироваться на отдельных местах края диска из

полимерной пленки. Об отсутствии плотного контакта фибрина и поверхности полимера свидетельствует возможность легкого разделения капсулы и инородного тела. Фибрин постепенно обволакивает весь полимер и одновременно замещается рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Так как полимер был уже хотя бы частично инкапсулирован, существует возможность отграничения его от органов брюшной полости, и для этого к инородному телу подпаивается сальник. Вместе с сальником, между пленкой и петлями кишечника также образуются спайки. Разумеется, что спайки между сальником, кишечником и полимером образовывались и на более ранние сроки, но из-за того, что поверхность полимера была очень скользкой, эти спайки постоянно отрывались от инородного тела.

Так как практически вся поверхность полимера отграничена от организма соединительнотканной капсулой, к которой подпаяны органы брюшной полости, далее интенсивность спайкообразования должна резко уменьшиться. И, видимо, вероятность развития спаечной болезни, кишечной непроходимости и гибели животных становится менее вероятной. Действительно, в более поздние сроки не было отмечено случаев летального исхода у оперированных крыс.

Через 2, 6 и 12 месяцев полимерная пленка присутствовала в брюшной полости или в месте имплантации или, в случае отрыва ее, между петлями кишечника. Следует отметить, что на все точки наблюдения после 2 месяцев пленка вместо упругой стала мягкой, а ее цвет вместо прозрачного стал интенсивно желтым или желто-бурым (Приложение Г рис. 128).

ПГА во всех случаях был окружен тонкой прозрачной капсулой, через которую был виден инородный материал. Между полимером на передней брюшной стенке и органами брюшной полости всегда присутствовали тонкие спайки. Иногда, особенно когда инородное тело было расположено между петлями кишечника, к пленке непосредственно были плотно подпаяны органы брюшной полости (Приложение Г рис. 128).

В брюшной полости, также как и в других областях тела крыс, не произошло полной деградации ПГА в течение 1 года после имплантации. Полимер чаще всего остается в месте имплантации и инкапсулируется соединительной тканью, как и любое другое инородное тело в организме (Zeller J.M., 1983; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Майбородин И.В. и др., 2007а). Между пленкой и органами брюшной полости формируются спайки, являющиеся одной из стадий отграничения инородного тела от петель кишечника.

В тех случаях, когда пленка отрывается от передней стенки брюшной полости, она также отграничена от ее органов соединительной тканью. Отрыв инородного тела, даже подшитого нелизируемым шовным материалом, видимо, происходит вследствие или констрикции спаек между полимером и органами или при натяжении спаек при перистальтических движениях кишечника.

Соединительнотканные спайки, скорее всего, также как и капсула вокруг инородного тела, содержат миофибробласты, за счет функционирования которых происходит контракция капсулы для минимизации объема этого инородного тела. Сокращение миофибробластов в спайках, по-видимому, приводит к укорочению спаек и, далее, отрыву инородного тела от передней брюшной стенки.

Также возможен отрыв полимера от передней брюшной стенки при натяжении спаек. Перистальтические движения петель кишечника натягивают спайки между ними и инородным телом. Так как спайки из плотной волокнистой соединительной ткани плохо растяжимы, то при значительном натяжении происходит отрыв полимера от передней брюшной стенки или за счет прорезания шва через мышцы или через саму пленку. Следует учитывать возможность значительной фрагментации полимера в организме к этим срокам.

Даже к поздним срокам после имплантации ПГА в организм продолжаются фрагментация и попытки лизиса этого инородного тела. В пользу фрагментации полимера свидетельствуют изменения упругости и цвета пленки,

Вместо одного упругого диска присутствует несколько или даже очень много фрагментов, и вследствие этого инородное тело становится относительно мягким. Также при измельчении происходит изменение условий преломления и прохождения света через пленку и, таким образом, возможно изменение цвета.

К изменениям цвета полимера может приводить и воздействие макрофагальных лизосомальных ферментов при попытках его деградации. Следует отметить, что макрофаги способны выбрасывать протеолитические энзимы наружу для лизиса больших инородных тел или антигенных веществ (тканевой и клеточный детрит и т.п.) (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003).

6.2.2 Подкожно-жировая клетчатка

Через **12 суток** после имплантации пленка была инкапсулирована толстым слоем плотной волокнистой соединительной или даже фиброзной ткани. В этой капсуле встречались отдельные участки с большим содержанием макрофагов, образующих концентрические круги, возможно, вокруг мелких фрагментов инородного тела, образовавшихся при измельчении пленки (Приложение Г рис. 129).

Сама пленка в капсуле уже была фрагментирована на несколько больших частей, которые были дугообразно изогнуты, но не составляли полного кольца. В полостях, образованных таким образом деформированной пленкой, было жидкое содержимое с фибрином, лейкоцитами и большим количеством эритроцитов. В области краев полимера капсула была утолщена, в ней увеличивалось число клеточных элементов, выстраивающихся параллельно краю пленки (Приложение Г рис. 129).

Между капсулой и окружающими тканями располагалась рыхлая волокнистая соединительная ткань с большим числом тонкостенных

кровеносных сосудов и с выраженной диффузной лейкоцитарной инфильтрацией. В цитограмме лейкоцитов преобладали макрофаги и лимфоциты (Приложение Г рис. 129).

К 12 суткам на поверхности полимера фибрин, которым в организме покрывается поверхность любого инородного тела, уже полностью замещен плотной волокнистой соединительной тканью. Соединительная ткань, сформированная вокруг инородных тел содержит множество миофибробластов - клеточных элементов способных к сокращению (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002).

За счет их функционирования соединительнотканная капсула сокращается и деформирует, сгибает имплантированную полимерную пленку. Эта пленка, при значительном сгибании, переламывается, и каждый ее фрагмент снова инкапсулируется, деформируется и переламывается. Этот процесс продолжается до образования таких мелких фрагментов, которые будут уже устойчивы к деформирующему воздействию капсулы.

Между слоями пленки при ее сгибании образуются полости, куда происходит выпот тканевой жидкости с фибрином, а при повреждении кровеносных сосудов появляются и форменные элементы крови. Потом туда мигрируют фибробласты, и развивается соединительная ткань, которая за счет своего сокращения сближает края согнутой пленки и довершает фрагментацию.

При переламывании пленки возможно образование острых краев в месте излома, которые могут травмировать капсулу и даже окружающие ткани. Постоянная травматизация соединительнотканной капсулы острыми краями способствует как ее утолщению и фибротизации, так и пролиферации и параллельному выстраиванию клеточных элементов стромы для лучшей изоляции инородного тела от живых тканей.

При измельчении полимера также возможно образование мелких фрагментов, особенно по краям пленки. Эти фрагменты оказываются в капсуле вокруг крупных кусков ПГА или даже за ее пределами, где инкапсулируются своей собственной капсулой. К таким мелким фрагментам полимера мигрируют фагоциты, в первую очередь макрофаги, которые выстраиваются в несколько рядов и образуют концентрические круги. Возможно, что в дальнейшем эти макрофаги сформируют гранулему за счет слияния в гигантские клетки инородных тел.

Процессы измельчения, постоянной инкапсуляции и разрушения капсулы вокруг инородного тела приводят к активному воспалительному процессу и повреждению окружающих тканей, которые постепенно замещаются рыхлой волокнистой соединительной тканью с большим числом кровеносных сосудов и выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. То есть развивается типичная грануляционная ткань. Так как воспалительная реакция на повреждение тканей и присутствие инородного тела в организме проходит в асептических условиях, то в цитограмме лейкоцитов, инфильтрирующих ткани, преобладают не нейтрофилы, а макрофаги и лимфоциты.

К **18 суткам** возросла толщина соединительнотканной капсулы, сформированной из плотной волокнистой ткани вокруг деформированной полимерной пленки, в капсуле было много клеточных элементов стромы. В капсуле и тканях, непосредственно прилегающих к ней, были найдены небольшие гранулемы инородных тел, в состав которых входили крупные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (Приложение Г рис. 130).

Вокруг ПГА от грануляций осталось только множество кровеносных сосудов с тонкими стенками, лейкоцитарная инфильтрация стала значительно меньше. Вместе с этим присутствовали участки кровоизлияний (пропитывание тканей форменными элементами крови), иногда довольно обширные (Приложение Г рис. 130).

То есть продолжается формирование и разрушение (геморрагии)

соединительнотканной капсулы при деформации и фрагментации имплантированного инородного тела. Вокруг мелких фрагментов полимера формируются гранулемы инородных тел, где слившиеся макрофаги пытаются лизировать остатки пленки.

Спустя **1 месяц** после хирургического вмешательства и имплантации неперфорированной пленки из ПГА в подкожно-жировой клетчатке присутствовали как инкапсулированные плотной волокнистой соединительной или фиброзной тканью крупные деформированные фрагменты полимерной пленкой, так и обширные гранулемы инородных тел, окруженные соединительнотканной капсулой. Лейкоцитарная инфильтрация капсулы вокруг крупных фрагментов присутствует, но там нет гигантских клеток инородных тел (Приложение Г рис. 131, 132).

На рисунках 303 и 303а (Приложение Г) представлены результаты биопсии инородного тела у одного животного, где содержится одновременно крупный фрагмент инкапсулированного ПГА и гранулема с мелкими его частицами, вокруг которых развилась хроническая гранулематозная воспалительная реакция.

В этих гранулемах присутствовало множество мелких фрагментов полимера толщиной до 20 мкм. Некоторые из них были полностью окружены одной большой клеткой инородного тела. В других наблюдениях, где гистологический срез проходил по длиннику пленки, видно, что крупные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой располагались вдоль всего фрагмента (Приложение Г рис. 132).

В рыхлой волокнистой соединительной ткани, расположенной между мелкими фрагментами полимера или их группами, содержалось множество лимфоцитов и макрофагов, в данных случаях можно говорить о диффузной лейкоцитарной инфильтрации тканей гранулем (Приложение Г рис. 132).

К этому сроку произошла фрагментация крупной пленки диаметром 1 см на крупные и мелкие фрагменты, видимо, в результате сжатия и деформации

соединительнотканной капсулой за счет действия миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002), этот процесс подробно был рассмотрен ранее.

Пока нет повреждения тканей острыми краями полимерной пленки, в процессе ее деформации, до излома, воспалительная реакция выражена умеренно, макрофаги хоть и присутствуют, но не образуют слившиеся формы. Когда ПГА уже сильно измельчен, каждый его фрагмент имеет острые края, повреждающие капсулу. В таких случаях активность воспаления намного больше, организм стремится избавиться от повреждающего фактора, происходит концентрация макрофагов вокруг его мелких фрагментов, и они формируют гигантские клетки инородных тел для лизиса и элиминации ПГА. Вследствие этого каждый мелкий фрагмент пленки оказывается окруженным одной гигантской клеткой инородного тела, а крупные остатки полимера контактируют сразу с несколькими слившимися макрофагами.

Для лизиса инородного тела не обязательно полное его поглощение клетками макрофагального ряда. Макрофаги и другие фагоциты способны к выбросу протеолитических ферментов наружу для разрушения инородного вещества или собственных нежизнеспособных тканей вне клеток (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003).

Через **2 месяца** после имплантации полимерная пленка в подкожно-жировой клетчатке представляла собой несколько крупных фрагментов, инкапсулированных уже тонким слоем плотной волокнистой соединительной или фиброзной ткани. Все части были сильно деформированы и кольцеобразно изогнуты с образованием полостей внутри таких колец. Эти полости иногда были заполнены оптически прозрачным содержимым, в других случаях содержали отложения фибрина и лейкоциты (Приложение Г рис. 133).

В местах сильной деформации пленки имели признаки переламывания с образованием острых краев у образовавшихся фрагментов. На таких участках отмечено утолщение капсулы и большие скопления клеточных элементов стромы и лейкоцитов, в основном, макрофагов. Однако формирования гигантских клеток инородных тел не отмечено. Такие клетки присутствуют только у отдельных фрагментов полимера, но очень редко, в единичных наблюдениях (Приложение Г рис. 133).

К этому сроку не было мелких фрагментов полимера, и значительно уменьшилось воспаление: отсутствовали признаки гранулематозного воспаления и не были найдены в большом количестве гигантские клетки инородных тел. Возможно, что все мелкие фрагменты ПГА были измельчены до такой степени, что позволило макрофагам лизировать их. На фоне отсутствие раздражающего и повреждающего факторов, которые были представлены многочисленными острыми концами мелких фрагментов пленки, постепенно стихла воспалительная реакция.

Однако, остается открытым вопрос, что стало с макрофагами, поглотившими фрагменты ПГА: полная деградация полимера или миграция с ним в другие органы, гибель, выброс нелизированного чужеродного материала, поглощение его другими макрофагами, снова гибель и новое повторение замкнутого цикла.

Согласно данным литературы, при исследовании результатов внутривенного введения полимерных веществ (поливинилпирролидон (гемодез), полиглюкин, реополиглюкин) было показано поглощение их макрофагами в различных органах, и миграция этих макрофагов в печень. Затем макрофаги, которые не могут лизировать поглощенные полимеры, разрушаются и эти инородные вещества поглощаются другими макрофагами, в том числе и клетками Купфера. Далее снова все повторяется: разрушение клеток и поглощение полимеров новыми фагоцитами (Гаврилин В.Н., Шкурупий В.А., 1995; Гаврилин В.Н., 1997). В результате очень быстро «выбивается» все

макрофагальное звено иммунитета, видимо, из-за истощения моноцитарного ростка красного костного мозга.

Вместе с этим продолжаются процессы измельчения оставшихся частей полимерной пленки. Ее фрагменты деформируются за счет сжатия соединительнотканной капсулы, дугообразно изгибаются и переламываются. При изгибании пленки формируются полости, которые сначала свободны, потом туда происходит выпот фибрина из тканевой жидкости, и мигрируют лейкоциты и фибробласты. Лейкоциты постепенно лизируют фибрин, а фибробласты начинают синтез соединительной ткани, которая постепенно полностью отделит друг от друга образовавшиеся фрагменты пленки из ПГА.

В местах переламывания пленки ее острые края повреждают капсулу, в связи с этим там больше синтезируется волокон коллагена и капсула утолщается. Также к местам повреждения тканей (капсулы и, видимо, вокруг нее) мигрируют лейкоциты, в первую очередь, лимфоциты и макрофаги, так как воспаление асептическое, и формируют там лейкоцитарные (макрофагальные) инфильтраты. Не исключено, что далее в таких инфильтратах макрофаги начнут сливаться и образуют многоядерные формы. Однако, также возможно, что после изоляции острых концов полимера соединительной тканью инфильтраты просто рассосутся.

Спустя **6 месяцев** после хирургического вмешательства в тканях подкожно-жировой клетчатки присутствовали большие фрагменты полимерной пленки, инкапсулированые тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией с преобладанием в цитограмме лейкоцитов макрофагов и лимфоцитов. Некоторые остатки ПГА только слегка деформированы (Приложение Г рис. 134).

Примечательно, что если край фрагмента пленки имеет закругленные края, то разрастаний соединительной ткани и клеточной реакции вокруг нет. Однако, если край острый, то в таких местах отмечено утолщение соединительной ткани и выстраивание макрофагов и фибробластов параллельно

поверхности этого края. Кроме того у поверхности таких волокон на некотором удалении от края можно обнаружить гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 134).

Таким образом, к 6 месяцам продолжается снижение активности воспалительной реакции, поддерживаемой присутствие инородного тела в тканях. Об том свидетельствует тонкая капсула и небольшая лейкоцитарная инфильтрация тканей. В тканях расположены фрагменты полимера с закругленными краями, которые стали такими, видимо в результате воздействия лизосомальных ферментов макрофагов и других лейкоцитов. По-видимому, ПГА все-таки подвергается биодеградации, но этот процесс очень медленный.

Но полностью воспаление не стихло, так как имеется деформация пленки, повреждение тканей капсулы и окружающих тканей острыми краями фрагментов полимера. В таких местах намного выше интенсивность воспалительной инфильтрации и утолщена капсула, отграничивающая острый край ПГА от окружающих тканей. Кроме того, хотя и в единичных наблюдениях, но рядом с полимером присутствуют гигантские клетки инородных тел.

В тканях вокруг инкапсулированного ПГА были найдены небольшие участки плотной волокнистой соединительной ткани, окруженные тонкой фиброзной капсулой. Также там присутствовали полости тоже с тонкой капсулой, оптически прозрачным мелкоячеистым слабоэозинофильным содержимым, иногда эти мелкоячеистые структуры перемежаются со структурами плотной волокнистой соединительной ткани (Приложение Г рис. 134).

Возможно, что в результате деформации и измельчения полимерной пленки образуются как крупные фрагменты, так и множество мелких. Большие участки пленки постепенно инкапсулируются и, видимо, могут присутствовать в тканях с умеренной воспалительной реакцией в течение очень длительного времени, возможно, до конца жизни животного.

Мелкие фрагменты из-за наличия большого числа острых краев вызывают активное гранулематозное воспаление, и в тканях формируется гранулема инородного тела с большим числом гигантских клеток инородных тел. Не исключено одновременное присутствие в тканях инкапсулированных больших фрагментов полимера, и формирование рядом обширной гранулемы инородного тела, образованной вокруг мелких фрагментов пленки из ПГА, как это было обнаружено на срок в 1 месяц после имплантации полимера (Приложение Г рис. 131, 132).

Постепенно, в процессе лизиса мелких частиц ПГА макрофагами и клетками инородных тел, на таких местах развивается сначала рыхлая, а потом плотная соединительная ткань, капсула вокруг лизированного полимера утончается, и образуются инкапсулированные участки соединительной ткани. Возможно, что в тех случаях, когда лизис полимера произошел не полностью, формируются инкапсулированные полости с оптически прозрачным мелкоячеистым слабоэозинофильным содержимым.

К окончанию наблюдения, на срок в **1 год** после операции, в тканях по-прежнему были найдены обширные фрагменты полимерной пленки, слегка деформированные и инкапсулированные тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани. В области острых краев полимера отмечены утолщение соединительнотканной капсулы с выстраиванием волокон коллагена параллельно поверхности пленки и макрофагальная инфильтрация с образованием гигантских клеток инородных тел, иногда очень крупных (Приложение Г рис. 135).

Кроме того, рядом с фрагментами полимера в тканях были расположены различные по величине, овальные (от круглых до бобовидных) участки плотной волокнистой соединительной ткани с низкой численной плотностью клеточных элементов стромы. Капсула практически отсутствовала, хотя иногда удается проследить очень тонкую прослойку фиброзной ткани вокруг такой структуры (Приложение Г рис. 135).

То есть продолжаются процессы измельчения и лизиса полимерной пленки, о чем свидетельствуют деформация полимера, видимо, вследствие констрикции соединительнотканной капсулой, наличие острых краев (свежие изломы пленки) и крупных многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой. На травматизацию тканей острыми краями пленки организм, как и на более ранние сроки, реагирует утолщением капсулы, выстраиванием коллагеновых волокон и клеток параллельно ходу поверхности пленки в области излома.

В участках подкожно-жировой клетчатки, где развивается плотная волокнистая соединительная ткань, она, по-видимому, замещает дефект ткани после лизиса фрагментов полимера и исчезновения макрофагов и гигантских клеток инородных тел. Так как фрагменты пленки вместе с макрофагами были инкапсулированы, то позже структуры капсулы переходят в тонкую полоску фиброзной ткани вокруг участков развития плотной волокнистой соединительной ткани на месте ПГА.

6.2.3 Поперечнополосатая мышечная ткань

К **12 суткам** после хирургического вмешательства в мышечной ткани, а точнее – под кожей бедра, присутствовали деформированные крупные фрагменты пленки из ПГА, окруженные толстым слоем рыхлой волокнистой соединительной ткани. Рядом с полимером эта ткань уплотняется, можно отметить лейкоцитарную инфильтрацию с преобладанием в цитограмме лимфоцитов и макрофагов. В различных местах вблизи и вдали от инородного тела расположены различные по размерам скопления макрофагов, там можно отметить образование единичных небольших гигантских клеток инородных тел (Приложение Г рис. 136).

Фибрин на поверхности ПГА к 12 суткам полностью замещен структурами соединительной ткани, которая ближе к поверхности пленки

уплотняется и становится похожа на типичную соединительнотканную капсулу, отграничивающую инородное тело от организма. Эта соединительная ткань за счет действия миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002) сжимается и деформирует пленку, которая при сильном изгибе переламывается и из нее получается несколько крупных фрагментов.

Видимо, к данному сроку не все поврежденные во время имплантации ткани лизированы, из-за этого в соединительной ткани вокруг полимера присутствует множество лейкоцитов. Кроме того, сам по себе присутствие инородного тела поддерживает воспалительный процесс. А так как воспаление асептического характера, то среди лейкоцитов, инфильтрирующих ткани, преобладают лимфоциты и макрофаги, которые активно участвуют в реакциях организма на инородное тело (Miro-Mur F. et al., 2009; Rodriguez A. et al., 2009; Rodriguez A., Anderson J.M., 2010).

Не исключено, что при переламывании полимерных пленок образуются мелкие фрагменты с острыми краями. Такие частицы изолируются соединительной тканью, и туда мигрируют макрофаги. Со временем цитоплазма макрофагов сливается, и из них формируются крупные многоядерные формы для поглощения фрагментов ПГА. Также возможно образование гигантских клеток инородных тел для лизиса поврежденных во время операции тканей и фибриновых сгустков, которые еще к данному сроку, видимо, могут присутствовать в месте имплантации. Следует отметить возможность развития гранулематозной воспалительной реакции на фибрин в тканях (Колесников И.С., 2006; Майбородин И.В. и др., 2007б, 2008а, 2008б, 2008в, 2009).

Через **18 дней** в тканях были найдены деформированные и кольцевидно изогнутые крупные фрагменты ПГА. Эти фрагменты были окружены тонкой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани, в которой было много

макрофагов. В полостях, образованных деформированными и изогнутыми полимерными пленками, были отмечены интенсивно окрашенные эозинофильные отложения, скорее всего, фибрин (Приложение Г рис. 137).

Можно отметить краевое расположение макрофагов по границе с инородным телом и формирование из них там гигантских клеток инородных тел. Вокруг капсулы была расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань с большим числом тонкостенных кровеносных сосудов, похожая на грануляции. В этой ткани присутствовали мелкие гранулемы инородного тела из макрофагов, расположенных концентрическими кругами, и небольших единичных гигантских клеток инородных тел (Приложение Г рис. 137).

То есть продолжается изоляция инородного тела от организма через утолщение и уплотнение капсулы. Также продолжается деформация и измельчение инородного тела за счет сжатия этой капсулой. В результате образуются мелкие и крупные фрагменты полимерной пленки.

Крупные фрагменты ПГА далее снова инкапсулируются, и весь процесс деформации и фрагментации начинается заново. Одновременно начинается гранулематозная воспалительная реакция на инородное тело, направленная на лизис и его удаление. На это указывает краевое расположение макрофагов между полимером и соединительной тканью капсулы (макрофагальный вал) и формирование там же из этих макрофагов крупных многоядерных клеток со слившейся цитоплазмой.

Мелкие куски полимера с острыми краями также инкапсулируются, но вследствие травматизации капсулы и окружающих тканей развивается более выраженная воспалительная реакция. Туда мигрируют макрофаги и изолируют этот фрагмент с острыми краями от окружающих тканей. Для лизиса инородного тела макрофаги там также формируют гигантские клетки инородных тел.

Процессы измельчения полимерной пленки сопровождаются повреждением тканей острыми краями фрагментов, присутствие инородного

тела также поддерживает воспалительную реакцию. Видимо, в связи с этим в капсуле вокруг имплантата отмечена макрофагальная инфильтрация, а рядом с капсулой были расположены типичные грануляции.

Однако, по сравнению с предыдущим сроком интенсивность воспалительного процесса выражена в меньше степени, по-видимому, вследствие регенерации тканей, травмированных во время хирургического вмешательства при имплантации ПГА.

На срок в **1 месяц** в тканях чаще всего были найдены обширные гранулемы инородного тела с мелкими фрагментами полимерной пленки, инкапсулированные тонким слоем фиброзной ткани и прилегающие непосредственно к поперечно-полосатым мышцам. Несколько реже в тканях располагались крупные деформированные части полимера, окруженные капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани с умеренной степенью развития гранулематозного воспаления. И в одном случае было обнаружено одновременное присутствие крупной гранулемы и больших деформированных фрагментов ПГА (Приложение Г рис. 138, 139).

Внутри гранулем находилось множество мелких, иногда очень мелких, фрагментов полимера толщиной от 5 до 50 мкм, срезанных в различных направлениях при изготовлении гистологических препаратов. Структуры соединительной ткани между частицами ПГА были обильно инфильтрированы макрофагами и лимфоцитами, также там присутствовали небольшие кровеносные сосуды с тонкими стенками и небольшие геморрагии. Рядом с фрагментами пленки были расположены многочисленные гигантские клетки инородных тел, некоторые небольшие частицы ПГА были полностью окружены одним крупным многоядерным макрофагом со слившейся цитоплазмой (Приложение Г рис. 138).

В тех случаях, когда в тканях были обнаружены крупные деформированные и кольцевидно изогнуты фрагменты полимера, воспалительная реакция была выражена значительно слабее. Пленка при

выраженной деформации имела следы излома, в области острых краев была отмечена ориентация волокон коллагена и длинника клеток стромы параллельно ходу поверхности этих краев, численная плотность фибробластов и макрофагов на таких участках была увеличена. В полостях, образованных кольцевидно изогнутыми пленками, присутствовали фибрин, множество макрофагов и лимфоцитов, а также шаровидные гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 139).

Рядом с капсулой и непосредственно в ней было отмечено образование множества мелких гранулем инородного тела, окруженных своей собственной тонкой фиброзной капсулой. В этих гранулемах среди гигантских клеток инородных тел были найдены инородные структуры как слабобазофильные и прозрачные, так и интенсивно желтого цвета. Рядом присутствовали тонкостенные кровеносные сосуды и были обнаружены участки кровоизлияний (Приложение Г рис. 139).

После попадания инородного тела в организм и инкапсуляции соединительной тканью, начинается процесс его сжатия и измельчения. В случае с упругой пленкой после переламывания ее в результате многократного изгибания образуются фрагменты с острыми краями, которые повреждают капсулу и даже окружающие ткани и, таким образом, обостряют воспалительную реакцию. Тем более, что само присутствие инородного тела в организме является причиной хронического воспаления.

В случае сильного измельчения полимера образуется множество мелких фрагментов с острыми краями. В таком случае воспалительные очаги в таких участках сливаются, и формируется гранулема инородного тела с активной воспалительной реакцией. На что указывают выраженная лейкоцитарная (макрофагальная и лимфоцитарная) инфильтрация, наличие тонкостенных кровеносных сосудов и геморрагий (грануляции).

В этой гранулеме идут параллельные процессы, направленные как на изоляцию острых краев от окружающих тканей, так и на удаление, лизис самих

мелких инородных тел. Активно развивается соединительная ткань, отделяющая фрагменты друг от друга. Рядом с полимером концентрируются макрофаги и гигантские клетки инородных тел, пытающиеся лизировать инородное тело.

Скорее всего, со временем, даже если не удается полностью привести к деградации ПГА, клетки макрофагального ряда закругляют острые края полимерной пленки. Видимо, при отсутствии дальнейшей фрагментации инородного материала, далее должно происходить постепенное снижение активности воспалительного процесса и замещение структур гранулемы плотной волокнистой соединительной или фиброзной ткани.

В тех случаях, когда в тканях присутствует несколько крупных фрагментов ПГА, количество повреждающих ткани факторов значительно меньше, так как меньше острых краев. Воспалительные очаги сконцентрированы, в основном, возле этих острых краев. Там происходит отграничение их от окружающих тканей утолщением капсулы, увеличением числа и плотности волокон коллагена и клеточных элементов соединительной ткани.

При значительной деформации полимера образуются своеобразные полости или псевдокисты, куда происходит выпот фибрина, мигрируют лейкоциты и клетки фибробластного ряда. Лейкоциты постепенно лизируют фибрин, а фибробласты начинают синтез компонентов соединительной ткани, которая постепенно заполняет всю эту полость.

По-видимому, макрофаги, контактирующие с полимером на внутренней поверхности такой псевдокисты, также могут формировать гигантские клетки инородных тел. Также не исключено слияние макрофагов с формирование многоядерных форм для лизиса фибрина (Колесников И.С., 2006; Майбородин И.В. и др., 2007б, 2008а, 2008б, 2008в, 2009) внутри полости. В любом случае, округлая форма гигантских клеток инородных тел указывает на то, что они сформированы внутри свободной полости, так как все клетки, находящиеся во

взвеси приобретают круглую или овальную форму (Крымский Л.Д. и др., 1976; Ровенский Ю.А., 1979; Волкова О.В. и др., 1987).

В гранулемах, расположенных в тканях рядом с инкапсулированными пленками, скорее всего, идет лизис мелких фрагментов ПГА, отломанных от краев пленки при сильной ее деформации. Не исключено, что наличие желтого пигмента в гранулемах связано с лизисом и частичной деградацией ПГА. В пользу этого свидетельствует светло-желтая или желто-коричневая окраска полимера при макроскопическом изучении результатов имплантации.

Спустя **2 месяца** после имплантации в тканях были найдены многочисленные крупные фрагменты полимера, окруженные тонкой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани. Рядом с капсулой иногда были расположены небольшие инкапсулированные гранулемы из гигантских клеток инородных тел (Приложение Г рис. 140).

Фрагменты полимера были в значительной степени деформированы, изогнуты до образования замкнутых структур и имели признаки переламывания. Острые края пленки были отграничены от окружающих тканей более толстой капсулой с расположением волокон коллагена и длинника фибробластов параллельно поверхности излома. Также в таких местах была более выраженной лейкоцитарная (макрофагальная и лимфоцитарная) инфильтрация (Приложение Г рис. 140).

К этому времени почти все мелкие фрагменты ПГА со множеством острых краев уже лизированы, поэтому нет обширных гранулем инородных тел. Однако, процессы измельчения в результате сжатия ПГА капсулярными миофибробластами (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002) продолжаются. На активность таких процессов указывают деформация и признаки излома пленок, что, в свою очередь, объясняет наличие острых краев у

фрагментов ПГА. Эти острые края, которые травматизируют окружающие ткани и вызывают ответную реакцию соединительной ткани, изолируются параллельно расположенными плотно упакованными волокнами коллагена и фибробластами. Меньшая степень повреждения тканей обусловливает снижение активности, но не полное стихание воспалительной реакции.

Во время измельчения полимера вместе с крупными фрагментами образуются и мелкие частицы, по-видимому, небольшие гранулемы рядом с капсулой вокруг полимера сформированы для лизиса таких мелких частиц пленки с острыми краями.

К **6 месяцам** после хирургического вмешательства и имплантации полимерной пленки из ПГА в мышечной ткани были найдены большие фрагменты внедренного инородного тела, инкапсулированные плотной волокнистой соединительной тканью. В некоторых случаях ПГА были со всех сторон окружены мышцами бедра. Кроме того, возле инкапсулированной пленки присутствовали ограниченные участки с плотно упакованными параллельно расположенными волокнами коллагена практически без клеточных элементов и со слабо выраженной очень тонкой капсулой (Приложение Г рис. 141).

Фрагменты полимера были деформированы и дугообразно изогнуты. В полостях, образованных такими кусками изогнутой пленки, присутствовал фибрин и небольшое число лейкоцитов. В области острых краев полимера было значительно увеличено количество макрофагов и клеточных элементов соединительной ткани. Рядом в капсуле и окружающих тканях были расположены единичные небольшие гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 141).

И на эту точку наблюдения продолжается измельчение полимера в организме, о чем свидетельствуют его деформация и наличие острых краев, отграниченных от окружающих тканей параллельно расположенными и плотно упакованными фибробластами и волокнами коллагена. Большая выраженность

воспалительного процесса (макрофагальная инфильтрация и присутствие гигантских клеток инородных тел) в таких местах, скорее всего, также обусловлена повреждающим действием этих острых краев упругой пленкой.

На это также указывает присутствие в замкнутых полостях, образованных изогнутой полимерной пленкой, фибрина и лейкоцитов. Со временем фибрин лизируется лейкоцитами и замещается соединительной тканью. То, что в таких псевдополостях расположены отложения фибрина и лейкоциты, а не фибробласты и коллаген, говорит в пользу недавнего образования этих структур.

Овальные небольшие структуры соединительной ткани, состоящие практически из одного коллагена, по-видимому, были сформированы на месте бывших гранулем. По мере лизирования мелких фрагментов ПГА макрофагами и гигантскими клетками инородных тел, последние постепенно исчезают из тканей вследствие миграции и разрушения. А на участке, где была расположена гранулема, формируется сначала рыхлая, а затем плотная волокнистая соединительная ткань, в которой со временем уменьшается численная плотность клеточных элементов.

На **12 месяцев** после операции в мышцах по-прежнему были расположены различные по размерам фрагменты ПГА, инкапсулированные тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани. Некоторые фрагменты были деформированы и изогнуты. Между пленкой и капсулой в некоторых случаях было расположено свободное пространство, в таких случаях в капсуле была более значительная макрофагальная инфильтрация. Иногда рядом с острыми краями полимера в капсуле и рядом с ней присутствовали гигантские клетки инородных тел (Приложение Г рис. 142).

Таким образом, после интрамускулярной имплантации упругой пленки из ПГА не происходит полной деградации инородного тела. Более того, полностью не утихает даже воспалительный процесс, в капсуле и окружающих тканях сохраняется лейкоцитарная инфильтрация, в основном, макрофагальная, и

присутствуют гигантские клетки инородных тел.

Также продолжается деформация полимера за счет сжатия соединительнотканной капсулой при ее констрикции миофибробластами. Видимо, свободное пространство между полимером и его капсулой образуется при сжатии пленки и ее изгибании, даже небольшом. В таких случаях поверхность полимера с одной стороны (выгнутой) растягивается, а с другой (вогнутой) – сжимается. Менее растяжимая капсула отрывается от скользкой поверхности ПГА и таким образом образуется свободное место между капсулой и пленкой.

При отрыве капсулы от полимера, ткани капсулы повреждаются и, как реакция на повреждение, в таких травматизированных тканях увеличивается численность лейкоцитов, в данном случае асептического воспаления – макрофагов и лимфоцитов.

6.2.4 Париетальная брюшина

В некоторых случаях спустя **12 дней** после имплантации ПГА были покрыты большим массивом рыхлой волокнистой соединительной ткани с большим числом лейкоцитов, в цитограмме которых преобладали лимфоциты и макрофаги. Часто макрофаги были выстроены в несколько рядов на границе тканей с полимером. Также в этой соединительной ткани было много тонкостенных кровеносных сосудов (Приложение Г рис. 143).

Полимер в тканях, в том числе и в брюшной полости сразу покрывается фибрином, который отграничивает инородное тело от живых тканей. В брюшной полости немедленно после имплантации формируются спайки из фибрина или к имплантату посредством фибрина подпаивается сальник или петли кишечника.

В этот фибрин на поверхности пленки из ПГА мигрируют лейкоциты и фибробласты. Лейкоциты лизируют фибрин, делают его поверхность похожей

на сеть, в перекрестах которой располагаются фибробласты и начинают синтез компонентов соединительной ткани. В пользу этого свидетельствует выраженная лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием макрофагов, видимо, лизис фибрина еще не завершен, а макрофаги принимают непосредственное участие как в лизисе фибрина (Колесников И.С., 2006; Майбородин И.В. и др., 2007б, 2008а, 2008б, 2008в, 2009), так и в синтезе компонентов соединительной ткани.

Кроме того, макрофагальная инфильтрация может являться началом реакций организма на присутствие инородного тела. В таком случае макрофаги мигрируют в ткани и выстраиваются по краю поверхности полимера для его лизиса и удаления из организма.

К 12 суткам, скорее всего, еще не полностью стих воспалительный процесс, инициированный хирургическим вмешательством (ответ на повреждение тканей). Не исключено, что частично лейкоцитарная инфильтрация тканей обусловлена и этим воспалением, также с ним связано и развитие грануляций, на что указывает присутствие тонкостенных кровеносных сосудов.

В других наблюдениях полимерная пленка также окружена рыхлой волокнистой соединительной тканью, но на поверхности обнаружен тонкий слой плотной волокнистой соединительной ткани. Окружающие структуры инфильтрированы лейкоцитами в несколько меньше степени и там практически отсутствуют грануляции. Однако, в таких случаях уже можно отметить деформацию, сгибание пленки (Приложение Г рис. 144).

По-видимому, в силу каких-то причин фибрин на поверхности пленки был лизирован лейкоцитами быстрее, и быстрее стала развиваться сначала рыхлая, а потом – плотная волокнистая соединительная ткань. Соответственно, инородное тело было раньше отграничено от окружающих тканей, и там была меньшая степень выраженности лейкоцитарной инфильтрации и отсутствовали грануляции.

Вместе с этим, по-видимому, в плотной волокнистой соединительной ткани на поверхности полимерной пленки появляются миофибробласты и за счет их функционирования начинаются процессы сжатия и деформации инородного тела (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002) для минимизации его объема, измельчения и элиминации из организма тем или иным способом.

Спустя **18 суток** уже во всех наблюдениях полимерная пленка была инкапсулирована слоем плотной фиброзной ткани, который был толще, чем на предыдущий срок. В капсуле была отмечена выраженная диффузная лейкоцитарная инфильтрация со значительным преобладанием макрофагов, также было много лимфоцитов. Формирования гигантских клеток инородных тел обнаружено не было (Приложение Г рис. 145).

Инкапсулированный полимер был кольцевидно деформирован, в полости, образованной изогнутой пленкой, был найден фибрин и небольшое число лейкоцитов, в основном, макрофагов и эритроцитов. Ткани вокруг капсулы на небольшом протяжении были значительно инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами, там было много тонкостенных кровеносных сосудов, присутствовали геморрагии (Приложение Г рис. 145).

К этому сроку продолжается изоляция полимера от окружающих тканей соединительнотканной капсулой, параллельно идет деформация пленки миофибробластами этой же капсулы. В полостях или псевдокистах, образованных согнутой в кольцо пленкой, присутствует фибрин, скорее всего, из тканевой жидкости. Также туда мигрирую лейкоциты, которые на момент наблюдения в данном случае еще лизируют фибрин, видимо, далее там появятся фибробласты и начнется синтез компонентов соединительной ткани.

Контракция капсулы и деформация полимера, по-видимому, способствуют

травматизации этой капсулы (отрыв от полимера и повреждающее воздействие самой пленки). Поэтому плотная волокнистая соединительная ткань капсулы обильно инфильтрирована лейкоцитами. Повреждение тканей капсулы сопровождается воспалением, в которое вовлекаются и близлежащие ткани, где также были отмечены диффузная лейкоцитарная инфильтрация, прорастание тонкостенных кровеносных сосудов (несомненно, являющихся грануляциями) и геморрагии.

Спустя **1 месяц** в большинстве случаев были найдены деформированные и фрагментированные на куски разных размеров пленки из ПГА. Большинство фрагментов пленки представляли собой полностью замкнутые кольцеобразные структуры с оптически прозрачным слабоэозинофильным содержимым. Каждый фрагмент был инкапсулирован очень толстой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани. В тканях капсулы был очень высок уровень диффузной лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации, а также было много мелких кровеносных сосудов с тонкими стенками. Можно отметить начало формирования многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой (Приложение Г рис. 146).

В других наблюдениях фрагменты пленки с окружающими тканями представляли обширные гранулемы инородных тел. Различные по величине фрагменты ПГА были окружены обширными массивами фиброзной ткани с очень значительной лейкоцитарной инфильтрацией. В цитограмме лейкоцитов было много нейтрофилов. Встречались участки с полным распадом тканей, инфильтрированные нейтрофилами (гнойники, абсцессы) (Приложение Г рис. 147).

В местах, где произошло значительное измельчение полимера, каждый его мелкий фрагмент был окружен гигантскими клетками инородных тел, иногда одна такая клетка полностью окружала ПГА. На таких местах также было много единичных макрофагов и лимфоцитов (Приложение Г рис. 147).

К этому времени капсула вокруг пленки все более утолщается, а значит – в ней содержится все больше миофибробластов. Все выраженнее происходит

деформация полимера, который кольцевидно изгибается и образует полости, куда происходит выпот фибрина. При значительной деформации пленки переламываются, образуется несколько фрагментов, каждый из которых снова инкапсулируется, деформируется и снова переламывается.

Ткани капсулы при выраженной констрикции также повреждаются или вследствие отрыва волокон коллагена от поверхности ПГА или из-за повреждения острыми краями пленки. Эти повреждения сопровождаются воспалительной реакцией, туда мигрируют лейкоциты, а вокруг развиваются грануляции. Кроме того, само присутствие инородного тела может поддерживать высокую активность воспалительного процесса. В ответ на наличие полимера в капсулу собираются макрофаги и формируют гигантские клетки инородных тел для лизиса и элиминации ПГА из организма.

Периодическое разрушение капсулы и травматизация окружающих тканей при фрагментировании ПГА способствует формирование обширной гранулемы и все более толстой капсулы. Следует отметить, что такое периодическое высвобождение краев имплантата из капсулы в брюшной полости может способствовать развитию спаечной болезни, то есть спайки формируются не только после имплантации, но и в более поздние сроки при повреждении капсулы вокруг ПГА при его фрагментации или в результате перистальтических движений кишечника.

В тех случаях, когда происходит значительное измельчение полимера, образуется множество его частей с острыми краями, каждый из которых повреждает капсулу и окружающие ткани. Это вызывает значительно более активный воспалительный процесс, лейкоцитарную инфильтрацию и сосудистые реакции. Макрофаги вокруг мелких фрагментов ПГА сливаются и формируют гигантские формы. В результате образуется гранулема инородного тела из мелких фрагментов полимера, лейкоцитов и гигантских клеток инородных тел.

При выраженной травматизации тканей, видимо, возможны

некротические изменения на определенных участках. Этому процессу способствуют выраженные сосудистые нарушения – тромбозы, что препятствует генерализации токсинов и антигенов из места воспаления. Свой вклад вносит и сдавление тканей гранулемой. В результате тканевых некрозов происходит миграция туда нейтрофильных лейкоцитов и лизис ими нежизнеспособных тканей. Таким образом в тканях формируются гнойники и абсцессы.

Следует отметить, что гнойное расплавление тканей рядом с полимером в брюшной полости, где к инородному телу могут быть подпаяны петли кишечника, может служить причиной повреждения стенки этих органов с развитием разлитого гнойного перитонита. Также существует вероятность, что при перистальтических движениях кишечника возможен разрыв спаек между петлями кишки и полимерной пленкой. При этом возможно опорожнение гнойников в свободную брюшную полость, так как прочность его стенок намного меньше, чем обычных спаек, это также может привести к летальному исходу от перитонита.

Через **2 месяца** в большинстве наблюдений пленки были деформированы и измельчены на несколько больших кусков. Изогнутые части полимера носили следы излома и представляли собой замкнутое кольцо, внутри которого был фибрин и небольшое число лейкоцитов. Каждый фрагмент пленки был инкапсулирован тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани с большим числом лейкоцитов. У острых краев полимера волокна коллагена были уплотнены и располагались параллельно ходу края полимера, также были выстроены по длиннику и фибробласты (Приложение Г рис. 148, 149).

В некоторых случаях рядом с пленками были расположены различные по размерам, иногда огромные, массивы плотной волокнистой соединительной ткани с хаотичным расположением коллагеновых волокон, практически без клеточных элементов и с единичными небольшими кровеносными сосудами. Эти разрастания были заключены в свою собственную очень тонкую капсулу из

фиброзной ткани (Приложение Г рис. 149).

В одном наблюдении рядом с местом имплантации ПГА был найден очень большой абсцесс, инкапсулированный тонкой полоской фиброзной ткани. В этом абсцессе можно было четко проследить различные слои. Внутри располагался клеточный и тканевой детрит, обильно инфильтрированный и окруженный нейтрофилами. Окружающие ткани также были инфильтрированы лейкоцитами и имели выраженные признаки склероза (значительные разрастания плотной волокнистой соединительной ткани практически без клеточных элементов стромы) (Приложение Г рис. 150).

Далее, до капсулы, располагалась рыхлая волокнистая соединительная ткань с большим числом мелких тонкостенных кровеносных сосудов, видимо, являющихся грануляциями. Эта рыхлая соединительная ткань также была в очень значительной степени диффузно инфильтрирована лейкоцитами, но, в основном, макрофагами и лимфоцитами. Причем достаточно часто макрофаги формировали гигантские клетки инородных тел. Следует отметить, что даже в этом слое были найдены крупные очаговые скопления нейтрофильных лейкоцитов (Приложение Г рис. 150).

Продолжающийся процесс деформации полимерной пленки привел на этот срок к существованию только крупных фрагментов ПГА. Эти куски полимера по-прежнему за счет сжатия капсулой были согнуты до образования замкнутых полостей, куда происходит выпот фибрина. Видимо, постепенно продолжается процесс измельчения инородного тела, приводящий, при переламывании пленок, к образованию острых краев у фрагментов. Эти края, которые могут повредить окружающие ткани, изолируются от них уплотнением волокон коллагена и параллельным выстраивание фибробластов соединительнотканной капсулы.

Скорее всего, мелкие фрагменты пленки, которые на предыдущие сроки были окружены крупными многоядерными макрофагами со слившейся цитоплазмой и даже образовывали гранулемы инородных тел, к этому сроку

были полностью лизированы. На их месте и на месте гранулем развилась плотная волокнистая соединительная ткань с малым число клеточных элементов и кровеносных сосудов. По-видимому, фиброзная капсула вокрух разрастаний соединительной ткани является остатками соединительнотканной капсулы, ранее окружающей гранулемы инородного тела с полимером.

Возможно, что не всегда существование гранулемы с мелкими фрагментами ПГА заканчивается лизисом инородного тела и склерозом. В некоторых случаях, видимо, возможно развитие такого активного воспалительного процесса, который приводит к некрозам тканей. Некротические изменения также могут развиться и в самой гранулеме и в окружающих тканях из-за нарушений микроциркуляции при воспалении или сдавлении сосудов самой гранулемой или отеком, развившимся вокруг воспалительного очага (Воспаление: ненаркотические анальгетики, 1997).

В результате развития обширных некротических процессов к нежизнеспособным тканям мигрируют нейтрофилы, а сам очаг отграничивается от тканей организма соединительнотканной или фиброзной капсулой. Таким образом формируется инкапсулированный абсцесс. По мере лизиса тканевого и клеточного детрита с периферии, на этих местах развивается сначала рыхлая, а затем плотная волокнистая соединительная ткань, а в центре структуры сохраняется детрит и нейтрофилы. Следует отметить, что для лизиса значительных по размеру фрагментов детрита макрофаги могут формировать гигантские клетки инородных тел.

Скорее всего, исходом развития такого абсцесса должно стать его полное замещение со временем структурами соединительной ткани. Однако, также не исключено развитие разлитого перитонита в случае разрыв и опорожнения абсцесса в свободную брюшную полость при перистальтике подпаянных петель кишечника. Развитие перитонита также возможно, как результат вовлечения в процесс и расплавления стенки кишки, которая находится в спайках, отграничивающих место имплантации полимерной пленки.

Спустя **6 месяцев** в брюшной полости присутствовали только крупные прямые или изогнутые фрагменты полимерной пленки. Каждый фрагмент был инкапсулирован тонким слоем фиброзной или плотной волокнистой соединительной ткани. Однако, все фрагменты были погружены в обширный массив плотной волокнистой соединительной ткани с хаотичным расположением волокон коллагена и очень низким содержанием клеточных элементов, такие разрастания имели место и между отдельными кусками пленки (Приложение Г рис. 151).

В соединительной ткани, расположенной непосредственно рядом с полимером, значительно больше тканевых лейкоцитов, в основном макрофагов и лимфоцитов. Возле острых краев полимерной пленки волокна коллагена и фибробласты были ориентированы параллельно ходу поверхности инородного тела, там же была более выраженной лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием макрофагов и лимфоцитов (Приложение Г рис. 151).

То есть к данному сроку еще присутствуют нелизированные фрагменты ПГА, уже практически без воспалительной реакции на инородное тело. Но полностью воспаление не стихло, так как имеется лейкоцитарная инфильтрация тканей соединительнотканной капсулы, непосредственно контактирующих с инородным телом. Также сохраняется реакция соединительной ткани в области острых краев полимерной пленки, образовавшихся при ее измельчении, проявляющаяся в уплотнении и параллельном выстраивании волокон коллагена и увеличении численности фибробластов.

Мелкие частица полимера обнаружены не были, скорее всего, к этому сроку уже произошла полная их деградация посредством лизиса макрофагами. По-видимому, плотная волокнистая соединительная ткань с малым содержанием клеточных элементов развилась на местах, где раньше были гранулемы инородного тела, в которых происходили измельчение и активный лизис фрагментов полимера. Таким образом, крупные фрагменты ПГА остались инкапсулированными в месте имплантации, а мелкие, где было много

повреждающих факторов в виде острых краев – полностью лизированы, и их место замещено соединительной тканью.

На последний срок эксперимента, **12 месяцев** после имплантации ПГА, на париетальной брюшине были обнаружены нелизированные деформированные и изогнутые в замкнутое кольцо полимерные пленки с фибрином и небольшим числом лейкоцитов внутри, но иногда там были найдены структуры соединительной ткани и гигантские клетки инородных тел. Эти пленки были окружены тонкой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани, к которой были подпаяны структуры большого сальника и петли кишечника (Приложение Г рис. 152).

Деформированные пленки в месте сильного перегиба имели признаки переламывания. В местах, где фрагменты полимера были с острыми краями, отмечена лейкоцитарная инфильтрация тканей капсулы с большим числом макрофагов, также там были найдены единичные небольшие многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (Приложение Г рис. 152).

Таким образом, в течение всего эксперимента на протяжении года на париетальной брюшине присутствовали крупные фрагменты пленки из ПГА. Эти инородные тела были инкапсулированы плотной волокнистой соединительной тканью и отделены от полых органов брюшной полости подпаянным сальником, который чаще всего прикрывает места с поврежденной брюшиной.

Полимерные пленки были деформированы и кольцевидно изогнуты. В полости, сформированные при этом происходит выпот фибрина, миграция лейкоцитов для лизиса фибрина и фибробластов для синтеза компонентов соединительной ткани. Макрофаги сливаются и формируют многоядерные формы для лизиса инородного тела не только снаружи полимерной пленки, но и изнутри нее – со стороны полости, образованной при изгибании этой пленки. То, что одновременно были найдены полости с фибрином (более молодые) и полости с фрагментами соединительной ткани и гигантскими клетками

инородных тел (более старые) является свидетельством продолжающегося процесса сжатия пленок за счет функционирования капсулярных миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002).

При значительном изгибании и переламывании пленки образуется несколько более мелких фрагментов с острыми краями, которые травмируют капсулу и окружающие ткани. Для изоляции этих повреждающих факторов в таких местах происходит утолщение и увеличение численности волокон коллагена, и туда мигрируют фибробласты и выстраиваются параллельно ходу острого края.

Также в таких участках, где имеет место повреждение тканей, выше активность хронической воспалительной реакции. Там более интенсивная диффузная лейкоцитарная инфильтрация и присутствуют гигантские клетки инородных тел для лизиса, в первую очередь, этих острых краев, повреждающих ткани.

РЕЗЮМЕ

При имплантации неперфорированной пленки, она также отграничивается от организма сначала фибрином, а потом – соединительнотканной капсулой. Однако, за счет отсутствия перфораций, такая пленка более упругая, она более устойчива к деформирующему воздействию капсулярных миофибробластов. Вследствие этого, такое инородное тело меньше деформируется и фрагментируется, соответственно, в тканях оказывается меньше частиц полимера с острыми краями. В результате этого реже формируются гранулемы инородного тела и меньше как их размер, так и время существованию. Наоборот, в тканях в месте имплантации остается больше крупных фрагментов

ПГА с минимальным уровнем воспалительного процесса. То есть такие крупные недеформированные фрагменты ведут себя как биологически инертные инородные тела. Скорее всего, именно из-за скорости фрагментирования ПГА после инкапсуляции и зависит, будет ли он просто отграничен капсулой от тканей организма или активно поглощаться макрофагами с формированием обширных гранулем инородного тела с выраженной воспалительной реакцией. Вместе с этим, при внедрении в брюшную полость края упругой пленки в большей степени травмируют брюшину, в ответ на это воздействие развивается больше спаек, и были отмечено реальные случаи летального исхода у экспериментальных животных от спаечной кишечной непроходимости как высокой, так и низкой.

Кроме того, считаем необходимым отметить, что инкапсуляция фрагментов ПГА или образование обширных гранулем инородного тела свидетельствует не в пользу биодеградируемости указанных материалов, как следует из литературных данных (Brandl H. et al., 1990; Dawes E.A., 1990; Amass W. et al., 1998; Wang M. et al., 2002; Шишацкая Е.И. и др., 2002, 2008а, 2008б, 2008в; Волова Т.Г. и др., 2005, 2009; Федоров М.Б. и др., 2007; Шишацкая Е.И., 2007; Лившиц В.А. и др., 2009; Потапов А.Г., Пармон В.Н., 2010), а наоборот, является доказательством их биоинертности. Материалы из ПГА ведут себя в живом организме точно так же, как и многие другие инородные тела: инкапсулируются соединительной тканью и, по мере их фрагментации, поглощаются макрофагами с развитием гранулематозного воспалительного процесса.

7 РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ ТВЕРДЫХ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ

7.1 Имплантация коллоста

Сразу после контакта коллоста (биопластический коллагеновый материал с полностью сохраненной волокнистой структурой, обеспечивающий регенерацию пораженных тканей (Возможности применения Коллоста – революционного биопластического материала нового поколения, 2008; Нестеренко В.Г. и др., 2010; Сулимов А.Ф., Кузнецова А.Б., 2012)) с поврежденной тканью мыщелка большеберцовой кости, инородный материал пропитывается кровью, видимо, за счет своей волокнистой гидрофильной структуры, и плотно прилипает к раневой поверхности (Приложение Д рис. 153).

Через 1 месяц после имплантации коллоста в участок поврежденной кости инородный материал был найден в области правого коленного сустава. Там же присутствовал и нелизируемый шовный материал (пролен), которым коллост фиксировали к месту повреждения костной ткани. Кожа и подкожно-жировая клетчатка над коллостом были подвижны и легко смещались, но коллост был плотно спаян с подлежащими тканями. Гиперемии и других признаков воспаления не было (Приложение Д рис. 154).

При гистологическом исследовании в области правого коленного сустава были обнаружены гомогенные эозинофильные массы. Четкого перехода между коллостом и окружающими тканями не было. Часто только по наличию нелизируемого шовного материала можно было обнаружить место имплантации инородного тела (Приложение Д рис. 155, 156).

Эти гомогенные эозинофильные депозиты с одной стороны прилегали непосредственно к костной ткани (иногда через очень тонкую полоску кости к структурам костного мозга), а с другой - были покрыты рыхлой волокнистой

соединительной тканью (Приложение Д рис. 155, 156).

Непосредственно в толще инородного материала были отмечены волокнистые структуры и овальные и вытянутые клеточные элементы. Эти клетки сходны по своей морфологии с молодыми фибробластами, а вместе с окружающими структурами похожи как на плотную соединительную ткань формирующегося рубца, так и на грубоволокнистую ткань надкостницы (Приложение Д рис. 155, 156).

В центре имплантированного материала часто присутствовали слабо базофильные или слабо эозинофильные волокнистые структуры с просветлениями. Клеточных элементов в таких структурах не было или было очень мало, но они были окружены по периферии множеством полнокровных сосудов с широким просветом и очень тонкими стенками, похожие на грануляции. Иногда встречались кистоподобные структуры с очень тонкой бесструктурной капсулой и практически гомогенным эозинофильным содержимым (Приложение Д рис. 155, 156).

Благодаря своей биосовместимой структуре и строению, а также стерильным условиям имплантации коллост не вызывает фагоцитарной реакции на свое присутствие. Также не происходит отграничения такого инородного тела капсулой. После контакта с поврежденными тканями, коллост, благодаря волокнистой структуре и гидрофильности коллагена, пропитывается кровью и фибрином. Таким образом коллост достаточно быстро интегрируется к месту имплантации.

Причем контакт с кровью происходит не только по поверхности материала, но и в глубине его. Далее кровяной сгусток быстро лизируется, а по волокнам фибрина и по волокнам самого материала по его поверхности и сразу же вглубь его мигрируют клетки из окружающих тканей.

Фибрин в тканях, согласно литературным данным, уменьшает выраженность воспалительного процесса (Voiculescu D. et al., 1968; Pop M. et al., 1969; Romanos G.E., Strub J.R., 1998; Майбородин И.В. и др., 2007а, 2008б,

2009б; Maiborodin I. et al., 2010) и ограничивает распространение инфекции (Dohan D.M. et al., 2006; Choukroun J. et al., 2006). В течение репарации раны фибрин действует как матрица для миграции и роста эндотелиальных и других клеток (Kaijzel E.L. et al., 2006). При заживлении кожного дефекта тромбоциты, дермальные фибробласты и эндотелиальные клетки действуют в кооперации. Тромбоспондин-1 из тромбоцитов стимулирует тубулогенез (начальная стадия ангиогенеза) эндотелиоцитами (Kellouche S. et al., 2007).

Продукты деградации фибрина вызывают миграцию остеогенных клеток in vitro и более быструю регенерацию хирургических костных дефектов in vivo в эксперименте. Фибриновые клеи и пленки могут служить своеобразным субстратом для поддержки роста фибробластов и их функций (Blob U., Linden C., 1982; Nakaya H., Kamoi K., 1989; Ohazama A. et al., 1996; Costa-Noble da R. et al., 1996; Ozcan G. et al., 1997; Lorimier S. et al., 1997, 1998; Sullivan S.M. et al., 1997; Corrente G. et al., 1997; Fabris G. et al., 1998; Yaman Z., 1998; Ren W.H. et al., 1999, 2000a, 2000б; Soffer E. et al., 2003).

Мигрируя по фибрину (Lindskog S., Lilja E., 1983; Anitua E., 2001, 2006; Sanchez A.R. et al., 2003; Sanchez M. et al., 2003; Anitua E. et al., 2004, 2005, 2006a, 2006б; Hokugo A. et al., 2005; Yamazaki S. et al., 2005; Schmidt M.B. et al., 2006; Schwartz-Arad D. et al., 2007), нейтрофилы более быстро достигают всех участков раны, даже покрытых наслоениями гноя и детрита и, таким образом, ткани более быстро очищаются от антигенных веществ (микроорганизмы и тот же детрит). Кроме того, при передвижении по фибриновому сгустку нейтрофилы частично «разжижают» его своими ферментами и даже плотный сгусток становится похожим на сеть.

Эндотелиоциты, также стимулированные к миграции фибрином (Anitua E., 2001, 2006; Sanchez M. et al., 2003; Sanchez A.R. et al., 2003; Kawase T. et al., 2003, 2005a, 2005б; Anitua E. et al., 2004, 2005, 2006a, 2006б; Hokugo A. et al., 2005; Yamazaki S. et al., 2005; Schmidt M.B. et al., 2006; Kaijzel E.L. et al., 2006; Schwartz-Arad D. et al., 2007), более быстро начинают процессы ангиогенеза

(Kellouche S. et al., 2007) и вновь образованные сосуды располагаются не только в грануляциях по дну раны, но и в объеме фибриновой сети. Более быстрый рост сосудов в свою очередь облегчает миграцию лейкоцитов из сосудистого русла и синтез компонентов соединительной ткани.

Видимо, после имплантации в участок поврежденной кости (мыщелок) коллагенового материала с волокнистой структурой между волокнами коллоста проникают клетки регенерирующей костной ткани и надкостницы, то есть остеобласты и фибробласты. С другой стороны, там, где коллост граничит с поврежденными покровными тканями, между волокнами имплантата проникают фибробласты дермы.

Клетки, как фибробластного, так и остеосинтетического рядов, проникшие в толщу инородного тела, сразу начинают синтез межклеточного вещества для заживления раны и репарации поврежденных тканей. Не исключено, что для синтеза межклеточного вещества, того же коллагена, клетки используют материал коллоста (биопластический коллагеновый материал с полностью сохраненной волокнистой структурой) (Возможности применения Коллоста – революционного биопластического материала нового поколения, 2008; Нестеренко В.Г. и др., 2010; Сулимов А.Ф., Кузнецова А.Б., 2012).

Следует особо отметить отсутствие в структуре имплантированного материала многоядерных макрофагов: гигантских клеток инородных тел и остеокластов, что еще раз свидетельствует в пользу биосовместимости коллоста и отсутствия макрофагальной реакции на его имплантацию.

Разволокненный материал с просветлениями в центре имплантата – это, по-видимому, коллост, еще не инфильтрированный клетками, но уже подвергшийся воздействию их ферментов (возможен выброс лизосомальных ферментов из клеток (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003)) для разжижения плотного материала и облегчения проникновения клеток в его толщу. Псевдокисты с жидким эозинофильным содержимым, видимо,

являются скоплениями такого разжиженного материала коллоста, окруженными его плотными структурами.

Параллельно миграции клеток в инородное тело и одновременно с этим прорастают кровеносные сосуды. Большое число полнокровных сосудов с широким просветом и тонкими стенками (молодых сосудов) на границе инфильтрированного клетками и разволокненного коллоста, по-видимому связано с процессами прорастания сосудов в инородное тело. Также возможно, что это - грануляции, отграничивающие живые ткани от еще не интегрированного коллоста.

Следует обратить внимание еще на одно наблюдение. В толще хрящеподобных структур, окружающих еще не лизированные фрагменты инородного материала, присутствовали мелкие фрагменты пролена – нелизированого шовного материала, причем, вдали от наложенных швов (Приложение Д рис. 156).

Возможно, что при инкапсуляции пролена, фибробласты проникают между его филаментами и начинают формировать там соединительную ткань, отделяя эти филаменты друг от друга (Майбородин И.В. и др., 2012а, 2012б). Таким образом, происходит измельчение инородного материала, как это описано выше. Так как при имплантации коллоста материала для синтеза компонентов соединительной ткани фибробластами очень много, то этот процесс фрагментации инородных тел протекает значительно быстрее и фрагменты нитей оказываются на значительном расстоянии друг от друга.

Спустя 2 месяца после операции были найдены практически такие же изменения. Также под подвижными покровными тканями находился покрытый прозрачной капсулой имплантированный коллост без признаков воспаления. Но макроскопически в тканях не всегда присутствовал шовный материал (Приложение Д рис. 157).

При микроскопическом изучении можно отметить более структурированные массы на месте коллоста, которые на периферии

напоминали рыхлую соединительную ткань, а ближе к центру – плотную. В центре имплантированного материала только в некоторых случаях были обнаружены разволокненные участки коллоста, но они уже были инфильтрированы клетками и там присутствовали молодые кровеносные сосуды (Приложение Д рис. 158-160).

Иногда в центре инородного тела были обнаружены полости с прозрачным содержимым или интенсивно окрашенными эозинофильными массами, окруженными очень тонкими структурами рыхлой соединительной ткани. Эти полости в коллосте (ткани на месте коллоста) были окружены капсулой из клеток, похожих на фибробласты или макрофаги. К сожалению, точно определить тип клеток после декальцификации было невозможно, но многоядерных клеточных элементов там не было (Приложение Д рис. 159, 160).

К этой дате продолжается биодеградация материала и постепенное замещение его клетками и структурами соединительной ткани. Гомогенные эозинофильные массы коллоста практически полностью инфильтрированы клетками и уже похожи на сеть из волокон и клеток. То есть на отдельных участках ткань, замещающая коллост, похожа на рыхлую волокнистую соединительную ткань, а на других – на плотную или даже грубоволокнистую ткань надкостницы.

Видимо, когда клетки соединительной ткани постепенно инфильтрируют инородное тело, они используют его материал для своего роста и размножения и для синтеза межклеточного вещества. Лизированый вокруг клеток коллост становится светлее и образуются своеобразные ячейки сети. Постепенно лизированного материала становится все больше, становятся шире светлые участки и по мере выработки фибробластами своего коллагена формируется плотная или рыхлая соединительная ткань. Объем этой ткани практически равен объему имплантированного материала. То есть происходит замещение коллоста различными типами соединительной ткани.

В отдельных случаях, когда в центр имплантата клетки проникли

несколько позже и еще не успели лизировать инородное тело, наблюдаются участки разволокнения коллоста. По-видимому, иногда в таких участках возможно и отграничение фибробластами или подобием соединительнотканной капсулы нелизированных фрагментов коллоста (фрагментов инородного тела), в силу каких-то причин (другая полимерная структура, неправильная сшивка мономеров, иная плотность и т.п.) не поддавшихся попыткам проникновения клеток или лизиса ими.

Также не исключено, что такие полости с капсулой образовались на месте шовного материала, который элиминировался во время приготовления гистологических срезов: усадка при фиксации, обезвоживании и просветлении разная у коллоста, пролена и соединительной ткани, поэтому нелизированный и инкапсулированный коллост или пролен выпадают при изготовлении срезов.

На точку наблюдения в 6 месяцев коллост по-прежнему присутствовал в месте имплантации, что было отчетливо видно при сравнении поврежденного и интактного коленного сустава крысы. Признаков воспалительного процесса не было. Пролен сохранялся не во всех случаях, но судить об его элиминации через послеоперационный рубец наружу или деградации в области колена невозможно: так как является вероятными и тот и другой путь (Приложение Д рис. 161).

Микроскопически ткани на месте имплантации коллоста среди связочного аппарата коленного сустава можно было обнаружить только приблизительно: по рубцовым изменениям кости. Весь коллост был замещен ячеистыми структурами, похожими на волокнистую соединительную ткань с большим количеством коллагена, в волокнах которого располагались клетки, сходные с фибробластами. В ряде случаев ткань на месте коллоста была отграничена от структур костного мозга только тонкой пластинкой компактной кости (Приложение Д рис. 162).

Объем ячеистых структур соответствовал размеру имплантированного инородного материала и был значительно больше объема нормальных тканей на соседних участках. Фрагменты коллоста с разволокнениями и инкапсуляцией

найдены не были (Приложение Д рис. 162).

Таким образом, к 6 месяцам большой объем имплантированного коллоста имел ячеистое строение, был полностью инфильтрирован клетками и большим объемом волокон коллагена и был сходен по морфологии с плотной волокнистой соединительной тканью. То есть произошло замещение имплантированного материала соединительной тканью, но восстановления структуры поврежденной кости не произошло, так же не произошло восстановления нормального объема тканей в месте имплантации к данному сроку.

К 12 месяцам после имплантации в области поврежденного коленного сустава визуально не было никаких признаков имплантированного материала и нитей пролена. Только можно было отметить несколько больший объем тканей, но не за счет отека, гиперемии или воспаления (Приложение Д рис. 163).

При изучении гистологических образцов было найдено, что кость была покрыта надкостницей, непосредственно к которой прилегал большой слой рыхлой волокнистой соединительной ткани. Обращает на себя внимание большое количество крупных полнокровных кровеносных сосудов со склерозированными стенками в этой ткани и небольшие инкапсулированные депозиты гомогенного вещества, окрашенного эозинофильно с различной интенсивностью. Клеточной реакции на такие структуры не было (Приложение Д рис. 164).

К истечению срока в 1 год произошла полная биодеградация большого фрагмента коллоста с замещением инородного тела нормальными тканями организма. Остались только небольшие фрагменты имплантированного инородного материала, окруженные тонким слоем капсулы из плотной соединительной ткани. Возможной причиной оставшихся недеградируемыми фрагментов коллоста могут являться отличия структуры полимера в данных участках или какие-либо примеси.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что сразу после имплантации большого фрагмента биопластического коллагенового материала с полностью сохраненной волокнистой структурой – коллоста в участок поврежденной кости, он пропитывается кровью и за счет фибрина плотно прилипает к поврежденным тканям. Далее по кровяному сгустку в толщу коллоста мигрируют клетки из окружающих тканей, в первую очередь, фибробласты, которые, располагаясь в сети волокон коллоста, начинают поглощать коллаген из окружающего материала и синтезировать свой коллаген. Постепенно коллост становится похож на сеть, в ячейках которой располагаются клетки. Объем собственного синтезированного коллагена постепенно увеличивается и со временем весь инородный материал поглощается фибробластами и замещается соединительной тканью, сначала - плотной, а затем – рыхлой. По истечении 1 года достаточной объемный фрагмент коллоста практически полностью деградировал и был замещен рыхлой волокнистой соединительной тканью.

7.2 Имплантация биодеградируемого полимера на основе молочной кислоты

Через 1 месяц после имплантации биодеградируемого полимера на основе ПЛ (молочной кислоты) в подкожно-жировую клетчатку инородное тело всегда присутствовало в межлопаточной области. Следует отметить, что полимер был введен в слепой канал длиной 1-1,5 см в сторону правой лопатки. Однако в месте имплантации инородное тело найдено не было во всех наблюдениях. Полимер присутствовал в межлопаточной области (чаще всего), справа и даже слева от средней линии (Приложение Д рис. 165).

В литературе содержится множество сообщений о спонтанных

смещениях, перемещениях, ротации и элиминации трансплантированных объектов (Tenenbaum S.A. et al., 1997; Gabriel S.E. et al., 1997; Beekman W.H. et al., 1997; Yeh K.A. et al., 1998; Kanhai R.C. et al., 1999; Abramo A.C. et al., 1999; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Sohn B.K. et al., 2000; Wang L. et al., 2000; Jorquera F. et al., 2000; Baeke J.L., 2002), все это было рассмотрено выше и подробно останавливаться на этом еще раз не будем.

Полимер был инкапсулирован тонкой прозрачной капсулой без признаков гиперемии и воспалительных изменений. Капсула была плотно спаяна с тканями межлопаточной области, кожа и подкожная клетчатка над полимером легко смещались (Приложение Д рис. 165).

Микроскопически полимер был заключен в тонкую капсулу из рыхлой соединительной ткани, содержащей мало межклеточного вещества и множество клеточных элементов, среди которых преобладали фибробласты, лимфоциты и макрофаги. Следует отметить наличие множества мелких тонкостенных кровеносных сосудов вокруг капсулы и формирование единичных слившихся многоядерных макрофагов (Приложение Д рис. 166).

Скорее всего, несмотря на свой состав из мономеров молочной кислоты и потенциальную легкую биодеградируемость, о которой широко сообщается в научной литературе (Eitenmüller J. et al., 1987; Holder W.D. et al., 1998; Wei S. et al., 1999; Leiggener C.S. et al., 2006; Yang Y. et al., 2009), данный полимер при попадании в ткани организма сразу покрывается фибрином, как и другие инородные тела. Далее в фибрин мигрируют лейкоциты и фибробласты. Лейкоциты разжижают и лизируют фибрин, а фибробласты начинают синтез соединительной ткани и постепенно инкапсулируют инородное тело соединительнотканной капсулой (Ren W.H. et al., 1999, 2000а, 2000б; Anitua E., 2001, 2006; Soffer E. et al., 2003; Sanchez A.R. et al., 2003; Sanchez M. et al., 2003; Anitua E. et al., 2004, 2005, 2006а, 2006б; Hokugo A. et al., 2005; Yamazaki S. et al., 2005; Schmidt M.B. et al., 2006; Kaijzel E.L. et al., 2006; McDougall S. et al., 2006; Schwartz-Arad D. et al., 2007).

Макрофаги в этой капсуле, при невозможности быстро лизировать инородное тело, сливаются и формируют многоядерные формы – гигантские клетки инородных тел. То есть идет асептическая воспалительная реакция вызванная присутствием инородного тела - полимера. Об этом же свидетельствуют мелкие кровеносные сосуды, скорее всего, являющиеся грануляциями.

Активность воспалительного процесса очень невысокая, на что указывают тонкая капсула, слабая инфильтрация ее лейкоцитами, невыраженная васкуляризация капсулы, позднее формирование гигантских клеток инородных тел и малочисленность их.

К 2 месяцу после операции макроскопическая картина не изменилась. Полимер присутствовал в межлопаточной области или справа или слева от средней линии, был покрыт тонкой прозрачной капсулой без признаков воспаления (Приложение Д рис. 167).

По морфологическим изменениям все наблюдения можно разделить на 2 группы:

Чаще полимер был деформирован и инкапсулирован тонкой полоской плотной соединительной ткани с минимальными воспалительными изменениями в окружающих тканях: лейкоцитарная инфильтрация и сосудистые реакции. Однако, в окружающих тканях даже в этих случаях присутствовали гигантские клетки инородных тел (Приложение Д рис. 168, 169).

Деформация инородных тел в организме и ее возможные причины были подробно рассмотрены выше и подробно останавливаться на этом еще раз не будем. Это – контракция капсулы в результате действиями миофибробластов (Rudolph R. et al., 1978; Gayou R., Rudolph R., 1979; Montandon D., 1979; Baker J.L. et al., 1981; Laitung J.K. et al., 1987; Cherup L.L. et al., 1989; Lin W.G., 1993; Coleman D.J. et al., 1993; Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002), приводящая к сгибанию и фрагментированию инородного тела (Майбородин И.В. и др., 2012а, 2012б).

Следует отметить, что толщина капсулы была значительно выше в области острых краев полимера, там же была значительно более выраженной лейкоцитарная инфильтрация (Приложение Д рис. 168, 169).

Это, скорее всего, также связано со сжатием капсулы под действием миофибробластов. Когда капсула сокращается для минимизации объема занятого инородным телом или смещения его к кожному разрезу для элиминации, ткани капсулы травмируются об острые края инородного тела. Как реакция на травму, развивается воспалительный процесс, в результате которого утолщается капсула для отграничения тканей организма от повреждающего фактора и усиливается лейкоцитарная инфильтрация самой капсулы и окружающих тканей.

Формирование слившихся многоядерных макрофагов в капсуле и окружающих тканях в данных случаях, видимо, обусловлено наличием там мелких фрагментов полимера, которые попали туда либо при имплантации, либо при фрагментации инородного тела при констрикции капсулы.

Несколько реже полимер был покрыт толстой капсулой из плотной соединительной ткани с выраженной лейкоцитарной (макрофагальной) инфильтрацией. В капсуле было множество различных по размерам гигантских клеток инородных тел. Окружающие ткани были в значительной степени склерозированы, инфильтрированы лейкоцитами и содержали полнокровные кровеносные сосуды с широким просветом и тонкими стенками (грануляции) (Приложение Д рис. 170, 171).

По-видимому, такие изменения произошли в результате имплантации фрагментов полимера, имеющих больше острых краев, которые сильнее травмировали окружающие ткани как сами по себе, так и при контракции капсулы (Майбородин И.В. и др., 2012а, 2012б). Такая постоянная травматизация капсулы и тканей вокруг нее при ее разрывах привела к склерозу окружающих тканей, утолщению капсулы и более выраженной воспалительной реакции: лейкоцитарной инфильтрации, формированию слившихся

многоядерных макрофагов и значительному объему грануляций.

На дату **в 6 месяцев** после имплантации ПЛ инородное тело по-прежнему можно было найти в тканях между лопаток. Имплантат был окружен очень тонкой прозрачной капсулой без признаков воспаления. Прочность прикрепления полимера к подлежащим тканям стала намного меньше и он легко смещался как относительно кожи, так и по отношению к мышцам и фасциям. Визуально объем имплантированного материала не изменился и полимер все также имел острые края (Приложение Д рис. 172).

Видимо, воспалительная реакция на инородное тело к этому времени уменьшилась, и, соответственно, сократилась толщина отграничивающей капсулы и прочность ее прикрепления к окружающим тканям.

Овальные фрагменты полимера, при изучении гистологических срезов, были окружены тонкой плотной соединительнотканной капсулой с умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Далее располагался тонкий слой склерозированных тканей, а затем – жировая ткань. Следует отметить, что у фрагментов полимера практически отсутствовали острые края, но небольшие гигантские клетки инородных тел все равно присутствовали в тканях рядом с капсулой (Приложение Д рис. 173, 174).

Возможно, что под действием лизосомальных фрагментов макрофагов (возможен экзоцитоз ферментов лизосом фагоцитами (Курбангалеев С.М. и др., 1977; Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990; Fredriksson M.I. et al., 2003)) постепенно лизируются острые выступы на поверхности ПЛ, который, согласно литературным данным, является быстро биодеградируемым полимером (Eitenmüller J. et al., 1987; Holder W.D. et al., 1998; Wei S. et al., 1999; Leiggener C.S. et al., 2006; Yang Y. et al., 2009).

Также не исключено, что острые выступы на поверхности инородного тела отламываются при сжатии его капсулой в результате все возрастающего действия миофибробластов (Майбородин И.В. и др., 2012а, 2012б).

После сглаживания поверхности полимера снижается степень травмирования капсулы и окружающих тканей, следствием этого является снижение уровня воспалительной реакции и постепенное уменьшение толщины капсулы и объема склерозированных тканей вокруг нее.

Скопления макрофагов, как одиночных, так и их слившихся форм были обнаружены только у некоторых животных (Приложение Д рис. 174).

Это также указывает на снижение выраженности воспалительного процесса и уменьшения численности мелких фрагментов имплантированного полимера в тканях и капсуле.

Спустя 1 год после внедрения ПЛ полимер все еще присутствовал в тканях межлопаточной области крыс (Приложение Д рис. 175). Толщина капсулы варьировала от очень толстой (Приложение Д рис. 175а), через промежуточные формы (Приложение Д рис. 175б, в), вплоть до очень тонкой, практически полностью отсутствующей, и очень подвижной (Приложение Д рис. 175г). В толстой капсуле присутствовали признаки воспалительной реакции, в первую очередь, гиперемия и спаянность с окружающими тканями (Приложение Д рис. 175а).

Микроскопически толстая капсула имела выраженные воспалительные изменения: лейкоцитарная инфильтрация, грануляции, формирование гигантских клеток инородных тел. Ткани вокруг такой капсулы были также склерозированы на значительную толщину и в большой степени. Полимер часто был разделен на несколько крупных фрагментов, каждый из которых имел свою капсулу (Приложение Д рис. 176).

В случае тонкой капсулы полимер в ней подвергся деградации и представлял собой сеть из остатков ПЛ, фибрина и различных клеточных элементов. В капсуле также содержались слившиеся многоядерные макрофаги (Приложение Д рис. 177).

Видимо резкое возрастание уровня воспалительной реакции и в случае тонкой и в случае толстой капсулы связано с уровнем деградации полимера.

В том случае, когда полимер фрагментирован макрофагами и сжатием капсулой (размягчение под действием ферментов макрофагов и разделение на несколько частей при деформации капсулой) образуется несколько фрагментов с острыми краями, каждый из которых травмирует ткани, повреждает капсулу и активирует воспалительный процесс.

Когда полимер деградировал и представляет собой полужидкое или жидкое вещество, идет активное поглощение различных по величине цепочек полимера как клетками (фагоцитами), так и методом диффузии через окружающие ткани. Воспалительная реакция усиливается в результате миграции в такие участки лейкоцитов для поглощения инородного материала. Скорее всего, свой вклад вносит и повреждение тканей в результате закисления среды (мономеры и различные по длине полимеры молочной кислоты) (Shi X. et al., 2009), хотя другие исследователи отрицают такую возможность (Martin C. et al., 1996; Heidemann W. et al., 2001). Оставшиеся твердыми фрагменты полимера, в силу тех или иных причин устойчивые к деградации, вызывают формирование гигантских клеток инородных тел в капсуле или окружающих тканях.

Следует отметить, что присутствие самого имплантированного материала и гигантских клеток инородных тел на все сроки наблюдения, возможно, служит свидетельством того, что полимер на основе молочной кислоты (ПЛ) не является в полной мере биодеградируемым и подвергается разрушению в течение длительного времени и, в основном, через лизис макрофагами. В литературе содержатся данные и об очень длительном лизисе ПЛ (Bos R.R. et al., 1991; Päivärinta U. et al., 1993; Pihlajamäki H. et al., 1994, 2006; Matsusue Y. et al., 1995; Mainil-Varlet P. et al., 1997; Suuronen R. et al., 1998; Nordström P. et al., 2001; Laitinen O. et al., 2002; Lewandrowski K.U. et al., 2002; Hasegawa Y. et al., 2002; Taira M. et al., 2003; Jansen K. et al., 2004; Willcox N., Roberts S., 2004; Jong de W.H. et al., 2005; Kontio R. et al., 2005; Raghoebar G.M. et al., 2006; Walton M., Cotton N.J., 2007; Stockheim M. et al., 2010) и об активном участии в этом

процессе макрофагов (Päivärinta U. et al., 1993; Pistner H. et al., 1993, 1994; Holder W.D. et al., 1998; Taş C. et al., 1998; Taira M. et al., 2003; Tiainen J. et al., 2004; Kontio R. et al., 2005; Raghoebar G.M. et al., 2006; Schmidmaier G. et al., 2006; Sena P. et al., 2012; Niu C. et al., 2012).

РЕЗЮМЕ

После имплантации большого объема ПЛ инородное тело инкапсулируется соединительной тканью. В тех случаях, когда фрагмент ПЛ имеет острые края, которые повреждают ткани при контракции капсулы, капсула толстая, с выраженной воспалительной инфильтрацией и склерозом окружающих тканей. Если имплантат не имеет острых краев, капсула тонкая, уровень воспаления минимальный. Во всех случаях в капсуле и рядом с ней присутствуют гигантские клетки инородных тел. Постепенно, в течение 6 месяцев, активность воспалительного процесса снижается. Выраженность воспаления резко возрастает к 12 месяцам после имплантации, когда в результате действия ферментов фагоцитов и деформации капсулой ПЛ или фрагментируется или разжижается. Таким образом, имеет место волнообразное течение воспаления. Сначала постепенное стихание, интеграция ПЛ в организм, затем – по мере деградации полимера, воспалительная реакция активизируется.

8 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ В ПРОЦЕССЕ ИНТЕГРАЦИИ В ОРГАНИЗМ ТВЕРДЫХ НЕЛИЗИРУЕМЫХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ (МЕТАЛЛЫ)

8.1 Имплантация никелид-титана в клинических условиях

Интеграция никелид-титановых имплантатов в организме в первую очередь связана с взаимодействием их с тканями. В экспериментах на животных В.Э. Гюнтер с соавт. (1998) показали, что между любой контактирующей тканью и имплантатом из никелид-титана наблюдается непосредственная связь. Ткани (соединительная ткань) прорастают в порах имплантата, постепенно заполняя их и повторяя их рельеф, обеспечивая механическое зацепление на межфазной границе и тем самым - жесткую биологическую фиксацию. При увеличении времени пребывания никелид-титановых имплантатов в организме наблюдали уплотнение тканевых структур во всех порах, структура тканей в порах и вокруг имплантатов постепенно становится полностью идентичной. Однако в литературе отсутствуют сведения о реакции тканей человека при непосредственном взаимодействии с никелид-титановыми имплантатами.

В связи с вышеизложенным проведено исследование тканей человека в течении нескольких месяцев примыкающих к пористому сверхэластичному никелид-титановому имплантату.

Обнаружили, что окружающие ткани плотно связаны с металлической пластиной (Приложение Е рис. 178), по-видимому, из-за прорастания их в шероховатую поверхность имплантата.

При изучении срезов методом световой микроскопии выявлено, что металл окружен зрелой плотной волокнистой соединительной тканью (сформировавшийся рубец) (Приложение Е рис. 178, 179), так же как и другие инородные тела в брюшной полости (Zeller J.M., 1983; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Майбородин И.В. и др., 1996, 2007а;

Mayborodin I.V. et al., 1996). К данной соединительной ткани с одной стороны (снаружи) плотно прилегает скелетная мускулатура, с другой - мышечная оболочка кишки (Приложение Е рис. 179, 180).

Следует отметить значительную гипертрофию мышечной оболочки кишки в районе имплантата у пациента Х. Кроме того, был найден склероз кровеносных сосудов и кровоизлияния из них в жировой ткани. Тогда как у больного Р. в мышечной ткани, окружающей соединительную ткань вокруг имплантата, а также в жировой ткани, которая была обнаружена после слоя мышц, никаких патологических изменений, кроме полнокровия, не было обнаружено (Приложение Е рис. 179, 180).

Так же не было найдено выраженных изменений в плоском эпителии кожи и подлежащих тканях у пациента Р., к которым была присоединена иммобилизованная кишка при формировании искусственного заднего прохода. Можно отметить только склеротические изменения подкожной клетчатки, которые, скорее всего, связаны с возрастом пациента, и расширение лимфатических сосудов, капилляров и интерстициальных пространств, видимо, вызванные нарушениями микроциркуляции в терминальном периоде жизни (Приложение Е рис. 180).

Необходимо отметить, что у пациента Р. при исследовании соединительной ткани вокруг никелид-титана, на некоторых участках было обнаружено полнокровие кровеносных сосудов, расширение лимфатических капилляров и интерстициальных пространств (Приложение Е рис. 179, 181).

У больного Х. нашли значительное расширение всех сосудов и межклеточных щелей в подслизистой оболочке удаленного фрагмента толстой кишки. Видимо, значительная гиперемия и лимфостаз в подслизистой, а также кровоизлияния в жировой ткани вызваны хирургическими манипуляциями, а не влиянием инородного тела - никелид-титанового имплантата. Об этом свидетельствует отсутствие признаков распада форменных элементов крови и отсутствие сидерофагов (макрофагов, поглощающих продукты деградации

гемоглобина в тканях - Fe^{2+}) в участках геморрагий, то есть кровоизлияния были свежими. Патологических изменений в слизистой оболочке кишки у этого пациента (атрофии и пр.) обнаружено не было (Приложение Е рис. 181).

Кроме того, у больного Р. были найдены лейкоцитарные периваскулярные инфильтраты, а в некоторых местах и диффузная лейкоцитарная инфильтрация с лизисом соединительной ткани. В периваскулярных инфильтратах большинство клеток составляли макрофаги и лимфоциты, кроме них присутствовали нейтрофильные лейкоциты и моноциты, крайне редко были обнаружены эозинофилы, тучные и плазматические клетки (табл. 17). При диффузной лейкоцитарной инфильтрации на отдельных участках преобладали лимфоциты, моноциты и макрофаги, тогда как в других местах, особенно там, где наблюдали лизис ткани, большинство (до 68 %) составляли нейтрофилы (Приложение Е рис. 179-181).

Таблица 17 – Клеточный состав лейкоцитарных инфильтратов в подслизистой оболочке толстой кишки на участке, непосредственно примыкающему к никелид-титановому имплантату, у больного Р. (% от общего числа лимфоцитов, M ± m)

Клетки	Относительное количество
Макрофаги	35,1 ± 12,7
Лимфоциты	12,1 ± 6,32
Нейтрофилы	37,2 ± 11,47
Моноциты	11,3 ± 5,67

Как уже было отмечено выше, сосудистые изменения (полнокровие) у одного из пациентов, скорее всего, связаны с изменениями в агональном периоде, а у другого возникли в результате хирургических манипуляций. Однако, лейкоцитарная инфильтрация тканей также может свидетельствовать о наличии на отдельных участках различной степени выраженности

воспалительной реакции. Данное воспаление в этом случае может быть вызвано несколькими причинами:

Во-первых, возможно, что никелид-титановый имплантат смещается при изменении давления в брюшной полости или в просвете кишки. Даже незначительные смещения инородного тела влекут за собой травматизацию окружающей соединительной ткани и реакцию лейкоцитов на повреждение тканей.

Во-вторых, нельзя исключить вероятность того, что у больного Р. участки воспалительной инфильтрации являются следствием хирургического вмешательства, говоря другими словами, лейкоциты к настоящему времени еще не успели завершить лизис поврежденных во время установки искусственного сфинктера тканей (гематомы, шовный материал и т.п.). Учитывая замедление скорости регенерации тканей и снижение всех показателей иммунитета с возрастом (возраст пациента 74 года), такое объяснение, тоже нельзя сбрасывать со счетов.

Второе объяснение нам кажется более адекватным и в связи с тем, что в участках воспаления и вообще в исследованных тканях данного больного было найдено крайне мало эозинофилов и тучных клеток, которые, как мы уже упоминали, в первую очередь присутствуют при большом количестве антигена. При разрушении собственных клеток и тканей (при движении имплантата) освобождается большое количество биологически активных веществ (ферменты лизосом) и антигенов (сами некротизированные ткани), поэтому отсутствие эозинофилов и тучных клеток в тканях больного Р. скорее всего связано с затуханием воспалительных процессов, их завершением.

РЕЗЮМЕ

Можно сделать заключение, что использование никелид-титанового имплантата для создания искусственных сфинктеров не вызывает значительных

патологических изменений в окружающих тканях человека по крайней мере в течение 1 года после имплантации. Практически все найденные изменения обусловлены сопутствующей патологией или являются результатом хирургического вмешательства.

8.2 Имплантация никелид-титана в эксперименте

8.2.1 Макроскопические реакции органов и тканей брюшной полости

На все сроки исследования имплантаты были расположены на толстой кишке крыс в том же месте, куда и были помещены. Отека, гиперемии стенки кишки не наблюдали, признаки воспаления (выпот, фибрин и другие симптомы перитонита в брюшной полости) так же отсутствовали. Во всех случаях у места имплантации располагался сальник.

Через 1 или 3 суток после операции имплантаты не были покрыты брюшиной и, хотя интимно прилежали к кишке, сращения с кишкой не было отмечено. Спустя 7 суток после операции имплантаты прочно фиксированы к кишке, неподвижны, сверху покрыты разных размеров участками мезотелия. К 14 суткам после операции на имплантатах единичные участки мезотелия начинают сливаться между собой, покрывая инородные тела тонким слоем брюшины. Через 1 месяц после операции имплантаты сверху полностью покрыты прозрачным слоем брюшины. Спустя 2, 3 и 8 месяцев после операции имплантаты находились на прежнем месте, куда были помещены. Имплантаты были прочно сращены с кишкой, не смещаемы, покрыты сверху прозрачным листком брюшины. К месту установки имплантата всегда был прочно фиксирован сальник (Приложение Е рис. 182, 183).

РЕЗЮМЕ

В брюшной полости крыс после имплантации пористого никелид-титана отсутствуют макроскопические признаки септического и асептического воспаления. Инородное тело до перитонизации прикрыто сальником и не вызывает спаечной реакции брюшины. Несмотря на тесный контакт имплантата со стенкой кишки, пролежней и нарушения пассажа по ней отмечено не было.

8.2.2 Изменения стенки толстой кишки крыс в месте применения пористых никелид-титановых имплантатов

Методами световой микроскопии была изучена воспалительная реакция кишечной стенки в месте стояния имплантата, содержание лейкоцитов, фибробластов и фиброцитов в зависимости от сроков наблюдения.

Слизистая оболочка кишки в контрольной группе была образована множеством кишечных крипт, выстланных кишечным эпителием с большим количеством бокаловидных клеток. Рыхлая соединительная ткань собственной пластинки слизистой оболочке содержала большое количество кровеносных и лимфатических сосудов. Мышечный слой был представлен двумя слоями гладкомышечной ткани: внутренним циркулярным и наружным продольным. Серозная оболочка толстой кишки состояла из одного ряда полигональных клеток, плотно прилегающих друг к другу и отделенных от подлежащих тканей мембраной. Висцеральная брюшина кишки переходит непосредственно в соединительную ткань стенки кишки (Приложение Е рис. 184а).

Спустя 1 сутки после установки имплантата из пористого никелид-титана на толстую кишку было установлено, что стенка кишки имеет прежнюю толщину и складчатость слизистой оболочки. Соотношение между слоями в месте стояния имплантата не были изменены. Толщина циркулярного и продольного мышечных слоев оставалась равномерной. Серозная оболочка во

всех случаях была ареактивна, без патологических наслоений. Была отмечена незначительная инфильтрация серозной оболочки лимфоцитами, моноцитами и макрофагами в месте контакта с имплантатом (Приложение Е рис. 184б).

На третьи сутки в зоне стояния имплантата из пористого никелид-титана значительных изменений в стенке кишки найдено не было. В серозной оболочке было отмечено расширение мелких кровеносных сосудов, в некоторых случаях - отчетливое краевое стояние лейкоцитов. Было обнаружено возрастание размеров клеток мезотелия, в первую очередь за счет возрастания объема цитоплазмы. Серозная оболочка кишки имела признаки отека, присутствовали мелкие очаговые скопления нейтрофильных лейкоцитов. Мышечный слой - без признаков гипертрофии, некоторые волокна - с контрактурными изменениями без видимого количественного увеличения числа клеток. Нервные стволики видимых изменений не имели (Приложение Е рис. 184в).

На седьмые сутки эксперимента мезотелиальный покров на поверхности никелид-титана проникает между порами металла, образуя на имплантате очаги серозирования. Брюшинный покров кишки утолщен за счет отека - скопление жидкости между волокнами соединительнотканной части висцеральной брюшины. В этих местах отмечали увеличение количества моноцитов и макрофагов и пролиферацию кровеносных капилляров. Мышечный слой значительных изменений не претерпел, было обнаружено некоторое уплотнение межмышечных промежутков, удлинение и истончение гладкомышечных клеток. Слизистая оболочка имела нормальное строение на всем протяжении препарата, содержимое полости кишки также не отличалось от состояния в контроле (Приложение Е рис. 184г).

На четырнадцатые сутки было найдено прорастание пор имплантата соединительной тканью. Малое количество клеток макрофагального ряда, рыхло расположенные коллагеновые волокна, умеренное число сосудов капиллярного типа свидетельствуют об асептическом характере слабой воспалительной реакции, о реакции отграничения инородного вещества от

тканей организма различными типами соединительной ткани. В мышечный и слизистой оболочках и признаков воспаления обнаружено не было, но отметили признаки атрофических изменений (Приложение Е рис. 185а).

Через один месяц в зоне присутствия замыкательного устройства в мышечной оболочке стенки кишки появляется фиброзная ткань. Преобладающим видом волокон являются коллагеновые пучки, ориентированные соответственно как параллельно наружному продольному мышечному слою, так и частично перпендикулярно по просвету кишки. В последнем случае волокна почти всегда окружают частицы металла. Серозная оболочка под имплантатом замещена рыхлой соединительной тканью с большим количеством кровеносных капилляров (Приложение Е рис. 185б). На поверхности имплантата слой коллагеновых волокон был покрыт одним слоем мезотелиальных клеток - восстановленный брюшинный покров или, говоря другими словами, произошла перитонизация инородного тела в брюшной полости.

Через два месяца после операции в области стояния имплантируемого устройства из пористого Ti-Ni частицы металла были обнаружены практически во всех слоях кишечной стенки, кроме внутреннего мышечного слоя и слизистой оболочки. Стенка кишки была словно погружена в поры имплантата. Просвет кишки на этом участке во всех случаях заполнен каловыми массами (Приложение Е рис. 185в). Таким образом, перитонизация инородного тела является своевременной и единственной естественной реакцией организма в данном случае.

По истечению трех месяцев после хирургического вмешательства, в области присутствия имплантата из пористого Ti-Ni кишечная стенка представляет собой металлический каркас погруженный под брюшиной в мышечные слои. Мышечная оболочка сохранена большей частью за счет внутреннего циркулярного слоя. Наружный слой выглядит в виде пучков и отдельных групп мышечных клеток, вместе с коллагеновыми волокнами

проникающих между порами имплантата. Признаков изменения слизистой оболочки нет (Приложение Е рис. 185г). Произошла перитонизация имплантата, вновь образованный мезотелиальный покров представлен в виде непрерывного полноценного слоя, идентичного брюшине в контрольной группе.

Спустя восемь месяцев после имплантации частицы Ti-Ni были найдены непосредственно на серозном и наружном мышечных слоях, покрыты рыхловолокнистой, неоформленной соединительной тканью и мезотелием. Наличие рыхлой неоформленной соединительной ткани говорит об отсутствии перенесенных грубых деструктивно-воспалительных реакций. Мышечные слои ориентированы, атрофичны, волокна частично фиброзированы. Межмышечные ганглии присутствовали в 2-3 полях зрения в виде единичных клеток. Слизистая оболочка практически не изменена.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что применение имплантата из сверхэластичного пористого Ti-Ni с памятью формы не вызывает спаечного процесса в брюшной полости, не отторгается и не вызывает каких-либо значительных воспалительных и некротических изменений. Снаружи имплантат постепенно перитонизируется, а по внутренней поверхности происходит его полное сращение со стенкой кишки.

Происходит частичная атрофия мышечных и нервных волокон в месте стояния имплантата. Это ведет, в свою очередь, к остановке перистальтической волны в этом месте. Нужна большая величина давления для продвижения кишечного содержимого по данному участку кишки.

Следует отметить, что об атрофических и некротических изменениях тканей, контактирующих с инородными телами имеются многочисленные сообщения литературы (Perbeck L. et al., 1992; Vuursteen P.J., 1992; Noda S. et al., 1994; Olenius M., Johansson O., 1995; Gabriel S.E. et al., 1997; Kanhai R.C. et al., 1999; Codner M.A. et al., 2001; Tebbetts J.B., 2002).

По-видимому, склеротические, атрофические и дистрофические явления в тканях толстой кишки происходят в результате сдавления инородным телом

(имплантатом) кровеносных и лимфатических сосудов, питающих эти ткани и осуществляющих отток от нее. Хронические нарушения трофики в результате приводят к полному замещению структур стенки кишки, непосредственно контактирующих с имплантатом, плотной волокнистой соединительной тканью.

Видимо, в месте контакта живых тканей с имплантатом происходит реакция тканей организма на инородное тело. Здесь живые ткани травматизируются при смещении имплантата (перистальтика, сотрясение при ходьбе), следовательно должна быть клеточная реакция на повреждение тканей. Кроме того, так как даже прочные инородные тела разрушаются системами защиты организма, именно по границе имплантата происходят процессы его деградации.

Большие и малые фрагменты любых инородных тел “отрезаются” фагоцитами (Smahel J., 1977, 1979; Wilflingseder P., 1977; Barker D.E. et al., 1978; Schmidt G.H., 1980; Slade C.L., Peterson H.D., 1982; Rolland C. et al., 1989; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Greene W.B. et al., 1995; Caffee H.H. et al., 1995; Майбородин И.В. и др., 2012а, 2012б), обволакиваются соединительной тканью, поглощаются макрофагами (гигантскими клетками инородных тел) и транспортируются в другие органы для элиминации. Чем инертнее для организма материал имплантата, тем менее выраженной на него будет реакция макрофагальной системы (и наоборот). Следовательно, минимальная выраженность воспалительной реакции, отсутствие гигантских клеток инородных тел в окружающих тканях на все сроки исследования, незначительная толщина соединительнотканной капсулы свидетельствуют об инертности пористого никелид-титана для живого организма, о совместимости этого искусственного материала с тканями.

Сосудистый компонент в соединительнотканной капсуле вокруг никелид-титана выражен незначительно на все сроки наблюдения. Скорее всего это связано с незначительной выраженностью асептической воспалительной реакции, индуцируемой инородным телом.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно заключить, что минимальная выраженность воспалительного процесса (малое число лейкоцитов в ткани, слабая выраженность сосудистой реакции), отсутствие гигантских клеток инородных тел в окружающих тканях, незначительная толщина соединительнотканной капсулы на все сроки исследования свидетельствуют об инертности пористого никелид-титана для живого организма, о высокой совместимости этого искусственного материала с биологическими тканями. Применение имплантата из сверхэластичного пористого Ni-Ti с памятью формы не вызывает спаечного процесса в брюшной полости, реакции отторжения, каких-либо значительных воспалительных и некротических изменений в окружающих тканях. Снаружи имплантат постепенно перитонизируется, а по внутренней поверхности происходит его полное сращение со стенкой кишки.

8.2.3 Результаты электронномикроскопического исследования стенки толстой кишки крыс с имплантированным никелид-титаном

При электронномикроскопическом исследовании не отмечали выраженных изменений в структурной организации слизистой, подслизистой и мышечной оболочках толстой кишки крыс в участках, расположенных до запирающего устройства.

При исследовании гладкомышечных клеток мышечной оболочки толстой кишки в электронном микроскопе было найдено, что объем цитоплазмы клеток значительно не отличался от соответствующих значений в контроле. В то же время возрастала на 99 % объемная плотность митохондрий, при этом увеличивалось их количество и размеры. Численная плотность прикрепленных рибосом соответствовала показателю в контрольной группе, а численная плотность свободных полисомальных рибосом снижалась на 48 %. Повышалась

объемная плотность межмышечных пространств на 55 %. В межклеточных пространствах отмечали коллагеновые волокна. Эндотелиоциты кровеносных капилляров имели структурные признаки активного функционирования.

Ультраструктурное изучение стенки толстой кишки в области запирающего устройства выявило наличие участков с развитием соединительной ткани в слизистой оболочке, особенно в области основания крипт и в подслизистой основе (Приложение Е рис. 186а). Наблюдали вакуольную дистрофию гладкомышечных клеток, пикнотические изменения ядер некоторых клеток (Приложение Е рис. 186б).

Нервные волокна имели отечный вид, аксоны отличались низкой электронной плотностью. В цитоплазме было небольшое количество секреторных гранул и органоидов (Приложение Е рис. 186в).

Эндотелиоциты кровеносных капилляров имели признаки отека (Приложение Е рис. 186г). Снижалось число микропиноцитарных везикул, связанных с базальной и люминарной поверхностью эндотелиальных клеток. Возрастало количество цитоплазматических микропиноцитарных везикул. Отмечали слияние отдельных микропиноцитозных везикул с образованием крупных внутриклеточных каналов. Люминарная поверхность эндотелиальных клеток кровеносных капилляров отличалась ровным контуром с наличием коротких одиночных микроворсинок и выростов цитоплазмы.

Сниженным было количество митохондрий, размеры которых возрастали за счет набухания органоидов, как следствие, уменьшалась концентрация крист митохондрий.

Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума были расширены. Снижалось количество прикрепленных рибосом. Число свободных полисомальных рибосом, так же было снижено. Возрастал объем мембран комплекса Гольджи и количество вторичных лизосом.

Перечисленные структурные изменения эндотелиоцитов кровеносных капилляров свидетельствуют о снижении их транспортной функции.

Лимфатические капилляры отличались истонченной выстилкой. В эндотелиоцитах лимфатических капилляров было уменьшено количество микропиноцитарных везикул, связанных с базальной и люминарной поверхностью клеток. Также была снижена концентрация всех цитоплазматических органоидов. Отмечали контакты эндотелиальных клеток конец в конец и открытого типа.

При ультраструктурном исследовании гладкомышечных клеток было обнаружено, что их средние размеры значительно не отличались от контрольных значений. Размер межклеточных пространств возрастал в 2,7 раза, в них наблюдали коллагеновые волокна, тучные клетки и эозинофилы. Объемные плотности митохондрий и гранулярного ретикулума достоверно не отличались от показателей в контроле, однако отмечали отек и набухание данных органоидов, в митохондриях отсутствовали кристы (Приложение Е рис. 186б). Снижались численные плотности прикрепленных и свободных полисомальных рибосом на 46 % и 70 % соответственно (табл. 18).

Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума были расширены. В структуре комплекса Гольджи преобладал вакуолярный аппарат. В цитоплазме некоторых гладкомышечных клеток отмечали аутофагосомы. Возросшим было число вторичных лизосом.

Исследование стенки толстой кишки в участках, лежащих после замыкательного устройства, выявило наличие участков с разрастанием соединительнотканных прослоек, особенно в области слизистой оболочки. В структуре гладкомышечных клеток мышечной оболочки наблюдали отдельные клетки с признаками дистрофических изменений в виде вакуольной дистрофии.

При ультраструктурном исследовании гладкомышечных клеток фрагмента кишки, расположенных дистальнее имплантата, было найдено, что их средние размеры значительно не отличались от контрольных значений, размеры межклеточных пространств возрастали на 93 %, в них наблюдали коллагеновые волокна. Объемная плотность митохондрий снижалась на 60 %, в

них отсутствовали крипты. Отмечали отек и набухание гранулярного эндоплазматического ретикулума. Снижались численные плотности прикрепленных и свободных полисомальных рибосом на 40 % и 50 % соответственно.

Таблица 18 – Структурная организация гладкомышечных клеток мышечной оболочки толстой кишки крыс с имплантированным запирающим устройством (M ± m)

Исследованные параметры	Контроль	Никелид титана
Клетка (V_V)	65,9 ± 18,03	65,0 ± 12,93
Интерстиций (V_V)	14,5 ± 2,91	40,4 ± 12,50*
Митохондрии (V_V)	8,6 ± 2,14	9,4 ± 1,28
Рибосомы прикрепленные (N_V)	25,0 ± 5,47	13,5 ± 2,12*
Рибосомы свободные полисомальные (N_V)	42,5 ± 9,57	12,5 ± 3,54*
Гранулярный эндоплазматический ретикулум (V_V)	4,12 ± 1,61	4,33 ± 1,08

Примечания: 1. * - величины, достоверно отличающиеся от соответствующих показателей в контроле ($p \leq 0,05$)

2. V_V - объемная плотность структур (% от объема цитоплазмы)

3. Nv - численная плотность структур (число в 1 мкм^3 объема цитоплазмы)

РЕЗЮМЕ

Таким образом, при имплантации устройства из пористого никелид титана на стенку толстой кишки крысы происходят структурные изменения в серозной, слизистой и мышечной оболочках органа. В слизистой оболочке присутствуют участки с развитием соединительной ткани, особенно в области основания крипт, в мышечной оболочке наблюдали дистрофические изменения и некроз отдельных гладкомышечных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно выделить общее в процессах деградации и интеграции различных инородных тел в организме.

После имплантации жидкого или полужидкого инородного тела (масляные маммоимплантаты), этот материал какое-то время присутствует в ограниченной полости, окруженной толстой фиброзной капсулой. Постепенно эта капсула вследствие деятельности миофибробластов для минимизации объема чужеродного тела сжимается, внутренняя ее поверхность деформируется и приобретает волнообразный вид с множеством выростов или выпячиваний внутрь. Со временем масло мигрирует в ткани капсулы как в результате длительной диффузии масла в окружающие ткани, так и из-за выдавливания масла при контракции капсулы. Кроме того, масло поглощается фагоцитами.

Далее вследствие продолжающейся констрикции эти выпячивания на противоположных сторонах капсулы сближаются и соединяются, масло оказывается разделенным на несколько больших фрагментов. Параллельно в большие и малые полости с маслом поступает фибрин и формирует в масле тонкую сеточку, по которой мигрируют фибробласты, лимфоциты и макрофаги и там начинается синтез коллагена. Со временем нити фибриновой сети замещаются соединительной тканью и участвуют в дальнейшей фрагментации полости с маслом.

Постепенно несколько крупных полостей с маслом разделяются на мелкие полости, похожие на соты. Этот процесс проходит до тех пор, пока фрагменты имплантируемого материала не смогут быть поглощены макрофагами или гигантскими клетками инородных тел для элиминации из организма. В результате вся полость с маслом оказывается замещенной различными типами соединительной ткани.

В результате внедрения в организм мягких упругих инородных тел, таких как силикон, силиконовая резина и т.п. во внутренней части

соединительнотканной капсулы происходит постепенное разрушение (фрагментация) и поглощение материала имплантатов клетками организма.

Быстро или медленно в разных местах фагоциты разрушают поверхность имплантата, кроме того, на ней есть микрошероховатости, а некоторые протезы имеют специально текстурированную поверхность для лучшей фиксации. К этим шероховатостям прикрепляется коллаген. Благодаря действию миофибробластов и ферментов фагоцитов большие и маленькие микровыросты на поверхности имплантата вытягиваются еще больше и постепенно или отшнуровываются или отрываются от протеза. Далее эти фрагменты снова окружаются макрофагами и соединительной тканью и постепенно части имплантата измельчаются до той степени, когда могут быть поглощены фагоцитами и элиминированы вместе с ними из организма.

Следует отметить, что иногда присутствовали довольно крупные фрагменты протезов за пределами капсулы - в окружающих тканях, причем эти фрагменты были покрыты своей собственной капсулой. Возможно, что после образования фрагмента имплантата, он постепенно покрывается всеми слоями собственной капсулы и в таком виде эта капсула сливается с капсулой вокруг всего имплантата. Фрагмент постепенно мигрирует в толще капсулы наружу: в окружающие ткани.

Сразу после операции ПГА в состоянии ультратонких волокон покрывается фибрином, который постепенно сокращается и организуется (замещается соединительной тканью). Еще во время сжатия фибрина полимер деформируется и кольцеобразно изгибается. Этот процесс продолжается и при замещении фибрина соединительнотканной капсулой, которая также сокращается для минимизации пространства, занятого инородным телом. Все более выраженная деформация ПГА способствует переламыванию его волокон, каждый фрагмент которых снова инкапсулируется. Далее все повторяется вплоть до получения таких мелких фрагментов полимера, что будут уже устойчивыми к деформирующему действию миофибробластов капсулы.

Параллельно этому происходит попытка макрофагального лизиса нитей ПГА. Возле инородного тела группируются макрофаги, затем их цитоплазма сливается и из них формируются гигантские клетки инородных тел. Эти многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой окутывают, иногда полностью волокна ПГА или их фрагменты. В местах контакта полимера с многоядерными макрофагами ПГА истончается вследствие воздействия лизосомальных ферментов, в этом месте волокно менее устойчиво к сжатию капсулой и переламывается. После чего каждый фрагмент чужеродного материала снова окружается макрофагами.

После имплантации перфорированной полимерной пленки из ПГА в организм она покрывается фибрином, который быстро лизируется лейкоцитами, потом туда мигрируют фибробласты и вокруг инородного тела формируется соединительнотканная капсула. Сначала при контракции фибринового сгустка, а далее при сжатии соединительнотканной капсулы, пленка деформируется, изгибается и переламывается. Каждый новый фрагмент снова инкапсулируется и весь цикл повторяется. Наличие перфораций в упругой пленке облегчает разрушение ПГА. Кроме того, в поры (перфорации) полимера также проникает фибрин, и затем также там развивается соединительная ткань. Все это способствует растягиванию перфорационных отверстий, их увеличению и разрыву пленки по линии пор. В результате измельчения полимера образуется множество мелких и крупных фрагментов, которые имеют острые края. Эти острые края повреждают капсулу и окружающие ткани и активируют хроническую воспалительную реакцию, уже инициированную присутствием самого инородного тела. В случае наличия множества острых краев при значительном измельчении ПГА, воспалительная реакция очень выраженная.

При имплантации неперфорированной пленки, она также отграничивается от организма сначала фибрином, а потом – соединительнотканной капсулой. Однако, за счет отсутствия перфораций, такая пленка более упругая, она более устойчива к деформирующему воздействию капсулярных миофибробластов.

Вследствие этого, такое инородное тело меньше деформируется и фрагментируется, соответственно, в тканях оказывается меньше частиц полимера с острыми краями. В результате этого реже формируются гранулемы инородного тела и меньше как их размер, так и время существованию. Наоборот, в тканях в месте имплантации остается больше крупных фрагментов ПГА с минимальным уровнем воспалительного процесса. То есть такие крупные недеформированные фрагменты ведут себя как биологически инертные инородные тела.

После внедрения в организм большого фрагмента биопластического коллагенового материала с полностью сохраненной волокнистой структурой – коллоста, он пропитывается кровью и за счет фибрина плотно прилипает к поврежденным тканям. Далее по кровяному сгустку в толщу коллоста мигрируют клетки из окружающих тканей, в первую очередь, фибробласты, которые, располагаясь в сети волокон коллоста, начинают поглощать коллаген из окружающего материала и синтезировать свой коллаген. Постепенно коллост становится похож на сеть, в ячейках которой располагаются клетки. Объем собственного синтезированного коллагена постепенно увеличивается и со временем весь инородный материал поглощается фибробластами и замещается соединительной тканью, сначала - плотной, а затем – рыхлой.

После имплантации большого объема ПЛ инородное тело также инкапсулируется соединительной тканью. В тех случаях, когда фрагмент ПЛ имеет острые края, которые повреждают ткани при констрикции капсулы, капсула толстая, с выраженной воспалительной инфильтрацией и склерозом окружающих тканей. Если имплантат не имеет острых краев, капсула тонкая, уровень воспаления минимальный. Во всех случаях в капсуле и рядом с ней присутствуют гигантские клетки инородных тел. Постепенно, у крыс в течение 6 месяцев, активность воспалительного процесса снижается. Выраженность воспаления резко возрастает к 12 месяцам после имплантации, когда в результате действия ферментов фагоцитов и деформации капсулой ПЛ или

фрагментируется или разжижается.

Никелид-титановый имплантат в брюшной полости крыс до перитонизации прикрыт сальником и не вызывает спаечной реакции брюшины. Минимальная выраженность воспалительного процесса (малое число лейкоцитов в ткани, слабая выраженность сосудистой реакции), отсутствие гигантских клеток инородных тел в окружающих тканях, незначительная толщина соединительнотканной капсулы на все сроки исследования свидетельствуют об инертности пористого никелид-титана для живого организма, о высокой совместимости этого искусственного материала с биологическими тканями. Снаружи имплантат постепенно перитонизируется, а по внутренней поверхности происходит его полное сращение со стенкой кишки. Но даже после внедрения такого плотного инородного тела в окружающих тканях как пациентов, так и экспериментальных животных присутствуют частицы металла, то есть происходит постепенное разрушение имплантированного металла.

Таким образом, независимо от физического состояния имплантированного тела индуцируются практически одинаковые реакции организма. Сначала инородное тело покрывается фибрином, который постепенно замещается соединительнотканной капсулой. Далее эта капсула начинает сжиматься с целью элиминации, выдавливания инородного тела в сторону наименьшего сопротивления, чаще всего, по раневому каналу. При невозможности удаления имплантата, капсула продолжает сжимать его, в значительной степени деформирует и, в конце концов, фрагментирует (переламывает). Далее каждый фрагмент имплантата инкапсулируется своей собственной капсулой и процесс повторяется до тех пор, пока получившиеся фрагменты в силу своих малых размеров окажутся устойчивыми к сжатию.

Понятно, что мягкие, податливые к деформирующему воздействию капсулы инородные тела фрагментируются быстрее, а твердые – медленнее, но подобный процесс все равно идет, о чем свидетельствуют частицы металла

найденные в тканях вокруг имплантированного никелид-титана.

Скорее всего, именно из-за прочности имплантата и зависит, будет ли он просто отграничен капсулой от тканей организма или будет активно деформироваться, фрагментироваться и поглощаться макрофагами, которые пытаются лизировать инородное тело, сливаясь в гигантские многоядерные формы с формированием обширных гранулем инородного тела и с выраженной воспалительной реакцией. По мере фрагментации имплантата, когда образуются достаточно мелкие инородные частицы, макрофаги поглощают их и элиминируют из места имплантации.

В тех случаях, когда внедряется действительно биодеградируемое инородное тело, такое как коллост (коллагеновый материал с волокнистой структурой), фибробласты и фагоциты играют главную роль в его деградации, имплантат уменьшается быстрее, чем вокруг него формируется толстая капсула, способная к контракции. Однако, оставшиеся нелизированными частицы такого материала все равно инкапсулируются соединительной тканью.

ВЫВОДЫ

1. Ведущую роль в реакции окружающей ткани на имплантацию эндопротезов из различных материалов играют воспалительный процесс и отграничение инородного вещества соединительной тканью.

2. После имплантации жидкого или полужидкого инородного тела (масляные маммоимплантаты), этот материал какое-то время присутствует в ограниченной полости, окруженной толстой фиброзной капсулой. Постепенно эта капсула вследствие деятельности миофибробластов для минимизации объема чужеродного тела сжимается, внутренняя ее поверхность деформируется и приобретает волнообразный вид с множеством выростов или выпячиваний внутрь. Далее вследствие продолжающейся констрикции капсулы эти выпячивания на ее противоположных сторонах сближаются и соединяются, масло оказывается разделенным на несколько больших фрагментов. Этот процесс проходит до тех пор, пока фрагменты имплантируемого материала не смогут быть поглощены макрофагами или гигантскими клетками инородных тел.

3. Соединительнотканная капсула вокруг силиконовых имплантатов состоит из плотной (наружной, основной) и рыхлой (внутренней, пограничной) частей. Плотная часть капсулы изолирует инородное тело от тканей организма. В рыхлой части происходит постепенное разрушение (фрагментация) и поглощение материала имплантатов клетками организма. К поверхности имплантатов прикрепляется коллаген. Благодаря действию миофибробластов и ферментов фагоцитов большие и маленькие микровыросты на поверхности имплантата вытягиваются и отшнуровываются или отрываются от протеза. Постепенно части имплантата измельчаются до той степени, когда могут быть поглощены фагоцитами.

4. После имплантации ПГА уже к 4 суткам происходит деформация и переламывание полимера вследствие контракции фибрина. Далее инородное

тело покрывается соединительнотканной капсулой, дальнейшее разрушение ПГА происходит в результате контракции капсулы и формирование гранулем инородного тела. В результате имплантации ПГА в состоянии ультратонких волокон образуются обширные гранулемы. При внедрении неперфорированной пленки, которая более устойчива к деформирующему воздействию капсулярных миофибробластов, гранулемы инородного тела формируются реже, меньше как их размер, так и время существованию.

5. После внедрения биопластического коллагенового материала с полностью сохраненной волокнистой структурой (коллоста) в его толщу мигрируют клетки из окружающих тканей, которые, располагаясь в сети волокон коллоста, начинают поглощать коллаген из окружающего материала. Постепенно коллост становится похож на сеть, в ячейках которой располагаются клетки. Объем собственного синтезированного коллагена постепенно увеличивается и со временем весь инородный материал замещается соединительной тканью, сначала - плотной, а затем – рыхлой. Имплантат уменьшается быстрее, чем вокруг него формируется толстая капсула, способная к сжатию.

6. После имплантации большого объема биодеградируемого ПЛ инородное тело инкапсулируется соединительной тканью, в капсуле и рядом с ней присутствуют гигантские клетки инородных тел. Постепенно активность воспалительного процесса снижается, но она резко возрастает, когда в результате действия ферментов фагоцитов и деформации капсулой полилактид или фрагментируется или разжижается.

7. Никелид-титан в брюшной полости не вызывает спаечной реакции брюшины и со временем постепенно перитонизируется. Минимальная выраженность воспалительного процесса, отсутствие гигантских клеток инородных тел, незначительная толщина соединительнотканной капсулы в окружающих тканях свидетельствуют об инертности пористого никелид-титана для живого организма, о высокой совместимости этого искусственного

материала с биологическими тканями. Но даже после внедрения такого плотного инородного тела в окружающих тканях как пациентов, так и экспериментальных животных присутствуют частицы металла, то есть происходит постепенное разрушение имплантированного металла.

8. Независимо от физического состояния имплантированного инородного тела индуцируются практически одинаковые реакции организма. Сначала инородное тело покрывается фибрином, который постепенно замещается соединительнотканной капсулой. Далее капсула начинает сжиматься с целью элиминации, выдавливания инородного тела. При невозможности удаления имплантата, капсула продолжает сжимать его, в значительной степени деформирует и, в конце концов, фрагментирует (пережимает или переламывает). Затем каждый фрагмент имплантата покрывается своей собственной капсулой, и процесс повторяется. Параллельно этому в капсулу и в ее полость мигрируют макрофаги, которые пытаются лизировать инородное тело, сливаясь в гигантские многоядерные формы. По мере фрагментации имплантата, когда образуются достаточно мелкие инородные частицы, макрофаги поглощают их и элиминируют из места имплантации.

9. Мягкие, податливые к деформирующему воздействию капсулы инородные тела фрагментируются быстрее, а твердые – медленнее, но подобный процесс имеет место в любом случае, о чем свидетельствуют частицы металла найденные в тканях вокруг имплантированного никелид-титана через 10 месяцев после его внедрения.

10.Высокая активность гранулематозного воспаления, формирование толстой капсулы с признаками фиброзирования после имплантации любого инородного вещества являются неблагоприятными прогностическими признаками, указывающими на более высокую вероятность развития в дальнейшем различных осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для изготовления имплантатов при замещении и пластике тканевых дефектов необходимо выбирать материал, который наиболее совместим с живой тканью и вызывает минимальные изменения в окружающих тканях и наименьшую лейкоцитарную и соединительнотканную реакции на инородное тело.

2. Для длительного нахождения в тканях более целесообразно применение прочных недеградирующих (или медленно разрушающихся) веществ. При необходимости соответствовать по плотности и упругости окружающим тканям материалом выбора является силикон, вызывающий образование тонкой капсулы и устойчивый к деформации капсулой и к ферментам фагоцитов.

3. При необходимости временного замещения тканевого дефекта более эффективно использование биодеградируемых материалов, таких как коллост, которые сами служат основой для синтеза компонентов собственных тканей организма-реципиента.

4. Многие синтетические и естественные полимеры, являющиеся «биодеградируемыми» согласно данным производителя, в полной мере такими не являются. Подобные материалы, длительное время присутствуя в тканях организма, или полностью не разрушаются в течение жизни, или деградируют только через значительный промежуток времени.

5. При необходимости применения имплантатов из инородных для организма, но биодеградируемых материалов, следует учитывать, каким образом происходит их разрушение: постепенное замещение различными типами соединительной ткани (коллост), лизис в результате воспалительного процесса (ПЛ), длительное разрушение в результате постепенного измельчения и значительной воспалительной реакции с участием фагоцитов.

6. Необходимо во всех случаях создания синтетических и естественных материалов для замещения тканевых дефектов исследовать судьбу продуктов их

деградации в организме, так как возможно образование своеобразного «порочного круга»: Было показано поглощение макрофагами различных органов некоторых внутривенно введенных полимерных веществ (поливинилпирролидон (гемодез), полиглюкин, реополиглюкин) и миграция этих макрофагов в печень. Затем макрофаги, которые не могут лизировать поглощенные полимеры, разрушаются и эти инородные вещества поглощаются другими макрофагами, в том числе и клетками Купфера. Далее снова все повторяется: разрушение клеток и поглощение полимеров новыми макрофагами (Гаврилин В.Н., Шкурупий В.А., 1995; Гаврилин В.Н., 1997). В результате очень быстро «выбивается» все макрофагальное звено иммунитета, видимо, из-за истощения моноцитарного ростка красного костного мозга.

7. Можно рекомендовать применение ПГА для создания эндопротезов и имплантатов, которые будут длительно существовать в организме, например, плоские пластины для замещения дефектов костей черепа после трепанации или травмы. Но для этого необходимо увеличить прочность ПГА к сжатию и деформации соединительнотканной капсулой. Также, видимо, является целесообразным поиск способов уменьшения макрофагальной реакции на внедрение материалов из ПГА в организм.

8. В связи с наличием выраженного воспалительного процесса и нарушениями микроциркуляции в тканях вокруг имплантированных инородных тел, для профилактики различных осложнений необходимы разработка и проведение мероприятий, направленных на снижение интенсивности воспаления, восстановление и сохранение адекватного лимфотока и гемомикроциркуляции.

9. Задача создания новых имплантатов сводится к поиску максимально биоинертных материалов, достаточно прочных к сжатию капсулой и к фрагментированию и, при этом, сходных по эластичности с нормальными тканями организма.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абрамов М. Г. Гематологический атлас / М. Г. Абрамов. – М.: Медицина, 1985. – 344 с.

2. Автандилов Г. Г. Морфометрия в патологии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1973. – 248 с.

3. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.

4. Автандилов Г. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса / Г. Г. Автандилов, Н. И. Яблучанский, В. Г. Губенко. – М.: Медицина, 1981. – 192 с.

5. Автандилов Г. Г. Количественная морфология и математическое моделирование инфаркта миокарда / Г. Г. Автандилов, Н. И. Яблучанский, К. Д. Салбиев. – Новосибирск: Наука, 1984. – 288 с.

6. Автандилов Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1984. – 285 с.

7. Автандилов Г. Г. Системный стереометрический анализ ультраструктур клеток / Г. Г. Автандилов, В. П. Невзоров, О. Ф. Невзорова. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 166 с.

8. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: рук. / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 382 с.

9. Автандилов Г. Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистоцитопатологии / Г. Г. Автандилов. – М.: РМАПО, 1996. – 256 с.

10. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии: учеб. пособие / Г. Г. Автандилов. – М: Медицина, 2002. – 240 с.

11. Бабаева А. Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов / А. Г. Бабаева. – М., 1972. – 213 с.

12. Белоусов А. Е. О перспективах инъекционного введения синтетических гелей с целью увеличения молочных желез с позиции анализа осложнений, характерных для этого метода / А. Е. Белоусов, В. А. Брагилев, С. Х. Качемасов // Анналы пластич., реконструктив. и эстетич. хирургии. – 1998. – № 4. – С. 27–34.

13. Белоусов А. Е. Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия / А. Е. Белоусов. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 743 с.

14. Бернет Ф. М. Клеточная иммунология / Ф. М. Бернет. – М.: Мир, 1971. – 542 с.

15. Богуславский Л. С. Колостомия (показания, методы операции, управление актом дефекации, калоприемники): автореф. дис. … д-ра мед. наук / Л. С. Богуславский. – М., 1971. – 28 с.

16. Бородин Ю. И. Анатомо-экспериментальное исследование лимфатических путей и вен в нормальных условиях гемодинамики и при венозном застое: дис. ... д-ра мед. наук / Ю. И. Бородин. – Новосибирск, 1969. – 348 с.

17. Бородин Ю. И. Динамика формирования окольного венозного русла и транспортные возможности подколенных лимфатических узлов после перевязки бедренной вены у собак / Ю. И. Бородин, Г. В. Томчик // Коллатеральное кровообращение. – Ивано-Франковск, 1967. – С. 330–332.

18. Бородин Ю. И. Морфофункциональные параллели между структурой, ангиоархитектоникой и транспортными возможностями лимфатических узлов в эксперименте / Ю. И. Бородин, Г. В. Томчик // Международный конгресс анатомов, гистологов и эмбоиологов, 9-й: тез. докл. – Л., 1970. – С. 25.

19. Бородин Ю. И. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях / Ю. И. Бородин, В. Н. Григорьев. – Новосибирск: Наука, 1986. – 272 с.

20. Бородин Ю. И. Проблемы экологической лимфологии / Ю. И. Бородин // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1989. – Т. 46, № 6. – С. 5–14.

21. Бородин Ю. И. Сорбционно-аппликационные и лимфотропные методы

в комплексном лечении ожогов / Ю. И. Бородин, М. С. Любарский, А. Ю. Летягин. – Новосибирск: Изд-во СибВО, 1995. – 143 с.

22. Бородин Ю. И. Сорбционно-лимфатический дренаж в гнойно–септической хирургии / Ю. И. Бородин, В. А. Труфакин, М. С. Любарский. – Бишкек, Новосибирск: Илим, 1996. – 346 с.

23. Бородин Ю. И. Патогенетические подходы к лимфокоррекции в клинике / Ю. И. Бородин, М. С. Любарский, А. В. Ефремов. – Новосибирск: Изд-во СибВО, 1997. – 185 с.

24. Бояндин А. Н. Синтез резервных полигидроксиалканоатов светящимися бактериями / А. Н. Бояндин, Г. С. Калачева, Э. К. Родичева // Микробиология. – 2008. – Т. 77, № 3. – С. 364–369.

25. Брагилев В. А. Тактика хирургического лечения больных после увеличения молочных желез инъекционным введением синтетических гелей / В. А. Брагилев // Анналы пластич., реконструктив. и эстетич. хирургии. – 1998. – № 3. – С. 22.

26. Буянов В. М. Лимфология эндотоксикоза / В. М. Буянов, А. А. Алексеев. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.

27. Быков В. Л. Цитология и общая гистология / В. Л. Быков. – СПб.: Сотис, 1998. – 364 с.

28. Васильев Н. В. Цитологическая характеристика реакций лимфоидной ткани на антигенный стимул / Н. В. Васильев // Очерки о роли кроветворной ткани в антителообразовании. – Томск, 1975. – С. 128–153.

29. Вахрушев И. В. Мезенхимальные клетки пульпы молочного зуба: цитофенотип и первичная оценка возможности применения в тканевой инженерии костной ткани / И. В. Вахрушев, Ю. Г. Суздальцева, В. В. Бурунова // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2010. – № 1. – С. 55–60.

30. Вейбель Э. Р. Морфометрия легких человека / Э. Р. Вейбель. – М.: Медицина, 1970. – 176 с.

31. Виноградов В. В. Роль тучных клеток в структуре

микроциркуляторного русла / В. В. Виноградов, П. Ф. Воробьева // Морфология и развитие сердечно-сосудистой системы в норме и эксперименте. – М.: Медицина, 1982. – С. 144–146.

32. Вишневский А. А. Реконструктивно-восстановительные операции на молочных железах / А. А. Вишневский, В. П. Оленин // Хирургия. – 1982. – № 9. – С. 94–96.

33. Вишневский А. А. Пластическая хирургия молочной железы / А. А. Вишневский, М. И. Кузин, В. П. Оленин. – М.: Медицина, 1987. – 224 с.

34. Возможности применения Коллоста - революционного биопластического материала нового поколения // Здоров'я України. – 2008. – № 22. – С. 50–51.

35. Войнова О. Н. Микробные полимеры в качестве разрушаемой основы для доставки пестицидов / О. Н. Войнова, Г. С. Калачева, И. Д. Гродницкая // Прикладная биохимия и микробиология. – 2009. – Т. 45, № 4. – С. 427–432.

36. Волкова О. В. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов / О. В. Волкова, В. А. Шахламов, А. А. Миронов. – М.: Медицина, 1987. – 464 с.

37. Волова Т. Г. Исследование биоразрушающихся полигидроксиалканоатов в качестве носителя противоопухолевых препаратов / Т. Г. Волова, Е. И. Шишацкая, А. В. Жемчугова // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – № 2–3. – С. 4–7.

38. Волова Т. Г. Распределение и резорбция полимерных микрочастиц в тканях внутренних органов лабораторных животных при внутривенном введении / Т. Г. Волова, Г. С. Калачева, Е. И. Шишацкая // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 1. – С. 542–546.

39. Воробьев Г. И. Организация помощи больным с колостомами / Г. И. Воробьев, Г. С. Одарюк, П. В. Царьков // Актуальные проблемы проктологии: тез. докл. науч.-практ. конф. – Красноярск, 1991. – С. 123–125.

40. Воспаление. Ненаркотические анальгетики: рук. для врачей. – М.: ИЦ

Гера, 1997.– 436 с.

41. Гаврилин В. Н. Влияние накопления поливинилпирролидона в синусоидальных клетках печени на характер токсического повреждения органа / В. Н. Гаврилин, В. А. Шкурупий // Бюл. СО РАМН. – 1995. – № 2. – С. 24–28.

42. Гаврилин В. Н. Структурная организация печени и лимфатических узлов после введения лизосомотропных препаратов: дис. ... д-ра биол. наук / В. Н. Гаврилин. – Новосибирск, 1997. – 320 с.

43. Галактионов В. Г. Макрофагальная реакция иммунного ответа / В. Г. Галактионов // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. – 1978. – Вып. 7. – С. 99–123.

44. Гербова Л. В. Производство изделий медицинского назначения на основе силоксановых каучуков / Л. В. Гербова, И. М. Рушанова. – М.: НИИТЭнефтехим, 1982. – 265 с.

45. Глаголев А. А. Геометрические методы количественного анализа агрегатов под микроскопом / А. А. Глаголев. – Львов: Госгеолитиздат, 1941. – 263 с.

46. Горчаков В. Н. Морфологические методы исследования сосудистого русла / В. Н. Горчаков. – Новосибирск: СО РАМН, 1997. – 440 с.

47. Гребенькова О. Б. Пластика молочных желез / О. Б. Гребенькова. – Новосибирск: ОФСЕТ, 1994. – 105 с.

48. Гребенькова О. Б. Олеогранулемы после контурной маммопластики / О. Б. Гребенькова, Б. Б. Добряков, Б. С. Добряков // Актуальные вопросы современной медицины: тез. докл. 5-й науч.-практ. конф. врачей. – Новосибирск, 1995. – С. 72–74.

49. Григорьев Е. И. Хирургия колостомированного больного / Е. И. Григорьев, И. В. Нестеров, В. Е. Пак. – Новосибирск: Наука, 2001. – 153 с.

50. Гюнтер В. Э. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / В. Э. Гюнтер, Г. Ц. Дамбаев, П. Г. Сысолятин. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1998. – 487 с.

51. Даурова Т. Т. Пластика молочных желез протезами из силиконового каучука и гидрона / Т. Т. Даурова, И. Я. Жигалкина, А. М. Ахметов // Хирургия. – 1981. – № 8. – С. 56–59.

52. Добряков Б. Б. Опыт работы коллектива пластических хирургов за 6 лет / Б. Б. Добряков, О. Б. Добрякова, Б. С. Добряков // Актуальные вопросы современной медицины: тез. докл. 6-й науч.-практ. конф. врачей. – Новосибирск, 1996. – Т. 1. – С. 89–90.

53. Добрякова О. Б. Профилактика и лечение осложнений при пластике молочных желез (Клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук / О. Б. Добрякова. – Омск, 1996. – 181 с.

54. Добрякова О. Б. Аугментационная маммопластика силиконовыми эндопротезами / О. Б. Добрякова, Н. Н. Ковынцев. – М.: МОК ЦЕНТР, 2000. – 148 с.

55. Добрякова О. Б. Отдаленные результаты увеличивающей маммопластики по методике А. А. Вишневского - В. П. Оленина / О. Б. Добрякова, Б. С. Добряков // Косметология - 2000: тез. докл. Междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2000. – С. 26–27.

56. Дыхно Ю. А. Силиконовый каучук и объемная пластика мягких тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. А. Дыхно. – М., 1969. – 16 с.

57. Елисеев В. Г. Основы гистологии и гистологической техники / В. Г. Елисеев, М. Я. Субботин, Ю. И. Афанасьев. – М.: Медицина, 1967. – 268 с.

58. Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы / Д. А. Жданов. – Л.: Медгиз, 1952. – 336 с.

59. Зербино Д. Д. Клиническая хирургия лимфатической системы / Д. Д. Зербино // Клин. хирургия. – 1971. – № 7. – С. 80–85.

60. Зербино Д. Д. Общая патология лимфатической системы / Д. Д. Зербино. – Киев: Здоров'я, 1974. – 160 с.

61. Ивановская Т. Е. Патологическая анатомия / Т. Е. Ивановская, Д. В. Цинзерлинг. – М.: Медицина, 1976. – 431 с.

62. Изделия из силастика для хирургии: проспект фирмы "Dow Corning Corp". – Брюссель, 1974. – 37 с.

63. Искусственный сфинктер: заявка на изобретение 2002130876 Рос. Федерация МПК 7 A61F2/48 / В. К. Якушенко, В. Э. Гюнтер, А. Е. Морозов. – № 142002130876/14; заявл. 18.11.2002; опубл. 20.05.2004.

64. Истманова Т. С. Функциональная гематология / Т. С. Истманова, В. А. Алмазов, С. В. Канаев. – Л.: Медицина, 1973. – 311 с.

65. Катинас Г. С. К методике анализа количественных показателей в цитологии / Г. С. Катинас, Ю. З. Полонский // Цитология. – 1970. – Т. 12, № 3. – С. 399–403.

66. Кашников В. Н. Методы хирургического лечения параколостомических грыж / В. Н. Кашников, Т. С. Одарюк, П. В. Еропкин // Проблемы проктологии: сб. науч. тр. – М., 1994. – Вып. 14. – С. 92–96.

67. Ковынцев Н. Н. Клинико-морфологические параллели аугментационной маммопластики различными эндопротезами (клинико–экспериментальное исследование): дис. … д-ра мед. наук / Н. Н. Ковынцев. – Новосибирск, 2003. – 742 с.

68. Колесников И. С. Применение богатого тромбоцитами фибринового сгустка (F.R.P.) при проведении открытого синус–лифтинга с одномоментной установкой дентальных имплантатов / И. С. Колесников // Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: материалы 4-го Всерос. конгр.; Новые технологии в стоматологии: материалы Всерос. симп. – Новосибирск, 2005. – С. 87–89.

69. Колесников И. С. Морфологические изменения десны при дентальной имплантации с применением обогащенного тромбоцитами фибринового сгустка: дис. … канд. мед. наук / И. С. Колесников. – Новосибирск, 2006. – 178 с.

70. Крымский Л. Д. Растровая электронная микроскопия сосудов и крови / Л. Д. Крымский, Г. В. Нестайко, А. В. Рыбалов. – М.: Медицина, 1976. – 168 с.

71. Кудрявцев А. А. Клиническая гематология животных / А. А. Кудрявцев,

Л. А. Кудрявцева, Т. И. Привольнев. – М.: Колос, 1974. – 320 с.

72. Кузин М. И. Раны и раневая инфекция: рук. для врачей / М. И. Кузин, Б. М. Костюченок. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.

73. Кулаков А. А. Процессы регенерации в костных дефектах при имплантации в них композиционного материала различной плотности на основе полилактида, наполненного гидроксиапатитом / А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, Л. И. Кротова // Стоматология. – 2009. – № 1. – С. 17–23.

74. Курбангалеев С. М. Актуальные вопросы гнойной хирургии / С. М. Курбангалеев, О. И. Елецкая, А. А. Зыков. – Л.: Медицина, 1977. – 311 с.

75. Курбангалеев С. М. Гнойная инфекция в хирургии / С. М. Курбангалеев. – М.: Медицина, 1985. – 272 с.

76. Левин Ю. М. Практическая лимфология / Ю. М. Левин, Г. А. Зедгенидзе, Б. Д. Комаров. – Баку: Маариф, 1982. – 304 с.

77. Лившиц В. А. Микросферы из поли-3-гидроксибутирата для пролонгированного высвобождения лекарственных веществ / В. А. Лившиц, А. П. Бонарцев, А. Л. Иорданский // Высокомолекулярные соединения. Сер. А. – 2009. – Т. 51, № 7. – С. 1–9.

78. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: Мир, 1969. – 648 с.

79. Лужков К. В. Улучшенный вариант наложения сигмостомы / К. В. Лужков, Н. П. Лужков, М. Г. Быстров // Неотложная хирургия. – Иркутск, 1983. – С. 280–281.

80. Лукомский Г. И. Пластика молочных желез силиконовыми эндопротезами / Г. И. Лукомский, О. Ю. Миронова, Г. К. Меньшикова // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 1988. – № 1. – С. 121–122.

81. Лурье А. С. К технике формирования противоестественного заднего прохода при экстирпации прямой кишки по поводу рака / А. С. Лурье // Вопр. онкологии. – 1962. – № 1. – С. 30–32.

82. Майбородин И. В. Прямое введение сорбента в брюшную полость при

разлитом гнойном перитоните / И. В. Майбородин, М. С. Любарский, В. П. Плешаков // Арх. патологии. – 1996. – Т. 58, № 1. – С. 54–55.

83. Майбородин И. В. Количество тучных клеток как индикатор ангиогенеза в аутотрансплантированных тканях / И. В. Майбородин, А. В. Домников, К. П. Ковалевский // Морфология. – 2003. – Т. 124, № 6. – С. 66–70.

84. Майбородин И. В. Гранулематозное воспаление после применения препаратов фибрина / И. В. Майбородин, И. С. Колесников, Б. В. Шеплев // Морфол. ведомости. – 2007. – № 3–4. – С. 116–118.

85. Майбородин И. В. Нарушения микроциркуляции как причина капсулярной контрактуры после увеличивающей маммопластики / И. В. Майбородин, Н. Н. Ковынцев, О. Б. Добрякова // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 49–53.

86. Майбородин И. В. Гранулематозное воспаление после применения фибрина для дентальной имплантации / И. В. Майбородин, А. И. Шевела, И. С. Колесников // Вестн. НГУ. Сер. Биология, клин. медицина. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 85–89.

87. Майбородин И. В. Лимфатические узлы крыс при остром воспалении и воздействии интерлейкина-2 / И. В. Майбородин, Д. В. Егоров, Е. И. Стрельцова // Морфол. ведомости. – 2008. – № 3–4. – С. 44–48.

88. Майбородин И. В. Применение фибрина и его препаратов в стоматологии / И. В. Майбородин, И. С. Колесников, Б. В. Шеплев // Стоматология. – 2008. – № 6. – С. 75–77.

89. Майбородин И. В. Морфология подлежащих тканей десны после дентальной имплантации с применением препаратов фибрина / И. В. Майбородин, И. С. Колесников, Б. В. Шеплев // Стоматология. – 2009. – № 1. – С. 9–13.

90. Майбородин И. В. Применение биодеградируемых полигидроксиалканоатов после повреждения кости нижней челюсти в эксперименте / И. В. Майбородин, А. И. Шевела // Клин. стоматология. – 2010.

– № 4. – С. 54–57.

91. Майбородин И. В. Особенности реакции тканей крыс на внутрибрюшинные имплантаты из биодеградируемого полигидроксиалканоата / И. В. Майбородин, А. И. Шевела, В. В. Анищенко // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 2. – С. 62–66.

92. Майбородин И. В. Результаты использования полигидроксиалканоатов при повреждении кости нижней челюсти в эксперименте / И. В. Майбородин, А. И. Шевела, А. А. Шевела // Хирургия, морфология, лимфология. – 2011. – Т. 8, № 15. – С. 69–74.

93. Майбородин И. В. Морфологические изменения тканей после имплантации упругих пластинчатых инородных тел в эксперименте / И. В. Майбородин, А. И. Шевела, В. А. Матвеева // Морфология. – 2012. – Т. 141, № 2. – С. 54–60.

94. Майбородин И. В. Реакция тканей крыс на имплантацию полигидроксиалканоата в состоянии пленок и ультратонких волокон / И. В. Майбородин, А. И. Шевела, В. В. Морозов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 9. – С. 365–370.

95. Макаров М. С. Роль гранулоцитов в процессе воспалительной регенерации по данным сравнительного цитологического анализа / М. С. Макаров. – Ставрополь, 1975. – 176 с.

96. Марквичева Е. А. Биодеградируемые полимерные микрочастицы с экстрактами лекарственных растений: получение с помощью сверхкритического диоксида углерода и применение для репарации тканей / Е. А. Марквичева, Е. Н. Антонов, А. В. Попова // Биомед. химия. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 479–488.

97. Непомнящих Л. М. Морфометрия и стереология гипертрофии сердца / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Г. И. Непомнящих. – Новосибирск: Наука, 1986. – 303 с.

98. Нестеренко В. Г. «Коллост» - имплантат для замещения дефектов мягких тканей / В. Г. Нестеренко, А. А. Сафоян, С. В. Нестеренко // Актуальные

вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: сб. тез. 4-го Всерос. симп с междунар. участием. – СПб.: Человек и его здоровье, 2010. – С. 237–238.

99. Павлюченко Л. Л. Опыт применения протезов молочной железы с текстурированной поверхностью / Л. Л. Павлюченко, А. Б. Шехтер // Анналы пластич., реконструктив. и эстетич. хирургии. – 1997. – № 2. – С. 65–72.

100. Панченков Р. Т. Лимфостимуляция / Р. Т. Панченков, И. В. Ярема, Н. Н. Сильманович. – М.: Медицина, 1986. – 240 с.

101. Пиз Д. Гистологическая техника в электронной микроскопии / Д. Пиз. – М.: Медицина, 1971. – 140 с.

102. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1964. – 964 с.

103. Плохинский Н. А. Биометрия / Н. А. Плохинский. – М.: Изд-во МГУ, 1970. – 368 с.

104. Поликар А. Физиология и патология лимфоидной системы / А. Поликар. – М.: Медицина, 1965. – 210 с.

105. Потапов А. Г. Биоразлагаемые полимеры - вперед в будущее / А. Г. Потапов, В. Н. Пармон // Экология и промышленность России. – 2010. – № 5, спец. вып. – С. 4–8.

106. Рагимова Т. М. Структура десны и периодонта при лечении острого гнойного периостита челюсти одонтогенного генеза с применением фибринового сгустка: дис. … канд. мед. наук / Т. М. Рагимова. – Новосибирск, 2009. – 171 с.

107. Ровенский Ю. А. Растровая электронная микроскопия нормальных и опухолевых клеток / Ю. А. Ровенский. – М.: Медицина, 1979. – 152 с.

108. Русина А. К. Клеточный состав лимфатических узлов обезьян (макака резус) в норме и эксперименте / А. К. Русина // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1978 – Т. 74, № 1. – С. 57–61.

109. Русньяк И. Физиология и патология лимфообращения / И. Русньяк, М. Фёльди, Д. Сабо. – Будапешт, 1957. – 856 с.

110. Савчук А. Б. Противоестественный анус / А. Б. Савчук, А. М. Аминев, Б. В. Качоровский. – Киев: Здоров’я., 1984. – 136 с.

111. Сапин М. Р. Лимфатический узел / М. Р. Сапин, Н. А. Юрина, Л. Е. Этинген. – М.: Медицина, 1978. – 272 с.

112. Сапин М. Р. Внеорганные пути транспорта лимфы / М. Р. Сапин, Э. И. Борзяк. – М.: Медицина, 1982. – 264 с.

113. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника: рук. для врачей и лаборантов / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.

114. Сергеева Е. М. Перспективность прменения полиакриламидного геля для профилактики фиброзной капсулярной контрактуры / Е. М. Сергеева, Ю. В. Неугодов, А. В. Рогозин // Актуальные вопросы современной медицины: тез. докл. 9-й науч.-практ. конф. врачей. – Новосибирск, 1999. – С. 227.

115. Серов В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

116. Сирак С. В. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата Коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол при удалении ретенированных и дистопированных нижних третьих моляров / С. В. Сирак, А. А. Слетов, А. Ш. Алимов // Стоматология. – 2008. – № 2. – С. 10–14.

117. Спиженко Ю. П. Лимфатическая система в условиях воспаления и хирургической агрессии / Ю. П. Спиженко // Клин. хирургия. – 1990. – № 6. – С. 44–46.

118. Струков А. И. Воспаление / А. И. Струков, В. С. Пауков, О. Я. Кауфман // Общая патология человека. – М.: Медицина, 1990. – Т. 2. – С. 3–74.

119. Сулимов А. Ф. Первичная костная пластика нижней челюсти аутогенным трансплантатом с применением коллагеновой мембраны "Коллост" / А. Ф. Сулимов, А. Б. Кузнецова // Хирургия. – 2012. – № 6. – С. 62–64.

120. Уикли В. Электронная микроскопия для начинающих / В. Уикли. – М.: Мир, 1975. – 326 с.

121. Федоров В. Д. Рак прямой кишки / В. Д. Федоров. – М., 1987. – 319 с.

122. Федоров М. Б. Антимикробная активность хирургических нитей, модифицированных полигидроксибутиратом, со структурой ядро-оболочка/ М. Б. Федоров, Г. А. Вихорева, О. Н. Мохова // Прикладная биохимия и микробиология. – 2007. – Т. 43, № 6. – С. 685–690.

123. Федоров Н. А. Регуляция пролиферации кроветворных клеток / Н. А. Федоров. – М.: Медицина, 1977. – 160 с.

124. Фигуренко Н. Ф. Активность воспалительного процесса и нарушения микроциркуляции в формировании капсулярной контрактуры после аугментационной маммопластики различными материалами: дис. … канд. мед. наук / Н. Ф. Фигуренко. – Новосибирск, 2005. – 168 с.

125. Холдин С. А. Новообразование прямой и сигмовидной кишок / С. А. Холдин. – Л.: Медицина, 1977. – 168 с.

126. Христолюбова Н. Б. Возможности применения стереологического анализа в изучении структурной организации клеток и тканей / Н. Б. Христолюбова, А. Г. Шилов // Применение стереологическнх методов в цитологии. – Новосибирск, 1974. – С. 54–62.

127. Хрущев Н. Г. О природе активных факторов лейкоцитарной сыворотки / Н. Г. Хрущев, М. Г. Скурская // Лимфоидная ткань в восстановительных и защитных процессах. – М., 1966. – С. 24–47.

128. Черная В. В. Резины и латексы для изготовления медицинских изделий, основные требования и свойства / В. В. Черная, Г. К. Мельникова // Журн. Всесоюз. хим. об–ва им. Д. И. Менделеева. – 1982. – Т. 27, № 2. – С. 18–22.

129. Чернух А. М. Воспаление / А. М. Чернух. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.

130. Чернух А. М. Кожа / А. М. Чернух, Е. П. Фролов. – М.: Медицина, 1982. – 412 с.

131. Шахламов В. А. Ультраструктура артериального и венозного отделов

капилляров / В. А. Шахламов // Арх. анатомии гистологии и эмбриологии. – 1967. – Т. 52, № 1. – С. 24–31.

132. Шишацкая Е. И. Биодеградация шовных нитей на основе полиоксиалканоатов в биологических средах / Е. И. Шишацкая, Т. Г. Волова, С. А. Гордеев // Перспективные материалы. – 2002. – № 2. – С. 56–62.

133. Шишацкая Е. И. Клеточные матриксы из резорбируемых полигидроксиалканоатов / Е. И. Шишацкая // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 68–75.

134. Шишацкая Е. И. Исследование остеопластических свойств матриксов из резорбируемого полиэфира гидроксимасляной кислоты / Е. И. Шишацкая, И. В. Камендов, С. И. Старосветский // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 41–47.

135. Шишацкая Е. И. Оценка противоопухолевой эффективности рубомицина, депонированного в резорбируемые полимерные микрочастицы / Е. И. Шишацкая, А. В. Горева, О. Н. Войнова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 3. – С. 333–336.

136. Шишацкая Е. И. Первые результаты применения биодеградируемого шовного материала на основе линейного полиэфира 3-гидроксимасляной кислоты / Е. И. Шишацкая, Т. Г. Волова, Н. М. Маркелова // Успехи соврем. естествознания. – 2008. – № 9. – С. 106–109.

137. Южелевский Ю. А. Силоксановые эластичные материалы для эндопротезирования / Ю. А. Южелевский, С. В. Соколов // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. – 1982. – Т. 27, № 2. – С. 132–137.

138. Южелевский Ю. А. Производство кремнийорганических продуктов и применение их для повышения долговечности и качества материалов и изделий отраслей народного хозяйства / Ю. А. Южелевский // Материалы Всесоюзной конференции. – М.: ЦНИИТЭнефтехим, 1988. – С. 10–12.

139. Юрина Н. А. Цитоархитектоника лимфатических узлов при введении чужеродного белка / Н. А. Юрина, А. К. Русина // Арх. анатомии, гистологии и

эмбриологии. – 1970. – Т. 71, № 12. – С. 57–61.

140. Юрина Н. А. Механизмы ранних изменений в системе крови после аллотрансплантации и введения антигена / Н. А. Юрина // Ранние проявления тканевой несовместимости. – М., 1976. – С. 103–104.

141. Юрина Н. А. Макрофагальная система / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. – М., 1978. – 186 с.

142. Якушенко В. К. Новые технологии в хирургическом лечении заболеваний прямой кишки: дис. … д-ра мед. наук / В. К. Якушенко. – Томск, 2000. – 225 с.

143. Якушенко В.К., Гюнтер В.Э., Морозов А.Е., Проскурин А.В. “Искусственный сфинктер”: Приоритетная справка на изобретение № 2002130876 от 18.11.2002.

144. Abbondanzo S. L. Silicone gel-filled breast and testicular implant capsules: a histologic and immunophenotypic study / S. L. Abbondanzo, V. L. Young, M. Q.Wei // Mod. Pathol. – 1999. – Vol. 12, № 7. – P. 706–713.

145. Abdel-Majid R. M. Prostaglandin E2 induces degranulation-independent production of vascular endothelial growth factor by human mast cells / R. M. Abdel-Majid, J. S. Marshall // J. Immunol. – 2004. – Vol. 172, № 2. – P. 1227–1236.

146. Abramo A. C. Late spontaneous extrusion of a texturized silicone gel mammary implant / A. C. Abramo, S. G. Casas, A. A. Dorta // Aesthetic Plast. Surg. – 1999. – Vol. 23, № 6. – P. 433–436.

147. Acikalin M. F. Tumour angiogenesis and mast cell density in the prognostic assessment of colorectal carcinomas / M. F. Acikalin, U. Oner, I. Topcu // Dig. Liver Dis. – 2005. – Vol. 37, № 3. – P. 162–169.

148. Ahmed T. Polyhydroxybutyrate and its Copolymer with Polyhydroxyvalerate as Biomaterials: Influence on Progression of Stem Cell Cycle / T. Ahmed, H. Maral, M. Lawless // Biomacromolecules. – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 2707–2715.

149. Ahn C. Y. Residual silicone detection using MRI following previous breast

implant removal: case reports / C. Y. Ahn, W. W. Shaw, K. Narayanan // Aesthetic Plast. Surg. – 1995. – Vol. 19, № 4. – P. 361–367.

150. Alst van M. ABC's of bioabsorption: application of lactide based polymers in fully resorbable cardiovascular stents / M. Alst van, M. J. Eenink, M. A. Kruft // Eur. Intervention. – 2009. – Vol. 5. – Suppl. F. – P. F23–27.

151. Amass W. Review of biodegradale polymers: uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies / W. Amass, A. Amass, B. A. Tighe // Polym. Int. – 1998. – Vol. 47. – P. 89–144.

152. Amerongen van M. J. The enzymatic degradation of scaffolds and their replacement by vascularized extracellular matrix in the murine myocardium / M. J. Amerongen van, M. C. Harmsen, A. H. Petersen // Biomaterials. – 2006. – Vol. 27, № 10. – P. 2247–2257.

153. Anitua E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery / E. Anitua // Pract. Proc. Aesthet. Dent. – 2001. – Vol. 13, № 6. – P. 487–493.

154. Anitua E. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration / E. Anitua, I. Andia, B. Ardanza // Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 91, № 1. – P. 4–15.

155. Anitua E. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture / E. Anitua, I. M. Andia, Sanchez // J. Orthop. Res. – 2005. – Vol. 23. – № 2. – P. 281–286.

156. Anitua E. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities / E. Anitua, A. T. Nurden // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2006. – Vol. 77, № 2. – P. 285–293.

157. Anitua E. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface / E. Anitua // J. Oral. Implant. – 2006. – Vol. 32, № 2. – P. 72–76.

158. Anitua E. New insights into and novel applications for platelet–rich fibrin therapies / E. Anitua, M. Sanchez, A. T. Nurden // Trends Biotechnol. – 2006. – Vol.

24, № 5. – P. 227–234.

159. Ankola D. D. Nanoparticles made of multi-block copolymer of lactic acid and ethylene glycol containing periodic side-chain carboxyl groups for oral delivery of cyclosporine A / D. D. Ankola, A. Battisti, R. Solaro // J. R. Soc. Interface. – 2010. – Vol. 7, Suppl. 4. – P. S475–481.

160. Aoki R. Immediate reaugmentation of the breasts using bilaterally divided TRAM flaps after removing injected silicone gel and granulomas / R. Aoki, K. Mitsuhashi, H. Hyakusoku // Aesthetic Plast. Surg. – 1997. – Vol. 21, № 4. – P. 276–279.

161. Archer R. K. Studies with eosinophil leucocytes isolated from the blood the horse / R. K. Archer // Br. J. Haemat. – I960. – № 6. – P. 229–241.

162. Arrillaga A. Method for the prevention of firm breasts from capsular contraction / A. Arrillaga, R. A. Ersek, W. M. Baricos // Plast. Rec. Surg. – 1977. – Vol. 60, № 5. – P. 753–754.

163. Ashammakhi N. Histological evaluation of poly(L-lactide/epsilon-caprolactone) membrane implanted subcutaneously in rats / N. Ashammakhi, A. Papp, R. Sayed // Ann. Chir. Gynaecol. – 1999. – Vol. 88, № 4. – P. 313–317.

164. Asplund O. Capsular contracture in silicone gel and saline-filled breast implants after reconstruction / O. Asplund // Plast. Rec. Surg. – 1984. – Vol. 73, № 2. – P. 270–275.

165. Azzali G. The "mode" of lymphocyte extravasation through HEV of Peyer's patches and its role in normal homing and inflammation / G. Azzali, M. L. Arcari, G. F. Caldara // Microvasc. Res. – 2007. – Epub ahead of print.

166. Badylak S. Endothelial cell adherence to small intestinal submucosa: an acellular bioscaffold / S. Badylak, A. Liang, R. Record // Biomaterials. – 1999. – Vol. 20, № 23–24. – P. 2257–2263.

167. Baeke J. L. Breast deformity caused by anatomical or teardrop implant rotation / J. L. Baeke // Plast. Rec. Surg. – 2002. – Vol. 109, № 7. – P. 2555–2564.

168. Baekkevold E. S. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor

preferentially expressed in human high endothelial venules / E. S. Baekkevold, M. Roussigné, T. Yamanaka // Am. J. Pathol. – 2003. – Vol. 163, № 1. – P. 69–79.

169. Bähr W. Biodegradable osteosynthesis material for stabilization of midface fractures: experimental investigation in sheep / W. Bähr, A. Stricker, R. Gutwald // J. Craniomax. Surg. – 1999. – Vol. 27, № 1. – P. 51–57.

170. Baker J. L. Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants / J. L. Baker, M. L. Chandler, R. R. LeVier // Plast. Rec. Surg. – 1981. – Vol. 68. – № 6. – P. 905–912.

171. Balazs M. Giant inflammatory polyps associated with idiopathic inflammatory bowel disease. An ultrastructural study of five cases / M. Balazs // Dis. Col. Rec. – 1990. – Vol. 33, № 9. – P. 773–777.

172. Banovac K. Fracture healing and mast cells / K. Banovac, K. Renfree, A. L. Makowski // J. Orthop. Trauma. – 1995. – Vol. 9, № 6. – P. 482–490.

173. Barber F. A. Long-term degradation of a poly-lactide co-glycolide/β-tricalcium phosphate biocomposite interference screw / F. A. Barber, W. D. Dockery, S. A. Hrnack // Arthroscopy. – 2011. – Vol. 27. – № 5. – P. 637–643.

174. Barker D. E. "Bleeding" of silicone from bag-gel breast implants, and its clinical relation to fibrous capsule reaction / D. E. Barker, M. I. Retsky, S. Schultz // Plast. Rec. Surg. – 1978. – Vol. 61, № 6. – P. 836–841.

175. Bassler R. Pathomorphology and indications in plastic surgery of the breast / R. Bassler // Z. Plast. Chir. – 1979. – Vol. 3, № 2. – P. 65–87.

176. Batra M. Histologic comparison of breast implant shells with smooth, foam, and pillar microstructuring in a rat model from 1 day to 6 months / M. Batra, S. Bernard, G. Picha // Plast. Rec. Surg. – 1995. – Vol. 95, № 2. – P. 354–363.

177. Becker W. Fibrin sealants in implant and periodontal treatment: case presentations / W. Becker // Comp. Con. Educ. Dent. – 2005. – Vol. 26, № 8. – P. 539–545.

178. Beekman W. H. Life span of silicone gel-filled mammary prostheses / W. H. Beekman, R. Feitz, J. J. Hage // Plast. Rec. Surg. – 1997. – Vol. 100, № 7. – P.

1723–1726.

179. Befus D. Mast cell polymorphisms. Present concepts, future directions / D. Befus, H. Fujimaki // Dig. Dis. Sci. – 1988. – Vol. 33, № 3, Suppl. – P. 16–24.

180. Beisang A. A. Radiolucent prosthetic gel / A. A. Beisang, R. A. Geise, R. A. Ersek // Plast. Rec. Surg. – 1991. – Vol. 87, № 5. – P. 885–892.

181. Benyon R. C. The human skin mast cell / R. C. Benyon // Clin. Exp. Allergy. – 1989. – Vol. 19, № 4. – P. 375–387.

182. Beumer G. J. Biocompatibility of a biodegradable matrix used as a skin substitute: an in vivo evaluation / G. J. Beumer, C. A. Blitterswijk van, M. Ponec // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1994. – Vol. 28, № 5. – P. 545–552.

183. Bhattacharyya S. S. Poly (lactide-co-glycolide) acid nanoencapsulation of a synthetic coumarin: cytotoxicity and bio-distribution in mice, in cancer cell line and interaction with calf thymus DNA as target / S. S. Bhattacharyya, S. Paul, A. De // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2011. – Vol. 253, № 3. – P. 270–281.

184. Bird S. D. Platelet derived growth factor–BB induced calcium transients in cultured human peritoneal mesothelial cells / S. D. Bird, Q. Hasan, P. F. Davis // ASAIO J. – 1998. – Vol. 44, № 6. – P. 835–840.

185. Bisson I. Acrylic acid grafting and collagen immobilization on poly(ethylene terephthalate) surfaces for adherence and growth of human bladder smooth muscle cells / I. Bisson, M. Kosinski, S. Ruault // Biomaterials. – 2002. – Vol. 23, № 15. – P. 3149–3158.

186. Bjerke K. Immunoglobulin- and J chain-producing cells associated with lymphoid follicles in the human appendix, colon and ileum, including Peyer's patches / K. Bjerke, P. Brandtzaeg // Clin. Exp. Immunol. – 1986. – Vol. 64, № 2. – P. 432–441.

187. Blair R. J. Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor / R. J. Blair, H. Meng, M. J. Marchese // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99, № 11. – P. 2691–2700.

188. Blob U. Experiences with fibrin adhesive in dental surgery / U. Blob, C.

Linden // Zahnarztl. Prax. – 1982. – Vol. 33, № 1. – P. 18–22.

189. Bommana M. M. In vivo brain microdialysis to evaluate FITC-dextran encapsulated immunopegylated nanoparticles / M. M. Bommana, B. Kirthivasan, E. Squillante // Drug Deliv. – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 298–306.

190. Bos R. R. Bone-plates and screws of bioabsorbable poly (L-lactide) - an animal pilot study / R. R. Bos, F. R. Rozema, G. Boering // Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1989. – Vol. 27, № 6. – P. 467–476.

191. Bos R. R. Degradation of and tissue reaction to biodegradable poly(L-lactide) for use as internal fixation of fractures: a study in rats / R. R. Bos, F. R. Rozema // Biomaterials. – 1991. – Vol. 12, № 1. – P. 32–36.

192. Bradley S. G. Immunotoxicity of 180 day exposure to polydimethylsiloxane (silicone) fluid, gel and elastomer and polyurethane disks in female B6C3F1 mice / S. G. Bradley, K. L. Jr. White, J. A. McCay // Drug Chem. Toxicol. – 1994. – Vol. 17, № 3. – P. 221–269.

193. Bradley S. G. Subchronic 10 day immunotoxicity of polydimethylsiloxane (silicone) fluid, gel and elastomer and polyurethane disks in female B6C3F1 mice / S. G. Bradley, A. E. Munson, J. A. McCay // Drug Chem. Toxicol. – 1994. – Vol. 17, № 3. – P. 175–220.

194. Brandl H. Plastics from bacteria and for bacteria: poly(beta-hydroxyalkanoates) as natural, biocompatible, and biodegradable polyesters / H. Brandl, R. A. Gross, R. W. Lenz // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. – 1990. – Vol. 41. – P. 77–93.

195. Brandt B. Five years experience of breast augmentation using silicone gel prostheses with emphasis on capsule shrinkage / B. Brandt, V. Breiting, L. Christensen // Scand. J. Plast. Rec. Surg. – 1984. – Vol. 18, № 3. – P. 311–316.

196. Brandtzaeg P. Human Peyer's patches: lympho-epithelial relationships and characteristics of immunoglobulin–producing cells / P. Brandtzaeg, K. Bjerke // Immunol. Invest. – 1989. – Vol. 18, № 1–4. – P. 29–45.

197. Brandtzaeg P. Review article: Homing of mucosal immune cells - a possible

connection between intestinal and articular inflammation / P. Brandtzaeg // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11, Suppl 3. – P. 24–37; dis. 37–39.

198. Brody G. S. Silicone technology for the plastic surgeon / G. S. Brody // Clin. Plast. Surg. – 1988. – Vol. 15, № 4. – P. 517–520.

199. Bronz G. How reliable are textured implants used in breast surgery? A review of 510 implants / G. Bronz // Aesthetic Plast. Surg. – 1999. – Vol. 23, № 6. – P. 424–427.

200. Brown I. B. Silicones in plastic surgery / I. B. Brown, M. P. Fryer, P. Randall // Plast. Rec. Surg. – 1953. – Vol. 12, № 4. – P. 374–381.

201. Bünger C. M. Iliac anastomotic stenting with a biodegradable poly-L-lactide stent: a preliminary study after 1 and 6 weeks / C. M. Bünger, N. Grabow, K. Sternberg // J. Endovasc. Ther. – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 539–548.

202. Caffee H. H. Detection of breast implant rupture with aspiration cytology / H. H. Caffee, N. S. Hardt, G. Torre La // Plast. Rec. Surg. – 1995. – Vol. 95, № 7. – P. 1145–1149.

203. Cameron R. R. The value of routine breast biopsy at the time of augmentation mammaplasty / R. R. Cameron, C. A. Janda // Plast. Rec. Surg. – 1976. – Vol. 58, № 3. – P. 298–301.

204. Carlyle W. C. Enhanced drug delivery capabilities from stents coated with absorbable polymer and crystalline drug / W. C. Carlyle, J. B. McClain, A. R. Tzafriri // J. Control Release. – 2012. – Vol. 162, № 3. – P. 561–567.

205. Carpaneda C. A. Inflammatory reaction and capsular contracture around smooth silicone implants / C. A. Carpaneda // Aesthetic Plast. Surg. – 1997. – Vol. 21, № 2. – P. 110–114.

206. Caruso F. Clinical experience with fibrin glue in periodontal surgery / F. Caruso, R. Serpico, G. Laino // Arch. Stomatol. (Napoli). – 1984. – Vol. 25, № 4. – P. 339–347.

207. Casley-Smith J. R. The lymphatic system in inflammation / J. R. Casley-Smith // The inflammatory process. – 2nd ed. – New York, 1973. – Vol. 2. – P. 161–

204.

208. Casley-Smith J. The structure and Functioning of the Blood vessels, Interstitial tissues and Lymphatics / J. Casley-Smith // Lymphangiology. – Stuttgart, New York: Schattauer, 1983. – Ch. 2. – P. 27–143.

209. Cavender J. L. Morphological studies of the microcirculatory system of periovulatory ovine follicles / J. L. Cavender, W. J. Murdoch // Biol. Reprod. – 1988. – Vol. 39, № 4. – P. 989–997.

210. Cervello M. Correlation between expression of cyclooxygenase-2 and the presence of inflammatory cells in human primary hepatocellular carcinoma: possible role in tumor promotion and angiogenesis / M. Cervello, D. Foderaa, A. M. Florena // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 30. – P. 4638–4643.

211. Chamberlain L. J. Early peripheral nerve healing in collagen and silicone tube implants: myofibroblasts and the cellular response / L. J. Chamberlain, I. V. Yannas, A. Arrizabalaga // Biomaterials. – 1998. – Vol. 19, № 15. – P. 1393–1403.

212. Chan J. K. Mast cell density, angiogenesis, blood clotting, and prognosis in women with advanced ovarian cancer / J. K. Chan, A. Magistris, V. Loizzi // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 99, № 1. – P. 20–25.

213. Chaney E. J. Lymphatic biodistribution of polylactide nanoparticles / E. J. Chaney, L. Tang, R. Tong // Mol. Imaging. – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 153–162.

214. Chen F. Multifunctional Eu3+/Gd3+ dual-doped calcium phosphate vesicle-like nanospheres for sustained drug release and imaging / F. Chen, P. Huang, Y. J. Zhu // Biomaterials. – 2012. – Vol. 33, № 27. – P. 6447–6455.

215. Chen Y. C. Effects of surface modification of PLGA-PEG-PLGA nanoparticles on loperamide delivery efficiency across the blood-brain barrier / Y. C. Chen, W. Y. Hsieh, W. F. Lee // J. Biomater. Appl. – 2011. – Epub ahead of print.

216. Cherup L. L. Measurement of capsular contracture: the conventional breast implant and the Pittsburgh implant / L. L. Cherup, J. F. Antaki, M. D. Liang // Plast. Rec. Surg. – 1989. – Vol. 84, № 6. – P. 893–901.

217. Chetta A. Vascular endothelial growth factor up–regulation and bronchial

wall remodeling in asthma / A. Chetta, A. Zanini, A. Foresi // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35, № 11. – P. 1437–1442.

218. Ch'ng S. Mast cells and cutaneous malignancies / S. Ch'ng, R. A. Wallis, L. Yuan // Mod. Pathol. – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 149–159.

219. Chorny M. Site-specific delivery of dexamethasone from biodegradable implants reduces formation of pericardial adhesions in rabbits / M. Chorny, D. Mishaly // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2006. – Vol. 78, № 2. – P. 276–282.

220. Choukroun J. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift / J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2006. – Vol. 101, № 3. – P. 299–303.

221. Choung H. K. Slow-releasing paclitaxel in polytetrafluoroethylene/polylactide-co-glycolide laminate delays adjustment after strabismus surgery in rabbit model / H. K. Choung, S. E. Jin, M. J. Lee // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49, № 12. – P. 5340–5345.

222. Chyczewska E. Morphology of mast cells in experimental pulmonary fibrosis induced with bleomysin / E. Chyczewska, L. Chyczewski, M. Barczyk // Pneumonol. Alergol. Pol. – 1995. – Vol. 63, Suppl 2. – P. 87–92.

223. Ciesielski S. Molecular insight into activated sludge producing polyhydroxyalkanoates under aerobic-anaerobic conditions / S. Ciesielski, T. Pokoj, E. Klimiuk // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 805–814.

224. Cocke W. M. Foreign body reactions to polyurethane covers of some breast prostheses / W. M. Cocke, H. K. Leathers, J. B. Lynch // Plast. Rec. Surg. – 1975. – Vol. 56, № 5. – P. 527–530.

225. Cocke W. M. Jr. Silicone bleed associated with double-lumen breast prostheses / W. M. Jr. Cocke, H. W. Sampson // Ann. Plast. Surg. – 1987. – Vol. 18, № 6. – P. 524–526.

226. Codner M. A. Complications in breast augmentation: prevention and correction / M. A. Codner, A. T. Cohen, T. R Hester // Clin. Plast. Surg. – 2001. –

Vol. 28, № 3. – P. 587–595.

227. Coleman D. J. The role of the contractile fibroblast in the capsules around tissue expanders and implants / D. J. Coleman, D. T. Sharpe, I. L. Naylor // Br. J. Plast. Surg. – 1993. – Vol. 46, № 7. – P. 547–556.

228. Contreras J. Intracellular uptake and trafficking of difluoroboron dibenzoylmethane-polylactide nanoparticles in HeLa cells / J. Contreras, J. Xie, Y. J. Chen // ACS Nano. – 2010. – Vol. 4, № 5. – P. 2735–2747.

229. Copeland M. Silicone breakdown and capsular synovial metaplasia in textured-wall saline breast prostheses / M. Copeland, M. Choi, I. J. Bleiweiss // Plast. Rec. Surg. – 1994. – Vol. 94, № 5. – P. 628–633.

230. Corrente G. Supracrestal bone regeneration around dental implants using a calcium carbonate and a fibrin-fibronectin sealing system: clinical and histologic evidence / G. Corrente, R. Abundo, G. Cardaropoli // Int. J. Periodont. Rest. Dent. – 1997. – Vol. 17, № 2. – P. 170–181.

231. Coskun S. Hydroxyapatite reinforced poly(3-hydroxybutyrate) and polyt3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) based degradable composite bone plate / S. Coskun, F. Korkusuz, V. Hasirci // J. Biomat. Sci. Pol. Ed. – 2005. – Vol. 16. – P. 1485–1502.

232. Costa-Noble da R. Evaluation of bioabsorbable elastin-fibrin matrix as a barrier in surgical periodontal treatment / R. Costa-Noble da, E. C. Soustre // J. Periodontol. – 1996. – Vol. 67, № 9. – P. 927–934.

233. Coussens L. M. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis / L. M. Coussens, W. W. Raymond, G. Bergers // Gen. Dev. – 1999. – Vol. 13, № 11. – P. 1382–1397.

234. Crivellato E. Do mast cells affect villous architecture? Facts and conjectures / E. Crivellato, N. Finato, D. Ribatti // Histol. Histopathol. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 1285–1293.

235. Crivellato E. Involvement of mast cells in angiogenesis and chronic inflammation / E. Crivellato, D. Ribatti // Curr. Drug Targ. Inf. Allergy. – 2005. –

Vol. 4, № 1. – P. 9–11.

236. Cronin T. D. Augmentation mammaplasty: A new "natural feel" prosthesis / T. D. Cronin, F. J. Gerow // Broadbent. – Berkeley: University of California Press, 1964. – P. 41–49.

237. Cruz N. I. Current status of silicone breast implants / N. I. Cruz // Bol. Asoc. Med. P. R. – 1991. – Vol. 83, № 8. – P. 326–328.

238. Cu Y. In vivo distribution of surface-modified PLGA nanoparticles following intravaginal delivery / Y. Cu, C. J. Booth, W. M. Saltzman // J. Control Release. – 2011. – Vol. 156, № 2. – P. 258–264.

239. Davis S. S. The use of soluble polymers and polymer microparticles to provide improved vaccine responses after parenteral and mucosal delivery / S. S. Davis // Vaccine. – 2006. – Vol. 24, Suppl 2. – P. S2–7–10.

240. Dawes E. A. Novel biodegradable microbial polymers. Kluwer Academic, Dordrecht / E. A. Dawes. – Netherlands, 1990. – 287 p.

241. Day R. M. In vivo characterisation of a novel bioresorbable poly(lactide-co-glycolide) tubular foam scaffold for tissue engineering applications / R. M. Day, A. R. Boccaccini, V. Maquet // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2004. – Vol. 15, № 6. – P. 729–734.

242. Deng Y. Study on the three-dimensional proliferation of rabbit articular cartilage-derived chondrocytes on polyhydroxyalkanoate scaffolds / Y. Deng, K. Zhao, X. F. Zhang // Biomaterials. – 2002. – Vol. 23. – P. 4049–4056.

243. Desilets C. P. Development of synthetic bone-repair materials for craniofacial reconstruction / C. P. Desilets, L. J. Marden, A. L. Patterson // J. Craniofac. Surg. – 1990. – Vol. 1, № 3. – P. 150–153.

244. Destache C. J. Antiretroviral release from poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles in mice / C. J. Destache, T. Belgum, M. Goede // J. Antimicrob. Chem. – 2010. – Vol. 65, № 10. – P. 2183–2187.

245. Devadasu V. R. Tissue localization of nanoparticles is altered due to hypoxia resulting in poor efficacy of curcumin nanoparticles in pulmonary

hypertension / V. R. Devadasu, R. M. Wadsworth, M. N. Ravi Kumar // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2012. – Vol. 80, № 3. – P. 578–584.

246. Devor D. E. Development of an animal model for testing human breast implantation materials / D. E. Devor, M. P. Waalkes, P. Goering // Toxicol. Pathol. – 1993. – Vol. 21, № 3. – P. 261–273.

247. Dines K. C. Mast cell interactions with the nervous system: relationship to mechanisms of disease / K. C. Dines, H. C. Powell // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 1997. – Vol. 56, № 6. – P. 627–640.

248. Ding Y. Effect of absorbable poly-DL-lactide rods on experimental fracture healing / Y. Ding, Y. Song, J. Wang // Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 708–712.

249. Dodd L. G. Fine-needle aspiration cytology of silicone granulomas in the augmented breast / L. G. Dodd, N. Sneige, G. P. Reece // Diagn. Cytopathol. – 1993. – Vol. 9, № 5. – P. 498–502.

250. Dohan D. M. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? / D. M. Dohan, J. Choukroun // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2006. – Vol. 101, № 3. – P. e51–e55.

251. Domanskis E. Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammaplasty / E. Domanskis, J.Q. Jr Owsley // Plast. Rec. Surg. – 1976. – Vol. 58, № 6. – P. 689–693.

252. Dong M. Tissue slice model of human lung cancer to investigate telomerase inhibition by nanoparticle delivery of antisense 2'-O-methyl-RNA / M. Dong, C. Philippi, B. Loretz // Int. J. Pharm. – 2011. – Vol. 419, № 1–2. – P. 33–42.

253. Dong M. Pulmonary delivery and tissue distribution of aerosolized antisense 2'-O-Methyl RNA containing nanoplexes in the isolated perfused and ventilated rat lung / M. Dong, T. E. Mürdter, C. Philippi // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2012. – Vol. 81, № 3. – P. 478–485.

254. Dong Y. The improvement of fibroblast growth on hydrophobic

biopolyesters by coating with polyhydroxyalkanoate granule binding protein PhaP fused with cell adhesion motif RGD / Y. Dong, P. Li, C. B. Chen // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31. № 34. – P. 8921–8930.

255. Donnelly R. F. Microneedle-mediated intradermal nanoparticle delivery: Potential for enhanced local administration of hydrophobic pre-formed photosensitisers / R. F. Donnelly, D. I. Morrow, F. Fay // Photodiagnos. Photodyn. Ther. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 222–231.

256. Duan B. Customized Ca-P/PHBV nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering: design, fabrication, surface modification and sustained release of growth factor / B. Duan, M. Wang // J. R. Soc. Interface. – 2010. – Vol. 6, №7, Suppl. 5. – P. 615–629.

257. Duan B. Three-dimensional nanocomposite scaffolds fabricated via selective laser sintering for bone tissue engineering / B. Duan, M. Wang, W. Y.Zhou // Acta Biomater. – 2010. – Vol. 6, № 12. – P. 4495–4505.

258. Duan Y. A preliminary study on MeO-PEG-PLGA-PEG-OMe nanoparticles as intravenous carriers / Y. Duan, J. Xu // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2008. – Vol. 87, № 2. – P. 515–523.

259. Dunn M. G. Optimization of extruded collagen fibers for ACL reconstruction / M. G. Dunn, P. N. Avasarala, J. P. Zawadsky // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1993. – Vol. 27, № 12. – P. 1545–1552.

260. Dvorak H. F. Cellular and vascular manifestations of cell-mediated immunity / H. F. Dvorak, S. J. Galli, A. M. Dvorak // Hum. Pathol. – 1986. – Vol. 17, № 2. – P. 122–137.

261. Edelmann G. Les indications des colostomies / G. Edelmann // Med. Chir. Dig. – 1979. – Vol. 8, № 8. – P. 693–695.

262. Edgerton M. T. Augmentation mammaplasty / M. T. Edgerton, E. Meyer, W. E. Jacobson // Plast. Rec. Surg. – 1961. – Vol. 27, № 3. – P. 279–285.

263. Eitenmüller J. Semirigid plate osteosyntheses using absorbable polymers as temporary implants. II. Animal experiment studies / J. Eitenmüller, L. Gerlach, T.

Schmickal // Chirurg. – 1987. – Vol. 58, № 12. – P. 831–839.

264. Eitenmüller J. Surgical treatment of ankle joint fractures with biodegradable screws and plates of poly-l-lactide / J. Eitenmüller, A. David, A. Pommer // Chirurg. – 1996. – Vol. 67, № 4. – P. 413–418.

265. Elias R. M. Decreased lymphatic pumping after intravenosus endotoxin administration in sheep / R. M. Elias, M. G. Johnston, A. Hayashi // Am. J. Physiol. – 1987. – Vol. 253, № 6. – P. 1349–1357.

266. Elovic A. Expression of transforming growth factors-alpha and beta 1 messenger RNA and product by eosinophils in nasal polyps / A. Elovic, D. T. Wong, P. F. Weller // J. Allergy Clin. Immunol. – 1994. – Vol. 93, № 5. – P. 864–869.

267. Elpek G. O. The prognostic relevance of angiogenesis and mast cells in squamous cell carcinoma of the oesophagus / G. O. Elpek, T. Gelen, N. H. Aksoy // J. Clin. Pathol. – 2001. – Vol. 54, № 12. – P. 940–944.

268. Emery J. A. The synovial structure of breast-implant-associated bursae / J. A. Emery, S. S. Spanier, G. Jr. Kasnic // Mod. Pathol. – 1994. – Vol. 7, № 7. – P. 728–733.

269. Endo L. P. Silicone and rheumatic diseases / L. P. Endo, N. L. Edwards, S. Longley // Semin. Arthritis Rheum. – 1987. – Vol. 17, № 2. – P. 112–118.

270. Englert H. Women's health after plastic surgery / H. Englert, E. Joyner, N. McGill // Int. Med. J. – 2001. – Vol. 31, № 2. – P. 77–89.

271. Ersek R. A. Bioplastique: a new textured copolymer microparticle promises permanence in soft-tissue augmentation / R. A. Ersek, A. A. Beisang // Plast. Rec. Surg. – 1991. – Vol. 87, № 4. – P. 693–702.

272. Ersek R. A. Interrelationship of capsule thickness and breast hardness confirmed by a new measurement method / R. A. Ersek, J. R. Burroughs, C. L. Ersek // Plast. Rec. Surg. – 1991. – Vol. 87, № 6. – P. 1069–1073.

273. Esmaeili F. Cellular cytotoxicity and in–vivo biodistribution of docetaxel poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles / F. Esmaeili, R. Dinarvand, M. H. Ghahremani // Anticancer Drugs. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 43–52.

274. Esposito I. Inflammatory cells contribute to the generation of an angiogenic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma / I. Esposito, M. Menicagli, N. Funel // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 57, № 6. – P. 630–636.

275. Fabris G. Effects of a fibrin-fibronectin sealing system on proliferation and type I collagen synthesis of human PDL fibroblasts in vitro / G. Fabris, L. Trombelli, G. P. Schincaglia // J. Clin. Periodontol. – 1998. – Vol. 25, № 1. – P. 11–14.

276. Fang K. C. Mast cell expression of gelatinases A and B is regulated by kit ligand and TGF-beta / K. C. Fang, P. J. Wolters, M. Steinhoff // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162, № 9. – P. 5528–5535.

277. Fara M. Social and health aspects of augmentation mammaplasty / M. Fara, H. Topinka, A. Nejedly // Acta Chir. Plast. – 1986. – Vol. 28, № 2. – P. 129–137.

278. Fara M. Spolecenske a zdravotni aspekty augmentacnich operaci prsu / M. Fara, H. Topinka, A. Nejedly // Rozhl. Chir. – 1986. – Vol. 65, № 10. – P. 641–649.

279. Farid W. O. Minor pathological changes are induced by naltrexone–poly(DL-lactide) implants in pregnant rats / W. O. Farid, D. McCallum, R. J. Tait // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2009. – Vol. 91, № 4. – P. 964–974.

280. Farstad I. N. Immunoglobulin A cell distribution in the human small intestine: phenotypic and functional characteristics / I. N. Farstad, H. Carlsen // Immunology. – 2000. – Vol. 101, № 3. – P. 354–363.

281. Fei J. Efficacy of a norvancomycin-loaded, PDLLAcoated plate in preventing early infection of rabbit tibia fracture / J. Fei, H. J. Yu, C. J. Pan // Orthopedics. – 2010. – Vol. 33, № 5. – doi: 10.3928/01477447–20100329–06.

282. Feldberg W. A new concept of temperature control in the hypothalamus / W. Feldberg // Proc. Soc. Med. – 1965. – № 58. – P. 395–404.

283. Feng S. W. Static magnetic field exposure promotes differentiation of osteoblastic cells grown on the surface of a poly-L-lactide substrate / S. W. Feng, Y. J. Lo, W. J. Chang // Med. Biol. Eng. Comp. – 2010. – Vol. 48, № 8. – P. 793–798.

284. Fennis J. P. Reconstruction of the mandible with a poly(D,L-lactide) scaffold, autogenous corticocancellous bone graft, and autogenous platelet-rich

plasma: an animal experiment / J. P. Fennis, P. J. Stoelinga, M. A. Merkx // Tissue Eng. – 2005. – Vol. 11, № 7–8. – P. 1045–1053.

285. Foldi M. Diseases of lymphatics and lymph circulation / M. Foldi. – Springfield, 1969. – 346 p.

286. Fowler M. R. Synovial metaplasia, a specialized form of repair / M. R. Fowler, C. A. Nathan, F. Abreo // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126, № 6. – P. 727–730.

287. Frangogiannis N. G. Identification of mast cells in the cellular response to myocardial infarction / N. G. Frangogiannis, M. L. Entman // Met. Mol. Biol. – 2006. – Vol. 315. – P. 91–101.

288. Fredriksson M. I. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis / M. I. Fredriksson, A. K. Gustafsson, K. G. Bergstrom // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74, № 2. – P. 219–224.

289. Freitas I. Stroma formation in Ehrlich carcinoma. I. Oedema phase. A mitosis burst as an index of physiological reoxygenation? / I. Freitas, G. F. Baronzio, V. Bertone // Anticancer Res. – 1991. – Vol. 11, № 2. – P. 569–578.

290. Freitas I. Tumor angiogenesis: evidence of new blood channels from plasma infiltrations / I. Freitas, G. F. Baronzio, S. Barni // EXS. – 1992. – Vol. 61. – P. 81–84.

291. Friedman H. I. The fate of the fibrous capsule after saline implant removal / H. I. Friedman, A. C. Friedman, K. Carson // Ann. Plast. Surg. – 2001. – Vol. 46, № 3. – P. 215–221.

292. Friedman R. M. Saline made viscous with polyethylene glycol: a new alternate breast implant filler material / R. M. Friedman, I. Gyimesi, J. B. Jr. Robinson // Plast. Rec. Surg. – 1996. – Vol. 98, № 7. – P. 1208–1213.

293. Friemann J. Physiologic and pathologic patterns of reaction to silicone breast implants / J. Friemann, M. Bauer, B. Golz // Zentralbl. Chir. – 1997. – Vol. 122, № 7. – P. 551–564.

294. Fujimori H. Intravital demonstration of modulation of T lymphocyte

migration by CINC/gro in rat Peyer's patches / H. Fujimori, S. Miura, S. Koseki // Digestion. – 2001. – Vol. 63, Suppl. 1. – P. 97–102.

295. Fukushima N. Angiogenesis and mast cells in non-Hodgkin's lymphoma: a strong correlation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma / N. Fukushima, T. Satoh, M. Sano // Leuk. Lymphoma. – 2001. – Vol. 42, № 4. – P. 709–720.

296. Gabriel S. E. Complications leading to surgery after breast implantation / S. E. Gabriel, J. E. Woods, W. M. O'Fallon // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336, № 10. – P. 677–682.

297. Galli S. J. Cytokine production by mast cells and basophils / S. J. Galli, J. R. Gordon, B. K. Wershil // Curr. Opin. Immunol. – 1991. – Vol. 3, № 6. – P. 865–872.

298. Galli S. J. Mast cells and basophils / S. J. Galli // Curr. Opin. Hematol. – 2000. – Vol. 7, № 1. – P. 32–39.

299. Gan C. W. Transferrin–conjugated nanoparticles of poly(lactide)-D-alpha–tocopheryl polyethylene glycol succinate diblock copolymer for targeted drug delivery across the blood-brain barrier / C. W. Gan, S. S. Feng // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 30. – P. 7748–7757.

300. Ganott M. A. Augmentation mammoplasty: normal and abnormal findings with mammography and US / M. A. Ganott, K. M. Harris, Z. S. Ilkhanipour // Radiographics. – 1992. – Vol. 12, № 2. – P. 281–295.

301. Garg N. K. Mucosal delivery of vaccines: role of mucoadhesive/biodegradable polymers / N. K. Garg, S. Mangal, H. Khambete // Rec. Pat. Drug Deliv. Formul. – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 114–128.

302. Garrido L. Echo-planar chemical shift imaging of silicone gel prostheses / L. Garrido, K. K. Kwong, B. Pfleiderer // Magn. Res. Imaging. – 1993. – Vol. 11, № 5. – P. 625–634.

303. Gavenis K. BMP-7-loaded PGLA microspheres as a new delivery system for the cultivation of human chondrocytes in a collagen type I gel: the common nude mouse model / K. Gavenis, U. Schneider, J. Groll // Int. J. Art. Org. – 2010. – Vol. 33,

№ 1. – P. 45–53.

304. Gayou R. Capsular contraction around silicone mammary prostheses / R. Gayou, R. Rudolph // Ann. Plast. Surg. – 1979. – Vol. 2, № 1. – P. 62–71.

305. Gillitzer R. Role of chemokines in human skin wound healing / R. Gillitzer, A. Toksoy, A. Voss // Zentralbl. Chir. – 2000. – Vol. 125, Suppl. 1. – P. 56–59.

306. Gillitzer R. Chemokines in cutaneous wound healing / R. Gillitzer, M. Goebeler // J. Leukoc. Biol. – 2001. – Vol. 69, № 4. – P. 513–521.

307. Ginsbach G. Strukturanalyse der Kapsein um Mamma-Prothesen (Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen) / G. Ginsbach, W. Kuhnel // Z. Plast. Chir. – 1979. –Vol. 3, № 1. – P. 28–43.

308. Ginsbach G. The nature of the collagenous capsules around breast implants; light and electron microscopic investigations / G. Ginsbach, L. C. Busch, W. Kuhnel // Plast. Rec. Surg. – 1979. – Vol. 64, № 4. – P. 456–464.

309. Giovino C. Development and characterisation of chitosan films impregnated with insulin loaded PEG-b-PLA nanoparticles (NPs): a potential approach for buccal delivery of macromolecules / C. Giovino, I. Ayensu, J. Tetteh // Int. J. Pharm. – 2012. – Vol. 428, № 1–2. – P. 143–151.

310. Given K. S. Breast augmentation: a current controversy / K. S. Given, R. G. Stowers // J. Med. Assoc. Ga. – 1991. – Vol. 80, № 11. – P. 617–620.

311. Glimelius I. Angiogenesis and mast cells in Hodgkin lymphoma / I. Glimelius, A. Edstrom, M. Fischer // Leukemia. – 2005. – Vol. 19, № 12. – P. 2360–2362.

312. Gogolewski S. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA) / S. Gogolewski, M. Jovanovic, S. M. Perren // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1993. – Vol. 27, № 9. – P. 1135–1148.

313. Goin J. M. Multicentric ductal and lobular atypia and occult carcinoma in prophylactic subcutaneous mastectomies: a preliminary report / J. M. Goin, W. H. Kern // Ann. Plast. Surg. – 1979. – Vol. 2, № 2. – P. 121–127.

314. Goligher G. C. Surgery of the anus, rectum and colon / G. C. Goligher. – Springfield, 1961. – 830 p.

315. Gong Z. Research on biocompatibility and in vivo degradation of biodegradable chest wall prosthesis materials in experimental animals / Z. Gong, Z. Xu, X. Qin // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 21, № 8. – P. 867–871.

316. Goodsell A. Beta7-integrin-independent enhancement of mucosal and systemic anti-HIV antibody responses following combined mucosal and systemic gene delivery / A. Goodsell, F. Zhou, S. Gupta // Immunology. – 2008. – Vol. 123, № 3. – P. 378–389.

317. Gordon J. R. Mast cells as a source of multifunctional cytokines / J. R. Gordon, P. R. Burd, S. J. Galli // Immunol. Today. – 1990. – Vol. 11, № 12. – P. 458–464.

318. Granchi D. Silicone breast implants: the role of immune system on capsular contracture formation / D. Granchi, D. Cavedagna, G. Ciapetti // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1995. – Vol. 29, № 2. – P. 197–202.

319. Greene W. B. Electron probe microanalysis of silicon and the role of the macrophage in proximal (capsule) and distant sites in augmentation mammaplasty patients / W. B. Greene, D. S. Raso, L. G. Walsh // Plast. Rec. Surg. – 1995. – Vol. 95, № 3. – P. 513–519.

320. Groneberg D. A. Mast cells and vasculature in atopic dermatitis - potential stimulus of neoangiogenesis / D. A. Groneberg, C. Bester, A. Grutzkau // Allergy. – 2005. – Vol. 60, № 1. – P. 90–97.

321. Guerrero S. Ketotifen-loaded microspheres prepared by spray-drying poly(D,L-lactide) and poly(D,L-lactide-co-glycolide) polymers: characterization and in vivo evaluation / S. Guerrero, E. Muñíz, C. Teijón // J. Pharm. Sci. – 2008. – Vol. 97, № 8. – P. 3153–3169.

322. Guyton A. C. Dynamics and control of the body fluids circulatory physiology / A. C. Guyton, A. C. Taylor, H. J. Granger. – Philadelphia: NASA, 1975.

– 396 p.

323. Gylbert L. Capsular contracture after breast reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up / L. Gylbert, O. Asplund, G. Jurell // Plast. Rec. Surg. – 1990. – Vol. 85, № 3. – P. 373–377.

324. Habal M. B. The biologic basis for the clinical application of the silicones. A correlate to their biocompatibility / M. B. Habal // Arch. Surg. – 1984. – Vol. 119, № 7. – P. 843–848.

325. Haerdi-Landerer M. C. In vitro cell compatibility and antibacterial activity of microencapsulated doxycycline designed for improved localized therapy of septic arthritis / M. C. Haerdi-Landerer, M. M. Suter, A. Steiner // J. Antimicrob. Chem. – 2008. – Vol. 61, № 2. – P. 332–340.

326. Hagiwara K. Phacomatosis pigmentovascularis type IIb associated with Sturge-Weber syndrome and pyogenic granuloma / K. Hagiwara, H. Uezato, S. Nonaka // J. Dermatol. – 1998. – Vol. 25, № 11. – P. 721–729.

327. Hameed M. R. Capsular synovial-like hyperplasia around mammary implants similar to detritic synovitis. A morphologic and immunohistochemical study of 15 cases / M. R. Hameed, R. Erlandson, P. P. Rosen // Am. J. Surg. Pathol. – 1995. – Vol. 19, № 4. – P. 433–438.

328. Han J. Co-electrospun blends of PLGA, gelatin, and elastin as potential nonthrombogenic scaffolds for vascular tissue engineering / J. Han, P. Lazarovici, C. Pomerantz // Biomacromolecules. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 399–408.

329. Hara K. Histological examination of PLGA nanospheres for intratracheal drug administration / K. Hara, H. Tsujimoto // Int. J. Pharm. – 2008. – Vol. 356, № 1–2. – P. 267–273.

330. Hasegawa Y. The long-term behavior of poly-L-lactide screws in a minipig fracture model: preliminary report / Y. Hasegawa, S. Sakano, T. Iwase // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2002. – Vol. 63, № 6, P. 679–685.

331. Hausner R. J. Foreign-body reaction to silicone gel in axillary lymph nodes after an augmentation mammaplasty / R. J. Hausner, F. J. Schoen, K. K. Pierson //

Plast. Rec. Surg. – 1978. – Vol. 62, № 3. – P. 381–384.

332. Hausner R. J. Migration of silicone gel to axillary lymph nodes after prosthetic mammoplasty / R. J. Hausner, F. J. Schoen, M. A. Mendez-Fernandez // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1981. – Vol. 105, № 7. – P. 371–372.

333. Hawes D. R. Collapse of a breast implant after mammography / D. R. Hawes // AJR Am. J. Roentgenol. – 1990. – Vol. 154, № 6. – P. 1345–1346.

334. Hawley A. E. Lymph node localisation of biodegradable nanospheres surface modified with poloxamer and poloxamine block co-polymers / A. E. Hawley, L. Illum, S. S. Davis // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 400, № 3. – P. 319–323.

335. Hawley A. E. Preparation of biodegradable, surface engineered PLGA nanospheres with enhanced lymphatic drainage and lymph node uptake / A. E. Hawley, L. Illum, S. S. Davis // Pharm. Res. – 1997. – Vol. 14, № 5. – P. 657–661.

336. He L. Synergistic effects of electrospun PLLA fiber dimension and pattern on neonatal mouse cerebellum C17.2 stem cells / L. He, S. Liao, D. Quan // Acta Biomater. – 2010. – Vol. 6, № 8. – P. 2960–2969.

337. He X. Cytotoxicity of Paclitaxel in biodegradable self-assembled core-shell poly(lactide-co-glycolide ethylene oxide fumarate) nanoparticles / X. He, J. Ma, A. E. Mercado // Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 1552–1562.

338. Head J. R. Lymphatic vessels in the uterine endometrium of virgin rats / J. R. Head, L. L. Seeling // J. Reprod. Immunol. – 1984. – Vol. 6, № 3. – P. 157–166.

339. Heidemann W. Degradation of poly(D,L)lactide implants with or without addition of calciumphosphates in vivo / W. Heidemann, S. Jeschkeit, K. Ruffieux // Biomaterials. – 2001. – Vol. 22, № 17. – P. 2371–2381.

340. Helbich T. H. The value of MRI in silicone granuloma of the breast / T. H. Helbich, P. Wunderbaldinger, H. Plenk // Eur. J. Radiol. – 1997. – Vol. 24, № 2. – P. 155–158.

341. Hietala E. M. Biodegradation of the copolymeric polylactide stent. Long-term follow-up in a rabbit aorta model / E. M. Hietala, U. S. Salminen, A. Ståhls // J. Vasc. Res. – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 361–369.

342. Hiromatsu Y. Mast cells and angiogenesis / Y. Hiromatsu, S. Toda // Microsc. Res. Tech. – 2003. – Vol. 60, № 1. – P. 64–69.

343. Hodgkinson D. J. Buckled upper pole breast style 410 implant presenting as a manifestation of capsular contraction / D. J. Hodgkinson // Aesthetic Plast. Surg. – 1999. – Vol. 23, № 4. – P. 279–281.

344. Hoffman J. P. Risk factors for immediate prosthetic postmastectomy reconstruction / J. P. Hoffman, J. Kusiak, M. Boraas // Am. Surg. – 1991. – Vol. 57, № 8. – P. 514–521.

345. Hokugo A. Augmented bone regeneration activity of platelet-rich plasma by biodegradable gelatin hydrogel / A. Hokugo, M. Ozeki, O. Kawakami // Tissue Eng. – 2005. – Vol. 11, № 7–8. – P. 1224–1233.

346. Holder W. D. Jr Cellular ingrowth and thickness changes in poly-L-lactide and polyglycolide matrices implanted subcutaneously in the rat / W. D. Holder Jr, H. E. Gruber, A. L. Moore // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1998. – Vol. 41, № 3. – P. 412–421.

347. Hollinger J. O. Preliminary report on the osteogenic potential of a biodegradable copolymer of polyactide (PLA) and polyglycolide (PGA) / J. O. Hollinger // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1983. – Vol. 17, № 1. – P. 71–82.

348. Horny H. P. Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis / H. P. Horny, P. Valent // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2002. – Vol. 127, № 2. – P. 115–117.

349. Hoshino M. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis / M. Hoshino, M. Takahashi, N. Aoike // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107, № 2. – P. 295–301.

350. Hu K. Lactoferrin conjugated PEG-PLGA nanoparticles for brain delivery: preparation, characterization and efficacy in Parkinson's disease / K. Hu, Y. Shi, W. Jiang // Int. J. Pharm. – 2011. – Vol. 415, № 1–2. – P. 273–283.

351. Huang Y. Bone marrow stromal cells cultured on poly(lactide-co-

glycolide)/nano-hydroxyapatite composites with chemical immobilization of Arg-Gly-Asp peptide and preliminary bone regeneration of mandibular defect thereof / Y. Huang, J. Ren, T. Ren // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 993–1003.

352. Hulse G. K. Histological changes over time around the site of sustained release naltrexone-poly(DL-lactide) implants in humans / G. K. Hulse, V. Stalenberg, D. McCallum // J. Control Release. – 2005. – Vol. 108, № 1. – P. 43–55.

353. Hulse G. K. Biodegradability of naltrexone–poly(DL) lactide implants in vivo assessed under ultrasound in humans / G. K. Hulse, V. H. Low, V. Stalenberg // Addict Biol. – 2008. – Vol. 13, № 3–4. – P. 364–372.

354. Iamaroon A. Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma / A. Iamaroon, S. Pongsiriwet, S. Jittidecharaks // J. Oral Pathol. Med. – 2003. – Vol. 32, № 4. – P. 195–199.

355. Ibaraki T. The relationship of tryptase- and chymase–positive mast cells to angiogenesis in stage I non-small cell lung cancer / T. Ibaraki, M. Muramatsu, S. Takai // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 617–621.

356. Idris S. B. Polyester copolymer scaffolds enhance expression of bone markers in osteoblast-like cells / S. B. Idris, K. Arvidson, P. Plikk // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2010. – Vol. 94, № 2. – P. 631–639.

357. Ikada Y. Enhancement of bone formation by drawn poly(L-lactide) / Y. Ikada, Y. Shikinami, Y. Hara // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1996. – Vol. 30, № 4. – P. 553–558.

358. Imada A. Mast cells correlate with angiogenesis and poor outcome in stage I lung adenocarcinoma / A. Imada, N. Shijubo, H. Kojima // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 15, № 6. – P. 1087–1093.

359. Imber G. Fibrous capsule formation after subcutaneous implanation of synthetic materials in experimental animals / G. Imber, R. G. Schwager // Plast. Rec. Surg. – 1974. – Vol. 54, № 2. – P. 183–186.

360. Ito K. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental

implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and plateletrich plasma / K. Ito, Y. Yamada, T. Naiki // Clin. Oral Implants Res. – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 579–586.

361. Iwasaki Y. Reduction of surface-induced inflammatory reaction on PLGA/MPC polymer blend / Y. Iwasaki, S. Sawada, K. Ishihara // Biomaterials. – 2002. – Vol. 23, № 18. – P. 3897–3903.

362. Jabbarzadeh E. VEGF-incorporated biomimetic poly(lactide-co-glycolide) sintered microsphere scaffolds for bone tissue engineering / E. Jabbarzadeh, M. Deng, Q. Lv // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2012. – Vol. 100, № 8. – P. 2187–2196.

363. Jacob T. A nanotechnology-based delivery system: Nanobots. Novel vehicles for molecular medicine / T. Jacob, K. Hemavathy // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 159–167.

364. Jacquel N. Nucleation mechanism of polyhydroxybutyrate and poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyhexanoate) crystallized by orotic acid as a nucleating agent / N. Jacquel, K. Tajima, N. Nakamura // J. Appl. Polymer Sci. – 2001. – Vol. 115, Is. 2. – P. 709–715.

365. Jain A. K. PEG-PLA-PEG block copolymeric nanoparticles for oral immunization against hepatitis B / A. K. Jain, A. K. Goyal, N. Mishra // Int. J. Pharm. – 2010. – Vol. 387, № 1–2. – P. 253–262.

366. Jain J. P. Amphotericin-B-loaded polymersomes formulation (PAMBO) based on $(PEG)_3$-PLA copolymers: an in vivo evaluation in a murine model / J. P. Jain, M. Jatana, A. Chakrabarti // Mol. Pharm. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 204–212.

367. Jansen K. Long-term regeneration of the rat sciatic nerve through a biodegradable poly(DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guide: tissue reactions with focus on collagen III/IV reformation / K. Jansen, M. F. Meek, J. F. van der Werff // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2004. – Vol. 69, № 2. – P. 334–341.

368. Jenny H. Clinicopathologic correlations in pseudocapsule formation after breast augmentation / H. Jenny, J. Smahel // Aesthetic Plast. Surg. – 1981. – Vol. 5, № 1. – P. 63–68.

369. Jewell C. M. In situ engineering of the lymph node microenvironment via intranodal injection of adjuvant-releasing polymer particles / C. M. Jewell, S. C. López, D. J. Irvine // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108, № 38. – P. 15745–15750.

370. Johnston B. Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration / B. Johnston, E. C. Butcher // Semin. Immunol. – 2002. – Vol. 14, № 2. – P. 83–92.

371. Jones G. L. Primary human osteoblast culture on 3D porous collagen-hydroxyapatite scaffolds / G. L. Jones, R. Walton, J. Czernuszka // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2010. – Vol. 94, № 4. – P. 1244–1250.

372. Jong de W. H. Tissue response to partially in vitro predegraded poly-L-lactide implants / W. H. Jong de, J. Eelco Bergsma, J. E. Robinson // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26, № 14. – P. 1781–1791.

373. Jorquera F. Tolerance, reliability and efficiency of inflatable breast implants after breast reconstruction. Retrospective study of 101 consecutive cases / F. Jorquera, N. Gounot, R. Lopez // Ann. Chir. Plast. Esthet. – 2000. – Vol. 45, № 2. – P. 90–96.

374. Joseph-Silverstein J. Endothelial cell growth factors and the vessel wall / J. Joseph-Silverstein, D. B. Rifkin // Semin. Thromb. Hemost. – 1987. – Vol. 13, № 4. – P. 504–513.

375. Kahari V. M. Matrix metalloproteinases in skin / V. M. Kahari, U. Saarialho-Kere // Exp. Dermatol. – 1997. – Vol. 6, № 5. – P. 199–213.

376. Kaijzel E. L. Molecular weight fibrinogen variants determine angiogenesis rate in a fibrin matrix in vitro and in vivo / E. L. Kaijzel, P. Koolwijk, M. G. Erck van // J. Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 4, № 9. – P. 1975–1981.

377. Kaiser W. Does silicone induce autoimmune diseases? Review of the literature and case reports / W. Kaiser, J. Zazgornik // Z. Rheumatol. – 1992. – Vol. 51, № 1. – P. 31–34.

378. Kamel M. Cartilaginous metaplasia in the capsule of a Dacron-backed silicone gel breast prosthesis / M. Kamel, V. L. Fornasier, W. Peters // Ann. Plast.

Surg. – 1999. – Vol. 42, № 2. – P. 202–206.

379. Kamel M. The peri-implant breast capsule: an immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery / M. Kamel, K. Protzne, V. L. Fornasier // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2001. – Vol. 58, № 1. – P. 88–96.

380. Kang F. Preparation, in vitro release, in vivo absorption and biocompatibility studies of insulin-loaded microspheres in rabbits / F. Kang, J. Singh // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. E487–494.

381. Kanhai R. C. Exceptional presenting conditions and outcome of augmentation mammaplasty in male-to-female transsexuals / R. C. Kanhai, J. J. Hage, R. B. Karim // Ann. Plast. Surg. – 1999. – Vol. 43, № 5. – P. 476–483.

382. Kanzler M. H. Basic mechanisms in the healing cutaneous wound / M. H. Kanzler // J. Dermatol. Surg. Oncol. – 1986. – Vol. 12, № 11. – P. 1156–1164.

383. Kao C. C. Internal mammary silicone lymphadenopathy mimicking recurrent breast cancer / C. C. Kao, R. P. Rand, C. A. Holt // Plast. Rec. Surg. – 1997. – Vol. 99, № 1. – P. 225–229.

384. Kasper C. S. Histologic features of breast capsules reflect surface configuration and composition of silicone bag implants / C. S. Kasper // Am. J. Clin. Pathol. – 1994. – Vol. 102, № 5. – P. 655–659.

385. Katzin W. E. Phenotype of lymphocytes associated with the inflammatory reaction to silicone gel breast implants / W. E. Katzin, L. J. Feng, M. Abbuhl // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1996. – Vol. 3, № 2. – P. 156–161.

386. Kaufmann M. Histochemical and electron microscopical studies in capsule fibroses following prosthetic augmentation of the breast / M. Kaufmann, D. Komitowski, F. Schneider-Affeld // Arch. Gynecol. – 1979. – Vol. 228, № 1–4. – P. 288–289.

387. Kawase T. Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro / T. Kawase, K. Okuda, L. F. Wolff // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74, № 6. – P. 858–864.

388. Kawase T. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich

plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor / T. Kawase, K. Okuda, Y. Saito // J. Periodontol. – 2005. – Vol. 76, № 5. – P. 760–767.

389. Kawase T. Platelet-rich plasma provides nucleus for mineralization in cultures of partially differentiated periodontal ligament cells / T. Kawase, K. Okuda, Y. Saito // In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. – 2005. – Vol. 41, № 5. – P. 171–176.

390. Ke Y. Surface modification of PHBV scaffolds via UV polymerization to improve hydrophilicity / Y. Ke, Y. Wang, L. Ren // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. – 2010. – Vol. 21, № 12. – P. 1589–1602.

391. Kellouche S. Platelets, thrombospondin-1 and human dermal fibroblasts cooperate for stimulation of endothelial cell tubulogenesis through VEGF and PAI-1 regulation / S. Kellouche, S. Mourah, A. Bonnefoy // Exp. Cell. Res. – 2007. – Vol. 313, № 3. – P. 486–499.

392. Kelly R. H. Functional anatomy of lymph nodes. II. Peripheral lymph borne mononuclear cells / R. H. Kelly, B. M. Balfour, J. A. Armstrong // Anat. Res. – 1978. – Vol. 190, № 1. – P. 5–21.

393. Khare V. K. The neuropeptide/mast cell secretagogue substance P is expressed in cutaneous melanocytic lesions / V. K. Khare, A. P. Albino, J. A. Reed // J. Cutan. Pathol. – 1998. – Vol. 25, № 1. – P. 2–10.

394. Kilicoglu O. Failure strength of bioabsorbable interference screws: effects of in vivo degradation for 12 weeks / O. Kilicoglu, M. Demirhan // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2003. – Vol. 11, № 4. – P. 228–234.

395. Kirthivasan B. Active brain targeting of a fluorescent P-gp substrate using polymeric magnetic nanocarrier system / B. Kirthivasan, D. Singh, M. M. Bommana // Nanotechnology. – 2012. – Vol. 23, № 25. – P. 255102.

396. Kissin M. W. Late leakage of saline-filled breast prosthesis / M. W. Kissin, A. E. Kark // Arch. Surg. – 1983. – Vol. 118, № 6. – P. 769.

397. Kissin M. W. Postmastectomy breast reconstruction with an inflatable prosthesis / M. W. Kissin, A. E. Kark // Br. J. Surg. – 1984. – Vol. 71, № 10. – P.

802–804.

398. Ko C. Y. Capsular synovial metaplasia as a common response to both textured and smooth implants / C. Y. Ko, C. Y. Ahn, J. Ko // Plast. Rec. Surg. – 1996. – Vol. 97, № 7. – P. 1427–1433.

399. Kojima H. Thymidine phosphorylase and vascular endothelial growth factor in patients with Stage I lung adenocarcinoma / H. Kojima, N. Shijubo, S. Abe // Cancer. – 2002. – Vol. 94, № 4. – P. 1083–1093.

400. Kondo K. Expression of chymase–positive cells in gastric cancer and its correlation with the angiogenesis / K. Kondo, M. Muramatsu, Y. Okamoto // J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 93, № 1. – P. 36–42.

401. Kontio R. Biodegradable polydioxanone and poly(l/d)lactide implants: an experimental study on peri-implant tissue response / R. Kontio, P. Ruuttila, L. Lindroos // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 34, № 7. – P. 766–776.

402. Kossovsky N. Analysis of the surface morphology of recovered silicone mammary prostheses / N. Kossovsky, J. P. Heggers, R. W. Parsons // Plast. Rec. Surg. – 1983. – Vol. 71, № 6. – P. 795–804.

403. Kossovsky N. A pathophysiological examination of the biophysics and bioreactivity of silicone breast implants / N. Kossovsky, J. Stassi // Semin. Arthritis Rheum. – 1994. – Vol. 24, № 1. – Suppl 1. – P. 18–21.

404. Kulber D. A. Monitoring the axilla in patients with silicone gel implants / D. A. Kulber, D. Mackenzie, J. H. Steiner // Ann. Plast. Surg. – 1995. – Vol. 35, № 6. – P. 580–584.

405. Kuo Y. C. Effect of surface–modified collagen on the adhesion, biocompatibility and differentiation of bone marrow stromal cells in poly(lactide-co-glycolide)/chitosan scaffolds / Y. C. Kuo, C. F. Yeh // Colloids Surf. B Biointerfaces. – 2011. – Vol. 82, № 2. – P. 624–631.

406. Laan van der J. S. TFE-plasma polymerized dermal sheep collagen for the repair of abdominal wall defects / J. S. Laan van der, G. P. Lopez, P. B. Wachem van // Int. J. Artif. Organs. – 1991. – Vol. 14, № 10. – P. 661–666.

407. Laitinen O. Transmission electron microscopic visualization of the degradation and phagocytosis of a poly-L-lactide screw in cancellous bone: a long-term experimental study / O. Laitinen, H. Pihlajamäki, A. Sukura // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2002. – Vol. 61, № 1. – P. 33–39.

408. Laitung J. K. The fibrous capsules around static and dynamic implants: their biochemical, histological, and ultrastructural characteristics / J. K. Laitung, J. McClure, C. A. Shuttleworth // Ann. Plast. Surg. – 1987. – Vol. 19, № 3. – P. 208–216.

409. Landes C. A. Resorbable plate osteosynthesis of dislocated or pathological mandibular fractures: a prospective clinical trial of two amorphous L-/DL-lactide copolymer 2-mm miniplate systems / C. A. Landes, S. Kriener, M. Menzer // Plast. Rec. Surg. – 2003. – Vol. 111, № 2. – P. 601–610.

410. Lappalainen H. Mast cells in neovascularized human coronary plaques store and secrete basic fibroblast growth factor, a potent angiogenic mediator / H. Lappalainen, P. Laine, M. O. Pentikainen // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24, № 10. – P. 1880–1885.

411. Lee H. J. Maxillary sinus floor augmentation using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue with simultaneous implant placement / H. J. Lee, B. H. Choi, J. H. Jung // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2007. – Vol. 103, № 3. – P. 329–333.

412. Lei W. Differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells grown in terpolyesters of 3-hydroxyalkanoates scaffolds into nerve cells / W. Lei, W. Zhi-Hui, S. Chong-Yang // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 7. – P. 1691–1698.

413. Leiggener C. S. Influence of copolymer composition of polylactide implants on cranial bone regeneration / C. S. Leiggener, R. Curtis, A. A. Müller // Biomaterials. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 202–207.

414. Lesesne C. B. Textured surface silicone breast implants: histology in the human / C. B. Lesesne // Aesthetic Plast. Surg. – 1997. – Vol. 21, № 2. – P. 93–96.

415. Levy Y. Biodegradable inflatable balloon for reducing radiation adverse

effects in prostate cancer / Y. Levy, A. Paz, R. B. Yosef // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2009. – Vol. 91, № 2. – P. 855–867.

416. Lewandrowski K. U. Healing of osteochondral osteotomies after fixation with a hydroxyapatite-buffered polylactide. A histomorphometric and radiographic study in rabbits / K. U. Lewandrowski, S. P. Bondre, D. L. Wise // Biomed. Mater. Eng. – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 259–270.

417. Li H. Effects of wollastonite on proliferation and differentiation of human bone marrow-derived stromal cells in PHBV/wollastonite composite scaffolds / H. Li, W. Zhai, J. Chang // J. Biomater. Appl. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 231–246.

418. Liang C. Improved therapeutic effect of folate–decorated PLGA-PEG nanoparticles for endometrial carcinoma / C. Liang, Y. Yang, Y. Ling // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, № 13. – P. 4057–4066.

419. Liang C. Z. Dual delivery for stem cell differentiation using dexamethasone and bFGF in/on polymeric microspheres as a cell carrier for nucleus pulposus regeneration / C. Z. Liang, H. Li, Y. Q. Tao // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 1097–1107.

420. Lichtenbeld H. H. Tumour angiogenesis: pathophysiology and clinical significance / H. H. Lichtenbeld, M. C. Dam-Mieras van, H. F. Hillen // Neth. J. Med. – 1996. – Vol. 49, № 1. – P. 42–51.

421. Lieberman M. W. Cyclosiloxanes produce fatal liver and lung damage in mice / M. W. Lieberman, E. D. Lykissa, R. Barrios // Environ. Health Perspect. – 1999. – Vol. 107, № 2. – P. 161–165.

422. Lieger O. Repair of orbital floor fractures using bioresorbable poly-L/DL-lactide plates / O. Lieger, B. Schaller, J. Zix // Arch. Facial Plast. Surg. – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 399–404.

423. Lin T. J. Sdf-1 induces il-8 production and transendothelial migration of human cord blood-derived mast cells / T. J. Lin, T. B. Issekutz, J. S. Marshall // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2001. – Vol. 124, № 1–3. – P. 142–145.

424. Lin W. G. Contraction of capsule after augmentation mammoplasty. An

analysis of 91 cases / W. G. Lin // Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi. – 1993. – Vol. 9, № 1. – P. 27–29.

425. Lin Y. M. Tissue engineering of lung: the effect of extracellular matrix on the differentiation of embryonic stem cells to pneumocytes / Y. M. Lin, A. Zhang, H. J. Rippon // Tissue Eng. Part A. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 1515–1526.

426. Lindskog S. Fibrinogen and IgG in the hyaline zone in man after orthodontic movement / S. Lindskog, E. Lilja // Scand. J. Dent. Res. – 1983. – Vol. 91, № 2. – P. 156–158.

427. Litt M. Eosinophils and antigen-antibody reactions. The acute inflammatory response / M. Litt. – NewYork, 1964. – 587 p.

428. Liu D. Necrosis of cervical carcinoma by dichloroacetate released from electrospun polylactide mats / D. Liu, S. Liu, X. Jing // Biomaterials. – 2012. – Vol. 33, № 17. – P. 4362–4369.

429. Liu H. C. Reconstruction of alveolar bone defects using bone morphogenetic protein 2 mediated rabbit dental pulp stem cells seeded on nano-hydroxyapatite/collagen/poly(L-lactide) / H. C. Liu, D. S. Wang, F. Su // Tissue Eng. Part A. – 2011. – Vol. 17, № 19–20. – P. 2417–2433.

430. Liu J. Targeting colloidal particulates to thoracic lymph nodes / J. Liu, H. L. Wong, J. Moselhy // Lung Cancer. – 2006. – Vol. 51, № 3. – P. 377–386.

431. Liu J. Translymphatic chemotherapy by intrapleural placement of gelatin sponge containing biodegradable Paclitaxel colloids controls lymphatic metastasis in lung cancer / J. Liu, D. Meisner, E. Kwong // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 3. – P. 1174–1181.

432. Liu L. G. A preliminary study of the fibrous capsules around silicone mammary implants in Chinese women / L. G. Liu // Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi. – 1992. – Vol. 8, № 3. – P. 246.

433. Liu Q. Nose-to-brain transport pathways of wheat germ agglutinin conjugated PEG-PLA nanoparticles / Q. Liu, Shen, Y. J. Chen // Pharm. Res. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 546–558.

434. Lo C. T. Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticle assembly for highly efficient delivery of potent therapeutic agents from medical devices / C. T. Lo, P. R. Tassel van, W. M. Saltzman // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 3631–3642.

435. Loebsack A. B. The development of an embedding technique for polylactide sponges / A. B. Loebsack, C. R. Halberstadt // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1999. – Vol. 48, № 4. – P. 504–510.

436. Lorimier S. The rate of fibrinolysis is increased by free retraction of human gingival fibroblast populated fibrin lattices / S. Lorimier, S. Bouthors, C. Droulle // Int. J Biochem. Cell. Biol. – 1997. – Vol. 29, № 1. – P. 181–189.

437. Lorimier S. Morphometric studies of collagen and fibrin lattices contracted by human gingival fibroblasts; comparison with dermal fibroblasts / S. Lorimier, W. Hornebeck, G. Godeau // J. Dent. Res. – 1998. – Vol. 77, № 9. – P. 1717–1729.

438. Lossing C. Peptide growth factors and myofibroblasts in capsules around human breast implants / C. Lossing, H. A. Hansson // Plast. Rec. Surg. – 1993. – Vol. 91, № 7. – P. 1277–1286.

439. Luke J. L. Pathological and biophysical findings associated with silicone breast implants: a study of capsular tissues from 86 cases / J. L. Luke, V. F. Kalasinsky, R. P. Turnicky // Plast. Rec. Surg. – 1997. – Vol. 100, № 6. – P. 1558–1565.

440. Ma J. Osteogenic differentiation of marrow stromal cells on random and aligned electrospun poly(L-lactide) nanofibers / J. Ma, X. He, E. Jabbari // Ann. Biomed. Eng. – 2011. – Vol. 39, № 1. – P. 14–25.

441. Ma X. H. Thermal cross-linking for biologically degradable materials. Preliminary report / X. H. Ma, Y. Noishiki, Y. Yamane // ASAIO J. – 1996. – Vol. 42, № 5. – P. M866–871.

442. Ma X. Construction of paclitaxel-loaded poly (2-hydroxyethyl methacrylate)-g-poly(lactide)-1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine copolymer nanoparticle delivery system and evaluation of its anticancer activity / X. Ma, H. Wang, S. Jin // Int. J. Nanomedicine. – 2012. – Vol. 7. – P. 1313–1328.

443. Maiborodin I. Experimental results of the fibrin clot use to accelerate the regeneration of damaged bone in the rat lower jaw / I. Maiborodin, A. Shevela, T. Perrin // Surg. Science. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 1–6.

444. Mainil-Varlet P. Long-term in vivo degradation and bone reaction to various polylactides. 1. One-year results / P. Mainil-Varlet, B. Rahn, S. Gogolewski // Biomaterials. – 1997. – Vol. 18, № 3. – P. 257–266.

445. Makhlouf H. R. Sclerosed hemangioma and sclerosing cavernous hemangioma of the liver: a comparative clinicopathologic and immunohistochemical study with emphasis on the role of mast cells in their histogenesis / H. R. Makhlouf, K. G. Ishak // Liver. – 2002. – Vol. 22, № 1. – P. 70–78.

446. Manresa J. M. Silicone pneumonitis / J. M. Manresa, F. Manresa // Lancet. – 1983. – Vol. 337, № 8363. – P. 1373.

447. Marshall W. R. Amelioration of capsular contracture by motion restriction / W. R. Marshall // Ann. Plast. Surg. – 1986. – Vol. 16, № 3. – P. 211–219.

448. Marshall W. R. Types of collagen in breast capsules / W. R. Marshall, M. Godfrey, D. W. Hollister // Ann. Plast. Surg. – 1989. – Vol. 23, № 5. – P. 401–405.

449. Martin C. Acidity near eroding polylactide–polyglycolide in vitro and in vivo in rabbit tibial bone chambers / C. Martin, H. Winet, J. Y. Bao // Biomaterials. – 1996. – Vol. 17, № 24. – P. 2373–2380.

450. Mata E. Enhancing immunogenicity to PLGA microparticulate systems by incorporation of alginate and RGD-modified alginate / E. Mata, M. Igartua, M. E. Patarroyo // Eur. J. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 44, № 1–2. – P. 32–40.

451. Matsusue Y. In vitro and in vivo studies on bioabsorbable ultra-high-strength poly(L-lactide) rods / Y. Matsusue, T. Yamamuro, M. Oka // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1992. – Vol. 26, № 12. – P. 1553–1567.

452. Matsusue Y. Tissue reaction of bioabsorbable ultra high strength poly (L–lactide) rod. A long-term study in rabbits / Y. Matsusue, S. Hanafusa, T. Yamamuro // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1995. – № 317. – P. 246–253.

453. Matsusue Y. A long-term clinical study on drawn poly-L-lactide implants in

orthopaedic surgery / Y. Matsusue, T. Nakamura, H. Iida // J. Long Term Eff. Med. Implants. – 1997. – Vol. 7, № 2. – P. 119–137.

454. Mauclairea L. Factors controlling bacterial attachment and biofilm formation on medium-chain-length polyhydroxyalkanoates (mcl-PHAs) / L. Mauclairea, E. Brombacherl, J. D. Bünger // Coll. Sur. B: Biointerfaces. – 2010. – Vol. 76, Is. 2. – P. 104–111.

455. Maxwell G. P. Management of mammary subpectoral implant distortion / G. P. Maxwell, R. Tornambe // Clin. Plast. Surg. – 1988. – Vol. 15, № 4. – P. 601–611.

456. Mayborodin I. V. Directly introduction of the sorbent into peritoneal cavity in the time of total septic peritonitis / I. V. Mayborodin, V. P. Pleshakov, Y. I. Velichko // Jpn. J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol. 44, Suppl. – P. 206.

457. McArthur P. A. Histological examination of the capsules surrounding Trilucent breast implants / P. A. McArthur, A. R. Green, K. Hancock, A. R. Green // Br. J. Plast. Surg. - 2001. - Vol. 54. - № 8. - P. 684-686.

458. McCarron P. A. Antibody targeting of camptothecin-loaded PLGA nanoparticles to tumor cells / P. A. McCarron, W. M. Marouf, D. J. Quinn et al. // Bioconjug. Chem. – 2008. – Vol. 19. - № 8. – P. 1561-1569.

459. McDougall S. Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing: mathematical modelling and clinical implications / S. McDougall, J. Dallon, J. Sherratt, P. Maini // Philos Transact. A Math. Phys. Eng. Sci. - 2006. - Vol. 364. - № 1843. - P. 1385-1405.

460. McLean A. L. Expression of cyclooxygenase-2 in the periprosthetic capsule surrounding a silicone shell implant in the rat / A. L. McLean, M. Talmor, A. Harper et al. // Ann. Plast. Surg. - 2002. - Vol. 48. - № 3. - P. 292-297.

461. Mei H. EGFP-EGF1 protein-conjugated PEG-PLA nanoparticles for tissue factor targeted drug delivery / H. Mei, W. Shi, Z. Pang // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 21. – P. 5619–5626.

462. Meinig R. P. Bone regeneration with resorbable polymeric membranes: treatment of diaphyseal bone defects in the rabbit radius with poly(L–lactide)

membrane. A pilot study / R. P. Meinig, B. Rahn, S. M. Perren // J. Orthop. Trauma. – 1996. – Vol. 10, № 3. – P. 178–190.

463. Meinig R. P. Regeneration of diaphyseal bone defects using resorbable poly(L/DL-lactide) and poly(D-lactide) membranes in the Yucatan pig model / R. P. Meinig, C. M. Buesing, J. Helm // J. Orthop. Trauma. – 1997. – Vol. 11, № 8. – P. 551–558.

464. Meininger C. J. Mast cells and angiogenesis / C. J. Meininger, B. R. Zetter // Semin. Cancer Biol. – 1992. – Vol. 3, № 2. – P. 73–79.

465. Mercado A. E. Effect of encapsulation or grafting on release kinetics of recombinant human bone morphogenetic protein-2 from self-assembled poly(lactide-co-glycolide ethylene oxide fumarate) nanoparticles / A. E. Mercado, E. Jabbari // Microsc. Res. Tech. – 2010. – Vol. 73, № 9. – P. 824–833.

466. Metcalfe D. D. Mast cells / D. D. Metcalfe, D. Baram, Y. A. Mekori // Physiol. Rev. – 1997. – Vol. 77, № 4. – P. 1033–1079.

467. Michel L. Studying the mast cell. Recent data / L. Michel, M. Arock, L. Dubertret // Pathol. Biol. (Paris). – 1992. – Vol. 40, № 2. – P. 147–159.

468. Miettinen H. The effect of an intramedullary self-reinforced poly-L-lactide (SR-PLLA) implant on growing bone with special reference to fixation properties. An experimental study on growing rabbits / H. Miettinen, E. A. Mäkelä, J. Vainio // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. – 1992. – Vol. 3, № 6. – P. 443–450.

469. Miller A. P. Breast reconstruction: systemic factors influencing local complications / A. P. Miller, R. E. Falcone // Ann. Plast. Surg. – 1991. – Vol. 27, № 2. – P. 115–120.

470. Miller R. A. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios / R. A. Miller, J. M. Brady, D. E. Cutright // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1977. – Vol. 11, № 5. – P. 711–719.

471. Minshall E. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis / E.

Minshall, O. Ghaffar, L. Cameron // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1998. – Vol. 118, № 5. – P. 648–654.

472. Miro-Mur F. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells / F. Miro-Mur, M. Hindié, R. Kandhaya-Pillai // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2009. – Vol. 90, № 2. – P. 510–520.

473. Mitnick J. S. "Ductogram" associated with extravasation of silicone from a breast implant / J. S. Mitnick, M. F. Vazquez, K. Plesser // AJR Am. J. Roentgenol. – 1992. – Vol. 159, № 5. – P. 1126–1127.

474. Mittal G. Development and evaluation of polymer nanoparticles for oral delivery of estradiol to rat brain in a model of Alzheimer's pathology / G. Mittal, H. Carswell, R. Brett // J. Control Release. – 2011. – Vol. 150, № 2. – P. 220–228.

475. Moe K. S. Resorbable fixation in facial plastic and head and neck reconstructive surgery: an initial report on polylactic acid implants / K. S. Moe, R. A. Weisman // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111, № 10. – P. 1697–1701.

476. Mondon K. Novel cyclosporin A formulations using MPEG-hexyl-substituted polylactide micelles: a suitability study / K. Mondon, M. Zeisser-Labouèbe, R. Gurny // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2011. – Vol. 77, № 1. – P. 56–65.

477. Montandon D. Myofibroblasts and free silicon around breast implants / D. Montandon // Plast. Rec. Surg. – 1979. – Vol. 63, № 5. – P. 719–720.

478. Morgenstern L. Relation of free silicone to human breast carcinoma / L. Morgenstern, S. H. Gleischman, S. L. Michel // Arch. Surg. – 1985. – Vol. 120, № 5. – P. 573–577.

479. Moulin V. Modulated response to cytokines of human wound healing myofibroblasts compared to dermal fibroblasts / V. Moulin, G. Castilloux, F. A. Auger // Exp. Cell Res. – 1998. – Vol. 238, № 1. – P. 283–293.

480. Mouly R. Les paraffinomes des members / R. Mouly, C. Dufourmentel // Ann. Chir. Plast. – 1964. – Vol. 9, № 3. – P. 210–215.

481. Mueller A. A. Early dural reaction to polylactide in cranial defects in rabbits

/ A. A. Mueller, B. A. Rahn, S. Gogolewski // Pediatr. Neurosurg. – 2005. – Vol. 41, № 6. – P. 285–291.

482. Mukaratirwa S. Mast cells and angiogenesis in canine melanomas: malignancy and clinicopathological factors / S. Mukaratirwa, L. Chikafa, R. Dliwayo // Vet. Dermatol. – 2006. – Vol. 17, № 2. – P. 141–146.

483. Muramatsu M. Chymase as a proangiogenic factor. A possible involvement of chymase–angiotensin-dependent pathway in the hamster sponge angiogenesis model / M. Muramatsu, J. Katada, I. Hayashi // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275, № 8. – P. 5545–5552.

484. Muramatsu M. Chymase mediates mast cell-induced angiogenesis in hamster sponge granulomas / M. Muramatsu, J. Katada, M. Hattori // Eur. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 402, № 1–2. – P. 181–191.

485. Nagamatsu H. Regulation of T-lymphocyte trafficking by ICAM-1, MAdCAM-1, and CCR7 in microcirculation of appendicular and intestinal lymphoid tissues / H. Nagamatsu, Y. Tsuzuki, K. Matsuzaki // Microcirculation. – 2004. – Vol. 11, № 6. – P. 493–502.

486. Nakagami T. Mast cells in pterygium: number and phenotype / T. Nakagami, A. Murakami, S. Okisaka // Jpn. J. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 43, № 2. – P. 75–79.

487. Nakaya H. Immunohistological study of wound healing in periodontal tissue of rats. Distribution of fibronectin and laminin after flap operation / H. Nakaya, K. Kamoi // Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi. – 1989. – Vol. 31, № 2. – P. 462–490.

488. Nakayama T. Mast cell-derived angiopoietin-1 plays a critical role in the growth of plasma cell tumors / T. Nakayama, L. Yao, G. Tosato // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114, № 9. – P. 1317–1325.

489. Nakayama T. Prostaglandin E2 promotes degranulation-independent release of MCP-1 from mast cells / T. Nakayama, N. Mutsuga, L. Yao // J. Leukoc. Biol. – 2006. – Vol. 79, № 1. – P. 95–104.

490. Nico B. A possible role of tryptase in angiogenesis in the brain of mdx

mouse, a model of Duchenne muscular dystrophy / B. Nico, A. Marzullo, P. Corsi // Neuroscience. – 2004. – Vol. 123, № 3. – P. 585–588.

491. Nienartowicz A. Mast cells in neoangiogenesis / A. Nienartowicz, M. E. Sobaniec-Lotowska, E. Jarocka-Cyrta // Med. Sci. Monit. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. RA53–RA56.

492. Niu C. Poly(Lactide-co-glycolide) ultrasonographic microbubbles carrying Sudan black for preoperative and intraoperative localization of lymph nodes / C. Niu, Z. Wang, G. Zuo // Clin. Breast Cancer. – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 199–206.

493. Noack F. VEGF-, KIT protein- and neutral endopeptidase (NEP/CD10)-positive myofibroblasts-precursors of angiogenesis in chorioangiomas? / F. Noack, K. Sotlar, C. Thorns // Placenta. – 2003. – Vol. 24, № 7. – P. 758–766.

494. Noda S. Breast reconstruction / S. Noda, T. J. Eberlein, E. Eriksson // Cancer. – 1994. – Vol. 74, № 1. – Suppl. – P. 376–380.

495. Nordström P. Tissue response to polyglycolide and polylactide pins in cancellous bone / P. Nordström, H. Pihlajamäki, T. Toivonen // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 1998. – Vol. 117, № 4–5. – P. 197–204.

496. Nordström P. Tissue response to polyglycolide and polylevolactide pins in osteotomized cancellous bone / P. Nordström, H. Pihlajamäki, T. Toivonen et al. // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2001. – № 382. – P. 247-257.

497. Norrby K. Mast cells and angiogenesis / K. Norrby // APMIS. – 2002. – Vol. 110, № 5. – P. 355–371.

498. Nossal G. J. Cell to cell interaction in the immune response / G. J. Nossal, G. F. Mitchell // J. Exp. Med. – 1968. – № 128. – P. 839–853.

499. O'Hanlon T. P. Restricted and shared patterns of TCR beta-chain gene expression in silicone breast implant capsules and remote sites of tissue inflammation / T. P. O'Hanlon, O. J. Lawless, W. E. Katzin // J. Autoimmun. – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 283–293.

500. Ohazama A. Periodontal tissue regeneration using fibrin tissue adhesive material in vitro and in vivo / A. Ohazama, K. Isatsu, J. Hatayama // Periodont. Clin.

Investig. – 1996. – Vol. 18, № 1. – P. 26–38.

501. Olenius M. Variations in epidermal thickness in expanded human breast skin / M. Olenius, O. Johansson // Scand. J. Plast. Rec. Surg. Hand. Surg. – 1995. – Vol. 29, № 1. – P. 15–20.

502. Ortiz R. Biodegradable intraprostatic doxorubicin implants / R. Ortiz, J. L. Au, Z. Lu // AAPS J. – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. E241–250.

503. Ottaviani G. Biological and clinical consideration of the lymphatic system / G. Ottaviani // Forum Medici. – 1970. – Vol. 2. – P. 5–7.

504. Otto W. R. Culturing and differentiating human mesenchymal stem cells for biocompatible scaffolds in regenerative medicine / W. R. Otto, C. E. Sarraf // Methods Mol. Biol. – 2012. – Vol. 806. – P. 407–426.

505. Ozcan G. Combined use of root conditioning, fibrin-fibronectin system and a collagen membrane to treat a localized gingival recession: a 10-case report / G. Ozcan, B. Kurtis, K. Balos // J. Marmara Univ. Dent. Fac. – 1997. – Vol. 2, № 4. – P. 588–598.

506. Ozdemir O. Immunosurveillance function of human mast cell? / O. Ozdemir // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 44. – P. 7054–7056.

507. Ozdemir O. Mast cell density, angiogenesis, and their significance in tumor development / O. Ozdemir // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 100, № 3. – P. 628–629.

508. Ozdemir O. Mast cell density, neoplastic angiogenesis and their prognostic importance / O. Ozdemir // Dig. Liver Dis. – 2006. – Epub ahead of print.

509. Ozdemir O. The role of mast cell and mast cell subtypes (MC(T) and MC(CT)) in tumor angiogenesis / O. Ozdemir // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2006. – Epub ahead of print.

510. Päivärinta U. Intraosseous cellular response to biodegradable fracture fixation screws made of polyglycolide or polylactide / U. Päivärinta, O. Böstman, A. Majola // Arch. Orthop. Trauma. Surg. – 1993. – Vol. 112, № 2. – P. 71–74.

511. Pamujula S. Preparation and in-vitro/in-vivo evaluation of surface-modified poly(lactide-co-glycolide) fluorescent nanoparticles / S. Pamujula, S. Hazari, G.

Bolden // J. Pharm. Pharmacol. – 2010. – Vol. 62, № 4. – P. 422–429.

512. Pangman W. I. Use of plastic (Ivalon, Polyvinyl Sponge) prosthesis in breast plastic and other soft tissue surgery / W. I. Pangman, R. M. Wallace // West. J. Surg. – 1955. – Vol. 63, № 4. – P. 503–508.

513. Patil Y. B. Single-step surface functionalization of polymeric nanoparticles for targeted drug delivery / Y. B. Patil, U. S. Toti, A. Khdair // Biomaterials. – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 859–866.

514. Peltoniemi H. H. SR-PLLA and SR-PGA miniscrews: biodegradation and tissue reactions in the calvarium and dura mater / H. H. Peltoniemi, D. Hallikainen, T. Toivonen // J. Craniomaxillofac. Surg. – 1999. – Vol. 27, № 1. – P. 42–50.

515. Pendergrast W. J. Jr. The subcutaneous mastectomy cripple: surgical rehabilitation with the latissimus dorsi flap / W. J. Pendergrast Jr., J. Bostwick, M. J. Jurkiewicz // Plast. Rec. Surg. – 1980. – Vol. 66, № 4. – P. 554–559.

516. Peng H. J. B-cell depletion fails to abrogate the induction of oral tolerance of specific Th1 immune responses in mice / H. J. Peng, Z. N. Chang, C. C. Lee // Scand. J. Immunol. – 2000. – Vol. 51, № 5. – P. 454–460.

517. Peng S. H. Significance and relationship between infiltrating inflammatory cell and tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma tissues / S. H. Peng, H. Deng, J. F. Yang // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 41. – P. 6521–6524.

518. Pennisi V. R. Long-term use of polyurethane breast prostheses: a 14-year experience / V. R. Pennisi // Plast. Rec. Surg. – 1990. – Vol. 86, № 2. – P. 368–371.

519. Perbeck L. The circulation in the nipple–areola complex following subcutaneous mastectomy in breast cancer / L. Perbeck, E. Proano, L. Westerberg // Scand. J. Plast. Rec. Surg. Hand. Surg. – 1992. – Vol. 26, № 2. – P. 217–221.

520. Phipps M. C. Mesenchymal stem cell responses to bone-mimetic electrospun matrices composed of polycaprolactone, collagen I and nanoparticulate hydroxyapatite / M. C. Phipps, W. C. Clem, S. A. Catledge // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. e16813.

521. Phipps M. C. Increasing the pore sizes of bone-mimetic electrospun

scaffolds comprised of polycaprolactone, collagen I and hydroxyapatite to enhance cell infiltration / M. C. Phipps, W. C. Clem, J. M. Grunda // Biomaterials. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 524–534.

522. Picha G. J. Natural-Y Meme polyurethane versus smooth silicone: analysis of the soft-tissue interaction from 3 days to 1 year in the rat animal model / G. J. Picha, J. A. Goldstein, E. Stohr // Plast. Rec. Surg. – 1990. – Vol. 85, № 6. – P. 903–916.

523. Picha G. J. Analysis of the soft–tissue response to components used in the manufacture of breast implants: rat animal model / G. J. Picha, J. A. Goldstein. // Plast. Rec. Surg. – 1991. – Vol. 87, № 3. – P. 490–500.

524. Pihlajamäki H. Tissue-implant interface at an absorbable fracture fixation plug made of polylactide in cancellous bone of distal rabbit femur / H. Pihlajamäki, O. Böstman, M. Manninen // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 1994. – Vol. 113, № 2. – P. 101–105.

525. Pihlajamäki H. Long-term tissue response to bioabsorbable poly-L-lactide and metallic screws: an experimental study / H. Pihlajamäki, O. Böstman, O. Tynninen // Bone. – 2006. – Vol. 39, № 4. – P. 932–937.

526. Pineda L. M. Bone regeneration with resorbable polymeric membranes. III. Effect of poly(L-lactide) membrane pore size on the bone healing process in large defects / L. M. Pineda, M. Büsing, R. P. Meinig // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1996. – Vol. 31, № 3. – P. 385–394.

527. Piscatelli S. J. Breast capsule contracture: is fibroblast activity associated with severity? / S. J. Piscatelli, M. Partington, C. Hobar // Aesthetic Plast. Surg. – 1994. – Vol. 18, № 1. – P. 75–79.

528. Pistner H. Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. I. Biological results / H. Pistner, R. Gutwald, R. Ordung // Biomaterials. – 1993. – Vol. 14, № 9. – P. 671–677.

529. Pistner H. Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part II: Physico-mechanical behaviour of implants / H. Pistner, H. Stallforth, R. Gutwald //

Biomaterials. – 1994. – Vol. 15, № 6. – P. 439–450.

530. Pitarresi G. Polyaspartamide-polylactide electrospun scaffolds for potential topical release of Ibuprofen / G. Pitarresi, C. Fiorica, F. S. Palumbo // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2012. – Vol. 100, № 6. – P. 1565–1572.

531. Pop M. Unele rezultate ale coafajului experimental cu substante biologice al pulpei dentare la ciine / M. Pop, A. Pop, C. Dinca // Stomatologia (Bucur). – 1969. – Vol. 16, № 5. – P. 397–403.

532. Pressman J. J. Further observations related to direct communication between lymph nodes and veins / J. J. Pressman, M. V. Burtz, L. Shafer // Surg. Gynec. Obstet. – 1964. – Vol. 5. – P. 987–990.

533. Preziosi R. Prognostic value of intratumoral vessel density in cutaneous mast cell tumors of the dog / R. Preziosi, G. Sarli, M. Paltrinieri // J. Comp. Pathol. – 2004. – Vol. 130, № 2–3. – P. 143–151.

534. Pritchard C. D., Slotkin J. R., Yu D., Dai H., Lawrence M.S., Bronson R.T., Reynolds F. M. Establishing a model spinal cord injury in the African green monkey for the preclinical evaluation of biodegradable polymer scaffolds seeded with human neural stem cells / C. D. Pritchard, J. R. Slotkin, D. Yu // J. Neurosci. Methods. – 2010. – Vol. 188, № 2. – P. 258–269.

535. Prokop A. Soft tissue reactions of different biodegradable polylactide implants / A. Prokop, A. Jubel, H. J. Helling // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25, № 2. – P. 259–267.

536. Prokop A. Degradation of poly-L/DL-lactide versus TCP composite pins: a three-year animal study / A. Prokop, A. Höfl // J. Biomed. Mater. Res. A. B Appl. Biomater. – 2005. – Vol. 75, № 2. – P. 304–310.

537. Puxeddu I. Mast cells and eosinophils: a novel link between inflammation and angiogenesis in allergic diseases / I. Puxeddu, D. Ribatti, E. Crivellato // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 116, № 3. – P. 531–536.

538. Qu Z. Mast cells are a major source of basic fibroblast growth factor in chronic inflammation and cutaneous hemangioma / Z. Qu, J. M. Liebler, M. R.

Powers // Am. J. Pathol. – 1995. – Vol. 147, № 3. – P. 564–573.

539. Qu Z. Synthesis of basic fibroblast growth factor by murine mast cells. Regulation by transforming growth factor beta, tumor necrosis factor alpha, and stem cell factor / Z. Qu, X. Huang, P. Ahmadi // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1998. – Vol. 115, № 1. – P. 47–54.

540. Raghoebar G. M. Resorbable screws for fixation of autologous bone grafts / G. M. Raghoebar, R. S. Liem, R. R. Bos // Clin. Oral Implants Res. – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 288–293.

541. Ranieri G. Biological-clinical significance of angiogenesis and mast cell infiltration in squamous cell carcinoma of the oral cavity / G. Ranieri, G. Achille, G. Florio // Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 171–178.

542. Ranieri G. Microvessel density, mast cell density and thymidine phosphorylase expression in oral squamous carcinoma / G. Ranieri, A. Labriola, G. Achille // Int. J. Oncol. – 2003. – Vol. 130, № 3. – P. 1317–1323.

543. Ranieri G. The dog mast cell tumour as a model to study the relationship between angiogenesis, mast cell density and tumour malignancy / G. Ranieri, L. Passantino, R. Patruno // Oncol. Rep. – 2003. – Vol. 10, № 5. – P. 1189–1193.

544. Rappard van J. H. Pressure resistance of breast implants as a function of implantation time / J. H. Rappard van, G. J. Sonneveld, R. Twisk van // Ann. Plast. Surg. – 1988. – Vol. 21, № 6. – P. 566–569.

545. Raso D. S. Histological assessment of fifty breast capsules from smooth and textured augmentation and reconstruction mammoplasty prostheses with emphasis on the role of synovial metaplasia / D. S Raso, L. W. Crymes, J. S. Metcalf // Mod. Pathol. – 1994. – Vol. 7, № 3. – P. 310–316.

546. Raso D. S. Light microscopy techniques for the demonstration of silicone gel / D. S. Raso, W. B. Greene, J. J. Vesely // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1994. – Vol. 118, № 10. – P. 984–987.

547. Raso D. S. Synovial metaplasia of a periprosthetic capsule surrounding a polyurethane foam breast prosthesis / D. S. Raso, W. B. Greene // Ann. Plast. Surg. –

1995. – Vol. 35, № 2. – P. 201–203.

548. Raso D. S., Greene W. B., Metcalf J. S. Silicone breakdown and clinical implications of mammary and extramammary synovial metaplasia in periprosthetic capsules / D. S. Raso, W. B. Greene, J. S. Metcalf // Plast. Rec. Surg. – 1995. – Vol. 96, № 7. – P. 1747.

549. Raso D. S. Silicone deposition in reconstruction scars of women with silicone breast implants / D. S. Raso, W. B. Greene, R. A. Harley // J. Am. Acad. Dermatol. – 1996. – Vol. 35, № 1. – P. 32–36.

550. Raso D. S. Silicone breast implants: pathology / D. S. Raso, W. B. Greene // Ultrastruct. Pathol. – 1997. – Vol. 21, № 3. – P. 263–271.

551. Rasse M. Resorbable poly(D,L)lactide plates and screws for osteosynthesis of condylar neck fractures in sheep / M. Rasse, D. Moser, C. Zahl // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 35–40.

552. Raut S. L. The formulation, characterization and in vivo evaluation of a magnetic carrier for brain delivery of NIR dye / S. L. Raut, B. Kirthivasan, M. M. Bommana // Nanotechnology. – 2010. – Vol. 21, № 39. – P. 395102.

553. Re S. Orthodontic movement into bone defects augmented with bovine bone mineral and fibrin sealer: a reentry case report / S. Re, G. Corrente, R. Abundo // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2002. – Vol. 22, № 2. – P. 138–145.

554. Ren W. H. Induction of reparative dentin formation in dogs with combined recombinant human bone morphogenetic protein 2 and fibrin sealant / W. H. Ren, L. J. Yang, S. Z. Dong // Chin. J. Dent. Res. – 1999. – Vol. 3, № 3–4. – P. 21–24.

555. Ren W. The effect of fibrin sealant on dental pulp for pulp capping in experimental dogs / W. Ren, L. Yang, X. Chen // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2000. – Vol. 18, № 6. – P. 380–382.

556. Ren W. The effects of the complex of rhBMP2 and fibrin sealant on dental pulp / W. Ren, L. Yang, S. Dong // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 18–20.

557. Reunolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain

in electron microscopy / E. S. Reunolds // J. Cell Biology. – 1963. – Vol. 17, № 2. – P. 208–212.

558. Ribatti D. Pyogenic granuloma stimulates angiogenesis in the chick embryo chorioallantoic membrane / D. Ribatti, A. Vacca, G. Schiraldi // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. – 1996. – Vol. 16, № 2. – P. 82–88.

559. Ribatti D. Angiogenesis and mast cell density with tryptase activity increase simultaneously with pathological progression in B-cell non-Hodgkin's lymphomas / D. Ribatti, A. Vacca, A. Marzullo // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 171–175.

560. Ribatti D. Mast cells and their secretory granules are angiogenic in the chick embryo chorioallantoic membrane / D. Ribatti, E. Crivellato, L. Candussio // Clin. Exp. Allergy. – 2001. – Vol. 31, № 4. – P. 602–608.

561. Ribatti D. The role of mast cells in tumour angiogenesis / D. Ribatti, A. Vacca, B. Nico // Br. J. Haematol. – 2001. – Vol. 115, № 3. – P. 514–521.

562. Ribatti D. Angiogenic activity of rat mast cells in the chick embryo chorioallantoic membrane is down-regulated by treatment with recombinant human alpha-2a interferon and partly mediated by fibroblast growth factor-2 / D. Ribatti, E. Crivellato, L. Candussio // Haematologica. – 2002. – Vol. 87, № 5. – P. 465–471.

563. Ribatti D. Correlation of bone marrow angiogenesis and mast cells with tryptase activity in myelodysplastic syndromes / D. Ribatti, G. Polimeno, A. Vacca // Leukemia. – 2002. – Vol. 16, № 9. – P. 1680–1684.

564. Ribatti D. Neovascularisation, expression of fibroblast growth factor-2, and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathological progression in human malignant melanoma / D. Ribatti, A. Vacca, R. Ria // Eur. J. Cancer. – 2003. – Vol. 39, № 5. – P. 666–674.

565. Ribatti D. Tryptase-positive mast cells correlate positively with bone marrow angiogenesis in B-cell chronic lymphocytic leukemia / D. Ribatti, S. Molica // Leukemia. – 2003. – Vol. 17, № 7. – P. 1428–1430.

566. Ribatti D. Tumor vascularity and tryptase–positive mast cells correlate with

a poor prognosis in melanoma / D. Ribatti, M. G. Ennas, A. Vacca // Eur. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 33, № 5. – P. 420–425.

567. Ribatti D. Mast cell contribution to angiogenesis related to tumour progression / D. Ribatti, E. Crivellato, A. M. Roccaro // Clin. Exp. Allergy. – 2004. – Vol. 34, № 11. – P. 1660–1664.

568. Ribatti D. Neovascularization and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathologic progression in human endometrial cancer / D. Ribatti, N. Finato, E. Crivellato // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193, № 6. – P. 1961–1965.

569. Riddle L. B. Augmentation mammaplasty / L. B. Riddle // Nurse Pract. – 1986. – Vol. 11, № 3. – P. 30–32, 34, 39–40.

570. Riddle L. B. Expansion exercises: modifying contracture of the augmented breast / L. B. Riddle // Res. Nurs. Health. – 1986. – Vol. 9, № 4. – P. 341–345.

571. Riedler R. Das Kolostoma. Studie zur technik der Kolosomicanlegung unter Berucksichtigung physikalischer uberlegungen / R. Riedler // Fortschr. Med. – 1983. – Vol. 101, № 43. – P. 1982–1984.

572. Roche W. R. Mast cells and tumors. The specific enhancement of tumor proliferation in vitro / W. R. Roche // Am. J. Pathol. – 1985. – Vol. 119, № 1. – P. 57–64.

573. Rockwell W. B. Breast capsule persistence after breast implant removal / W. B. Rockwell, H. D. Casey, C. A. Cheng // Plast. Rec. Surg. – 1998. – Vol. 101, № 4. – P. 1085–1088.

574. Rodriguez A. Quantitative in vivo cytokine analysis at synthetic biomaterial implant sites / A. Rodriguez, H. Meyerson, J. M. Anderson // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2009. – Vol. 89, № 1. – P. 152–159.

575. Rodriguez A. Evaluation of clinical biomaterial surface effects on T lymphocyte activation / A. Rodriguez, J. M. Anderson // J. Biomed. Mater. Res. A. . A. – 2010. – Vol. 92, № 1. – P. 214–220.

576. Rojas I. G. Characterization of mast cell subpopulations in lip cancer / I. G.

Rojas, M. L. Spencer, A. Martinez // J. Oral. Pathol. Med. – 2005. – Vol. 34, № 5. – P. 268–273.

577. Rolland C. Nondestructive investigations on ninety–seven surgically excised mammary prostheses / C. Rolland, R. Guidoin // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1989. – Vol. 23, № A3. – Suppl. – P. 285–298.

578. Romanos G. E. Effect of Tissucol on connective tissue matrix during wound healing: an immunohistochemical study in rat skin / G. E. Romanos, J. R. Strub // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1998. – Vol. 39, № 3. – P. 462–468.

579. Rosen P. B. Clinical experience with immediate breast reconstruction using tissue expansion or transverse rectus abdominis musculocutaneous flaps / P. B. Rosen, A. D. Jabs, S. J. Kister // Ann. Plast. Surg. – 1990. – Vol. 25, № 4. – P. 249–257.

580. Roux H. Autoimmune pathology and esthetic surgery. A propos of a case / H. Roux, I. Imbert, J. Roudier // Rev. Med. Interne. – 1987. – Vol. 8, № 5. – P. 475–480.

581. Rozema F. R. Influence of resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws on the dose.distributions of radiotherapy beams / F. R. Rozema, P. C. Levendag, R. R. Bos // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 1990. – Vol. 19, № 6. – P. 374–376.

582. Rozema F. R. Poly(L-lactide) implants in repair of defects of the orbital floor: an animal study / F. R. Rozema, R. R. Bos, A. J. Pennings // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1990. – Vol. 48, № 12. – P. 1305–1309.

583. Rubin L. R. The deflating saline implant - facing up to complications / L. R. Rubin // Plast. Rec. Surg. – 1980. – Vol. 65, № 5. – P. 665.

584. Rudolph R. Myofibroblasts and free silicon around breast implants / R. Rudolph, J. Abraham, T. Vecchione // Plast. Rec. Surg. – 1978. – Vol. 62, № 2. – P. 185–196.

585. Rudolphy V. J. Chest wall reconstruction with degradable processed sheep dermal collagen in dogs / V. J. Rudolphy, R. Tukkie, P. J. Klopper // Ann. Thorac. Surg. – 1991. – Vol. 52, № 4. – P. 821–825.

586. Ruger B. Human mast cells produce type VIII collagen in vivo / B. Ruger, P. R. Dunbar, Q. Hasan // Int. J. Exp. Pathol. – 1994. – Vol. 75, № 6. – P. 397–404.

587. Ruger B. M. Mast cells and type VIII collagen in human diabetic nephropathy / B. M. Ruger, Q. Hasan, N. S. Greenhill // Diabetologia. –1996. – Vol. 39, № 10. – P. 1215–1222.

588. Russo A. Inhibition of granuloma–associated angiogenesis by controlling mast cell mediator release: role of mast cell protease-5 / A. Russo, G. Russo, M. Peticca / Br. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 145, № 1. – P. 24–33.

589. Rusznyak I. Lymphatics and Lymph Circulation / I. Rusznyak, M. Foldi, G. Szabo. – 2nd ed. – Oxford, 1967. – 198 p.

590. Ruth K. Efficient production of (R)-3-Hydroxycarboxylic acids by biotechnological conversion of polyhydroxyalkanoates and their purification / K. Ruth, A. Grubelnik, R. Hartmann // Biomacromolecules. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 279–286.

591. Rybka F. J. The experimental value of silicone-sheet, dacron felt spacers in prevention of capsular contractures / F. J. Rybka // Plast. Rec. Surg. – 1980. – Vol. 66, № 4. – P. 502–508.

592. Ryska A. Synovial metaplasia around breast implants / A. Ryska, J. Spacek, E. Simakova // Cesk. Patol. – 1998. – Vol. 34, № 1. – P. 20–25.

593. Ryska A. Synovial-like metaplasia around silicone breast implants / A. Ryska, J. Spacek // Pathology. – 1998. – Vol. 30, № 1. – P. 82–83.

594. Saatchi K. Radiolabeling of biodegradable polymeric microspheres with 99mTc(CO)3+ and in vivo biodistribution evaluation using MicroSPECT/CT imaging / K. Saatchi, U. O. Häfeli // Bioconjug. Chem. – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 1209–1217.

595. Sahn E. E. Scleroderma following augmentation mammoplasty. Report of a case and review of the literature / E. E. Sahn, P. D. Garen, R. M. Silver // Arch. Dermatol. – 1990. – Vol. 126, № 9. – P. 1198–1202.

596. Saikku-Bäckström A. Intramedullary fixation of femoral cortical

osteotomies with interlocked biodegradable self-reinforced poly-96L/4D-lactide (SR-PLA96) nails / A. Saikku-Bäckström, R. M. Tulamo, J. E. Räihä // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25, № 13. – P. 2669–2677.

597. Saini V. Sufficiency of a single administration of filarial antigens adsorbed on polymeric lamellar substrate particles of poly (L-lactide) for immunization / V. Saini, S. K. Verma, M. K. Sahoo // Int. J. Pharm. – 2011. – Vol. 420, № 1. – P. 101–110.

598. Sakai T. Therapeutic effect of stealth-type polymeric nanoparticles with encapsulated betamethasone phosphate on experimental autoimmune uveoretinitis / T. Sakai, T. Ishihara, M. Higaki // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 1516–1521.

599. Saleh M. The paracrine role of tumour-derived mIL-4 on tumour-associated endothelium / M. Saleh, I. D. Davis, A. F. Wilks // Int. J. Cancer. – 1997. – Vol. 72, № 4. – P. 664–672.

600. Samoszuk M. Eosinophils and human cancer / M. Samoszuk // Histol. Histopathol. – 1997. – Vol. 12, № 3. – P. 807–812

601. San Román B. Co-delivery of ovalbumin and CpG motifs into microparticles protected sensitized mice from anaphylaxis / B. San Román, J. M. Irache, S. Gómez // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2009. – Vol. 149, № 2. – P. 111–118.

602. Sanchez A. R. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review / A. R. Sanchez, P. J. Sheridan, L. I. Kupp // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 93–103.

603. Sanchez M. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report / M. Sanchez, J. Azofra, E. Anitua // Med. Sci. Sports Exerc. – 2003. – Vol. 35, № 10. – P. 1648–1652.

604. Sánchez-Patán F. Mast cell inhibition by ketotifen reduces splanchnic inflammatory response in a portal hypertension model in rats / F. Sánchez-Patán, M. A. Aller, C. Cuellar // Exp. Toxicol. Pathol. – 2008. – Vol. 60, № 4–5. – P. 347–355.

605. Sanders W. G. A biodegradable perivascular wrap for controlled, local and directed drug delivery / W. G. Sanders, P. C. Hogrebe, D. W. Grainger // J. Control Release. – 2012. – Vol. 161, № 1. – P. 81–89.

606. Sanger J. R. Tissue humoral response to intact and ruptured silicone gel-filled prostheses / J. R. Sanger, R. A. Komorowski, D. L. Larson // Plast. Rec. Surg. – 1995. – Vol. 95, № 6. – P. 1033–1038.

607. Sankovic S. Mastocytes in chronic inflammation of middle ear mucosa / S. Sankovic, R. Dergenc, P. Bojic // Srp. Arh. Celok. Lek. – 1999. – Vol. 127, № 1–2. – P. 35–38.

608. Santos-Briz A. Jr. Granulomatous reaction to silicone in axillary lymph nodes. A case report with cytologic findings / A. Santos-Briz Jr., F. Lopez-Rios, A. Santos-Briz // Acta Cytol. – 1999. – Vol. 43, № 6. – P. 1163–1165.

609. Sawicki B. Preliminary evaluation of mast cells and angiogenesis processes in experimental fibrosarcoma / B. Sawicki, I. Kasacka, L. Chyczewski // Folia Histochem. Cytobiol. – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 197–198.

610. Schädlich A. How stealthy are PEG-PLA nanoparticles? An NIR in vivo study combined with detailed size measurements / A. Schädlich, C. Rose, J. Kuntsche // Pharm. Res. – 2011. – Vol. 28, № 8. – P. 1995–2007.

611. Schädlich A. Tumor accumulation of NIR fluorescent PEG-PLA nanoparticles: impact of particle size and human xenograft tumor model / A. Schädlich, H. Caysa, T. Mueller // ACS Nano. – 2011. – Vol. 5, № 11. – P. 8710–8720.

612. Schaumburg-Lever G. Ultrastructural localization of factor XIIIa / G. Schaumburg-Lever, B. Gehring, E. Kaiserling // J. Cutan. Pathol. – 1994. – Vol. 21, № 2. – P. 129–134.

613. Scheinman R. I. Functionalized STAT1 siRNA nanoparticles regress rheumatoid arthritis in a mouse model / R. I. Scheinman, R. Trivedi, S. Vermillion // Nanomedicine (Lond). – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 1669–1682.

614. Schlag P. V. Seromuscular spiral cuff perineal colostomy: an alternative to

abdominal wall colostomy after abdominoperineal excision for rectal cancer / P. V. Schlag, W. Slisov, K. T. Voesta // Rec. Results Cancer Res. – 1998. – Vol. 146. – P. 905–103.

615. Schlenker J. D. Loss of silicone implants after subcutaneous mastectomy and reconstruction / J. D. Schlenker, R. A. Bueno // Plast. Rec. Surg. – 1978. – Vol. 62, № 6. – P. 853–861.

616. Schmauss A. K. Die Geschichte der kolostomie von Ehud dis heute / A. K. Schmauss // Zbl. Chirurgie. – 1979. – Vol. 104, № 13. – S. 833–849.

617. Schmidmaier G. Biodegradable polylactide membranes for bone defect coverage: biocompatibility testing, radiological and histological evaluation in a sheep model / G. Schmidmaier, K. Baehr, S. Mohr // Clin. Oral Implants Res. – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 439–444.

618. Schmidt G. H. Mammary implant shell failure / G. H. Schmidt // Ann. Plast. Surg. – 1980. – Vol. 5, № 5. – P. 369–371.

619. Schmidt M. B. A review of the effects of insulin–like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair / M. B. Schmidt, E. H. Chen, S. E. Lynch // Osteoarthritis Cartilage. – 2006. – Vol. 14, № 5. – P. 403–412.

620. Schmitz J. P. A preliminary study of the osteogenic potential of a biodegradable alloplastic-osteoinductive alloimplant / J. P. Schmitz, J. O. Hollinger // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1988. – № 237. – P. 245–255.

621. Schnur P. L. Case of the disappearing breast implants / P. L. Schnur // Ann. Plast. Surg. – 1988. – Vol. 20, № 3. – P. 270–271.

622. Schroer H. Fluid and substance pathway through the extracellular space / H. Schroer, G. Hauck // Biol. Anat. – 1977. – Vol. 15. – P. 231–233.

623. Schwartz-Arad D. The use of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRP) extracts in dental implantology and oral surgery / D. Schwartz-Arad, L. Levin, M. Aba // Refuat Hapeh Vehashinayim. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 51–55, 84.

624. Schwarzmann E. Uber eine neue Methode der Mammaplastik / E. Schwarzmann // Wien. Med. Wschr. –1936. – Vol. 86, № 1. – P. 100–109.

625. Semete B. In vivo evaluation of the biodistribution and safety of PLGA nanoparticles as drug delivery systems / B. Semete, L. Booysen, Y. Lemmer // Nanomedicine. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 662–671.

626. Sena P. Application of poly-L-lactide screws in flat foot surgery: histological and radiological aspects of bio-absorption of degradable devices / P. Sena, G. Manfredini, C. Barbieri // Histol. Histopathol. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 485–496.

627. Shanklin D. R. Dynamics of wound healing after silicone device implantation / D. R. Shanklin, D. L. Smalley // Exp. Mol. Pathol. – 1999. – Vol. 104, № 3. – P. 26–39.

628. Shanmugasundaram S. Microscale versus nanoscale scaffold architecture for mesenchymal stem cell chondrogenesis / S. Shanmugasundaram, H. Chaudhry, T. L. Arinzeh // Tissue Eng. Part A. – 2011. – Vol. 17, № 5–6. – P. 831–840.

629. Shi X. Novel mesoporous silica-based antibiotic releasing scaffold for bone repair / X. Shi, Y. Wang, L. Ren // Acta Biomater. – 2009. – Vol. 5, № 5. – P. 1697–1707.

630. Shiffman M. A. Silicone breast implant litigation (Part 1) / M. A. Shiffman // Med. Law. – 1994. – Vol. 13, № 7–8. – P. 681–716.

631. Shijubo N. Tumor angiogenesis of non–small cell lung cancer / N. Shijubo, H. Kojima, M. Nagata // Microsc. Res. Tech. – 2003. – Vol. 60, № 2. – P. 186–198.

632. Shin S. B. Preparation and evaluation of tacrolimus–loaded nanoparticles for lymphatic delivery / S. B. Shin, H. Y. Cho, D. D. Kim // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2010. – Vol. 74, № 2. – P. 164–171.

633. Shishatskaya E. I. Biocompatibility of polyhydroxybutyrate microspheres: in vitro and in vivo evaluation / E. I. Shishatskaya, O. N. Voinova, A. V. Goreva // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 2493–2502.

634. Shuttleworth C. A. Type VIII collagen / C. A. Shuttleworth // Int. J.

Biochem. Cell. Biol. – 1997. – Vol. 29, № 10. – P. 1145–1148.

635. Silver R. M. Demonstration of silicon in sites of connective-tissue disease in patients with silicone-gel breast implants / R. M. Silver, E. E. Sahn, J. A. Allen // Arch. Dermatol. – 1993. – Vol. 129, № 1. – P. 63–68.

636. Sinclair T. M. Biodegradation of the polyurethane foam covering of breast implants / T. M. Sinclair, C. L. Kerrigan, R. Buntic // Plast. Rec. Surg. – 1993. – Vol. 92, № 6. – P. 1003–1013.

637. Singh J. Diphtheria toxoid loaded poly-(epsilon-caprolactone) nanoparticles as mucosal vaccine delivery systems / J. Singh, S. Pandit, V. W. Bramwell // Methods. – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 96–105.

638. Sinha B. Poly-lactide-co-glycolide nanoparticles containing voriconazole for pulmonary delivery: in vitro and in vivo study / B. Sinha, B. Mukherjee, G. Pattnaik // Nanomedicine. – 2012. – Epub ahead of print.

639. Sinha R. S. Polylactide-based bionanocomposites: a promising class of hybrid materials / R. S. Sinha // Acc. Chem. Res. – 2012. – Vol. 45, № 10. – P. 1710–1720.

640. Slade C. L. Disappearance of the polyurethane cover of the Ashley Natural Y prosthesis / C. L. Slade, H. D. Peterson // Plast. Rec. Surg. – 1982. – Vol. 70, № 3. – P. 379–383.

641. Smahel J. Histology of the capsules causing constrictive fibrosis around breast implants / J. Smahel // Br. J. Plast. Surg. – 1977. – Vol. 30, № 4. – P. 324–329.

642. Smahel J. Fibrous reactions in the tissues which surround silicone breast prostheses / J. Smahel // Br. J. Plast. Surg. – 1978. – Vol. 31, № 3. – P. 250–253.

643. Smahel J. Tissue reactions to breast implants coated with polyurethane / J. Smahel // Plast. Rec. Surg. – 1978. – Vol. 61, № 1. – P. 80–85.

644. Smahel J. Foreign material in the capsules around breast prostheses and the cellular reaction to it / J. Smahel // Br. J. Plast. Surg. – 1979. – Vol. 32, № 1. – P. 35–42.

645. Smahel J. Soft tissue response to textured silicone implants in an animal

experiment / J. Smahel, P. J. Hurwitz, N. Hurwitz // Plast. Rec. Surg. – 1993. – Vol. 92, № 3. – P. 474–479.

646. Soffer E. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing / E. Soffer, J. P. Ouhayoun, F. Anagnostou // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2003. – Vol. 95, № 5. – P. 521–528.

647. Sohn B. K. Submuscular periareolar approach to augmentation mammoplasty in Korean women / B. K. Sohn, Y. J. Chung, G. Kim // Aesthetic Plast. Surg. – 2000. – Vol. 24, № 6. – P. 455–460.

648. Somasundaram P. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts / P. Somasundaram, G. Ren, H. Nagar // J. Pathol. – 2005. – Vol. 205, № 1. – P. 102–111.

649. Son J. S. Hydroxyapatite/polylactide biphasic combination scaffold loaded with dexamethasone for bone regeneration / J. S. Son, S. G. Kim, J. S. Oh // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2011. – Vol. 99, № 4. – P. 638–647.

650. Song X. Pharmacokinetics and disposition of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles / X. Song, X. Zhao, Y. Zhou // Curr. Drug Metab. – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 859–869.

651. Spadaccio C. Heparin-releasing scaffold for stem cells: a differentiating device for vascular aims / C. Spadaccio, A. Rainer, M. Centola // Regen. Med. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 645–657.

652. Spadaccio C. A G-CSF functionalized scaffold for stem cells seeding: a differentiating device for cardiac purposes / C. Spadaccio, A. Rainer, M. Trombetta // J. Cell. Mol. Med. – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 1096–1108.

653. Spry C. Eosinophils of affector cells in diseases / C. Spry // Schweiz. Med. Wschr. – 1978. – Vol. 108, № 41. – P. 1572–1576.

654. Stock W. Capsule fibrosis in silicone implants / W. Stock, K. Wolf // Langenbecks. Arch. Chir. – 1986. – Vol. 369. – P. 303–308.

655. Stockheim M. Cartilage damage caused by a dislocated resorbable interference screw of poly(L-lactide) 46 months after anterior cruciate ligament

reconstruction / M. Stockheim, S. Most-Ehrlein, H. J. Rothschenk // Z. Orthop. Unfall. – 2010. – Vol. 148, № 1. – P. 44–48.

656. Sudesh K. Microbial polyhydroxyalkanoates (PHAs): an emerging biomaterial for tissue engineering and therapeutic applications / K. Sudesh // Med. J. Malaysia. – 2004. – Vol. 59. – P. 55–66.

657. Sullivan S. M. The use of fibrin adhesive in sinus lift procedures / S. M. Sullivan, R. A. Bulard, R. Meaders // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 1997. – Vol. 84, № 6. – P. 616–619.

658. Sun J. In vitro effect of oligo-hydroxyalkanoates on the growth of mouse fibroblast cell line L929 / J. Sun, Z. Dai, Y. Zhao // Biomaterials. – 2007. – Vol. 28, № 27. – P. 3896–3903.

659. Suuronen R. A 5-year in vitro and in vivo study of the biodegradation of polylactide plates / R. Suuronen, T. Pohjonen, J. Hietanen // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1998. – Vol. 56, № 5. – P. 604–614.

660. Tabatowski K. Silicone lymphadenopathy in a patient with a mammary prosthesis. Fine needle aspiration cytology, histology and analytical electron microscopy / K. Tabatowski, C. E. Elson, W. W. Johnston // Acta Cytol. – 1990. – Vol. 34, № 1. – P. 10–14.

661. Taira M. Cellular reactions to polylactide-based sponge and collagen gel in subcutaneous tissue / M. Taira, Y. Araki, H. Nakao // J. Oral Rehabil. – 2003. – Vol. 30, № 1. – P. 106–169.

662. Takanami I. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma / I. Takanami, K. Takeuchi, M. Naruke // Cancer. – 2000. – Vol. 88, № 12. – P. 2686–2692.

663. Tan R. Preparation and characterization of an injectable composite / R. Tan, X. Niu, S. Gan // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 1245–1253.

664. Tan S. T. Mast cells and hemangioma / S. T. Tan, R. A. Wallis, Y. He // Plast. Rec. Surg. – 2004. – Vol. 113, № 3. – P. 999–1011.

665. Taş C. In vivo degradation and release kinetics of chloramphenicol–loaded

poly(D,L)-lactide sponges / C. Taş, A.Kozluca, M. A. Onur // Tissue Eng. – 1998. – Vol. 4, № 4. – P. 353–363.

666. Tataroglu C. Association of macrophages, mast cells and eosinophil leukocytes with angiogenesis and tumor stage in non-small cell lung carcinomas (NSCLC) / C. Tataroglu, A. Kargi, S. Ozkal // Lung Cancer. – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 47–54.

667. Taylor G. I. Fibular transplantation / G. I. Taylor // Microsurgical composite tissue Transplantation / ed. D. Serafin, H. J. Buncke. – London, 1979. – P. 418–423.

668. Tebbetts J. B. A system for breast implant selection based on patient tissue characteristics and implant-soft tissue dynamics / J. B. Tebbetts // Plast. Rec. Surg. – 2002. – Vol. 109, № 4. – P. 1396–1409.

669. Tenenbaum S. A. Use of antipolymer antibody assay in recipients of silicone breast implants / S. A. Tenenbaum, J. C. Rice, L. R. Espinoza // Lancet. – 1997. – Vol. 349, № 9050. – P. 449–454.

670. Thomas K. A. Bioresorbable polylactide interbody implants in an ovine anterior cervical discectomy and fusion model: three-year results / K. A. Thomas, J. M. Toth, N. R. Crawford // Spine (Phila Pa 1976). – 2008. – Vol. 33, № 7. – P. 734–742.

671. Thomsen J. L. Histologic changes and silicone concentrations in human breast tissue surrounding silicone breast prostheses / J. L. Thomsen, L. Christensen, M. Nielsen // Plast. Rec. Surg. – 1990. – Vol. 85, № 1. – P. 38–41.

672. Thorek M. Plastic Surgery of the Breast and Abdominal Wall / M. Thorek. – Springfield, 1942. – 476 p.

673. Thuesen B. Capsular contracture after breast reconstruction with the tissue expansion technique. A comparison of smooth and textured silicone breast prostheses / B. Thuesen, E. Siim, L. Christensen // Scand. J. Plast. Rec. Surg. Hand. Surg. – 1995. – Vol. 29, № 1. – P. 9–13.

674. Tiainen J. Self-reinforced polylactide/polyglycolide 80/20 screws take more than 1(1/2) years to resorb in rabbit cranial bone / J. Tiainen, Y. Soini, P. Törmälä // J.

Biomed. Mater. Res. A. – 2004. – Vol. 70, № 1. – P. 49–55.

675. Tinckler L. F. Paraffinoma of the breast / L. F. Tinckler, F. E. Stock // Aust. N. Z. J. Surg. – 1955. – Vol. 25, № 2. – P. 142–148.

676. Toda S. Growth factor–expressing mast cells accumulate at the thyroid tissue–regenerative site of subacute thyroiditis / S. Toda, Y. Tokuda, N. Koike // Thyroid. – 2000. – Vol. 10, № 5. – P. 381–286.

677. Tomita M. Association of mast cells with tumor angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma / M. Tomita, Y. Matsuzaki, M. Edagawa // Dis. Esophagus. – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 135–138.

678. Tosi G. Investigation on mechanisms of glycopeptide nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier / G. Tosi, R. A. Fano, L. Bondioli // Nanomedicine (Lond). – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 423–436.

679. Tosi G. NIR-labeled nanoparticles engineered for brain targeting: in vivo optical imaging application and fluorescent microscopy evidences / G. Tosi, L. Bondioli, B. Ruozi // J. Neural Transm. – 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 145–153.

680. Trabucchi E. The role of mast cells in wound healing / E. Trabucchi, E. Radaelli, M. Marazzi // Int. J. Tissue React. – 1988. – Vol. 10, № 6. – P. 367–372.

681. Travis W. D. Silicone granulomas: report of three cases and review of the literature / W. D. Travis, K. Balogh, J. L. Abraham // Hum. Pathol. – 1985. – Vol. 16, № 1. – P. 19–27.

682. Tristant H. Cancer of the breast and breast prostheses / H. Tristant // Ann. Chir. Plast. Esthet. – 1989. – Vol. 34, № 3. – P. 285–288.

683. Truong L. D. Silicone lymphadenopathy associated with augmentation mammaplasty. Morphologic features of nine cases / L. D. Truong, J. Cartwright Jr., M. D. Goodman // Am. J. Surg. Pathol. – 1988. – Vol. 12, № 6. – P. 484–491.

684. Tsiolis P. Experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus treated with a polylactide carrier releasing linezolid / P. Tsiolis, E. J. Giamarellos-Bourboulis, A. F. Mavrogenis // Surg. Infect. (Larchmt). – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 131–135.

685. Tuna B. Association of Mast Cells with Microvessel Density in Renal Cell Carcinomas / B. Tuna, K. Yorukoglu // Eur. Urol. – 2006. – Epub ahead of print.

686. Uchida J. Clinical application of cross-linked dimethylpolysiloxane: Restoration of breast, cheeks, athropy of infantile paralysis, funnel shaped chest / J. Uchida // Jpn. J. Plast. Rec. Surg. – 1961. – Vol. 4, № 3. – P. 303–308.

687. Ueng S. W. In vitro and in vivo analysis of a biodegradable poly(lactide-co-glycolide) copolymer capsule and collagen composite system for antibiotics and bone cells delivery / S. W. Ueng, L. J. Yuan, S. S. Lin // J. Trauma. – 2011. – Vol. 70, № 6. – P. 1503–1509.

688. Uhlig H. H. Homing of intestinal immune cells / H. H. Uhlig, C. Mottet, F. Powrie // Novartis Found Symp. – 2004. – Vol. 263. – P. 179–188. – disc. 188–192, 211–218.

689. Umeki N. Preparation and evaluation of biodegradable films containing the potent osteogenic compound BFB0261 for localized delivery / N. Umeki, T. Sato, M. Harada // Int. J. Pharm. – 2011. – Vol. 404, № 1–2. – P. 10–18.

690. Vacca A. Bone marrow angiogenesis in patients with active multiple myeloma / A. Vacca, D. Ribatti, A. M. Roccaro // Semin. Oncol. – 2001. – Vol. 28, № 6. – P. 543–550.

691. Varayoud J. Mast cells degranulation affects angiogenesis in the rat uterine cervix during pregnancy / J. Varayoud, J. G. Ramos, V. L. Bosquiazzo // Reproduction. – 2004. – Vol. 127, № 3. – P. 379–387.

692. Varga J. Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants / J. Varga, H. R. Schumacher, S. A. Jimenez // Ann. Intern. Med. – 1989. – Vol. 111, № 5. – P. 377–383.

693. Vargas A. Shedding of silicone particles from inflated breast implants / A. Vargas // Plast. Rec. Surg. – 1979. – Vol. 64, № 2. – P. 252–253.

694. Veronesi M. C. Thyrotropin–releasing hormone d,l polylactide nanoparticles (TRH-NPs) protect against glutamate toxicity in vitro and kindling development in vivo / M. C. Veronesi, Y. Aldouby, A. J. Domb // Brain Res. – 2009. – Vol. 1303. –

P. 151–160.

695. Veth R. P. Experimental meniscal lesions reconstructed with a carbon fiber–polyurethane-poly(L-lactide) graft / R. P. Veth, H. W. Jansen, J. W. Leenslag // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1986. – № 202. – P. 286–293.

696. Vinton A. L. Immediate breast reconstruction following mastectomy is as safe as mastectomy alone / A. L. Vinton, L. W. Traverso, R. D. Zehring // Arch. Surg. – 1990. – Vol. 125, № 10. – P. 1303–1307.

697. Vistnes L. M. Experimental study of tissue response to ruptured gel-filled mammary prostheses / L. M. Vistnes, J. W. Bentley, D. C. Fogarty // Plast. Rec. Surg. – 1977. – Vol. 59, № 1. – P. 31–34.

698. Voges J. Tissue reactions after long–term intracerebral implantation of three different types of biodegradable polylactide rods in the rat / J. Voges, R. Lehrke, D. G. Kim // J. Exp. Ther. Oncol. – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 70–76.

699. Voiculescu D. Contributii la tratamentul conservator al inflamatei pulpare coafajul cu subtante biologice / D. Voiculescu, M. Pop, A. Pop // Stomatologia (Bucur). – 1968. – Vol. 15, № 4. – P. 309–316.

700. Volova T. G. Degradation of bioplastics in natural environment / T. G. Volova, M. I. Gladyshev, M. Y. Trusova // Dokl. Biol. Sci. – 2004. – Vol. 397. – P. 330–332.

701. Volova T. G. Biosynthesis of multicomponent polyhydroxyalkanoates by Wautersia eutropha / T. G. Volova, G. S. Kalacheva, I. V. Kozhevnikov // Microbiology. – 2007. – Vol. 76, № 6. – P. 704–711.

702. Vuursteen P. J. The Krakatau syndrome; a late complication of retroglandular mammary augmentation / P. J. Vuursteen // Br. J. Plast. Surg. – 1992. – Vol. 45, № 1. – P. 34–37.

703. Wachem van P. B. Tissue regenerating capacity of carbodiimide-crosslinked dermal sheep collagen during repair of the abdominal wall / P. B. Wachem van, M. J. Luyn van, L. H. Olde Damink // Int. J. Artif. Organs. – 1994. – Vol. 17, № 4. – P. 230–239.

704. Wack A. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice / A. Wack, B. Baudner, A. K. Hilbert // Vaccine. – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 552–561.

705. Wagner S. K. Ultrasound evolves as implant imaging tool / S. K. Wagner // Diagn. Imaging (San Franc). – 1997. – Vol. 19, № 1. – P. 52–54.

706. Walton M. Long-term in vivo degradation of poly-L-lactide (PLLA) in bone / M. Walton, N. J. Cotton // J. Biomater. Appl. – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 395–411.

707. Wang F. Injectable, rapid gelling and highly flexible hydrogel composites as growth factor and cell carriers / F. Wang, Z. Li, M. Khan // Acta Biomater. – 2010. – Vol. 6, № 6. – P. 1978–1991.

708. Wang G. Intranasal delivery of cationic PLGA nano/microparticles-loaded FMDV DNA vaccine encoding IL-6 elicited protective immunity against FMDV challenge / G. Wang, L. Pan, Y. Zhang // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 11. – P. e27605.

709. Wang H. Enhanced anti–tumor efficacy by co–delivery of doxorubicin and paclitaxel with amphiphilic methoxy PEG-PLGA copolymer nanoparticles / H. Wang, Y. Zhao, Y. Wu // Biomaterials. – 2011. – Vol. 32, № 32. – P. 8281–8290.

710. Wang L. Clinical analysis of 40 patients who were re-operated after prosthetic augmentation mammaplasty / L. Wang, Q. Qiao, J. Luan // Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. – 2000. – Vol. 16, № 6. – P. 344–347.

711. Wang M. Manufacture and evaluation of bioactive and biodegradable materials and scaffolds for tissue engineering / M. Wang, L. J. Chen, J. Weng // J. Mater. ScL: Materials in Medicine. – 2002. – № 12. – P. 856–860.

712. Wang M. Hepatogenesis of adipose-derived stem cells on poly-lactide-co–glycolide scaffolds: in vitro and in vivo studies / M. Wang, H. Pei, L. Zhang // Tissue Eng. Part C Methods. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 1041–1050.

713. Wang W C. In vivo restoration of full–thickness cartilage defects by poly(lactide-co-glycolide) sponges filled with fibrin gel, bone marrow mesenchymal stem cells and DNA complexes / W. Wang, B. Li, Y. Li // Biomaterials. – 2010. –

Vol. 31, № 23. – P. 5953–5965.

714. Ward J. Immediate breast reconstruction with tissue expansion / J. Ward, I. K. Cohen, G. A. Knaysi // Plast. Rec. Surg. – 1987. – Vol. 80, № 4. – P. 559–566.

715. Wei S. Tissue reaction and degradation of super–high molecular weight poly D, L-lactic acid mini-plates and screws: an animal experiment / S. Wei, Q. Zheng, Z. Zhao // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 66–68.

716. Weibel E. R. Stereological methods / E. R. Weibel. – London: Academic Press, 1979. – 415 p.

717. Wen Y. Biodegradable nanocomposite microparticles as drug delivering injectable cell scaffolds / Y. Wen, M. R. Gallego, L. F. Nielsen // J. Control. Release. – 2011. – Vol. 156, № 1. – P. 11–20.

718. Weninger W. Migratory properties of naive, effector, and memory CD8(+) T cells / W. Weninger, M. A. Crowley, N. Manjunath // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 194, № 7. – P. 953–966.

719. Weninger W. Migration and differentiation of CD8+ T cells / W. Weninger, N. Manjunath, U. H. Andrian von // Immunol. Rev. – 2002. – Vol. 186. – P. 221–233.

720. Wickham M. G. Silicon identification in prosthesis-associated fibrous capsules / M. G. Wickham, R. Rudolph, J. L. Abraham // Science. – 1978. – Vol. 199, № 4327. – P. 437–439.

721. Wickman M. A comparison of the capsules around smooth and textured silicone prostheses used for breast reconstruction. A light and electron microscopic study / M. Wickman, O. Johansson, M. Olenius // Scand. J. Plast. Rec. Surg. Hand. Surg. – 1993. – Vol. 27, № 1. – P. 15–22.

722. Wilflingseder P. Augmentation mammoplasty / P. Wilflingseder // Langenbecks. Arch. Chir. – 1977. – Vol. 345. – P. 163–172.

723. Willcox N. Delayed biodegradation of a meniscal screw / N. Willcox, S. Roberts // Arthroscopy. – 2004. – Vol. 20, Suppl. 2. – P. 20–22.

724. Wilson J. The bronchial microcirculation in asthma / J. Wilson // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, Suppl. 1. – P. 51–53.

725. Wilson J. W. The importance of the airway microvasculature in asthma / J. W. Wilson, S. Hii // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 51–55.

726. Wimazal F. Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with systemic mastocytosis / F. Wimazal, J. H. Jordan, W. R. Sperr // Am. J. Pathol. – 2002. – Vol. 160, № 5. – P. 1639–1645.

727. Wintsch W. Local and regional lymph node response to ruptured gel-filled mammary prostheses / W. Wintsch, J. Smahel, L. Clodius // Br. J. Plast. Surg. – 1978. – Vol. 31, № 4. – P. 349–352.

728. Woo Y. I. The biological activities of (1,3)0-(1,6)-beta-d-glucan and porous electrospun PLGA membranes containing beta-glucan in human dermal fibroblasts and adipose tissue-derived stem cells / Y. I. Woo, B. J. Park, H. L. Kim // Biomed. Mater. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 044109.

729. Worton E. W. Late leakage of inflatable silicone breast prostheses / E. W. Worton, L. N. Seifert, R. Sherwood // Plast. Rec. Surg. – 1980. – Vol. 65, № 3. – P. 302–306.

730. Wyatt L. E. The influence of time on human breast capsule histology: smooth and textured silicone-surfaced implants / L. E. Wyatt, J. D. Sinow, J. S. Wollman // Plast. Rec. Surg. – 1998. – Vol. 102, № 6. – P. 1922–1931.

731. Xiong M. Preparation of compound biodegradable matrices and growth of vascular endothelial cell on them / M. Xiong, Y. F. Ai, K. H. Lu // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2002. – Vol. 16, № 5. – P. 303–306.

732. Xu X. Y. The behaviour of neural stem cells on polyhydroxyalkanoate nanofiber scaffolds / X. Y. Xu, X. T. Li, S. W. Peng // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 14. – P. 3967–3975.

733. Xu Z. X. Effects of bioactive modification of poly-D,L-lactide acid scaffolds on the biological behaviors of the seed cells / Xu Z. X., Chen J. T., Li T.. //

Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 289–294.

734. Xue D. Osteochondral repair using porous poly(lactide-co-glycolide)/nano-hydroxyapatite hybrid scaffolds with undifferentiated mesenchymal stem cells in a rat model / D. Xue, Q. Zheng, C. Zong // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2010. – Vol. 94, № 1. – P. 259–270.

735. Xue Y. Growth and differentiation of bone marrow stromal cells on biodegradable polymer scaffolds: an in vitro study / Y. Xue, Dånmark S., Xing Z. // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 1244–1251.

736. Yadav A. K. Development and characterization of hyaluronic acid-anchored PLGA nanoparticulate carriers of doxorubicin / A. K. Yadav, P. Mishra, A. K. Mishra // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 246–257.

737. Yadav A. K. Development and characterization of hyaluronic acid decorated PLGA nanoparticles for delivery of 5-fluorouracil / A. K. Yadav, A. Agarwal, G. Rai // Drug Deliv. – 2010. – Vol. 17, № 8. – P. 561–572.

738. Yaman Z. Fibrin sealant fixation of a skin graft in mandibular vestibuloplasty. Case report / Z. Yaman // Aust. Dent. J. – 1998. – Vol. 43, № 4. – P. 213–216.

739. Yamazaki S. The effect of transforming growth factor-beta1 on intraosseous healing of flexor tendon autograft replacement of anterior cruciate ligament in dogs / S. Yamazaki, K. Yasuda, F. Tomita // Arthroscopy. – 2005. – Vol. 21, № 9. – P. 1034–1041.

740. Yang F. C. Neurofibromin-deficient Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for Nf1 mast cells / F. C. Yang, D. A. Ingram, S. Chen // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1851–1861.

741. Yang Y. Multiple channel bridges for spinal cord injury: cellular characterization of host response / Y. Yang, L. Laporte de, M. L. Zelivyanskaya // Tissue Eng. Part A. – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 3283–3295.

742. Yang Y. On-line fluorescent monitoring of the degradation of polymeric scaffolds for tissue engineering / Y. Yang, H. H. Yiu, A. J. El Haj // Analyst. – 2005.

– Vol. 130, № 1. – P. 1502–1506.

743. Yano H. Mast cell infiltration around gastric cancer cells correlates with tumor angiogenesis and metastasis / H. Yano, M. Kinuta, H. Tateishi // Gastric Cancer. – 1999. – Vol. 2, № 1. – P. 26–32.

744. Yeh K. A. Immediate breast reconstruction in breast cancer: morbidity and outcome / K. A. Yeh, G. Lyle, J. P. Wei // Am. Surg. – 1998. – Vol. 64, № 12. – P. 1195–1199.

745. Yeoh G. Spectrum of histological changes reactive to prosthetic breast implants: a clinopathological study of 84 patients / G. Yeoh, P. Russell, E. Jenkins // Pathology. – 1996. – Vol. 28, № 3. – P. 232–235.

746. Yoon S. J. Reduction of inflammatory reaction of poly(d,l-lactic-co-glycolic Acid) using demineralized bone particles / S. J. Yoon, S. H. Kim, H. J. Ha // Tissue Eng. Part A. – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 539–547.

747. You T. M. Platelet-enriched fibrin glue and platelet-rich plasma in the repair of bone defects adjacent to titanium dental implants / T. M. You, B. H. Choi, S. J. Zhu // Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 417–422.

748. You T. M. Treatment of experimental peri-implantitis using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue in dogs / T. M. You, B. H. Choi, S. J. Zhu // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2007. – Vol. 103, № 1. – P. 34–37.

749. Yu D. H. Peptide-conjugated biodegradable nanoparticles as a carrier to target paclitaxel to tumor neovasculature / D. H. Yu, Q. Lu, J. Xie // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 8. – P. 2278–2292.

750. Yu Y. Characterization of the complex of human-like collagen with calcium / Y. Yu, F. Dan // Biol. Trace Elem. Res. – 2012. – Vol. 145, № 1. – P. 33–38.

751. Zeller J. M. Surgical implants. Physiological response / J. M. Zeller // AORN J. – 1983. – Vol. 37, № 7. – P. 1284–1291.

752. Zhang Z. In vitro and in vivo investigation on PLA-TPGS nanoparticles for controlled and sustained small molecule chemotherapy / Z. Zhang, S. H. Lee, C. W.

Gan // Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25, № 8. – P. 1925–1935.

753. Zhao A. Using TEM to couple transient protein distribution and release for PLGA microparticles for potential use as vaccine delivery vehicles / A. Zhao, V. G. Rodgers // J. Control Release. – 2006. – Vol. 113, № 1. – P. 15–22.

754. Zhao K. Effects of surface morphology on the biocompatibility of polyhydroxyalkanoates / K. Zhao, Y. Deng, G.-Q. Chen // Biochem. Engin. J. – 2003. – Vol. 16, Is. 2. – P. 115–123.

755. Zhao Z. Z. Associations between mast cells and laminin in oral lichen planus / Z. Z. Zhao, N. W. Savage, L. J. Walsh // J. Oral Pathol. Med. – 1998. – Vol. 27, № 4. – P. 163–167.

756. Zou B. Promoted healing of femoral defects with in situ grown fibrous composites of hydroxyapatite and poly(DL-lactide) / B. Zou, X. Chen, W. Zhi // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2012. – Vol. 100, № 6. – P. 1407–1418.

757. Zou G. K. Effects of local delivery of bFGF from PLGA microspheres on osseointegration around implants in diabetic rats / G. K. Zou, Y. L. Song, W. Zhou // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2012. – Vol. 114, № 3. – P. 284–289.

758. Zweifach B. The Inflammatory process / B. Zweifach, L. Grant, R. McCluskey. – 2-d ed. – New York-London: Acad. Press, 1974. – Vol. 1–3. – 740 p.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(обязательное)

Рисунки к 3

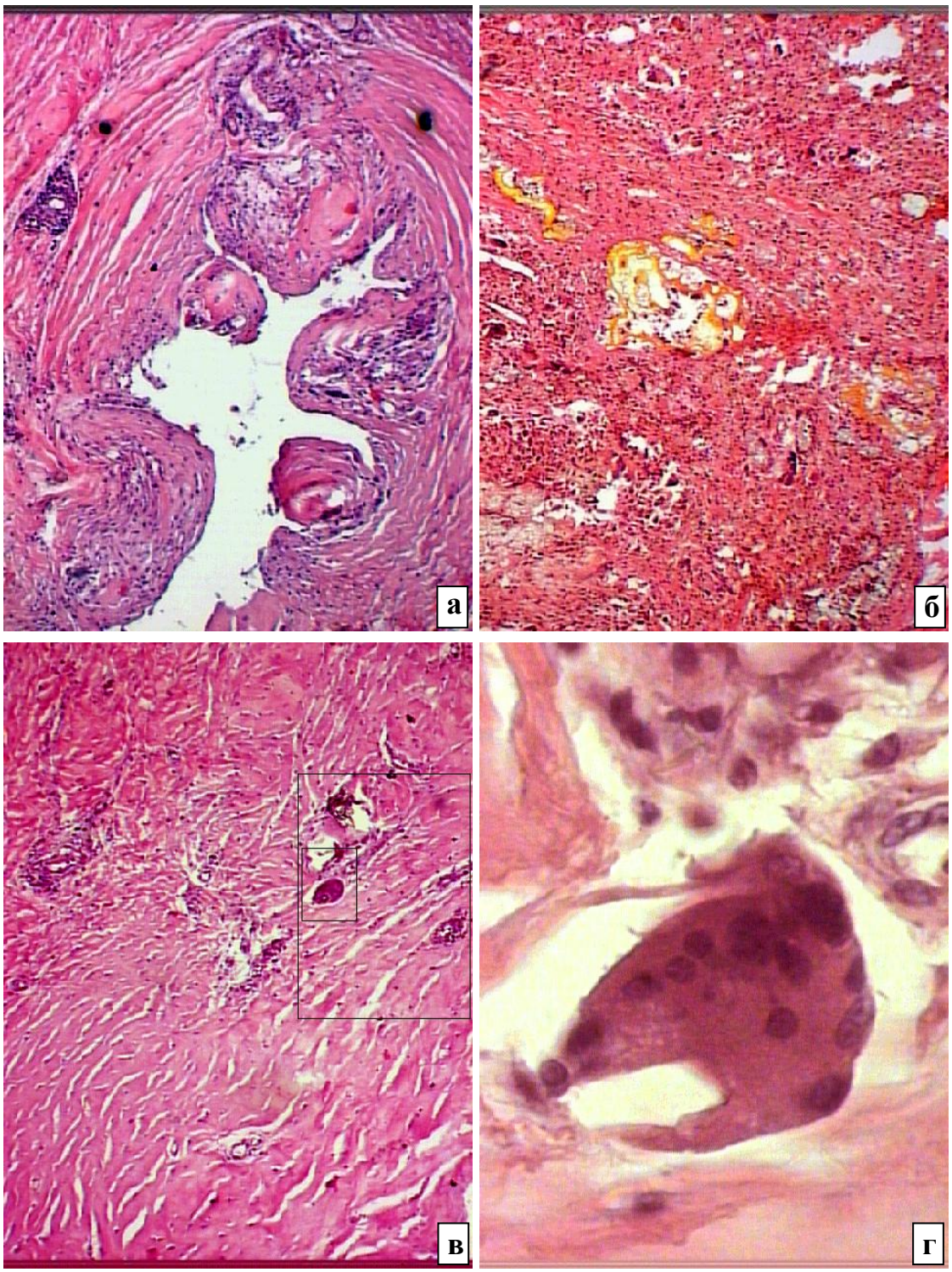


Рисунок 1 – Плотная часть соединительнотканной капсулы вокруг олеоимплантата. Окраска гематоксилином и эозином. а - Грыжеподобное выпячивание с разволокнением соединительной ткани и лейкоцитарной инфильтрацией, увеличение Х 100. б - Капли масла (фрагменты олеоимплантата), увеличение Х 100. в - Образование гигантских клеток инородных тел, увеличение Х 100. г - Фрагмент рис. 1в, гигантская клетка инородного тела, увеличение Х 960.

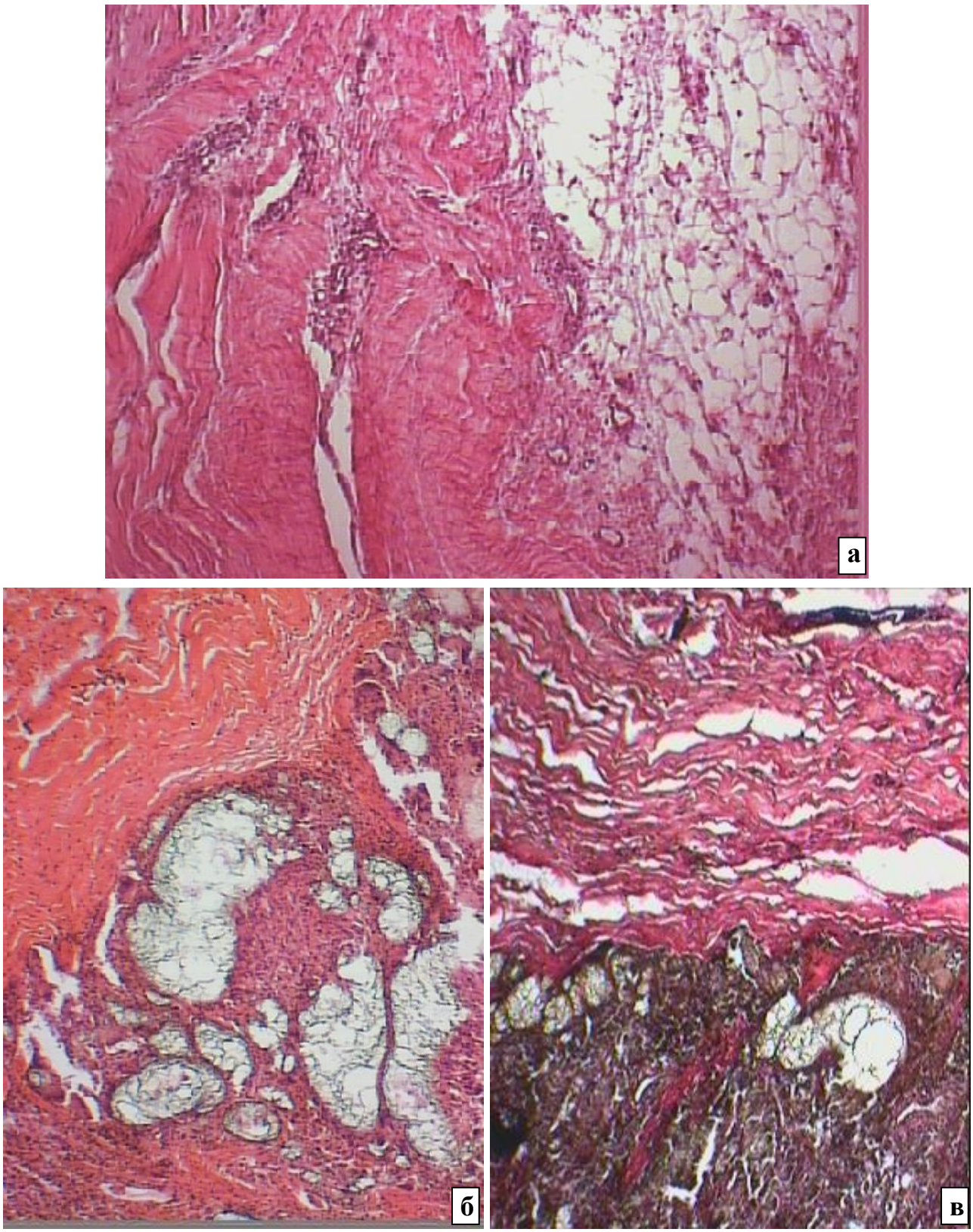


Рисунок 2 – Плотная и рыхлая части соединительнотканной капсулы вокруг олеоимплантата. Увеличение Х 100. а - В рыхлой части капсулы множество ячеистых полостей с оптически прозрачным содержимым, возможно лимфостаз или фрагментированное масляное содержимое имплантата, окраска гематоксилином и эозином. б - Разволокнение и признаки лимфостаза в плотной части капсулы, полости с прозрачным содержимым в рыхлой части, окраска по Ван-Гизону. в - Жировая клетчатка, окружающая плотную часть капсулы вокруг олеоимплантата, окраска гематоксилином и эозином.

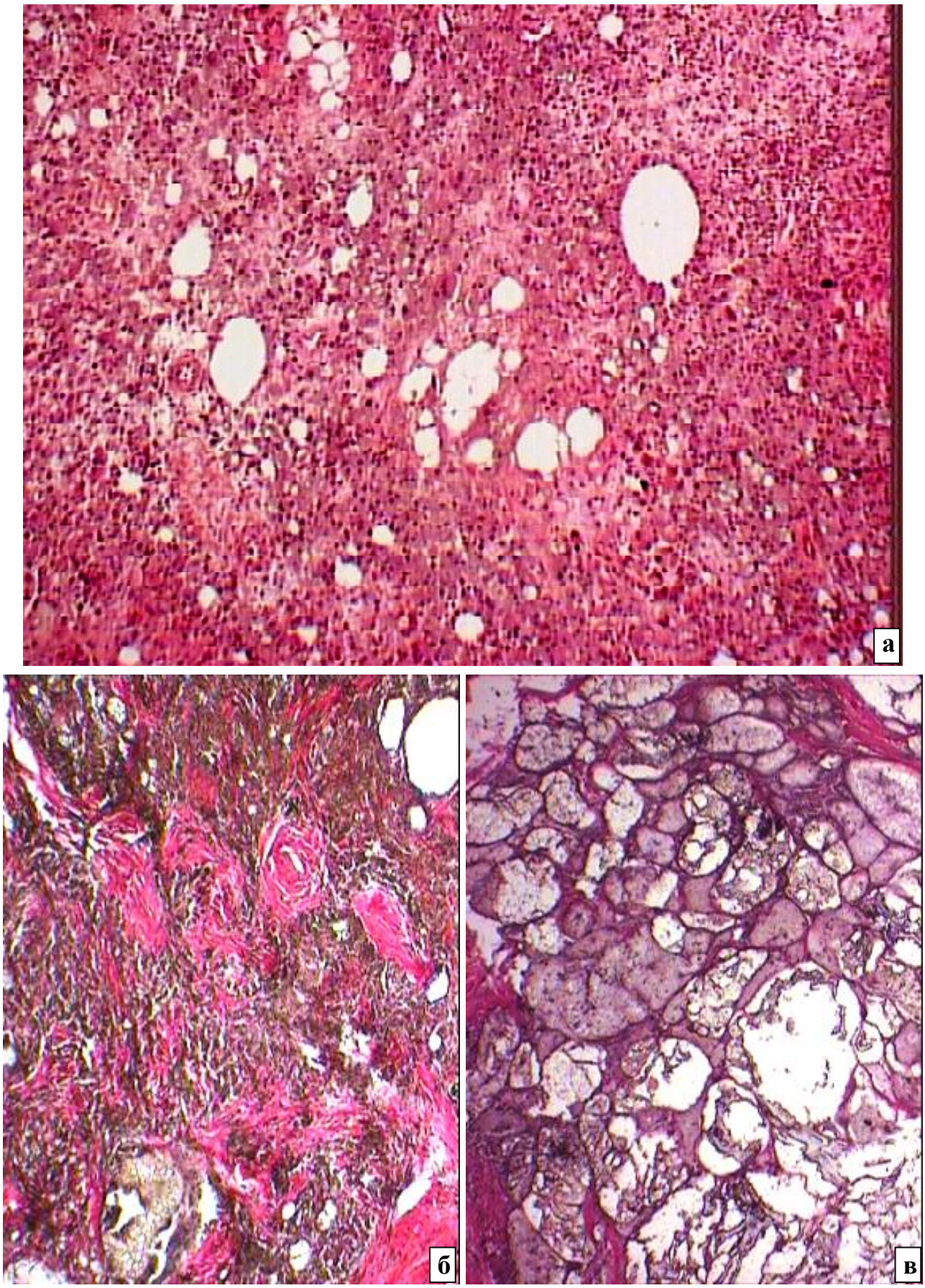


Рисунок 3 – Рыхлая часть капсулы вокруг олеоимплантата. Увеличение Х 100. а – Отек и лимфостаз, окраска гематоксилином и эозином. б - Прослойки соединительной ткани, окраска по Ван-Гизону. в - Заполненные маслом полости, окраска по Ван-Гизону.

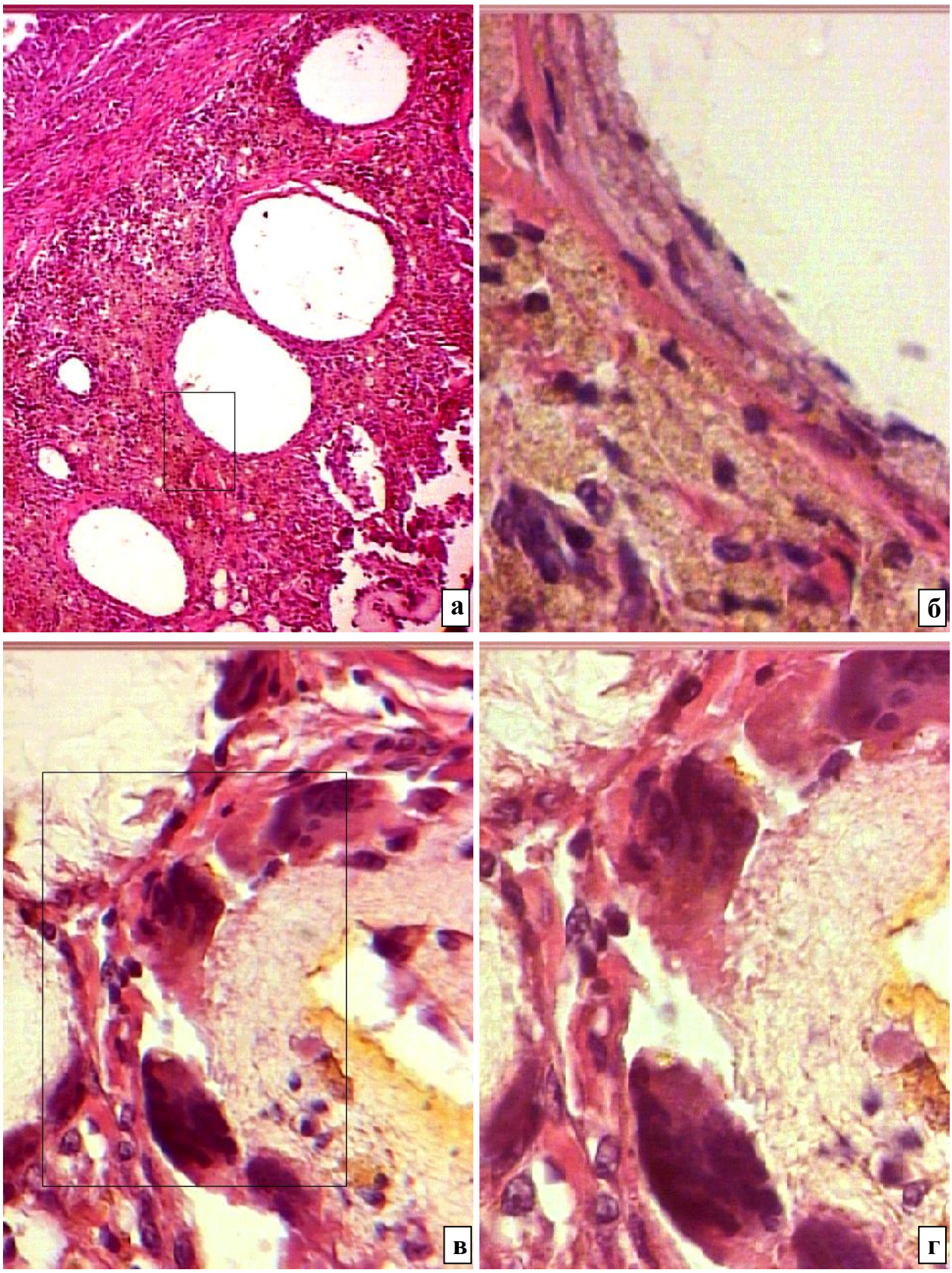


Рисунок 4 – Рыхлая часть капсулы вокруг олеоимплантата. Окраска гематоксилином и эозином. а – Полости от лизированного материала олеоимплантата, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 4а, масло олеоимплантата находится в цитоплазме клеток, расположенных по краю полости, увеличение Х 960. в - Образование гигантских клеток инородных тел по краю материала олеоимплантата, увеличение Х 750. г - Фрагмент рис. 4в, материал олеоимплантата и гигантские клетки инородных тел, увеличение Х 960.

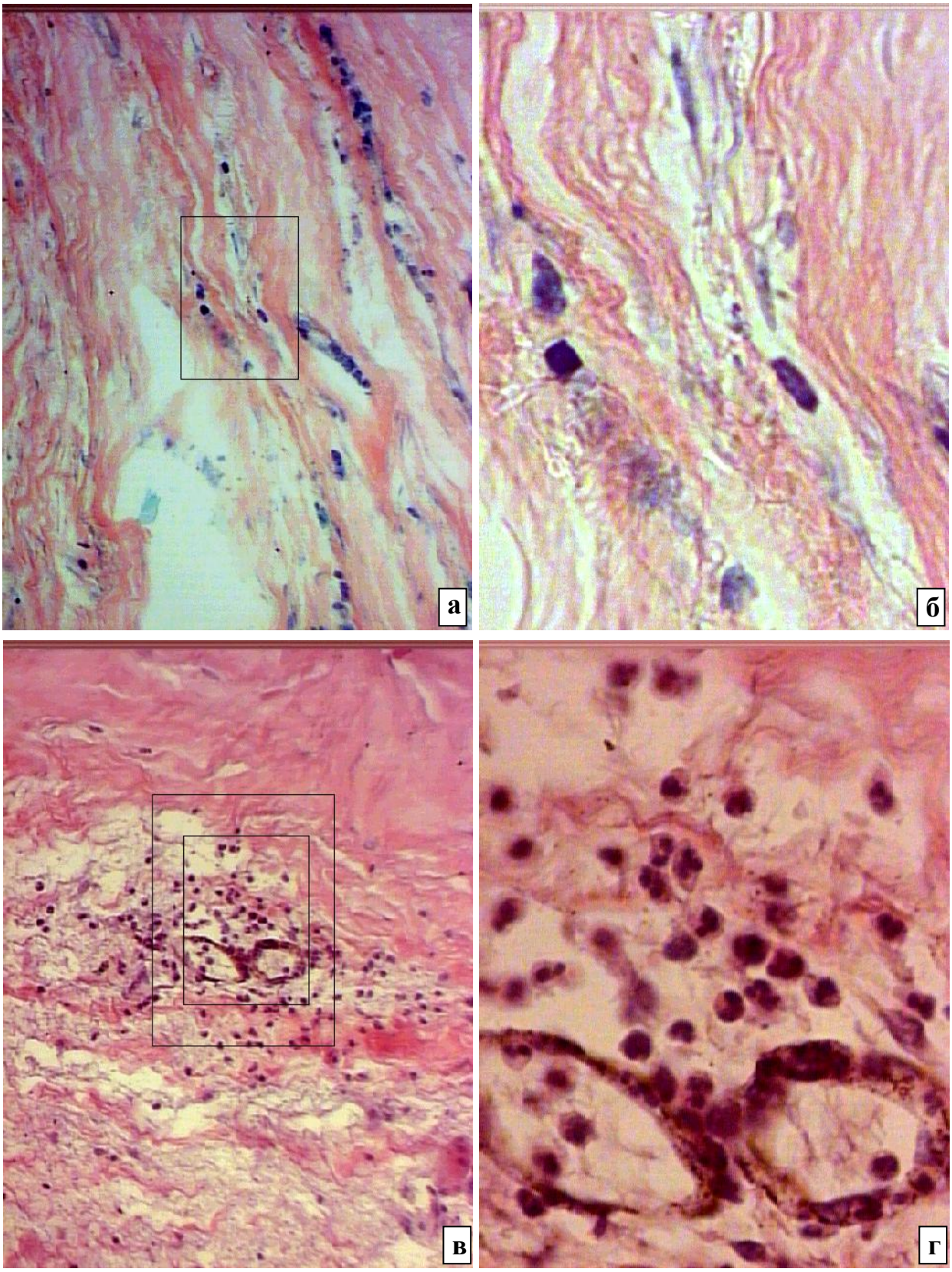


Рисунок 5 – Лейкоцитарная инфильтрация плотной части капсулы вокруг олеоимплантата. а - Единичные тканевые базофилы в тканях плотной части капсулы, окраска по Романовскому, увеличение Х 240. б - Фрагмент рис. 5а, тканевые базофилы в соединительной ткани, увеличение Х 960. в - Лейкоцитарный инфильтрат, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 240. г - Фрагмент рис. 5в, инфильтрат расположен возле макрофагов, содержащих фрагменты олеоимплантата, в цитограмме инфильтрата преобладают нейтрофилы, увеличение Х 960.

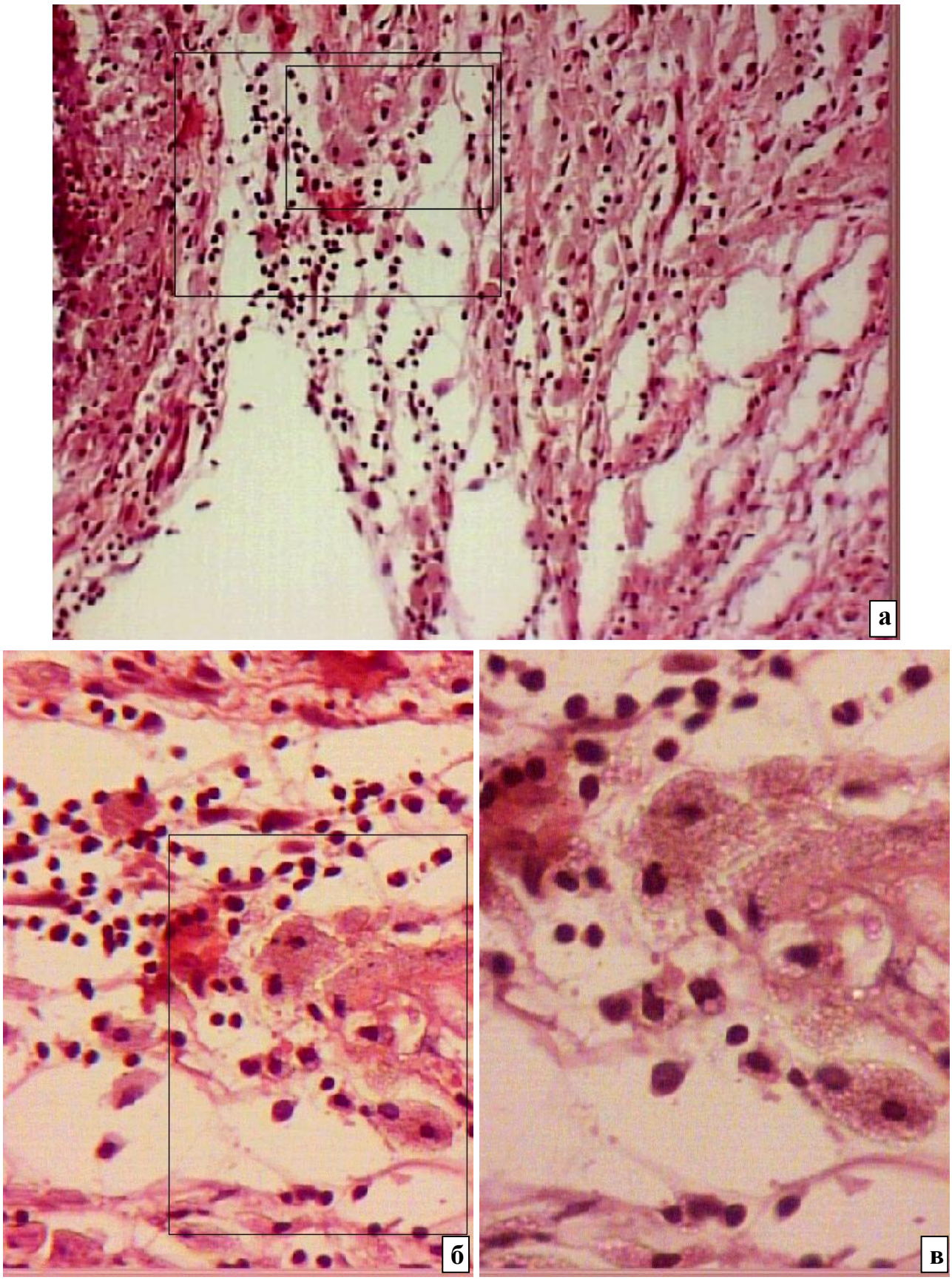


Рисунок 6 – Лейкоцитарная инфильтрация рыхлой части капсулы вокруг олеоимплантата. Окраска гематоксилином и эозином. а - Значительное количество тканевых лейкоцитов, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 6а. Лимфоциты и макрофаги, увеличение Х 240. в - Фрагмент рис. 6а и 6б. В цитоплазме макрофагов большое количество чужеродного материала, увеличение Х 960.

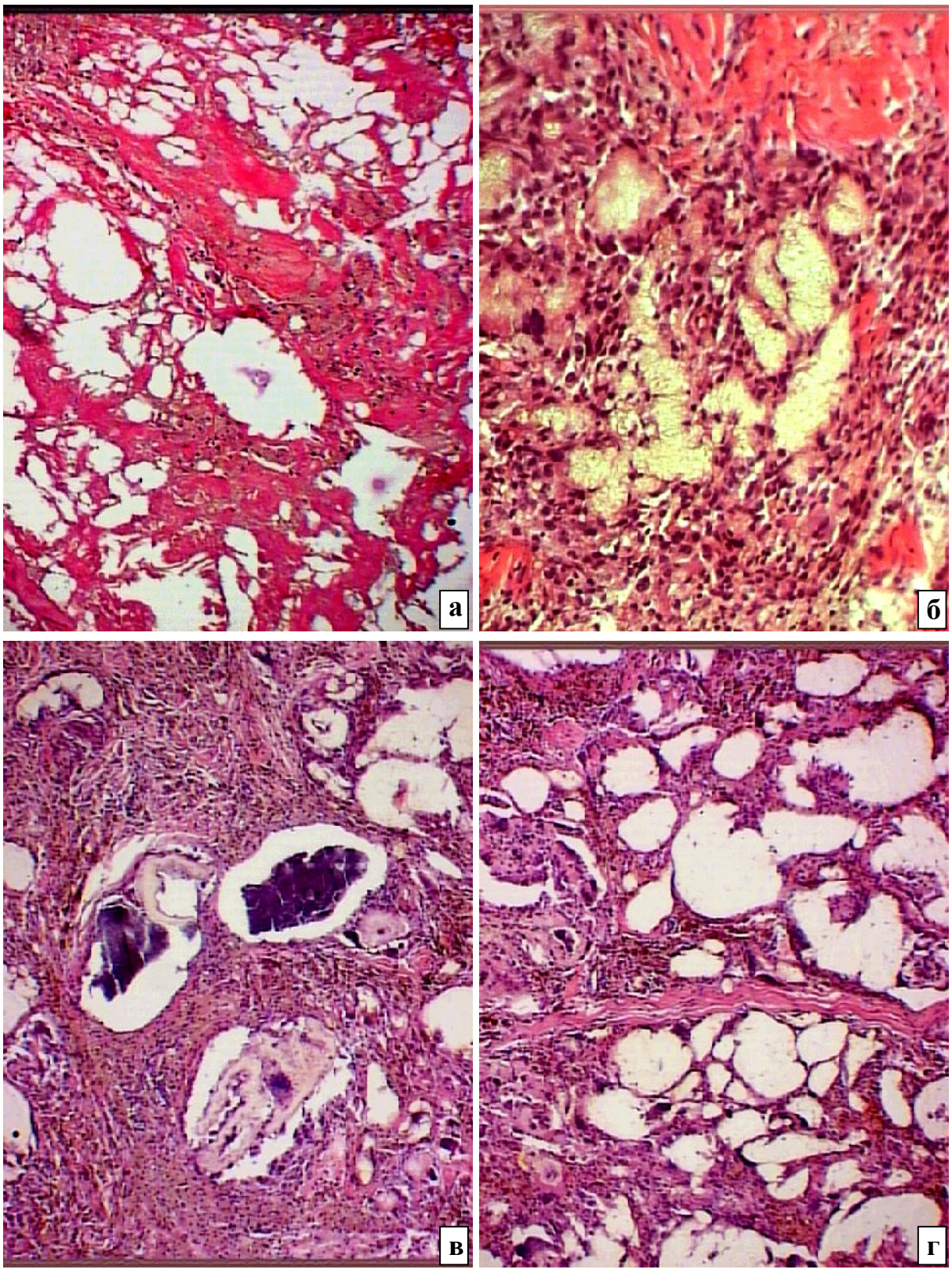


Рисунок 7 – Рыхлая часть капсулы вокруг олеоимплантата. Окраска гематоксилином и эозином. а – Разного размера полости от слившихся в результате лимфостаза интерстициальных пространств, увеличение Х 100. б - Фрагменты олеоимплантата в рыхлой части капсулы, увеличение Х 240. в - Образование гигантских клеток инородных тел и лизис ими материала олеоимплантата, увеличение Х 100. г - Разного размера полости от лизированных фрагментов олеоимплантата, в тканях и клетках стенки некоторых кист находятся включения желто-коричневого цвета, увеличение Х 100.

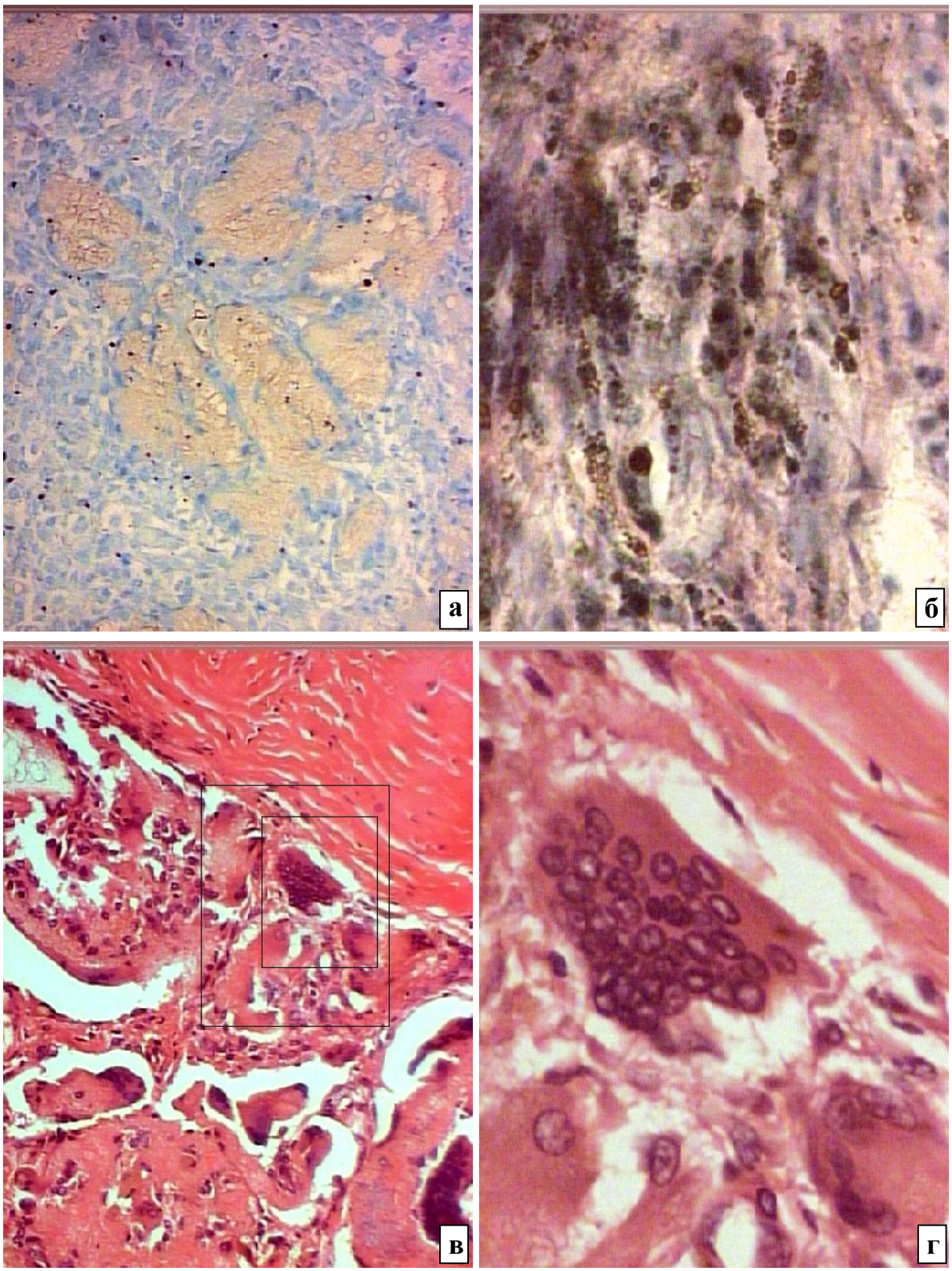


Рисунок 8 – Лейкоцитарная инфильтрация рыхлой части капсулы вокруг олеоимплантата. а - Большое количество тканевых базофилов, окраска по Романовскому, увеличение Х 100. б - Лейкоцитарный инфильтрат с большим числом макрофагов, содержащих материал олеоимплантата, окраска по Романовскому, увеличение Х 240. в - Гигантские клетки инородных тел на границе рыхлой и плотной части капсулы, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 100. г - Фрагмент рис. 8в, гигантские клетки инородных тел с разным количеством ядер, увеличение Х 960.

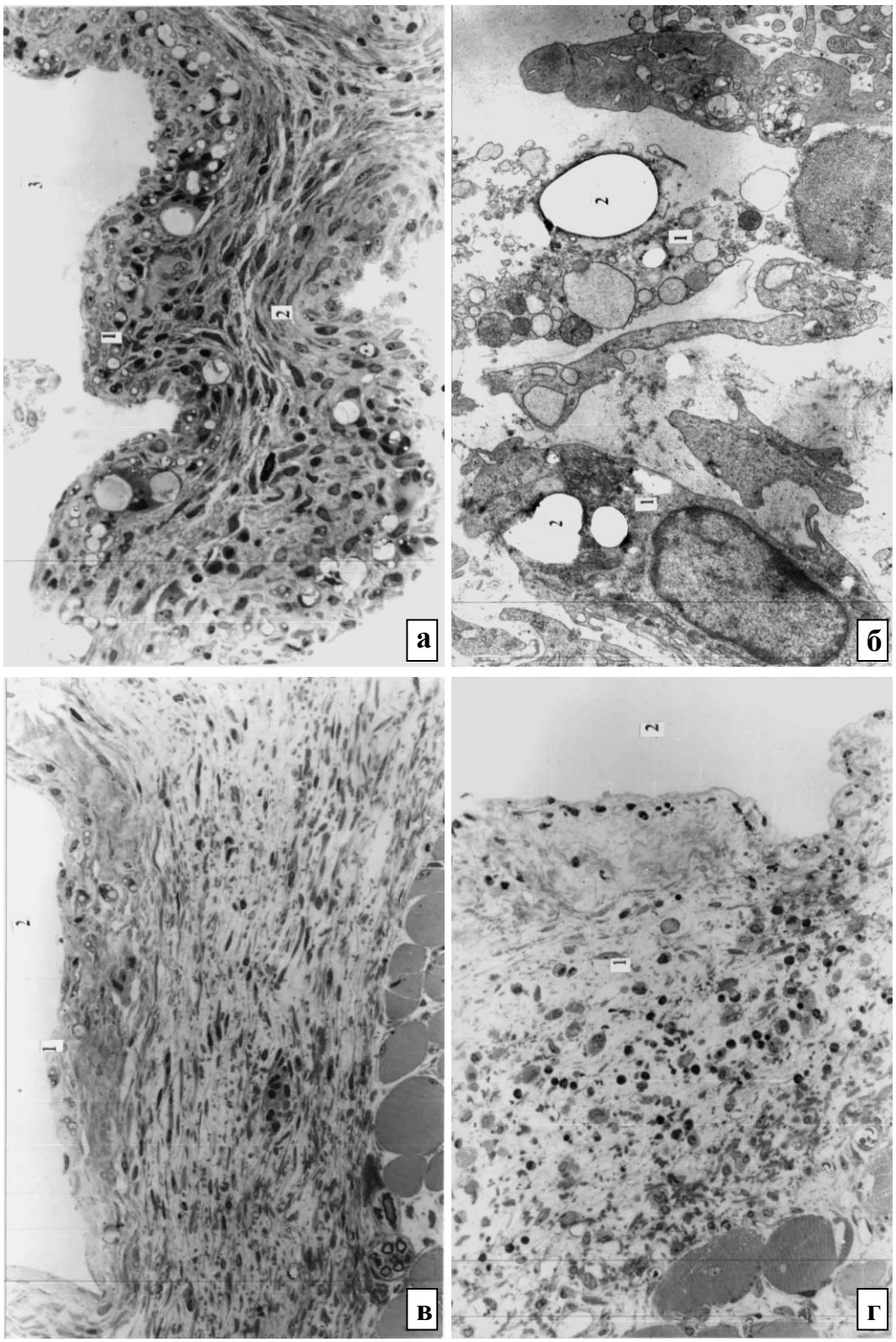


Рисунок 9 – Капсула вокруг введенного силиконово геля. а - Демаркационный слой клеток с включениями геля через 5 суток (1 - демаркационный слой; 2 - рыхлая соединительная ткань; 3 - полость, где был расположен имплантат), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 400. б - Фагоцитоз силиконового геля макрофагами спустя 5 суток (1 - макрофаг; 2 – фагосома), увеличение Х 5000. в - Демаркационный слой клеток через 15 суток (1 - демаркационный слой; 2 - полость имплантата), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. г - Отек рыхлой соединительной ткани спустя 1 месяц (1 - рыхлая соединительная ткань; 2 - полость имплантата), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250.

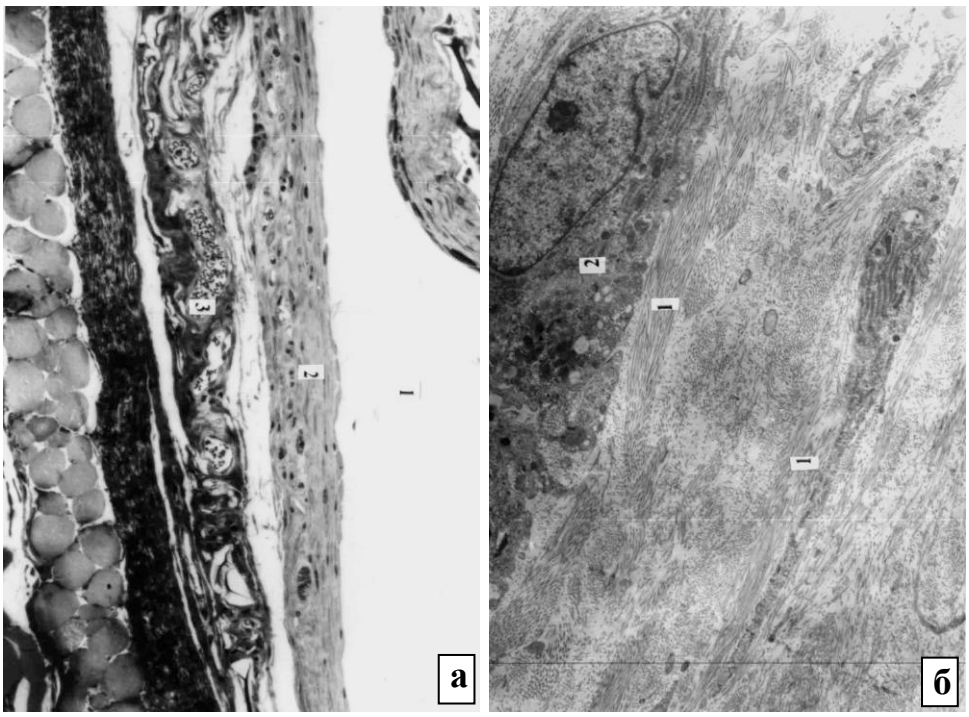


Рисунок 10 – Капсула после имплантации полиакриламида 5 %-ного Киевского через 3 недели после операции. а - Демаркационный слой (1 - полость имплантата; 2 - соединительная ткань; 3 - кровеносные сосуды), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. б - Соединительная ткань (1 - пучки коллагеновых волокон; 2 - макрофаги), увеличение Х 3000.

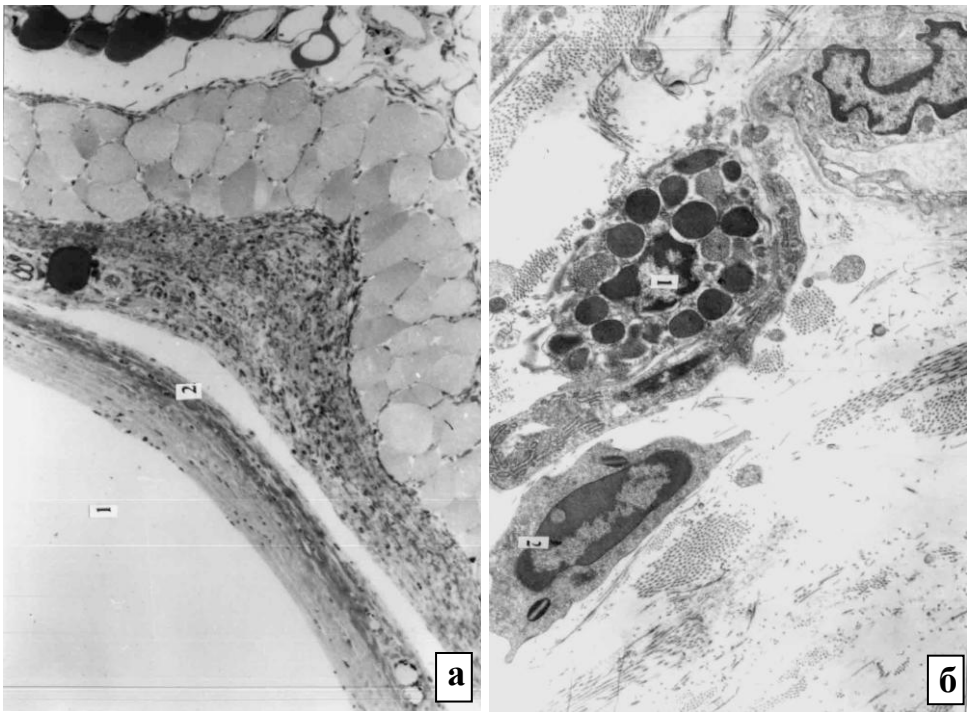


Рисунок 11 – Капсула после имплантации силиконового геля сшитого через 1,5 месяца после операции. а - Демаркационный слой (1 - полость имплантата; 2 - окружающая соединительная ткань), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. б - Тучная клетка и эозинофил в окружающей соединительной ткани (1 - тучная клетка; 2 – эозинофил), увеличение Х 5000.

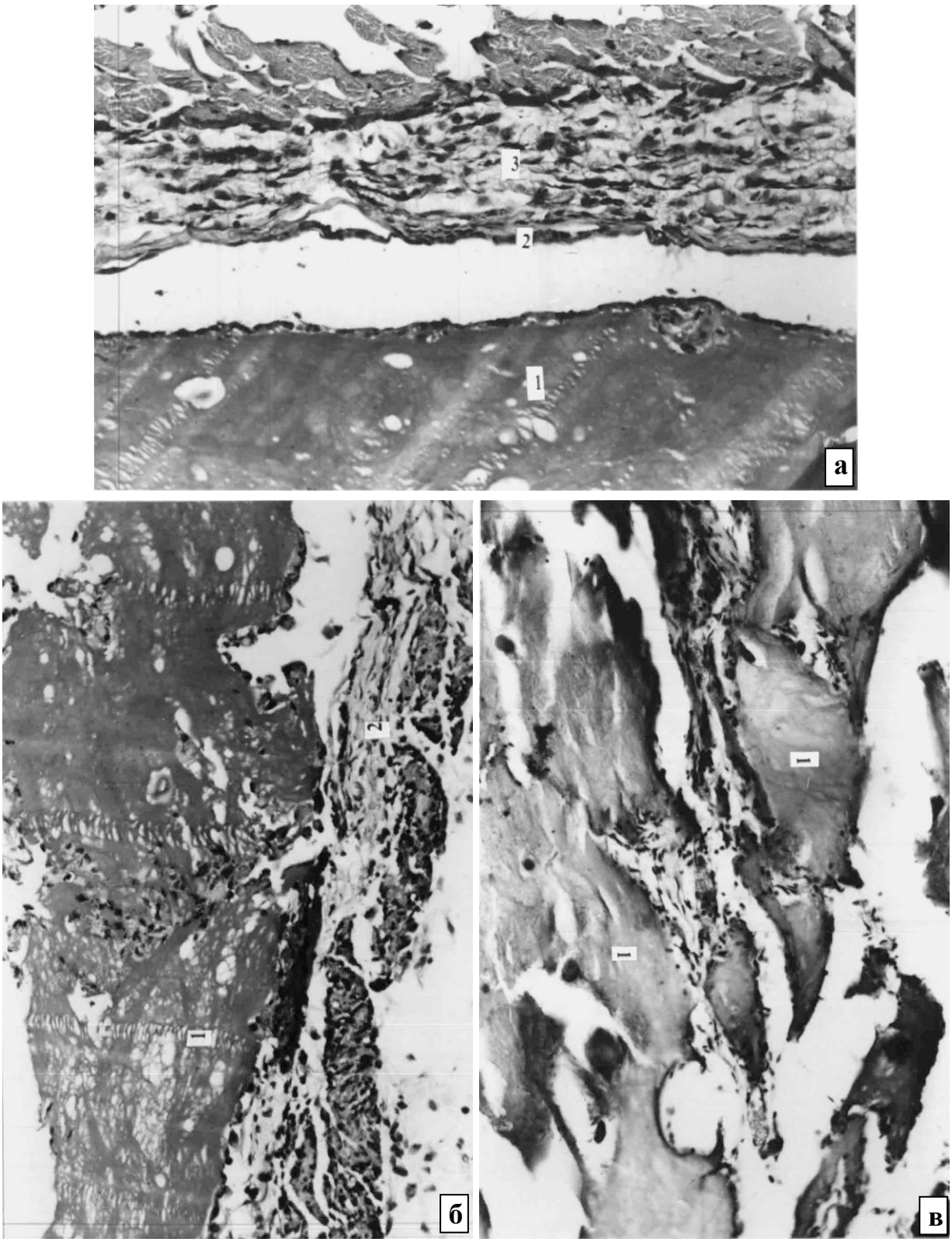


Рисунок 12 – Капсула вокруг имплантированного хитозана Я. а - Демаркационный слой через 1 месяц после операции (1 - материал имплантата; 2 - демаркационный слой; 3 - рыхлая соединительная ткань), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. б - Демаркационный слой спустя 1 месяц после имплантации (1 - материал имплантата; 2 - демаркационный слой; 3 - рыхлая соединительная ткань), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. в - Прослойки соединительной ткани в толще хитозана Я через 4 месяца после его имплантации (1 - материал имплантата), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(обязательное)

Рисунки к 4

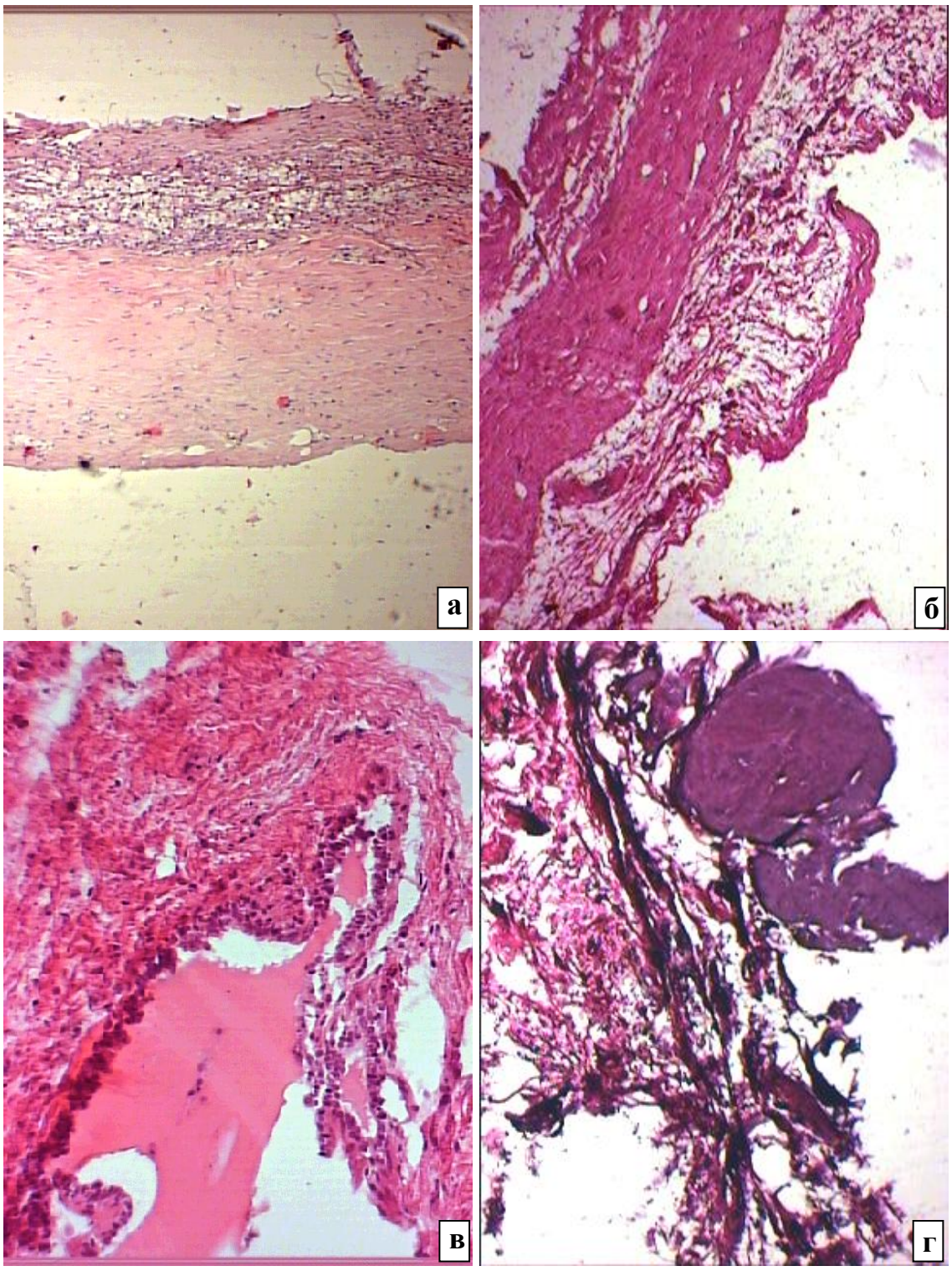


Рисунок 13 – Соединительнотканная капсула вокруг имплантата «Ника». Увеличение Х 100. а - Плотная и рыхлая части капсулы, окраска гематоксилином и эозином. б - Плотная и рыхлая части капсулы, окраска по Ван-Гизону. в - Граница рыхлой части капсулы непосредственно с имплантатом, окраска гематоксилином и эозином. г - Материал имплантата непосредственно граничит с рыхлой частью капсулы, окраска по Ван-Гизону.

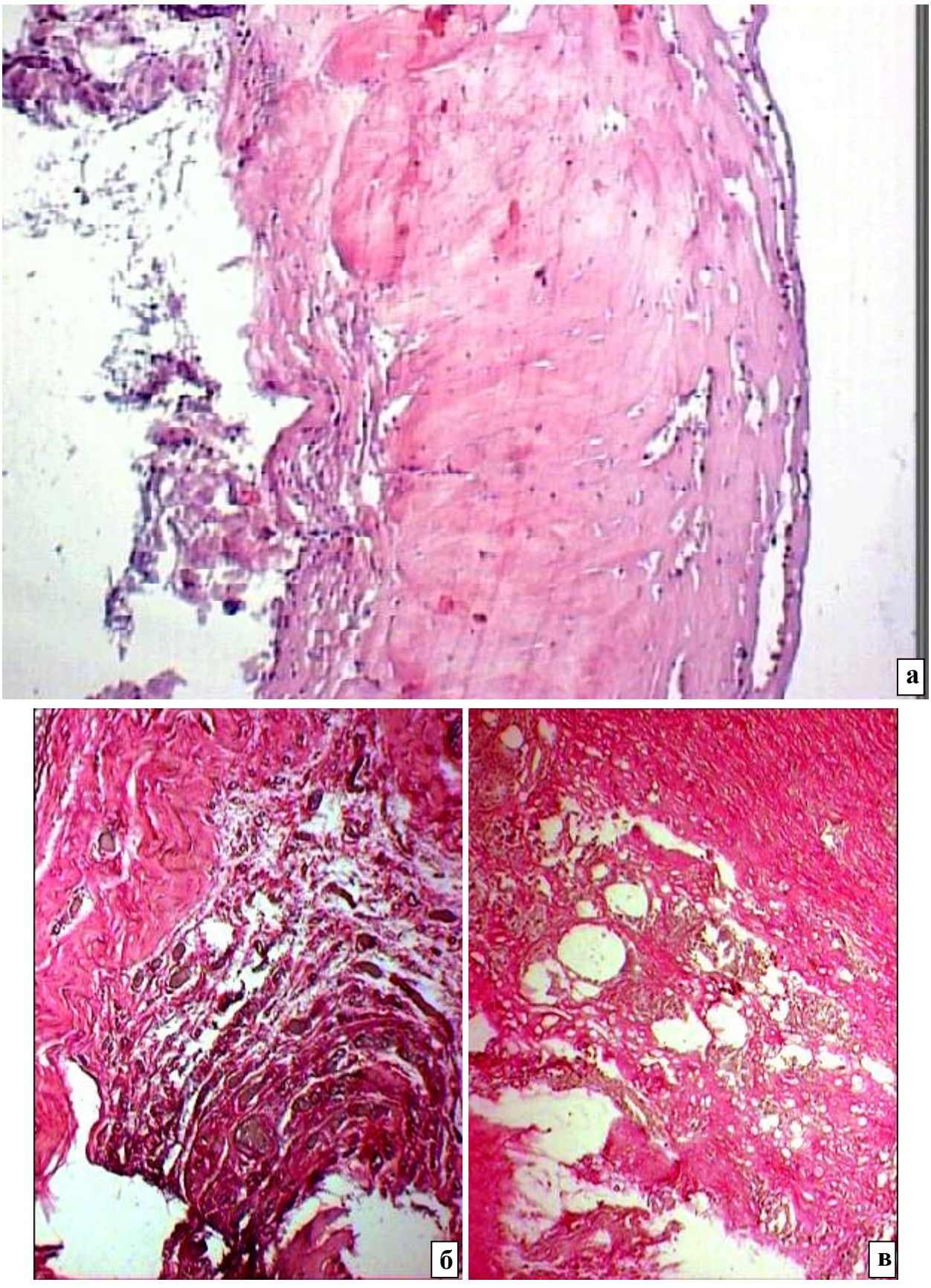


Рисунок 14 – Соединительнотканная капсула вокруг имплантата «Ментор». Увеличение Х 100. а - Плотная и небольшая рыхлая части капсулы, окраска гематоксилином и эозином. б - Плотная и рыхлая, с большим количеством кровеносных сосудов, части капсулы, окраска по Ван-Гизону. в - Плотная и рыхлая, где большое количество прозрачных полостей, видимо, лимфостаз, части капсулы, окраска по Ван-Гизону.

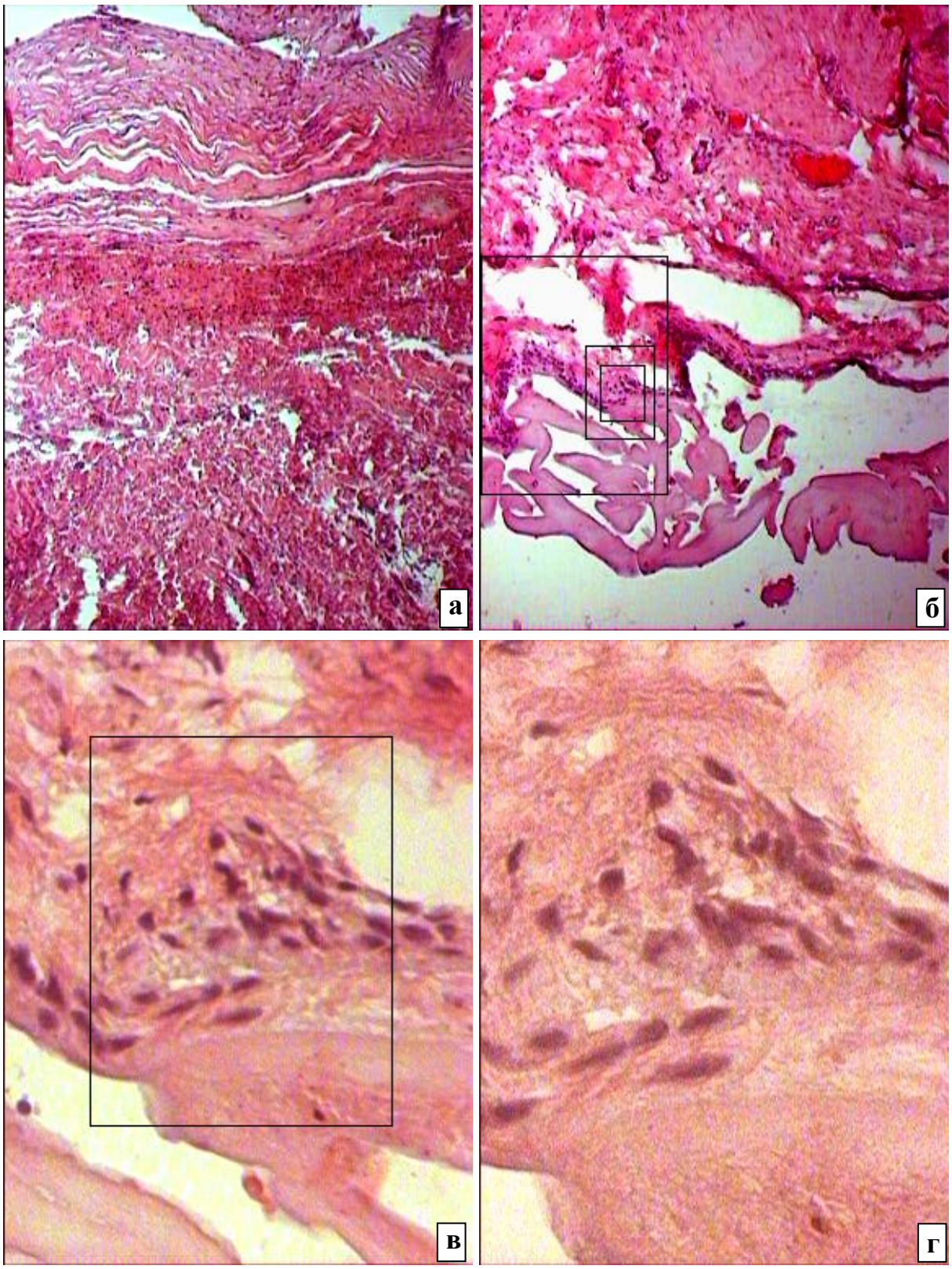


Рисунок 15 – Соединительнотканная капсула вокруг имплантата «МакГан». Окраска гематоксилином и эозином. а - Плотная и рыхлая части капсулы, увеличение Х 100. б - Граница рыхлой части капсулы с имплантатом, резкое расширение лимфатических сосудов и интерстициальных пространств, увеличение Х 100. в - Фрагмент рис. 15б, граница инородного тела и тканей организма, увеличение Х 750. г - Фрагмент рис. 15б и 15в, в клеточном составе места контакта материала имплантата с рыхлой частью капсулы преобладают клетки фибробластного ряд, увеличение Х 960.

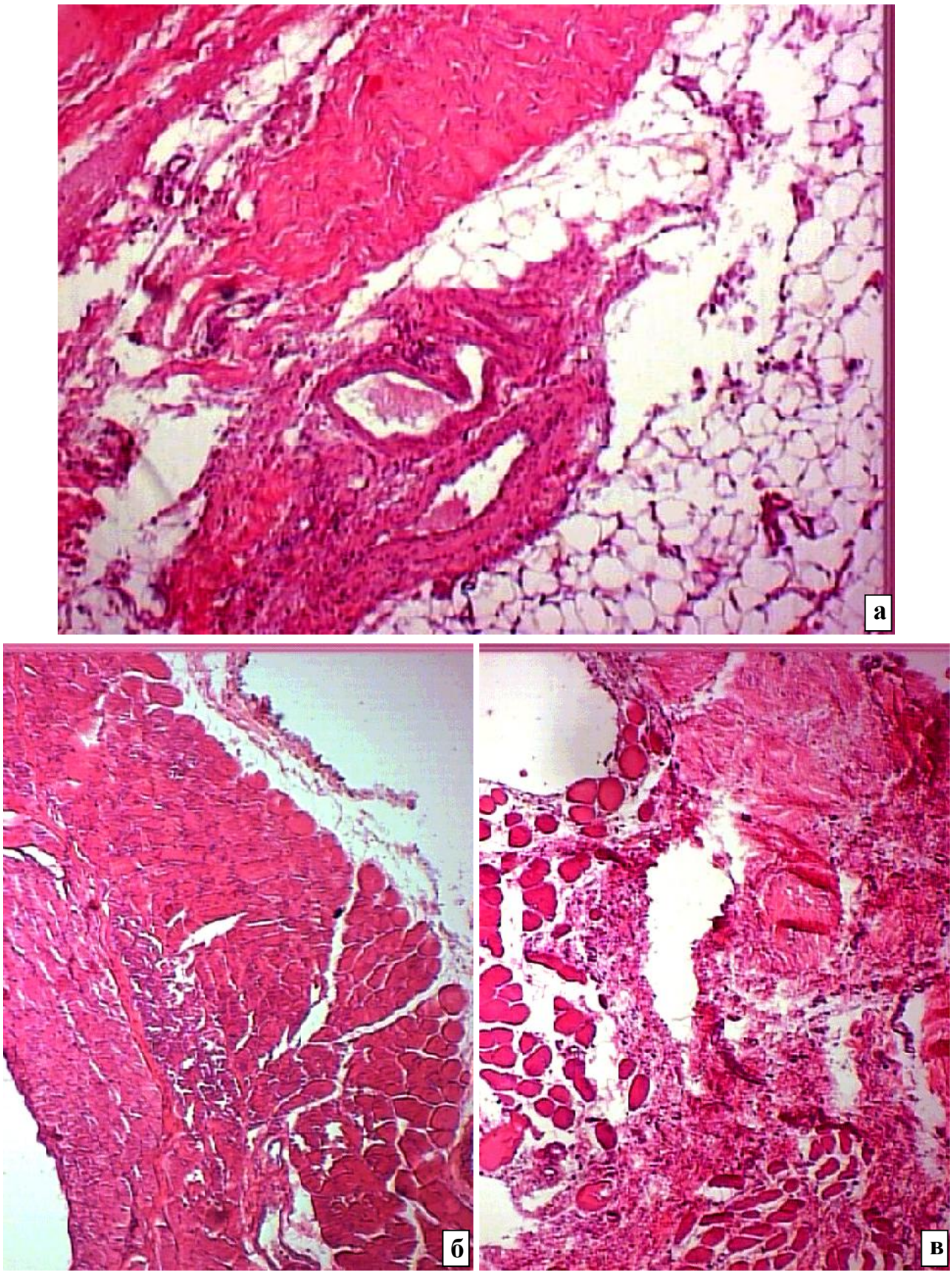


Рисунок 16 – Ткани вокруг плотной части соединительнотканной капсулы вокруг имплантата «Ника». Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение Х 100. а - Жировая клетчатка вокруг плотной части капсулы. б - Мышечная ткань, окружающая плотную часть капсулы вокруг имплантата. в - Дистрофические и некробиотические изменения, отек мышечных волокон, замещение их соединительной тканью вблизи имплантата.

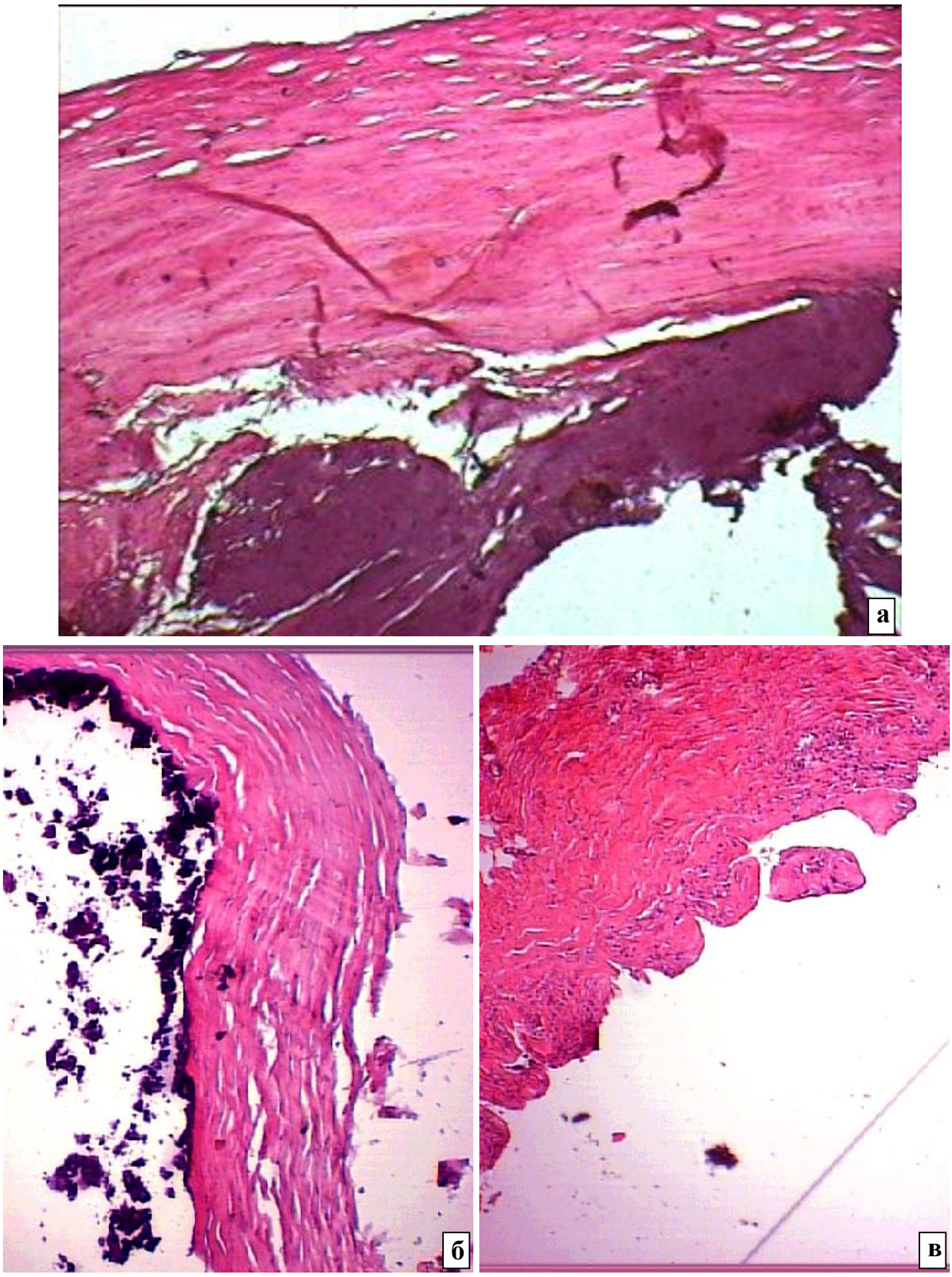


Рисунок 17 – Граница имплантата «Ника» с плотной частью капсулы. а - Контакт имплантата с плотной частью капсулы, окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 100. б - Граница плотной части капсулы с материалом имплантата, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 100. в - Выпячивания плотной части капсулы вокруг имплантата, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 750.

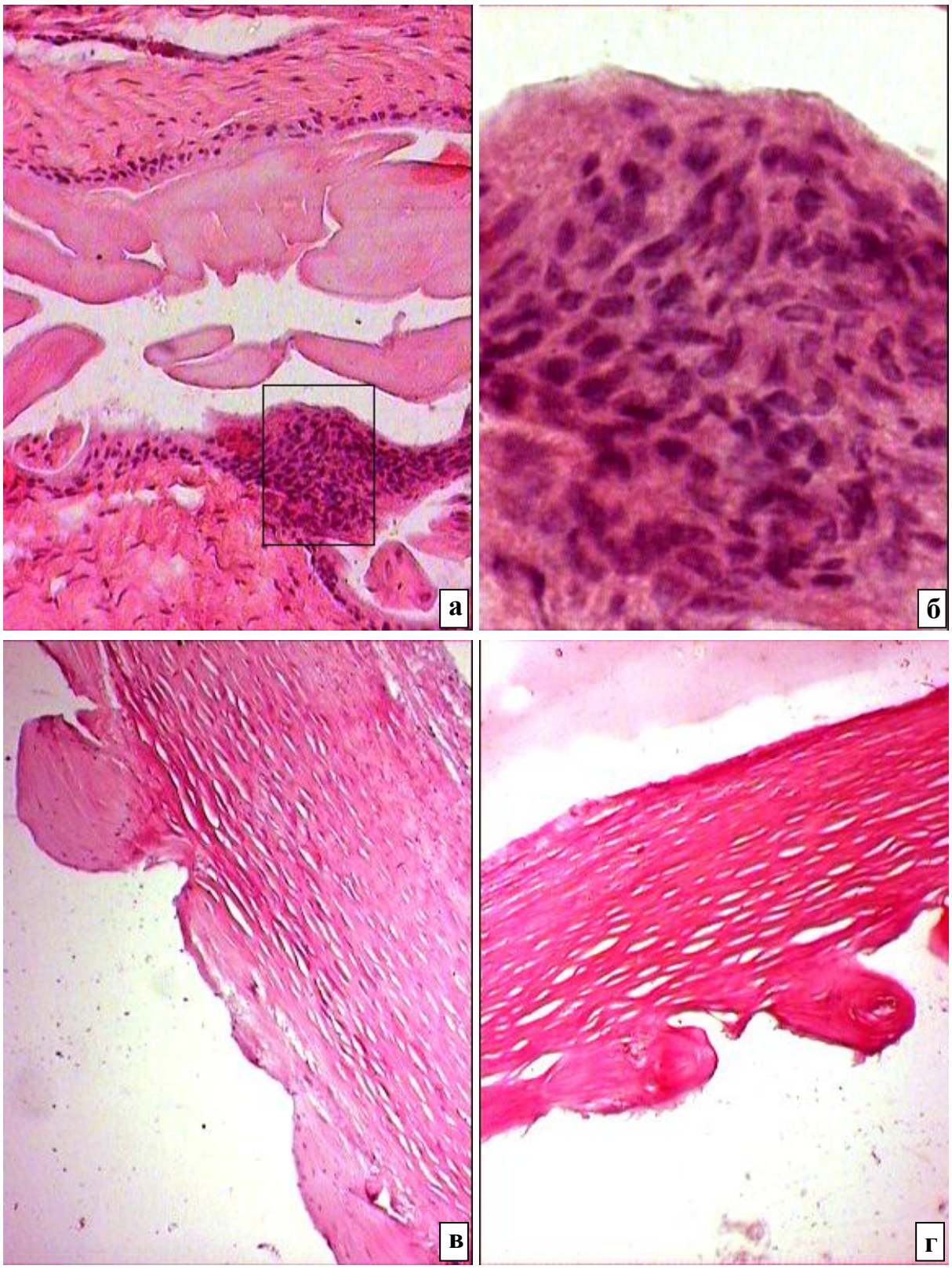


Рисунок 18 – Граница плотной части капсулы с имплантатом «МакГан». а - Клеточный инфильтрат в месте контакта плотной части капсулы с имплантатом, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 240. б - Фрагмент рис. 18а, в цитограмме инфильтрата преобладают клетки фибробластного и моноцитарного рядов, увеличение Х 960. в - Выпячивания плотной части капсулы вокруг имплантата, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 100. г - Грыжеподобные выпячивания плотной части капсулы, окружающей имплантат, окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 100.

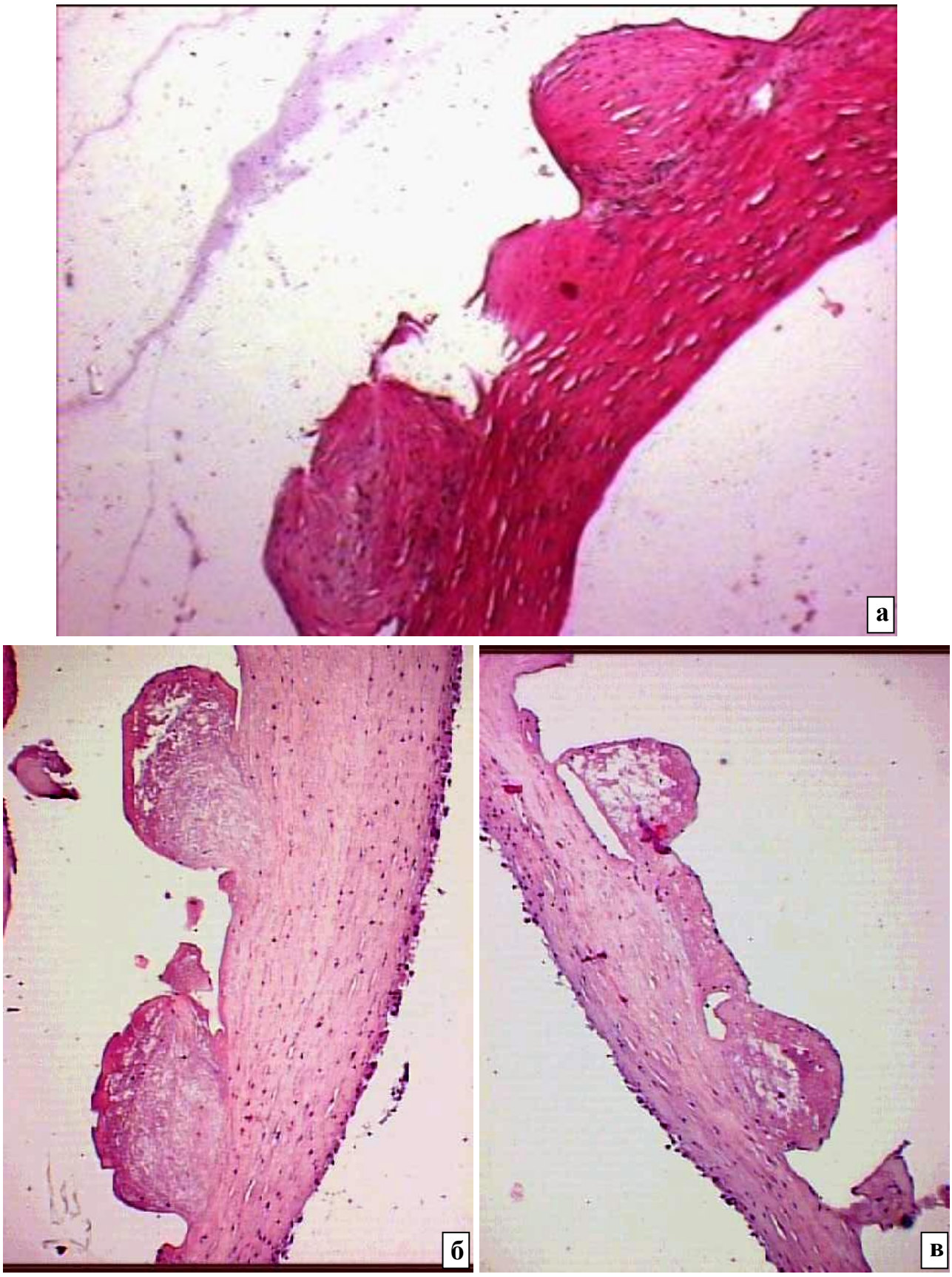


Рисунок 19 – Граница плотной части капсулы с имплантатом «Ментор». Увеличение Х 100. а - Грыжеподобные выпячивания плотной части капсулы, окружающей имплантат, окраска по Ван-Гизону. б - Грыжеподобные выпячивания плотной части капсулы вокруг имплантата, окраска гематоксилином и эозином. в - Выпячивания плотной части капсулы вокруг имплантата, окраска гематоксилином и эозином.

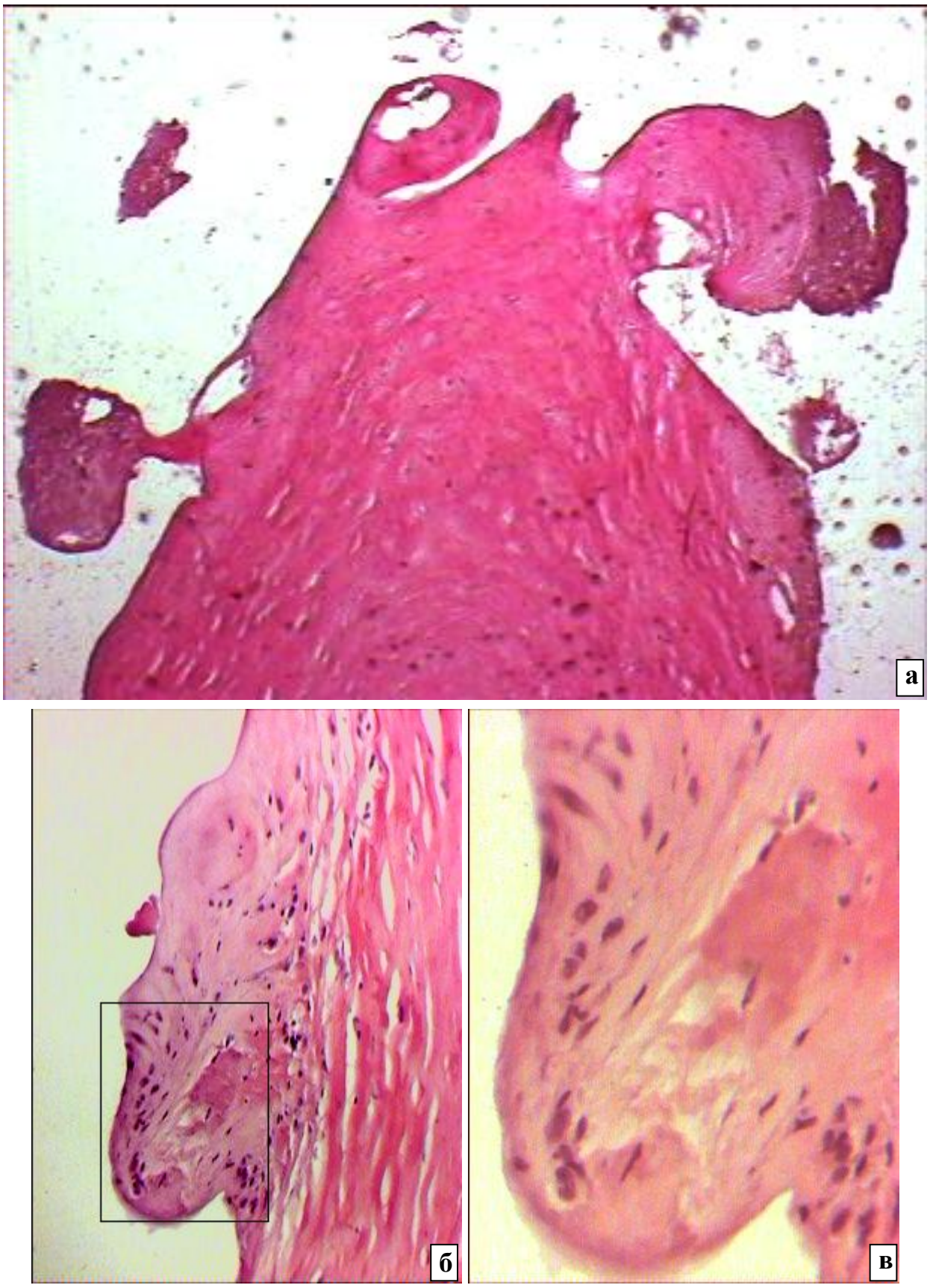


Рисунок 20 – Цитограмма клеток выпячивания плотной части капсулы вокруг имплантата «Ментор». Окраска гематоксилином и эозином. а – Грыжеподобные выпячивания вокруг имплантата, увеличение Х 240. б –Увеличенное число клеток в выпячивании, увеличение Х 750. в - Фрагмент рис. 20б, в цитограмме выпячивания преобладают клетки фибробластного и моноцитарного рядов, увеличение Х 960.

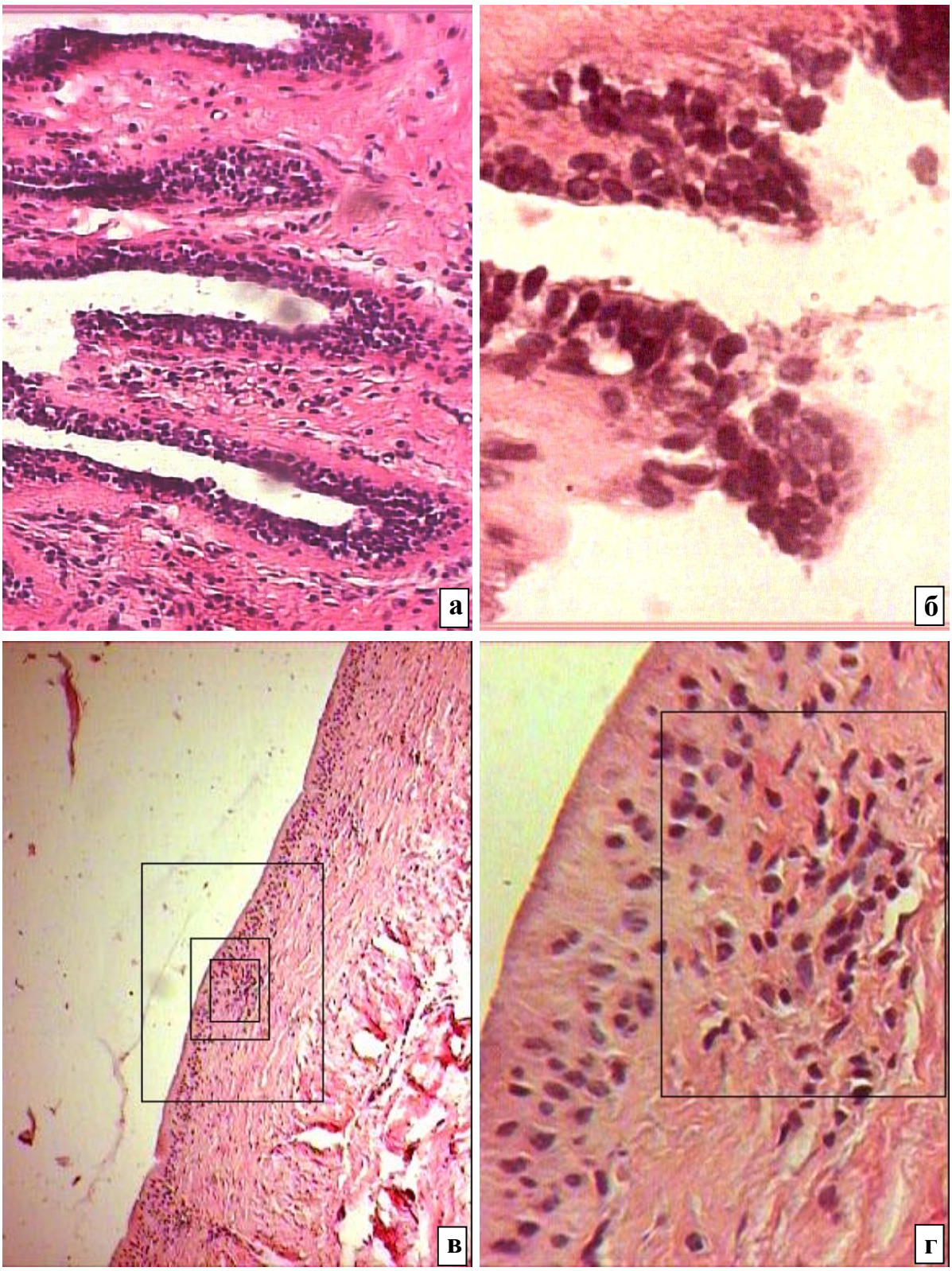


Рисунок 21 – Цитограмма клеток плотной части капсулы вокруг имплантата «Ника». Окраска гематоксилином и эозином. а - Макрофаги по краю плотной части капсулы вокруг имплантата образуют структуры, сходные с железистым эпителием, увеличение Х 240. б - Эпителиоподобные образования по краю плотной части капсулы из макрофагов, образование гигантских клеток инородных тел, увеличение Х 960. в - Граница плотной части капсулы с имплантатом, клеточная структура по краю тканей, сходная с покровным эпителием, увеличение Х 100. г - Фрагмент рис. 21в, эпителиоподобная структура состоит из клеток лимфоцитарного, моноцитарного и фибробластного ряда, увеличение Х 960.

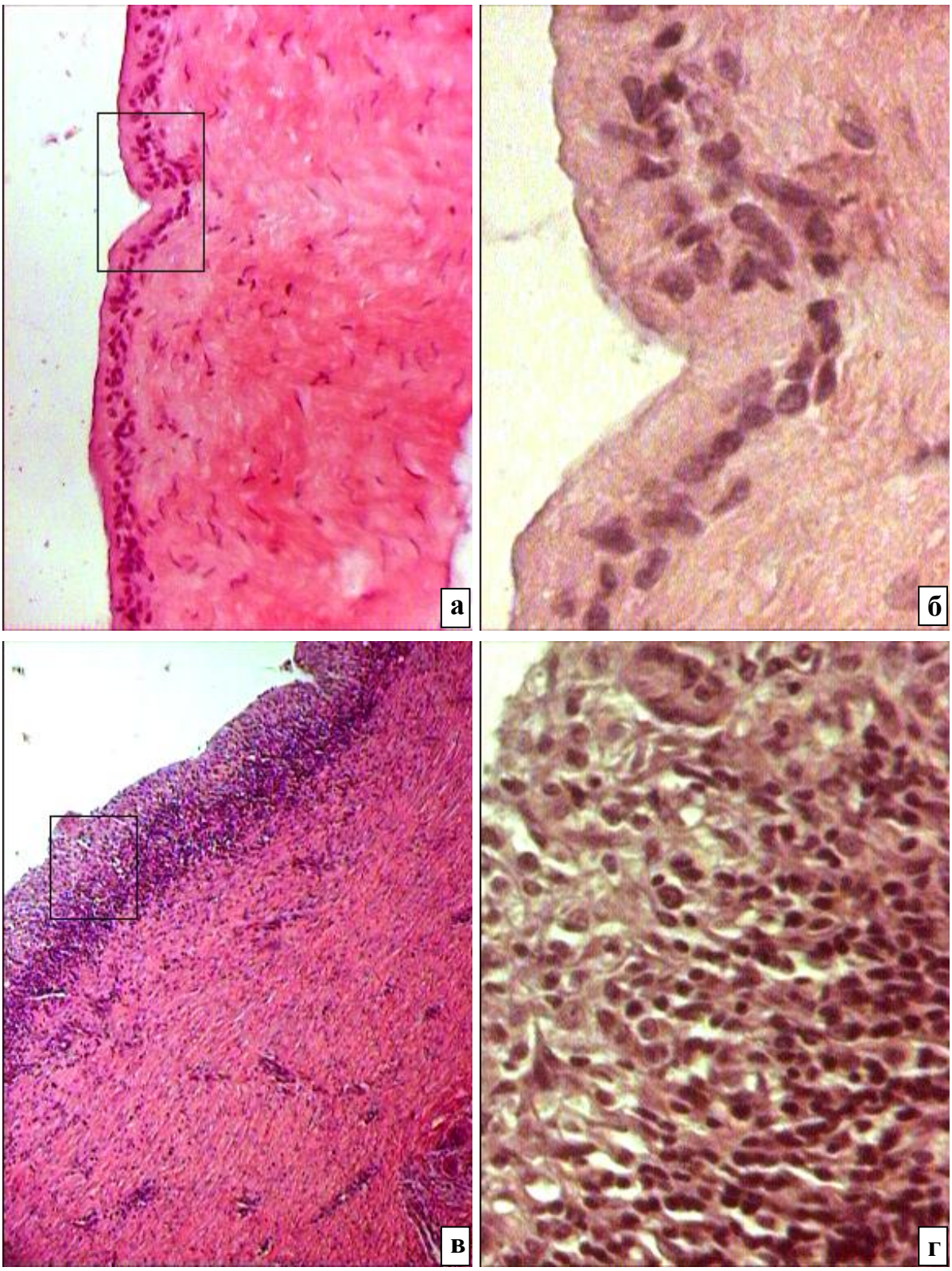


Рисунок 22 – Граница плотной части капсулы с имплантатом «МакГан». Окраска гематоксилином и эозином. а - Клеточная структура по краю тканей, сходная с покровным эпителием, увеличение Х 240. б - Фрагмент рис. 22а, эпителиоподобная структура состоит из моноцитов и макрофагов без образования гигантских клеток инородных тел, увеличение Х 960. в - Клеточная структура по границе плотной части капсулы с имплантатом, сходная с многослойным эпителием, диффузная лейкоцитарная инфильтрация, увеличение Х 100. г - Фрагмент рис. 22в, край эпителиоподобной структуры состоит из грануляционной ткани с большим содержанием лимфоцитов и моноцитов, увеличение Х 960.

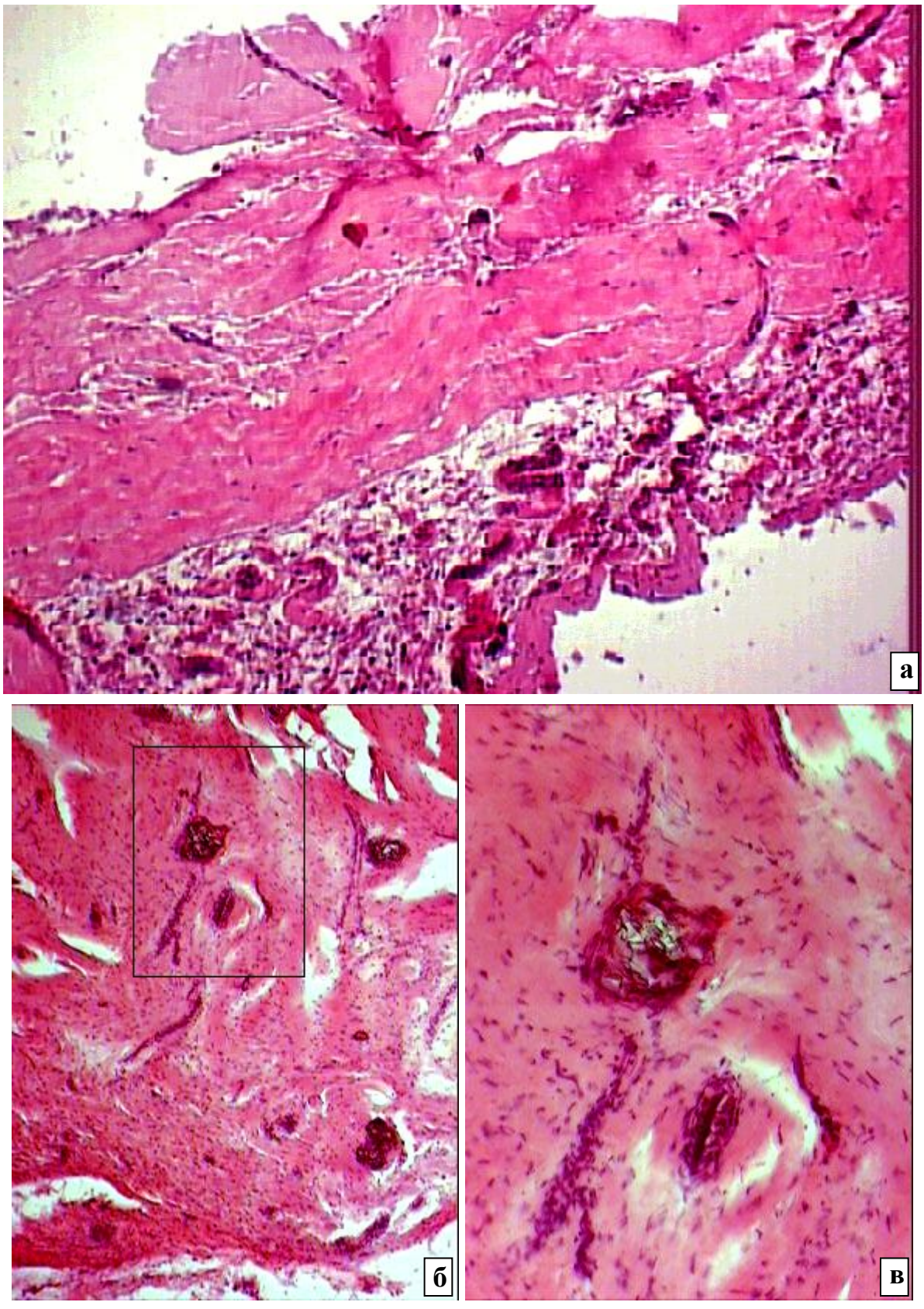


Рисунок 23 – Граница плотной части капсулы с имплантатом «Ника». Окраска гематоксилином и эозином. а - Грыжеподобное выпячивание с нарушением структуры соединительной ткани плотной части капсулы вокруг имплантата, увеличение Х 100. б - Фрагменты имплантата «Ника» без клеточной реакции в плотной части капсулы, увеличение Х 100. в - Фрагмент рис. 23б, материал имплантата в плотной части капсулы, увеличение Х 240.

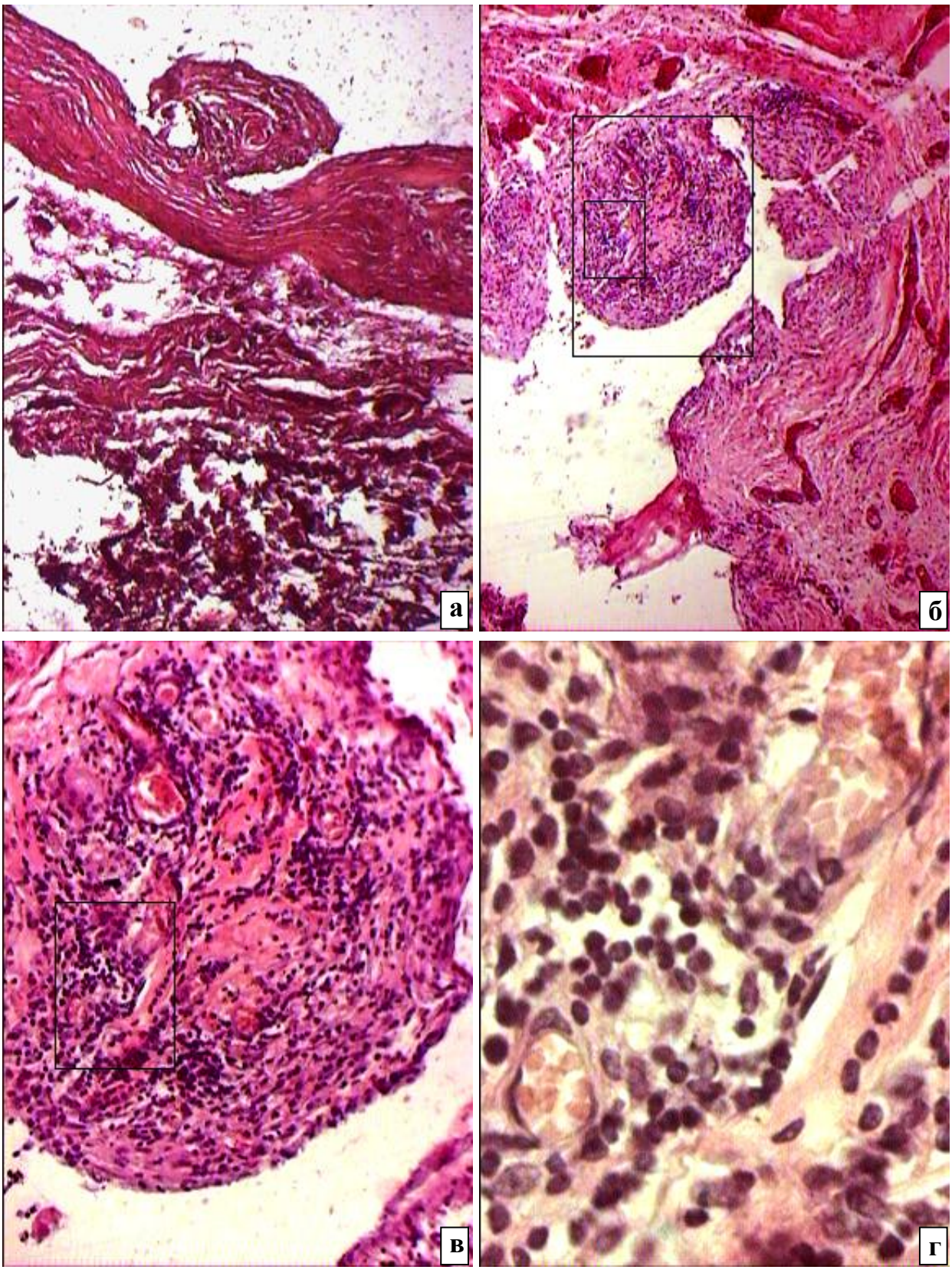


Рисунок 24 – Выпячивания плотной части капсулы вокруг имплантата «МакГан». а - Выраженная лейкоцитарная инфильтрация, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 24а, лейкоцитарная инфильтрация грыжеподобного выпячивания плотной части капсулы, увеличение Х 240. в - Фрагмент рис. 24а и 24б, в цитограмме лейкоцитарного инфильтрата преобладают лимфоциты, моноциты и макрофаги, увеличение Х 960. г - Истончение плотной части капсулы в месте выпячивания, окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 100.

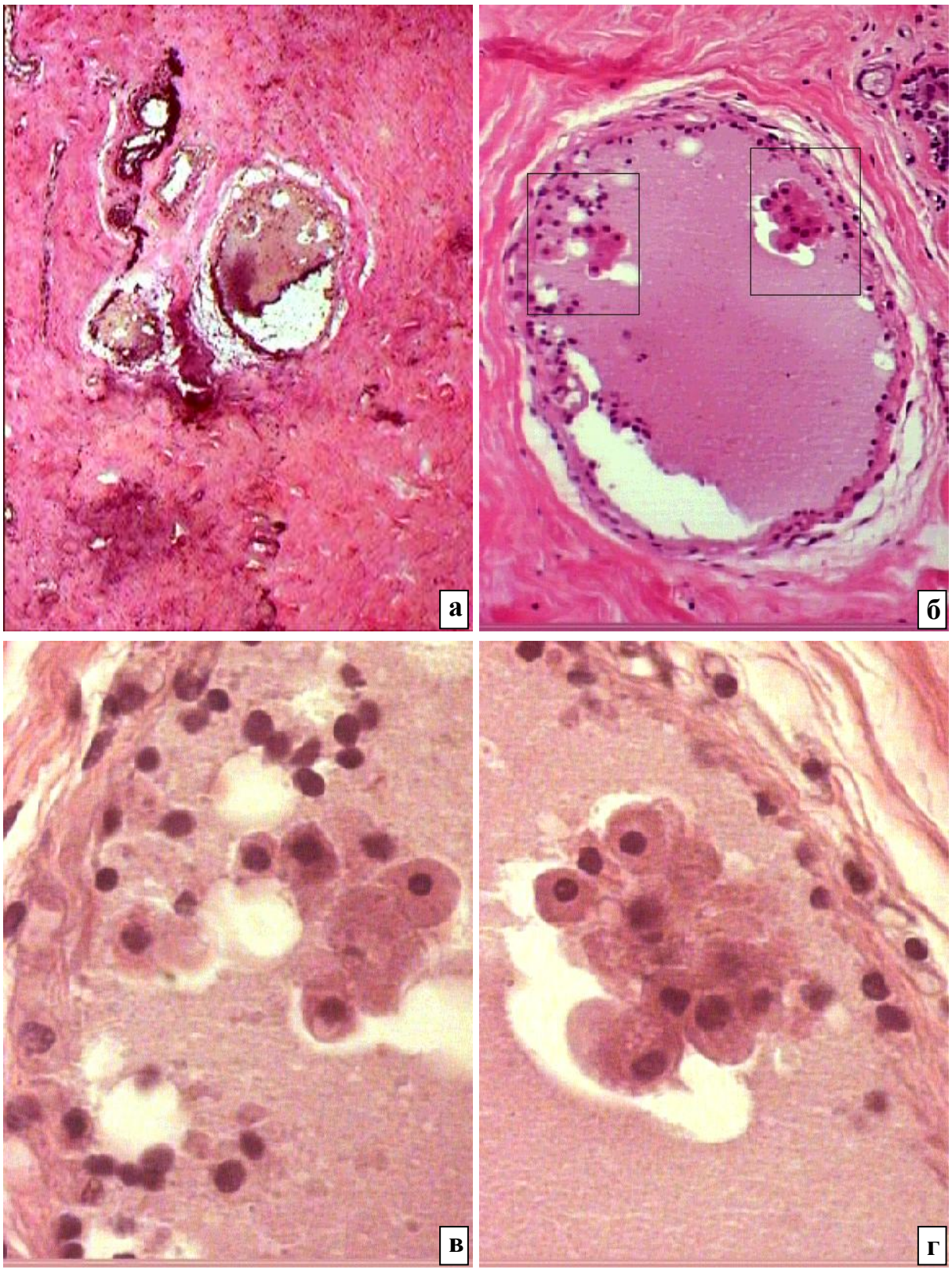


Рисунок 25 – Материал имплантата «Ника» в плотной части капсулы. а – Различные по размерам фрагменты имплантата в плотной части капсулы, окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 100. б - Материал имплантата окружен макрофагальным валом, образование гигантских клеток инородных тел, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 240. в - Фрагмент рис. 25а и 25б, гигантская клетка инородного тела разрушает материал имплантата, увеличение Х 960. г - Фрагмент рис. 25а и 25б, разрушение материала имплантата гигантской клеткой инородного тела, увеличение Х 960.

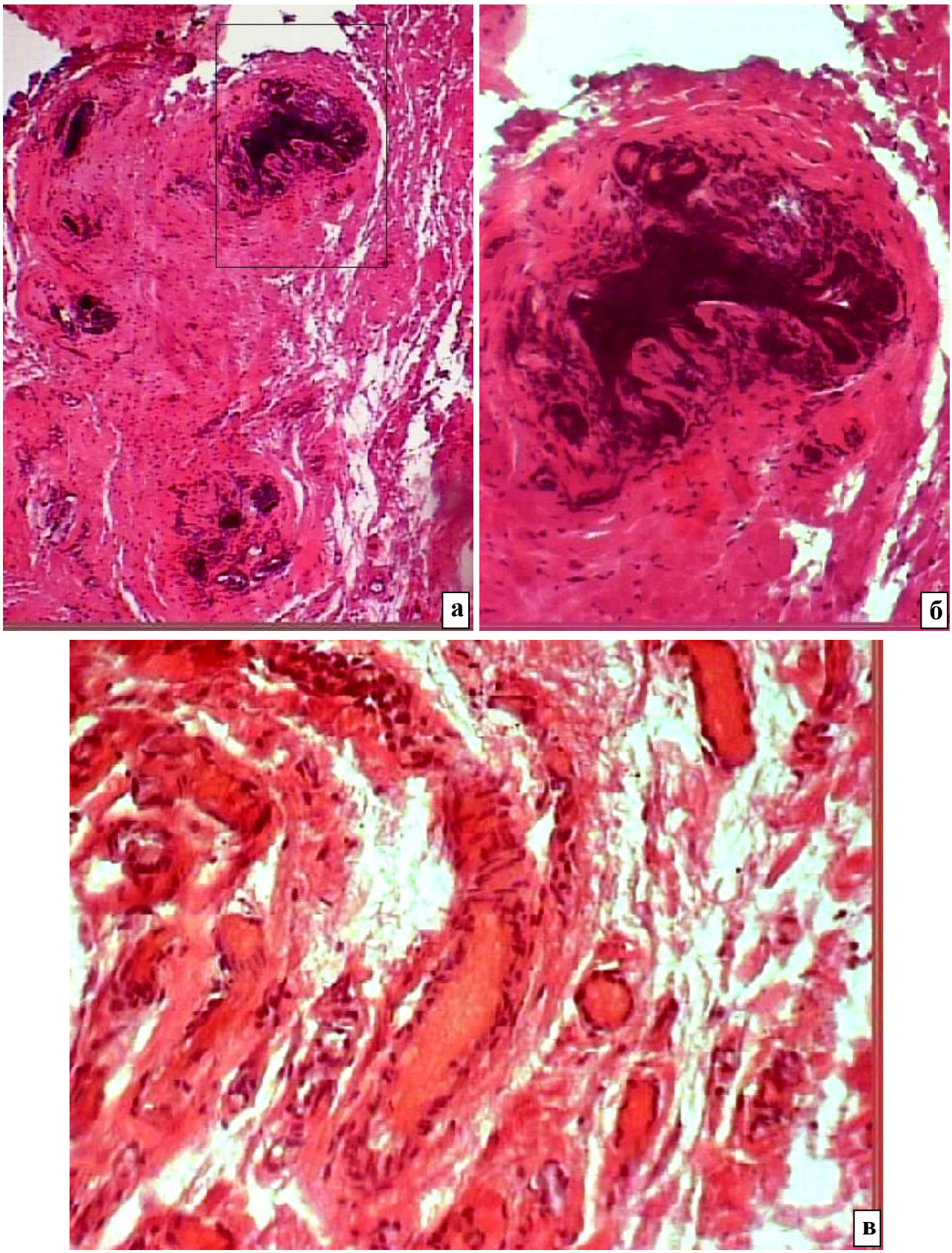


Рисунок 26 – Материал имплантата «Ментор» в плотной части капсулы. Окраска гематоксилином и эозином. а – Различные по размерам фрагменты имплантата в плотной части капсулы, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 26а. Материал имплантата окружен клетками фиброцитарного ряда, разделение крупного инородного тела на мелкие соединительнотканными прослойками, увеличение Х 240. в - Рыхлая часть капсулы вокруг имплантата, увеличение Х 100.

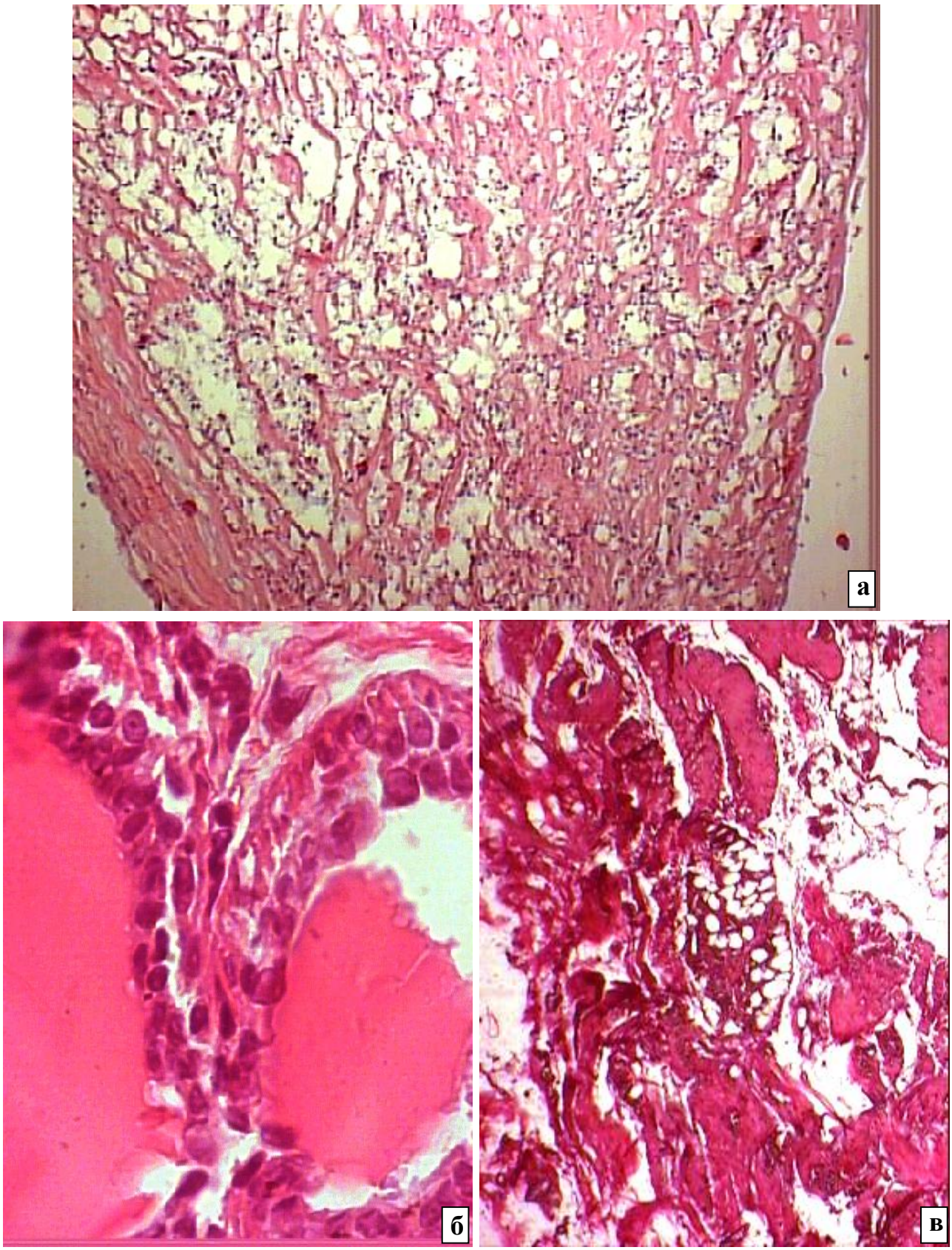


Рисунок 27 – Рыхлая часть капсулы вокруг имплантата «Ника». а – Ячеистая структура, возможно, отек и лимфостаз, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 100. б - Материал имплантата окружен валом из макрофагов, гигантских клеток инородных тел нет, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 960. в - Ячеистые структуры на месте фрагментов имплантата, гигантских клеток инородных тел нет, окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 100.

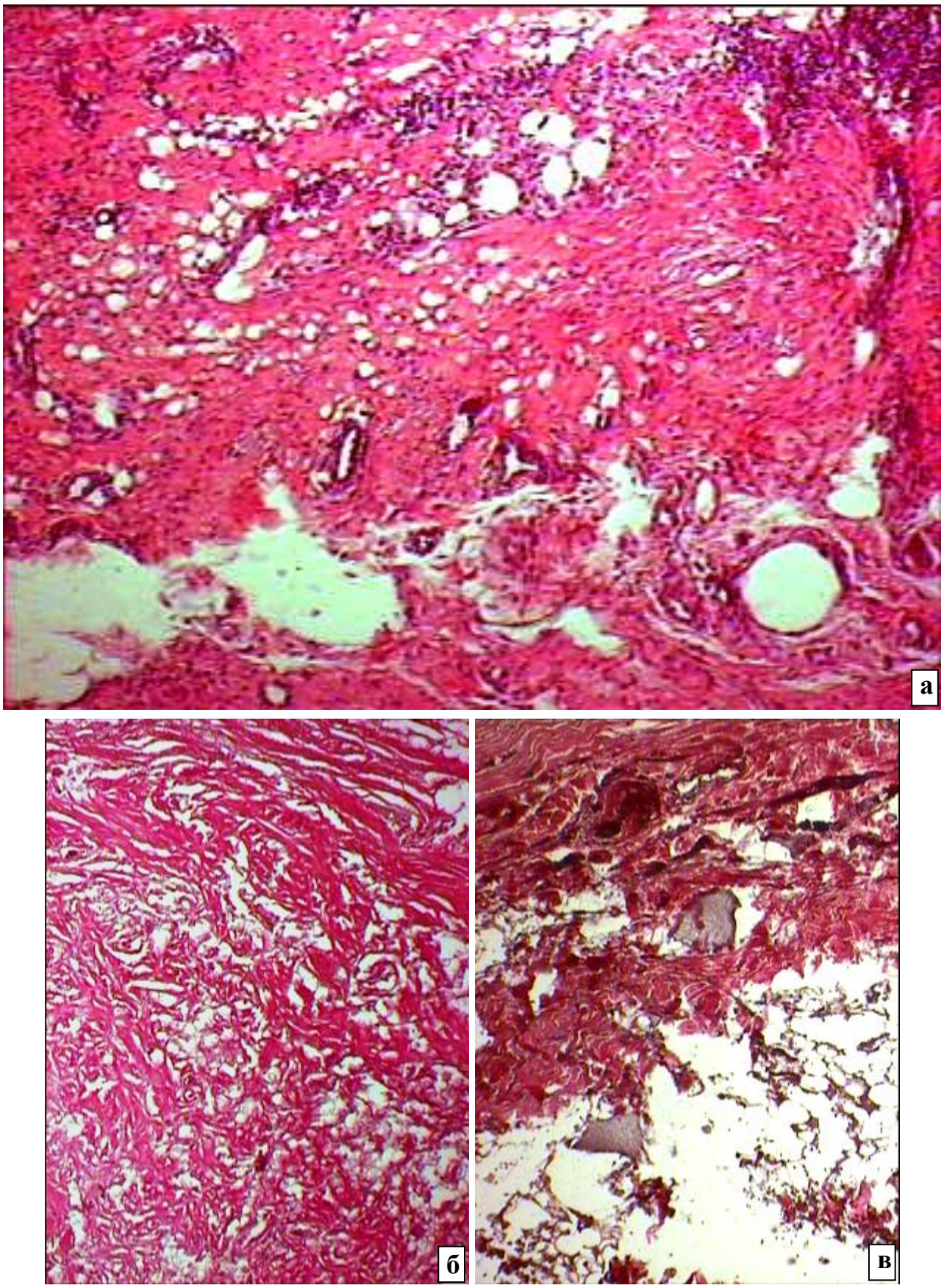


Рисунок 28 – Рыхлая часть капсулы вокруг имплантата «МакГан». Увеличение Х 100. а – Ячеистая структура, по-видимому, лимфостаз, окраска гематоксилином и эозином. б - Рыхлая часть капсулы вокруг имплантата, окраска по Ван-Гизону. в - Материал имплантата окружен соединительной тканью без воспалительной реакции, окраска по Ван-Гизону.

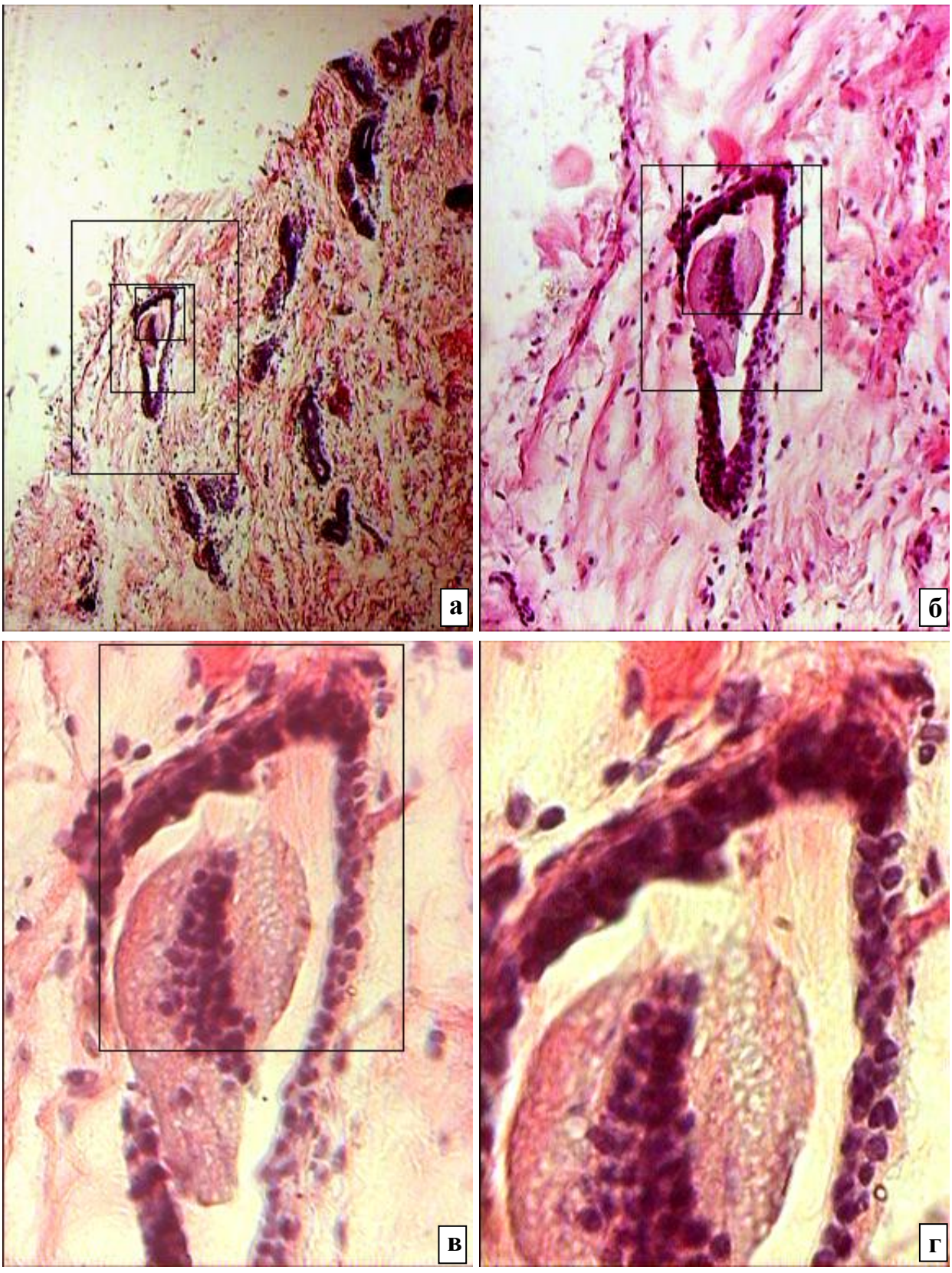


Рисунок 29 – Материал имплантата «Ника» в рыхлой части капсулы. Окраска гематоксилином и эозином. а - Материал имплантата окружен лейкоцитарным валом, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 29а, материал имплантата окружен макрофагальным валом, инфильтрирован макрофагами, образование гигантских клеток инородных тел, увеличение Х 240. в - Фрагмент рис. 29а и 29б, образование гигантских клеток инородных тел в материале имплантата, увеличение Х 750. г - Фрагмент рис. 29а-29в, гигантские клетки инородных тел, увеличение Х 960.

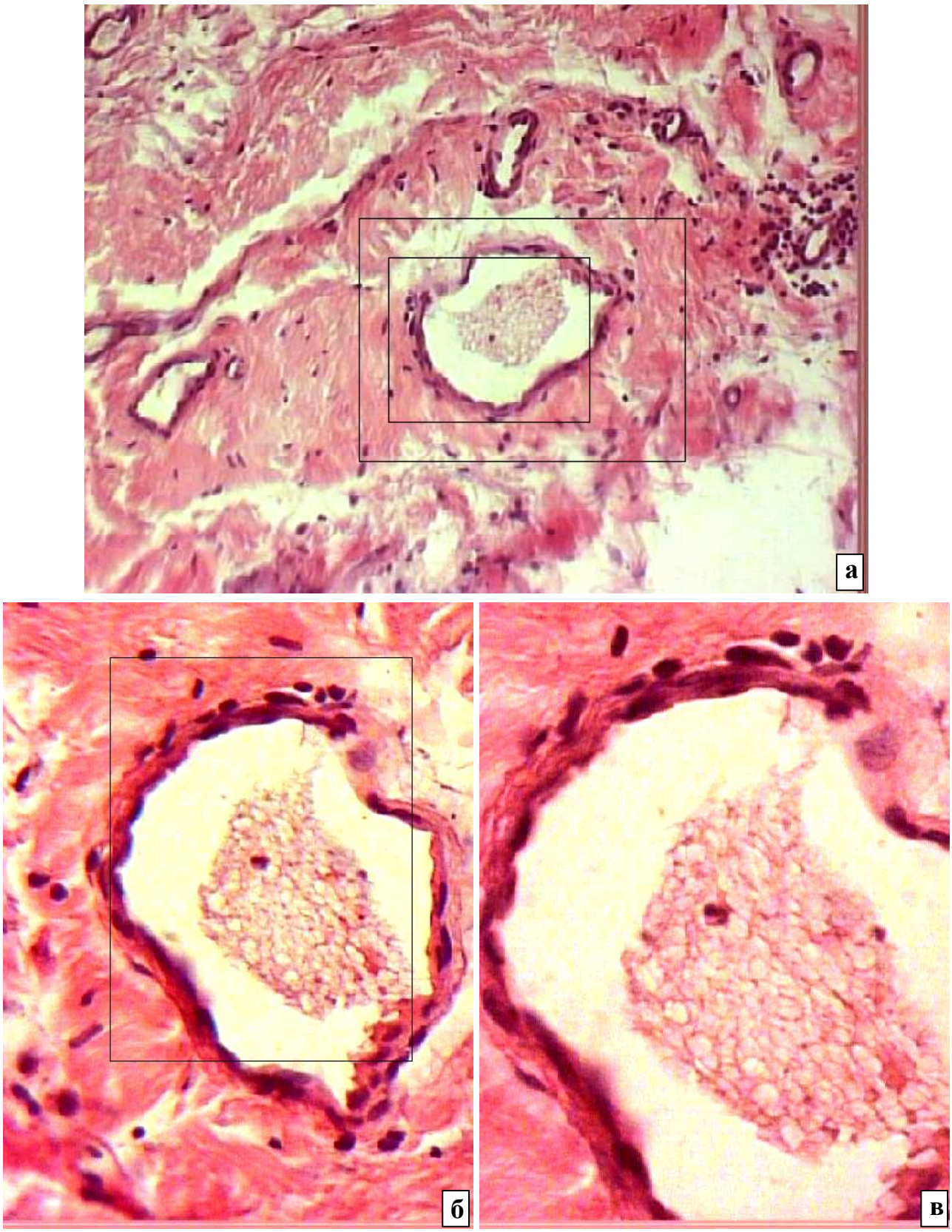


Рисунок 30 – Материал имплантата «Ментор» в рыхлой части капсулы. Окраска гематоксилином и эозином. а - Материал имплантата окружен фибробластами и фиброцитами, гигантских клеток инородных тел нет, увеличение Х 240. б - Фрагмент рис. 30а, материал имплантата окружен тонкой соединительнотканной капсулой с большим количеством клеток фибробластного ряда, увеличение Х 750. в - Фрагмент рис. 30а и 30б, тонкая соединительнотканная капсула вокруг материала имплантата, воспалительной реакции нет, увеличение Х 960.

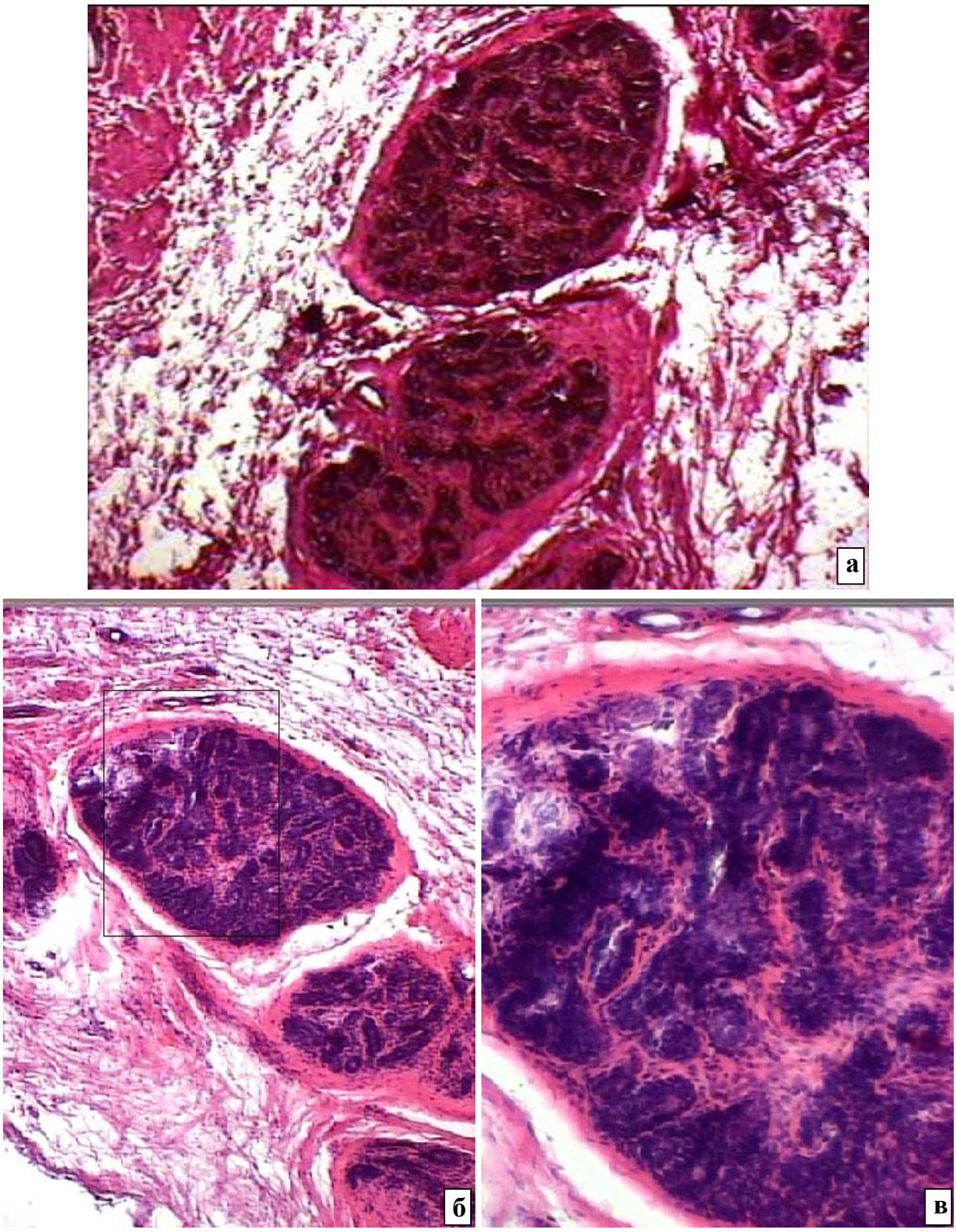


Рисунок 31 – Материал имплантата «Ментор» в рыхлой части капсулы. а - Фрагментированный соединительной тканью материал имплантата, окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 100. б - Материал имплантата разделен соединительнотканными перетяжками на мелкие фрагменты в рыхлой части капсулы, активная воспалительная реакция по краю инородных тел, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 100. в - Фрагмент рис. 31б, лейкоцитарная и фиброцитарная инфильтрация по краю материала имплантата, увеличение Х 240.

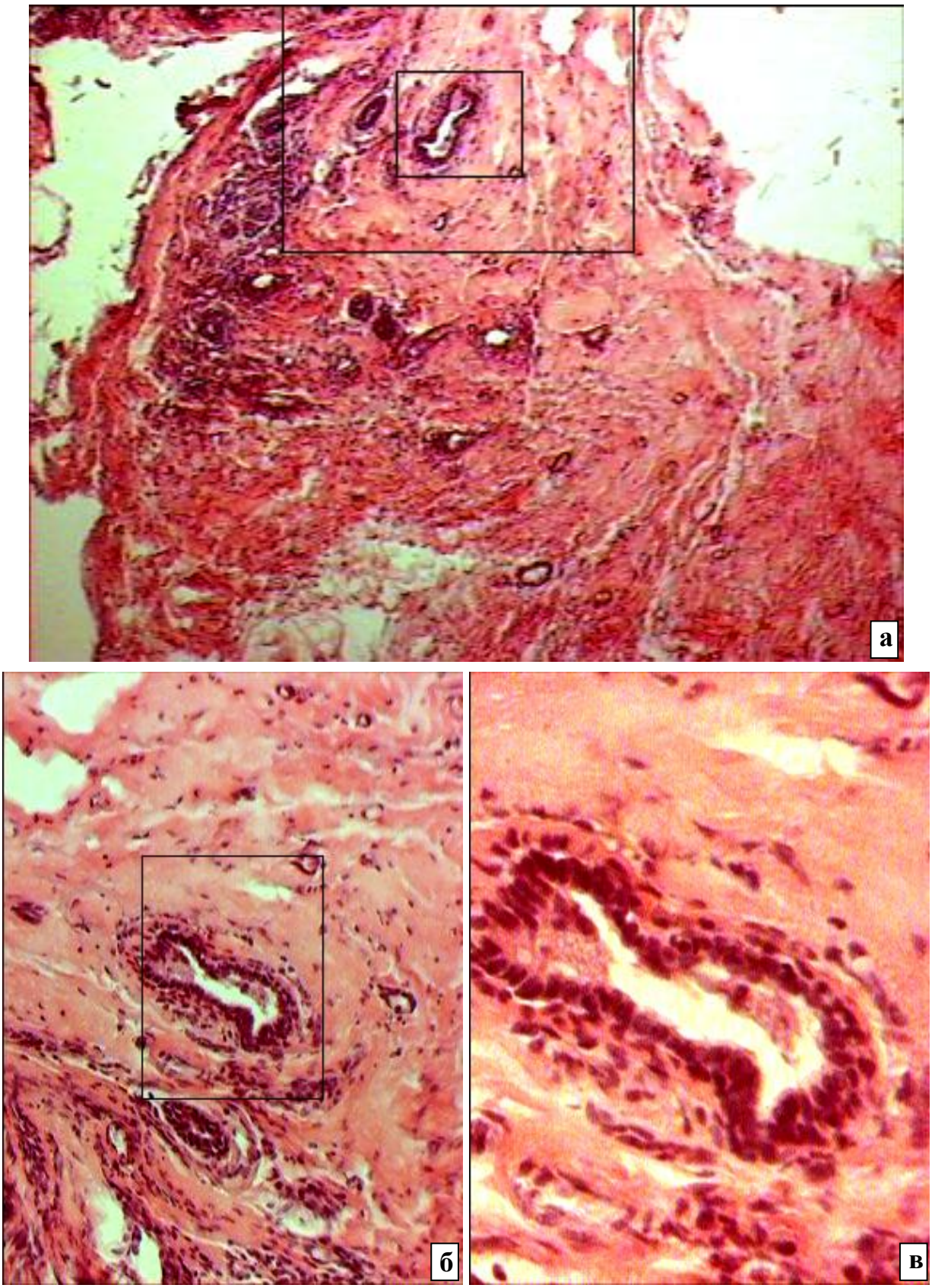


Рисунок 32 – Материал имплантата «МакГан» в рыхлой части капсулы. Окраска гематоксилином и эозином. а - Материал имплантата с клеточной реакцией по периферии, гигантских клеток инородных тел нет, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 32а, материал имплантата окружен лейкоцитами и фиброцитами, увеличение Х 240. в - Фрагмент рис. 32а и 32б, макрофагальный вал по краю материала имплантата, остатки инородного тела инфильтрированы макрофагами, увеличение Х 960.

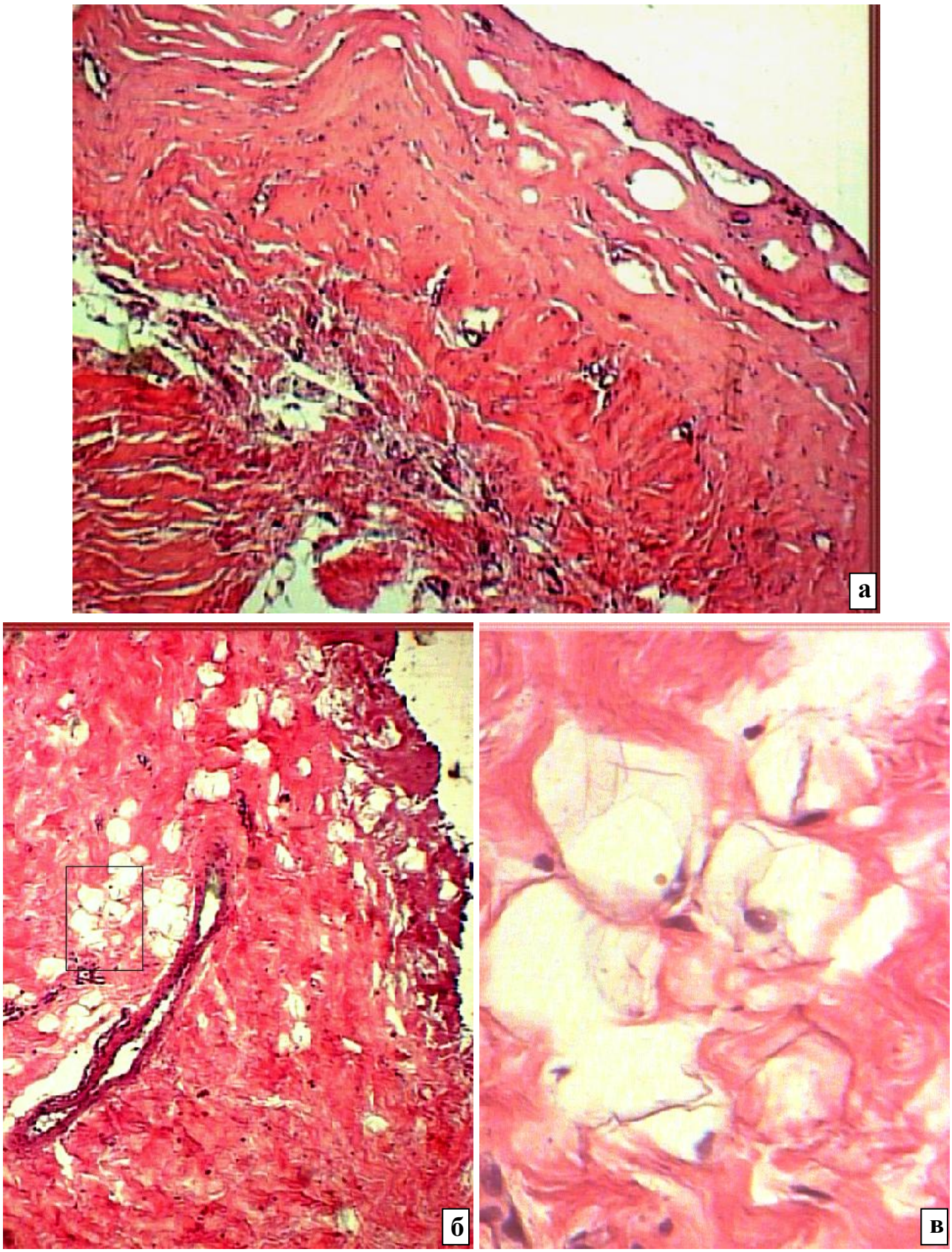


Рисунок 33 – Плотная часть капсулы вокруг имплантата «Ника». Окраска гематоксилином и эозином. а - Расширение лимфатических сосудов и интерстициальных пространств, увеличение Х 100. б - Расширение интерстициальных пространств и слияние их в большие полости, увеличение Х 100. в - Фрагмент рис. 33б, крупные полости, сформировавшиеся в результате слияния межклеточных щелей, в грубоволокнистой соединительной ткани, увеличение Х 960.

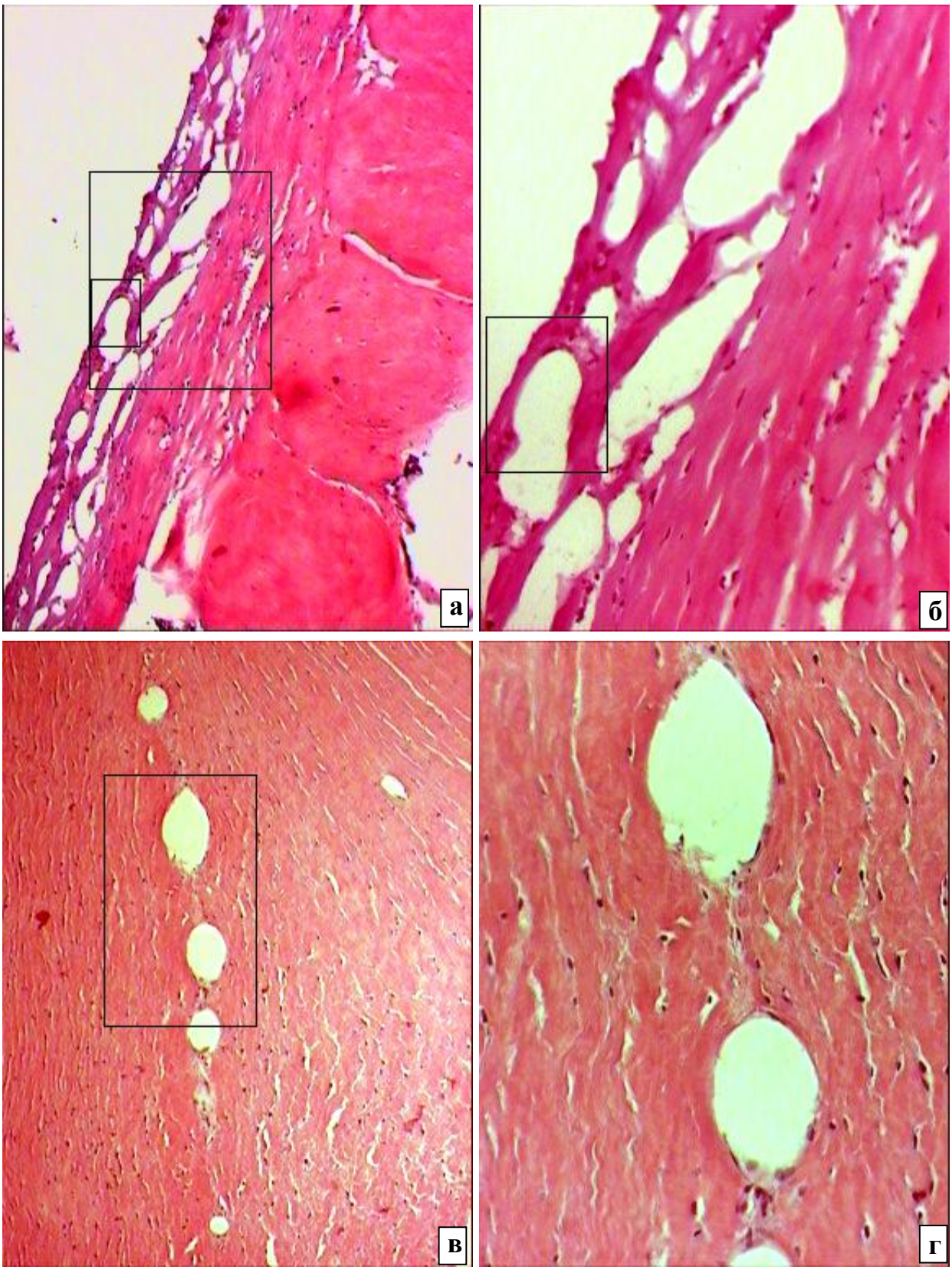


Рисунок 34 – Расширение лимфатических сосудов в плотной части капсул вокруг имплантатов. Окраска гематоксилином и эозином. а - Выраженное расширение лимфатических сосудов в капсуле вокруг имплантата «Ментор», увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 34а, расширенные лимфатические сосуды, увеличение Х 240. в – Расширенный извитой лимфатический сосуд в капсуле вокруг имплантата «МакГан», увеличение Х 100. г - Фрагмент рис. 34в, расширенный лимфатический сосуд, уплощение ядер эндотелия, увеличение Х 240.

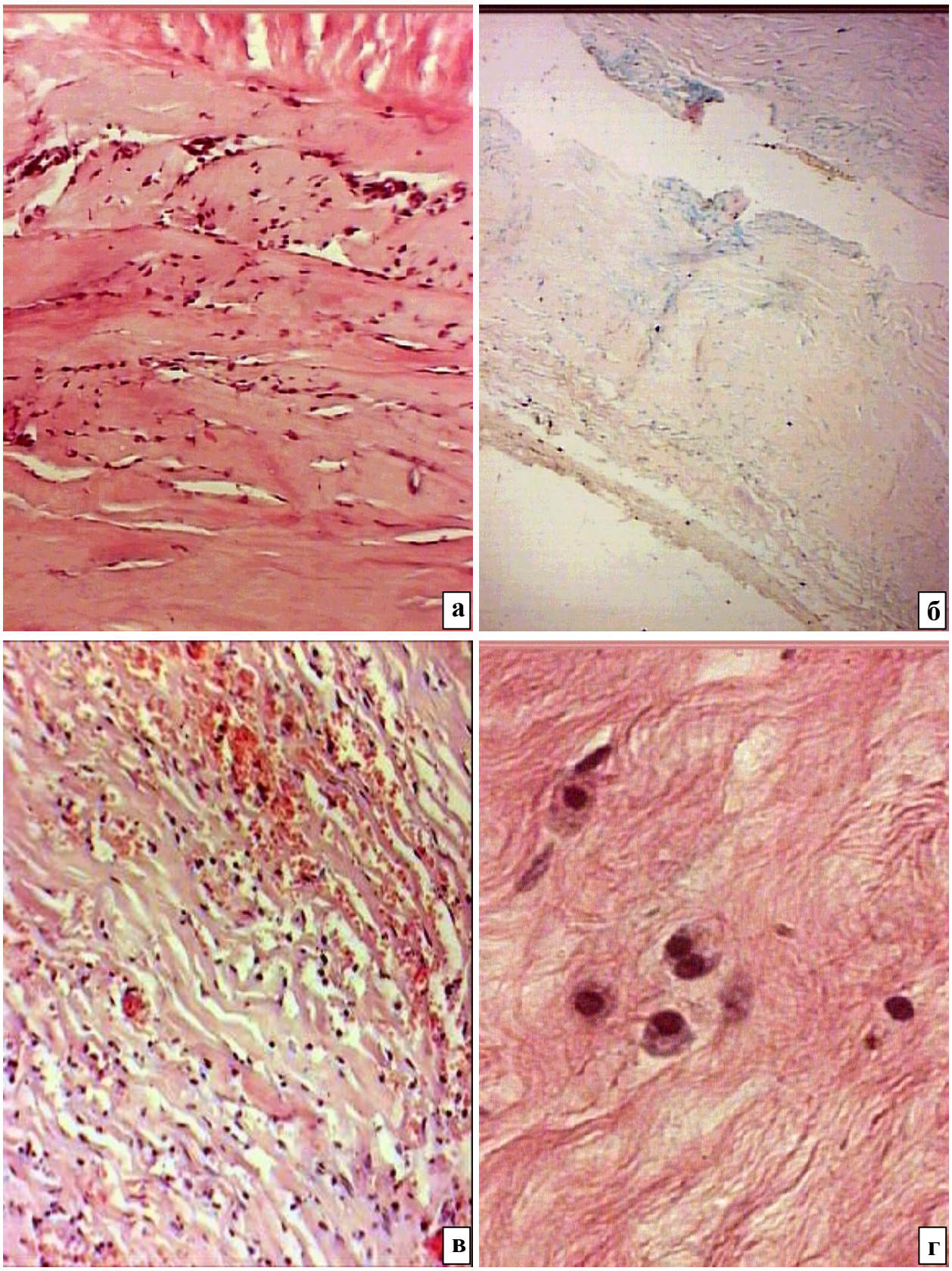


Рисунок 35 – Лейкоцитарная инфильтрация плотной части капсулы вокруг имплантата «Ника». а - Большое количество тканевых лейкоцитов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 240. б - Единичные тканевые базофилы, окраска по Романовскому, увеличение Х 100. в - Большое число эритроцитов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 240. г - Плазматические клетки, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 960.

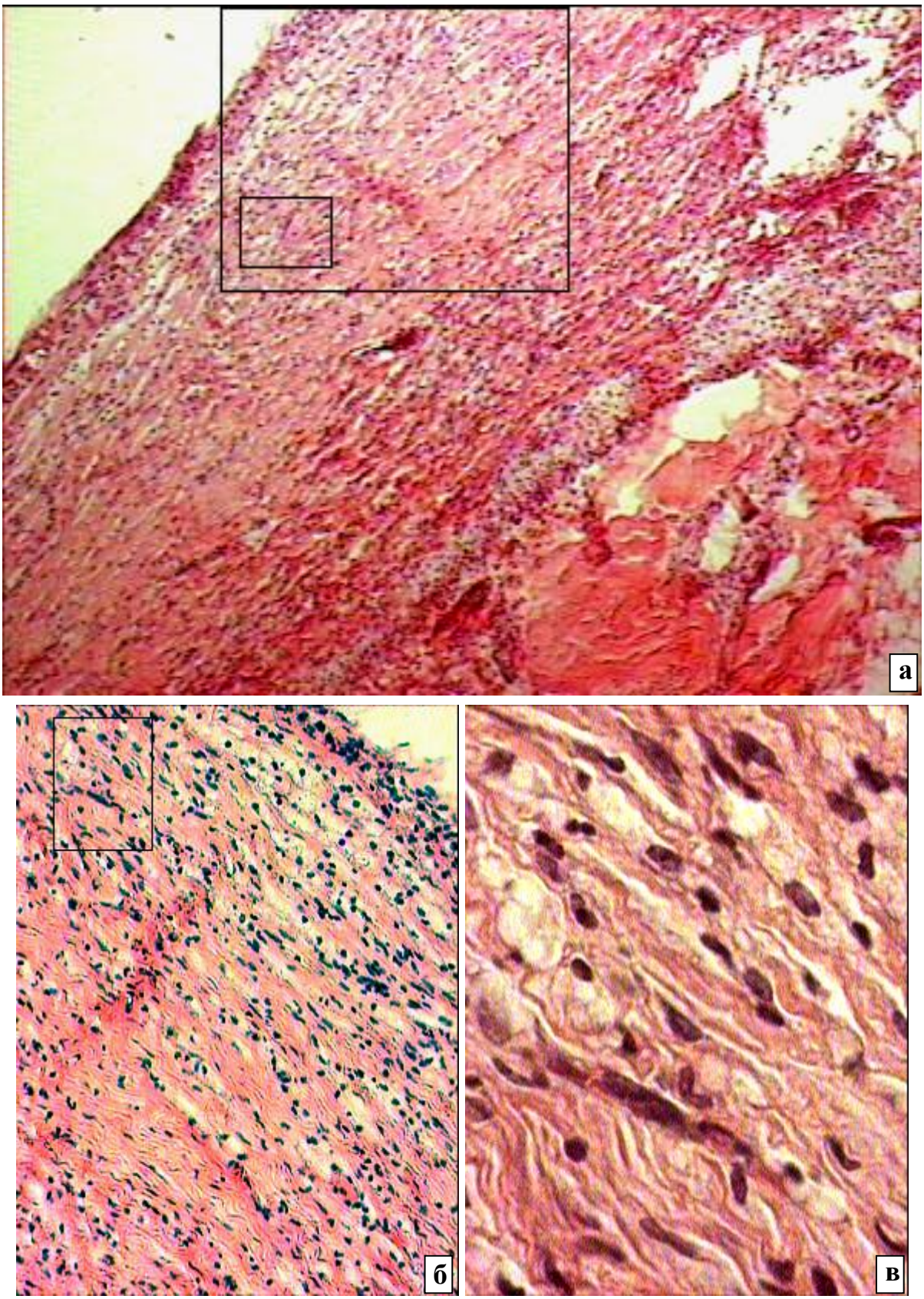


Рисунок 36 – Лейкоцитарная инфильтрация плотной части капсулы вокруг имплантата «МакГан». Окраска гематоксилином и эозином. а - Высокая численность тканевых лейкоцитов, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 36а, диффузная инфильтрация лейкоцитами соединительной ткани, увеличение Х 240. в - Фрагмент рис. 36а и 36б, лейкоциты между волокнами коллагена, в цитограмме много сегментоядерных нейтрофилов, увеличение Х 960.

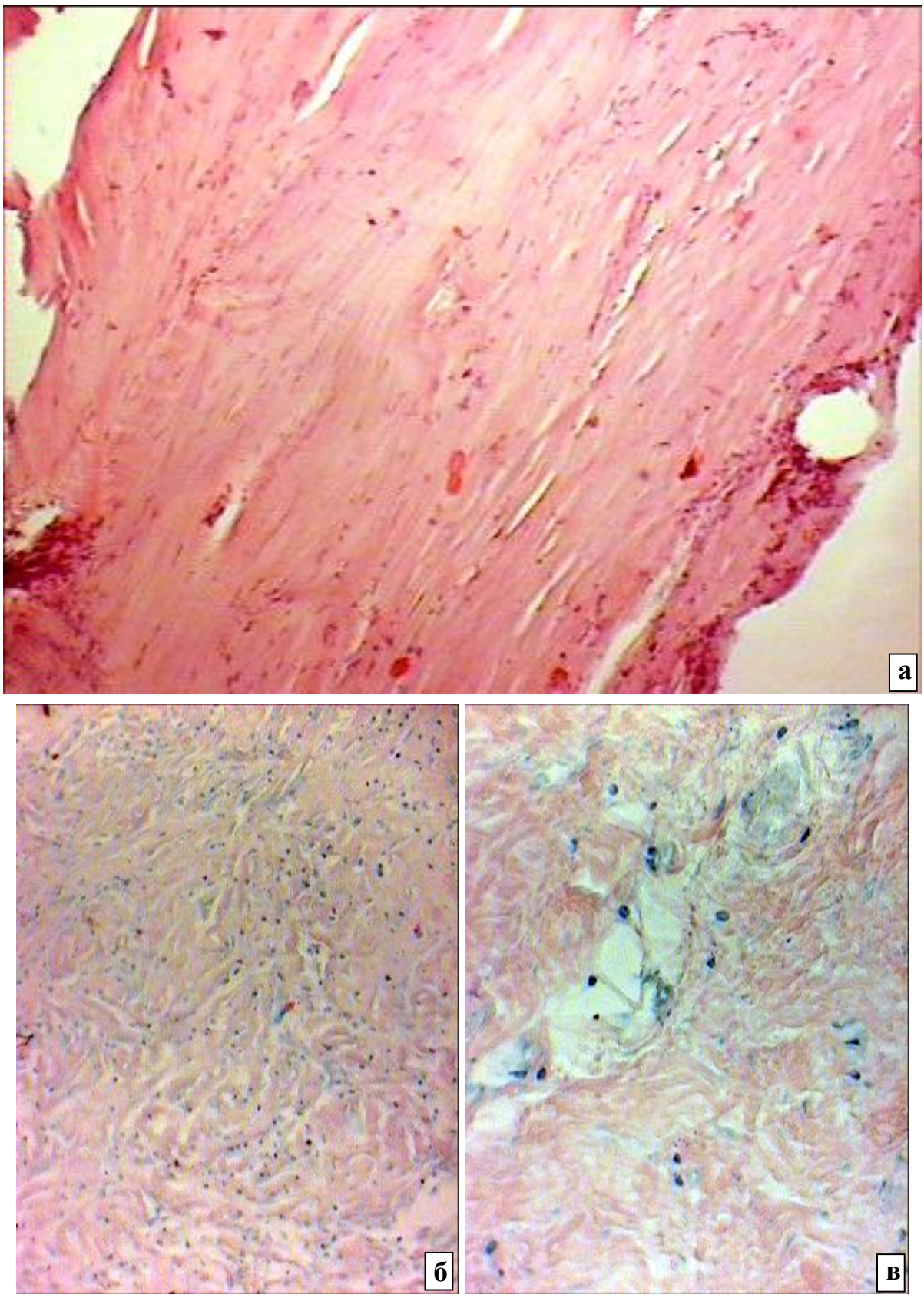


Рисунок 37 – Лейкоцитарная инфильтрация плотной части капсулы вокруг имплантата «МакГан». а - Участок с небольшим количеством тканевых лейкоцитов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 100. б – Участок, где, несмотря на значительную лейкоцитарную инфильтрацию, отсутствуют тканевые базофилы, окраска по Романовскому, увеличение Х 100. в - Большое количество тканевых базофилов, окраска по Романовскому, увеличение Х 240.

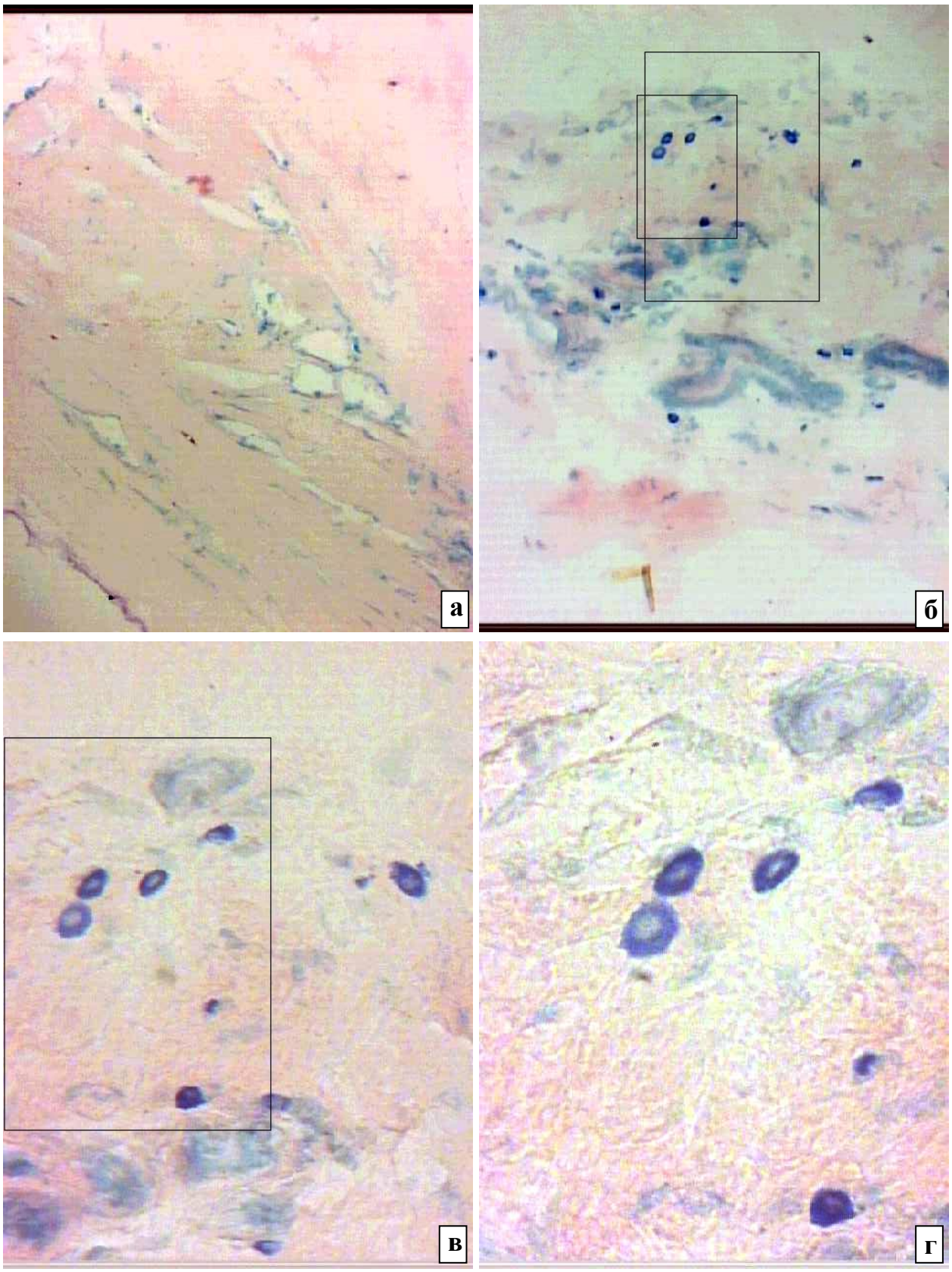


Рисунок 38 – Лейкоцитарная инфильтрация плотной части капсулы вокруг имплантата «Ментор». Окраска по Романовскому. а - Отсутствие тканевых базофилов, увеличение Х 240. б - Большое число тканевых базофилов на участке с высокой васкуляризацией, увеличение Х 240. в - Фрагмент рис. 38б, тканевые базофилы рядом с сосудами и вдали от них, увеличение Х 750. г - Фрагмент рис. 38б и 38в, тканевые базофилы в соединительной ткани, увеличение Х 960.

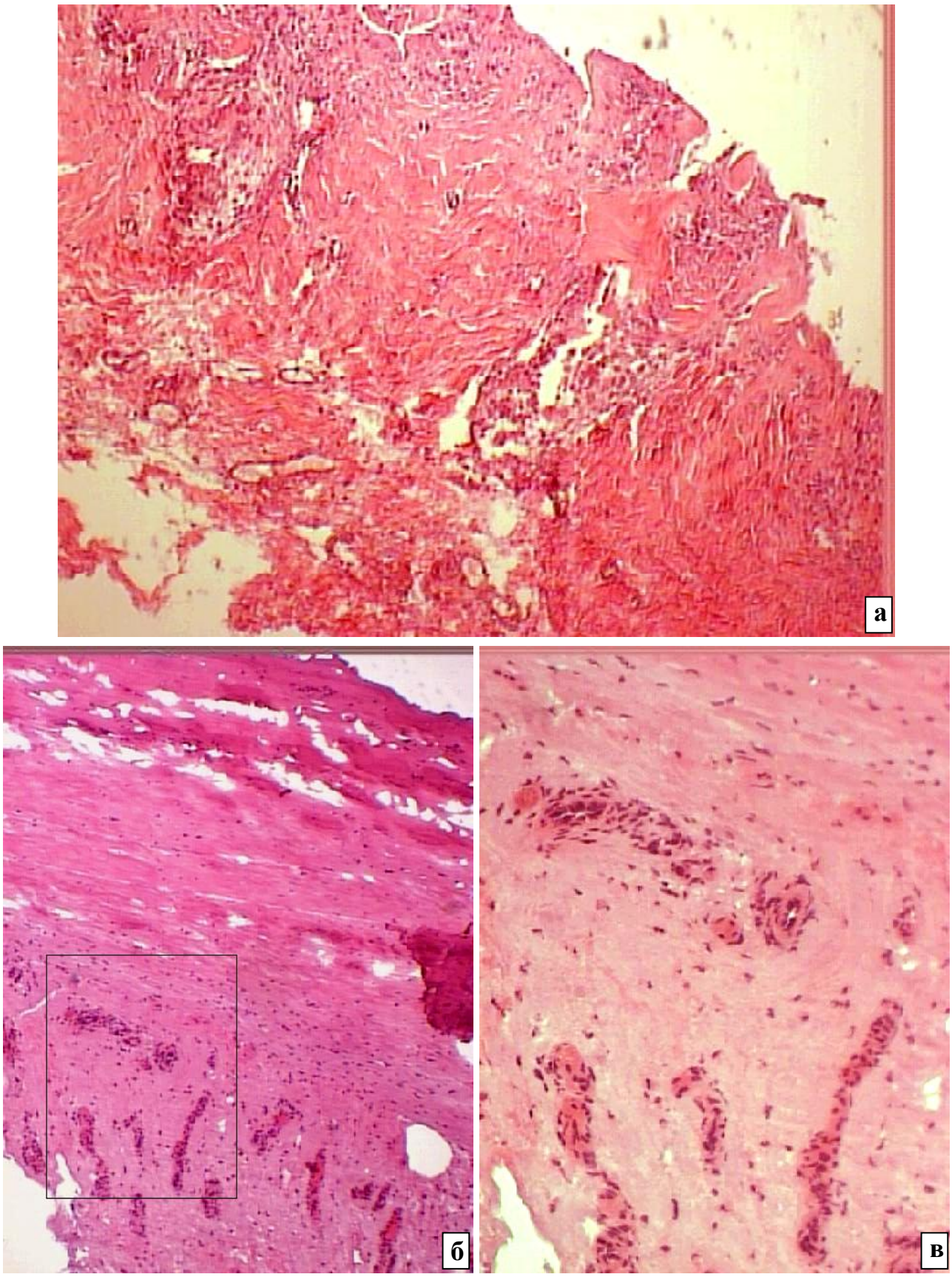


Рисунок 39 – Очаговая лейкоцитарная инфильтрация плотной части капсулы. Окраска гематоксилином и эозином. а - Лейкоцитарные инфильтраты вокруг имплантата «Ника», увеличение Х 100. б - Лейкоцитарные инфильтраты вокруг имплантата «Ментор», Увеличение Х 100. в - Фрагмент рис. 39б, лейкоцитарные инфильтраты расположены по ходу кровеносных сосудов, увеличение Х 240.

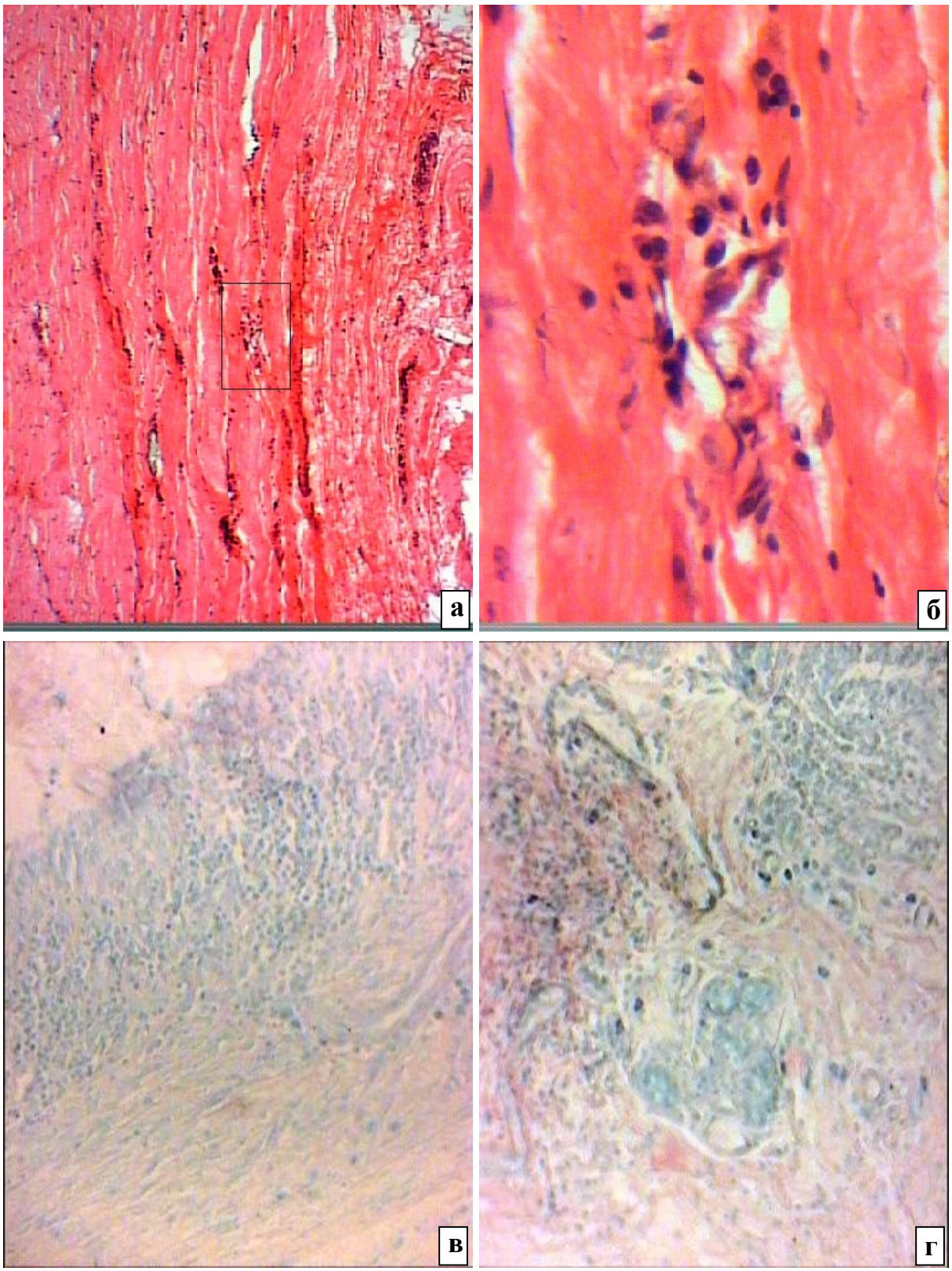


Рисунок 40 – Очаговая лейкоцитарная инфильтрация плотной части капсулы вокруг имплантата «МакГан». а - Небольшие лейкоцитарные инфильтраты, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 40а, расплавление тканей вокруг инфильтрата, в цитограмме которого преобладают лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги, увеличение Х 960. в - Лейкоцитарный инфильтрат без тканевых базофилов, окраска по Романовскому, увеличение Х 240. г - Большое количество тканевых базофилов в лейкоцитарном инфильтрате, окраска по Романовскому, увеличение Х 240.

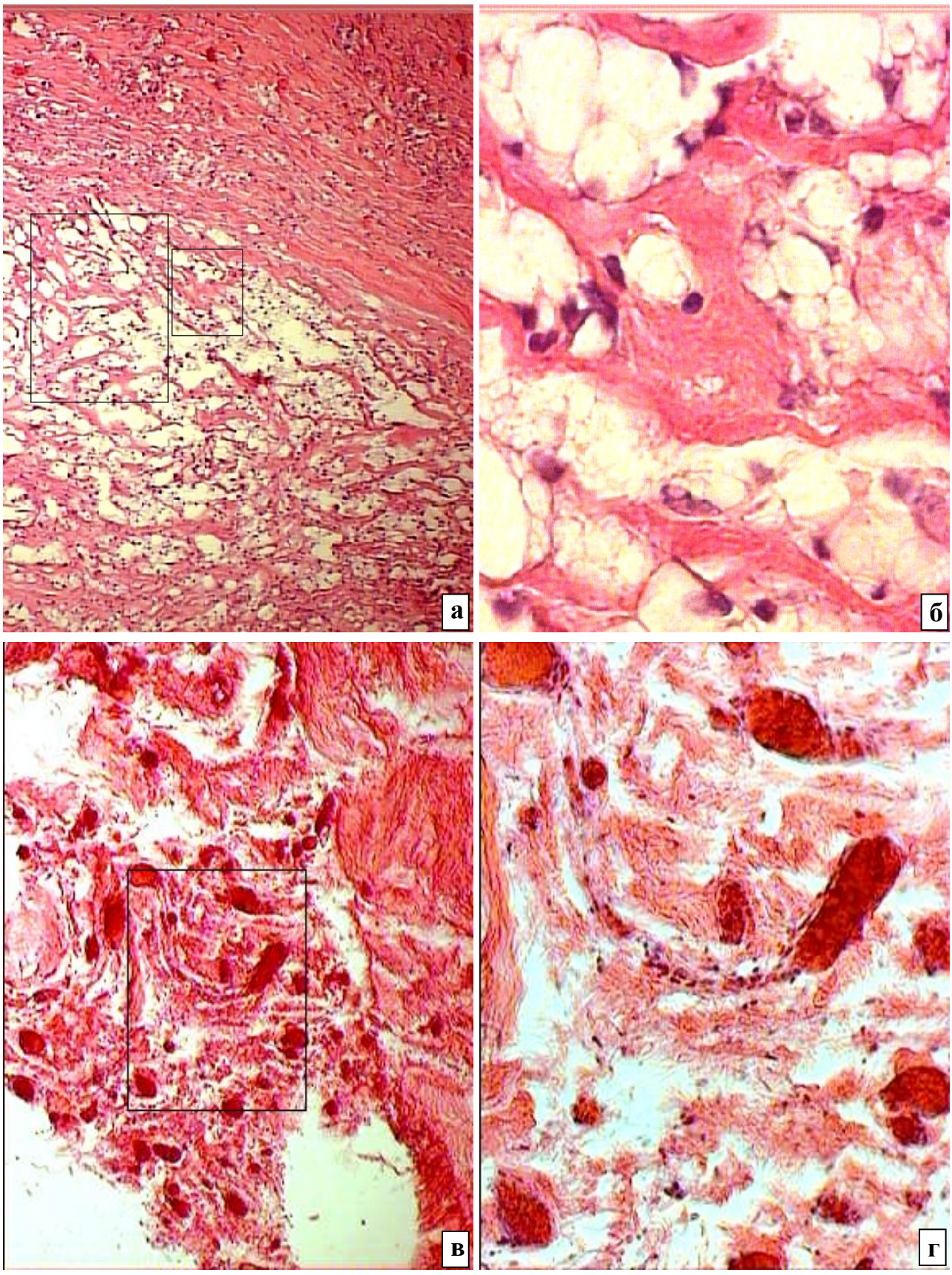


Рисунок 41 – Изменения микроциркуляции в рыхлой части капсулы вокруг имплантата «Ника». Окраска гематоксилином и эозином. а - Расширение лимфатических сосудов и межклеточных щелей, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 41а, лимфостаз, увеличение Х 960. в – Венозная гиперемия, увеличение Х 100. г - Фрагмент рис. 41в, переполненные форменными элементами крови венулы, увеличение Х 240.

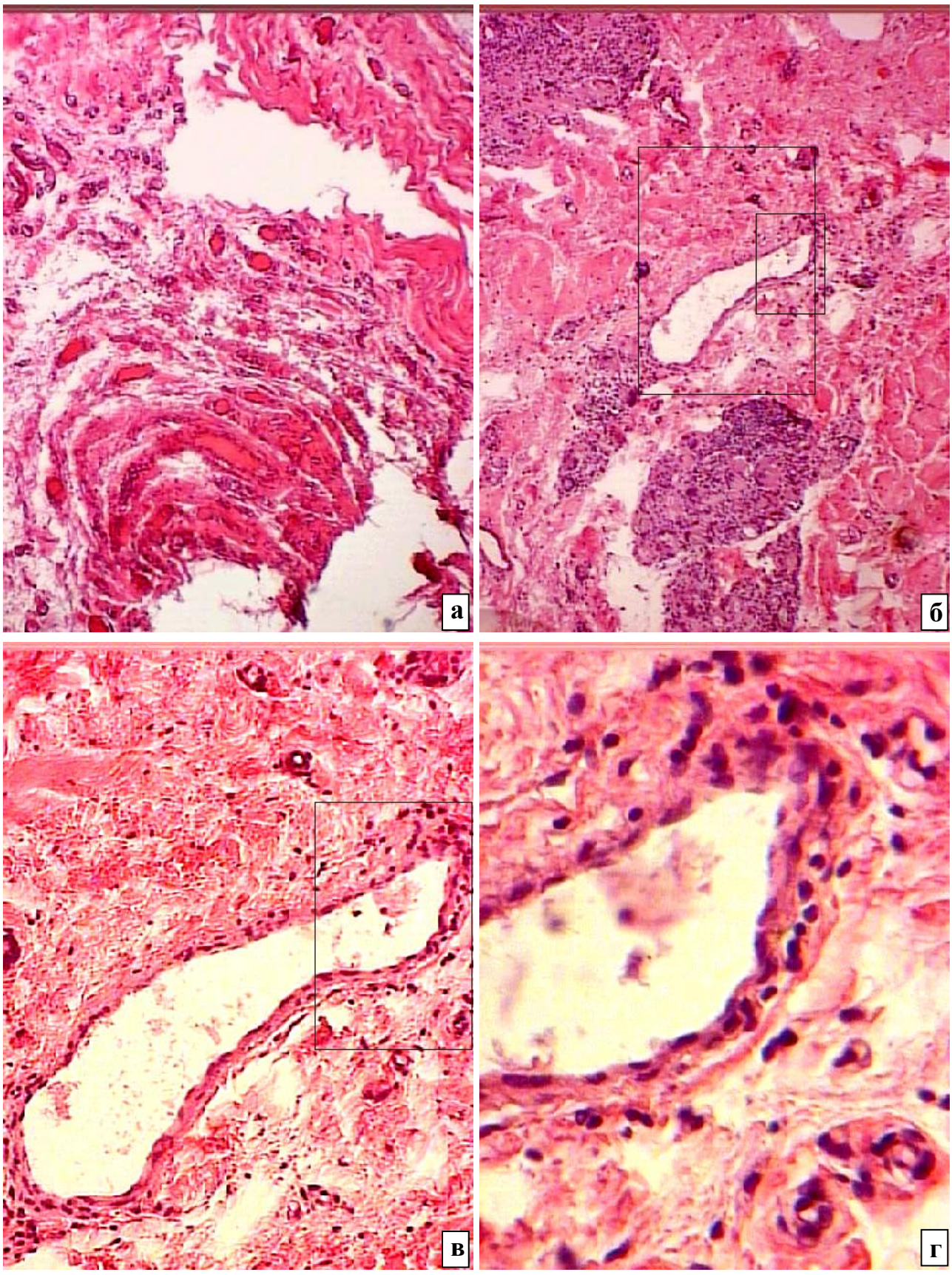


Рисунок 42 – Изменения микроциркуляции в рыхлой части капсулы вокруг имплантата «Ментор». Окраска гематоксилином и эозином. а – Полнокровие, увеличение Х 100. б - Расширенный лимфатический сосуд, увеличение Х 100. в - Фрагмент рис. 42б, расширенный лимфатический сосуд, увеличение Х 240. г - Фрагмент рис. 42б и 42в, в просвете сосуда присутствует тканевой детрит, увеличение Х 960.

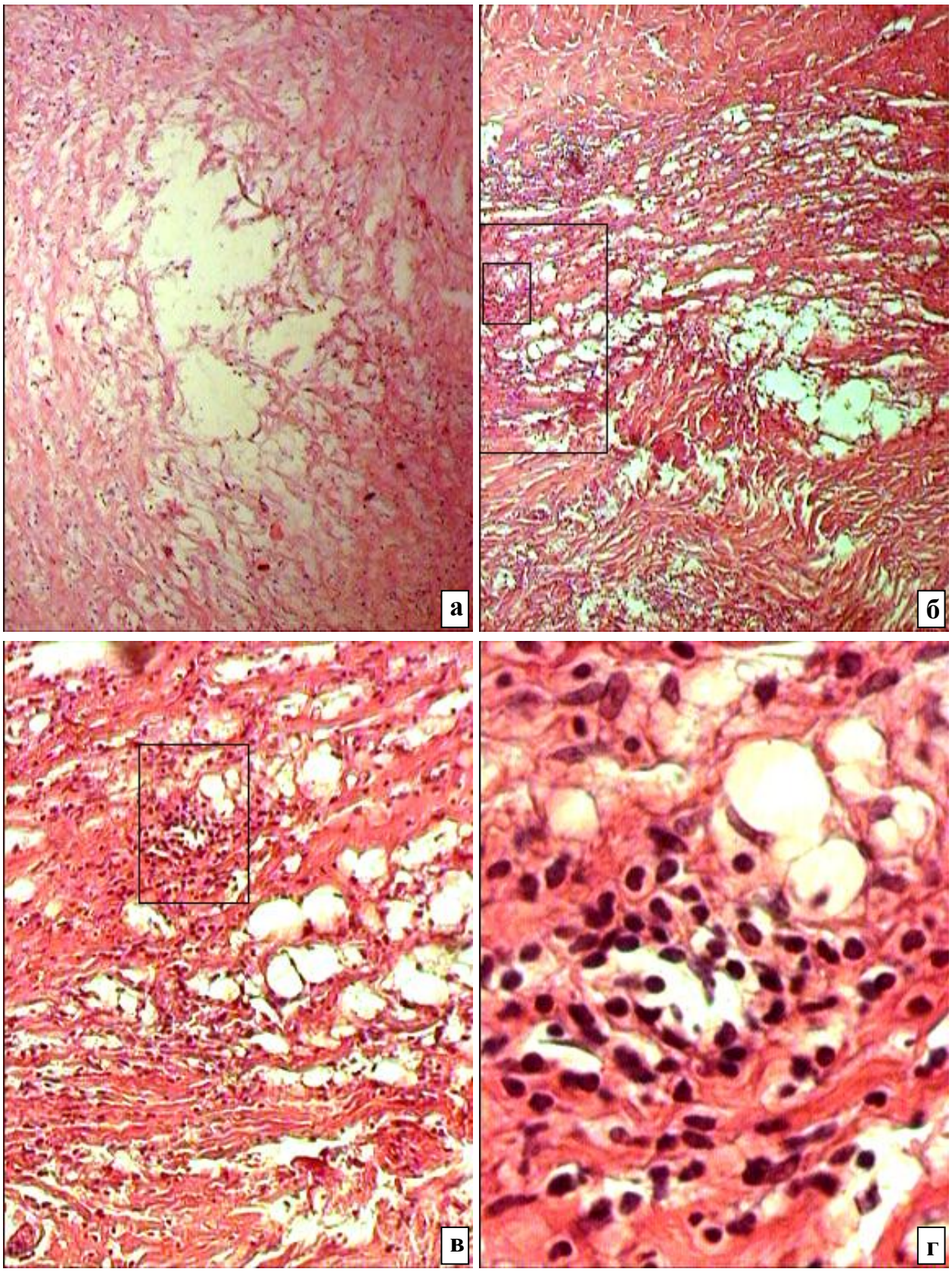


Рисунок 43 – Рыхлая часть капсулы вокруг имплантата «МакГан». Окраска гематоксилином и эозином. а - Слившиеся переполненные межклеточные щели, увеличение Х 100. б - Большая численность тканевых лейкоцитов, увеличение Х 100. в - Фрагмент рис. 43б, лимфостаз и высокое число тканевых лейкоцитов, увеличение Х 240. г - Фрагмент рис. 43б и 43в, в цитограмме тканевых лейкоцитов преобладают лимфоциты, увеличение Х 960.

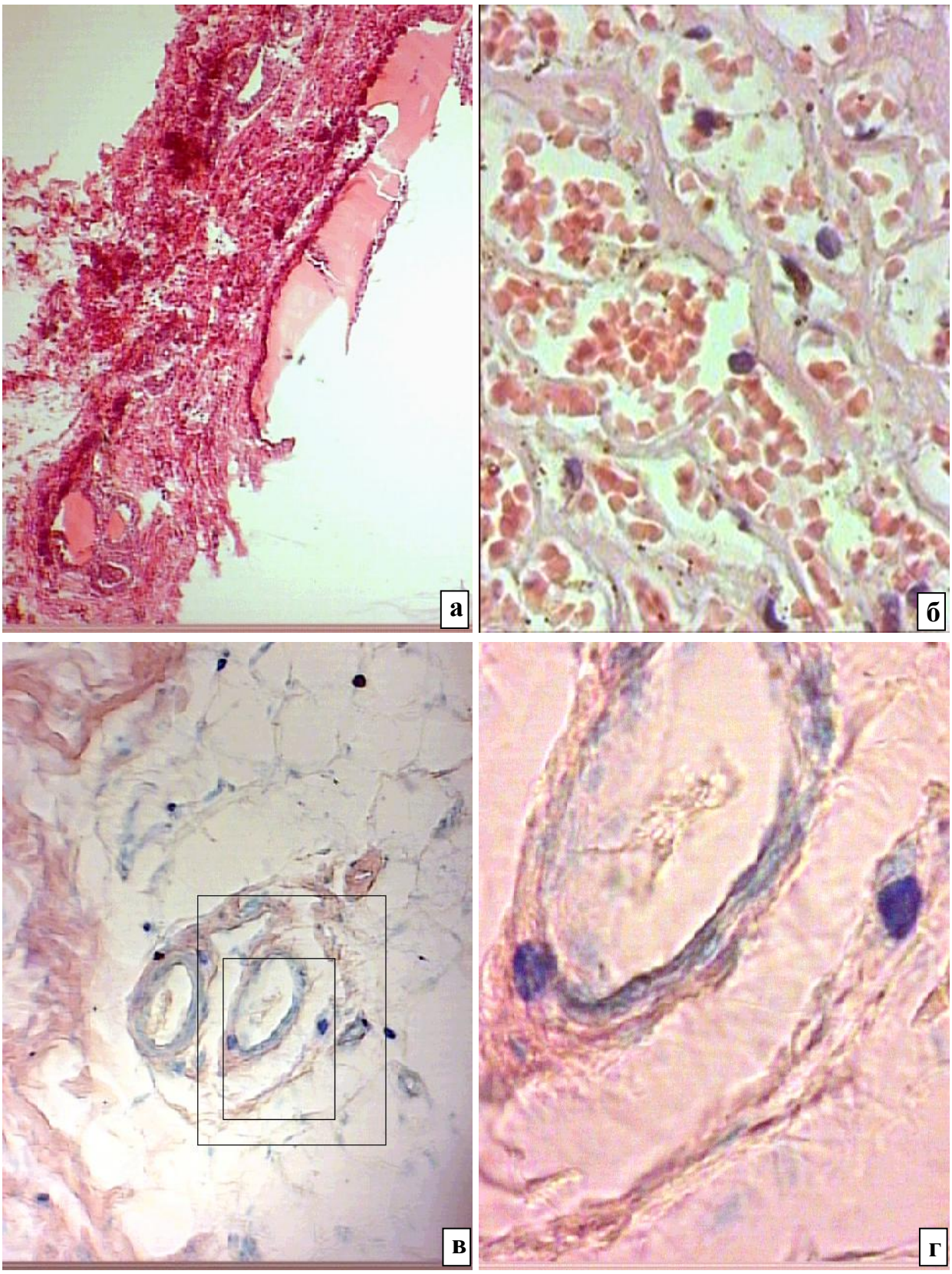


Рисунок 44 – Лейкоцитарная инфильтрация рыхлой части капсулы вокруг имплантата «Ника». а - Большое число лейкоцитов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 100. б - Значительное количество эритроцитов между волокнами коллагена, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 750. в - Тканевые базофилы, окраска по Романовскому, увеличение Х 240. г - Фрагмент рис. 44в, тканевые базофилы в стенке и в периваскулярном пространстве лимфатического сосуда, увеличение Х 960.

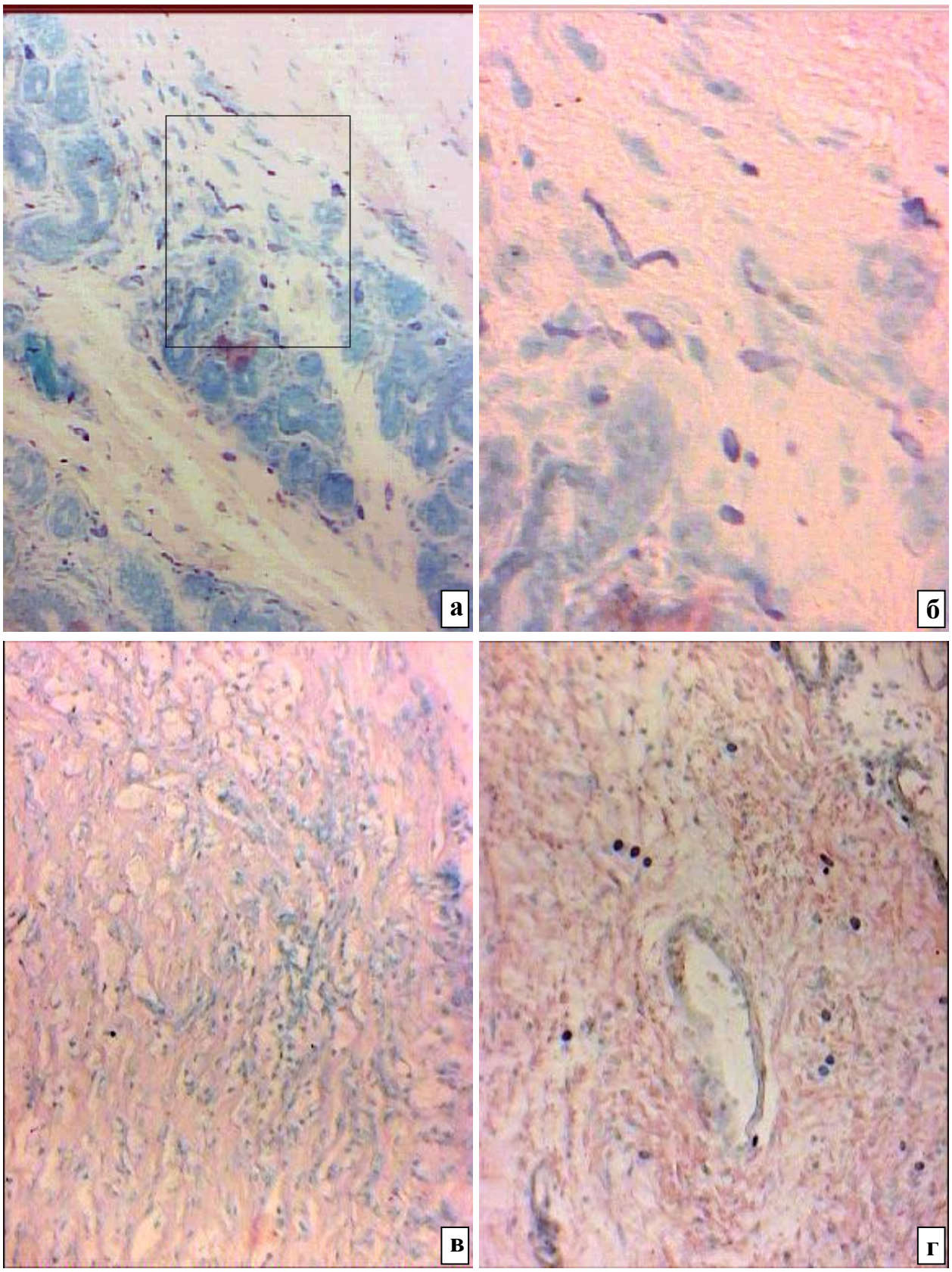


Рисунок 45 – Лейкоцитарная инфильтрация рыхлой части капсулы. Окраска по Романовскому. а - Тканевые базофилы вокруг имплантата «Ментор», увеличение Х 240. б - Фрагмент рис. 45а, тканевые базофилы в соединительной ткани, увеличение Х 750. в - Отсутствие тканевых базофилов вокруг имплантата «МакГан», увеличение Х 240. г - Значительное число тканевых базофилов и эритроцитов вокруг имплантата «МакГан». Увеличение Х 240.

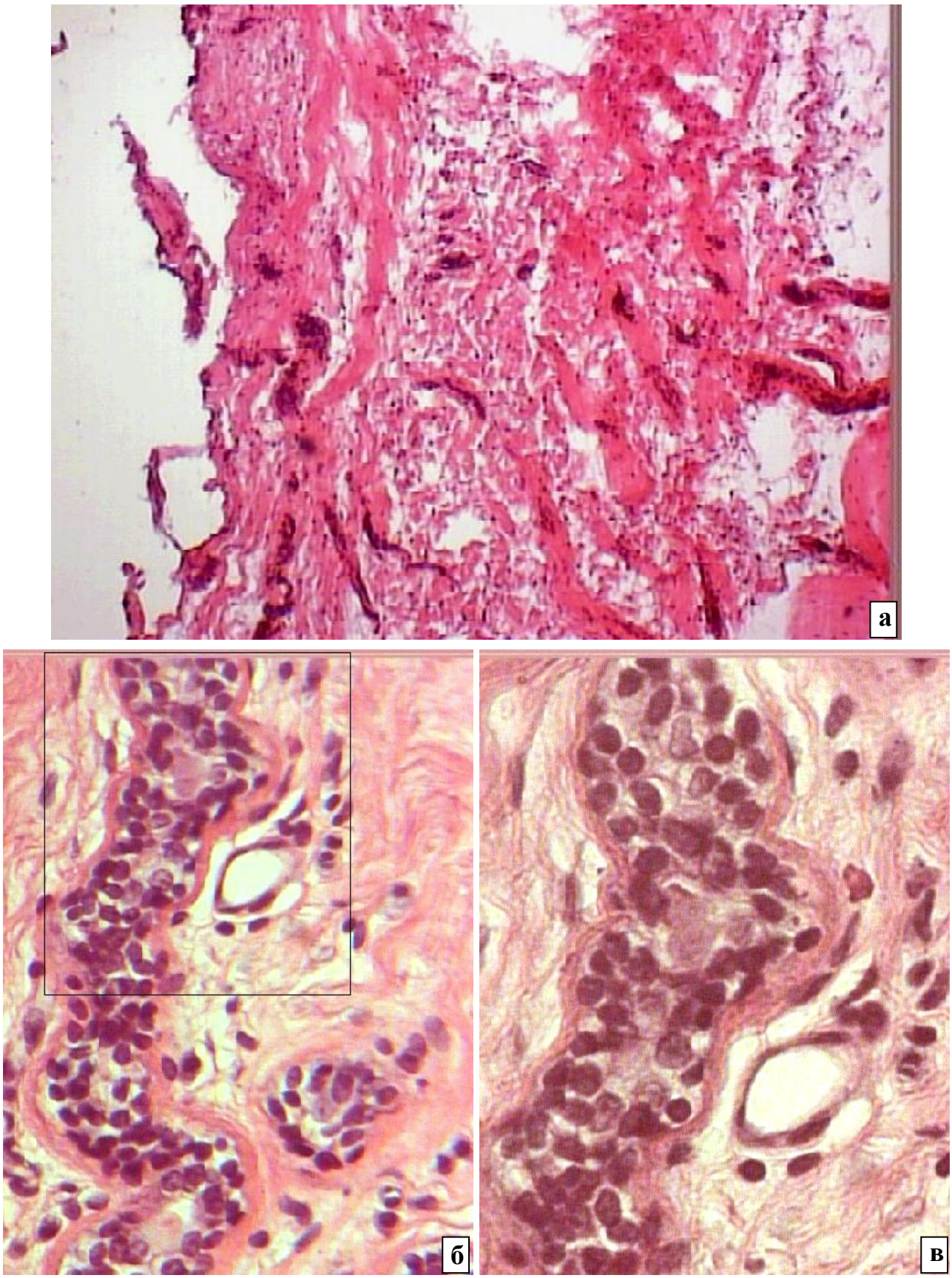


Рисунок 46 – Лейкоцитарная инфильтрация рыхлой части капсулы вокруг имплантата «Ника». Окраска гематоксилином и эозином. а - Большое число небольших лейкоцитарных инфильтратов, увеличение Х 100. б - Лейкоцитарный инфильтрат по ходу фрагмента имплантата. Увеличение Х 750. в - Фрагмент рис. 46б, в цитограмме инфильтрата преобладают лимфоциты, моноциты и макрофаги, увеличение Х 960.

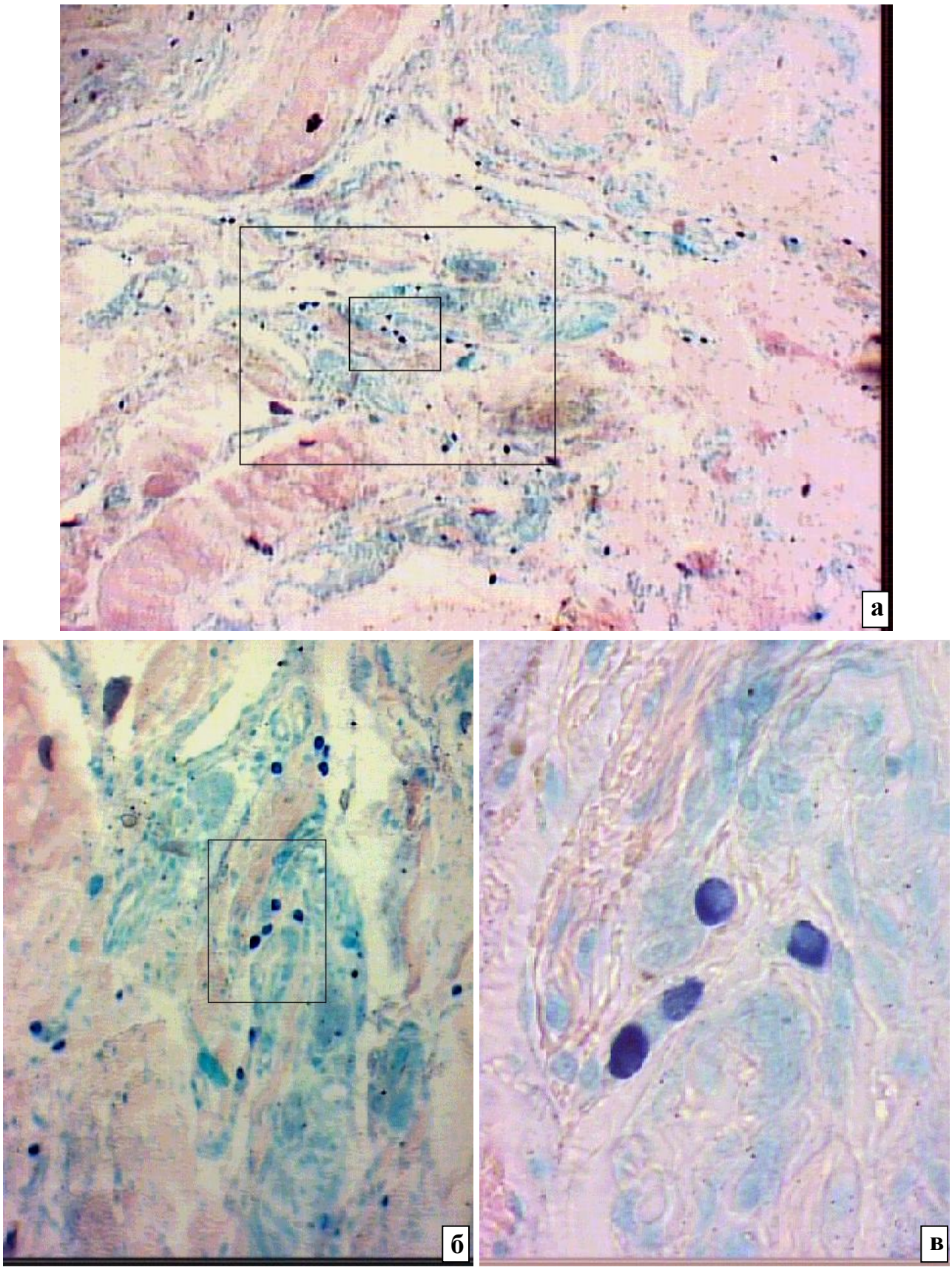


Рисунок 47 – Лейкоцитарная инфильтрация рыхлой части капсулы вокруг имплантата «Ника». Окраска по Романовскому. а - Большое содержание тканевых базофилов в лейкоцитарном инфильтрате, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 47а, тканевые базофилы в инфильтрате, увеличение Х 240. в - Фрагмент рис. 47а и 47б, тканевые базофилы расположены по ходу волокон коллагена, увеличение Х 960.

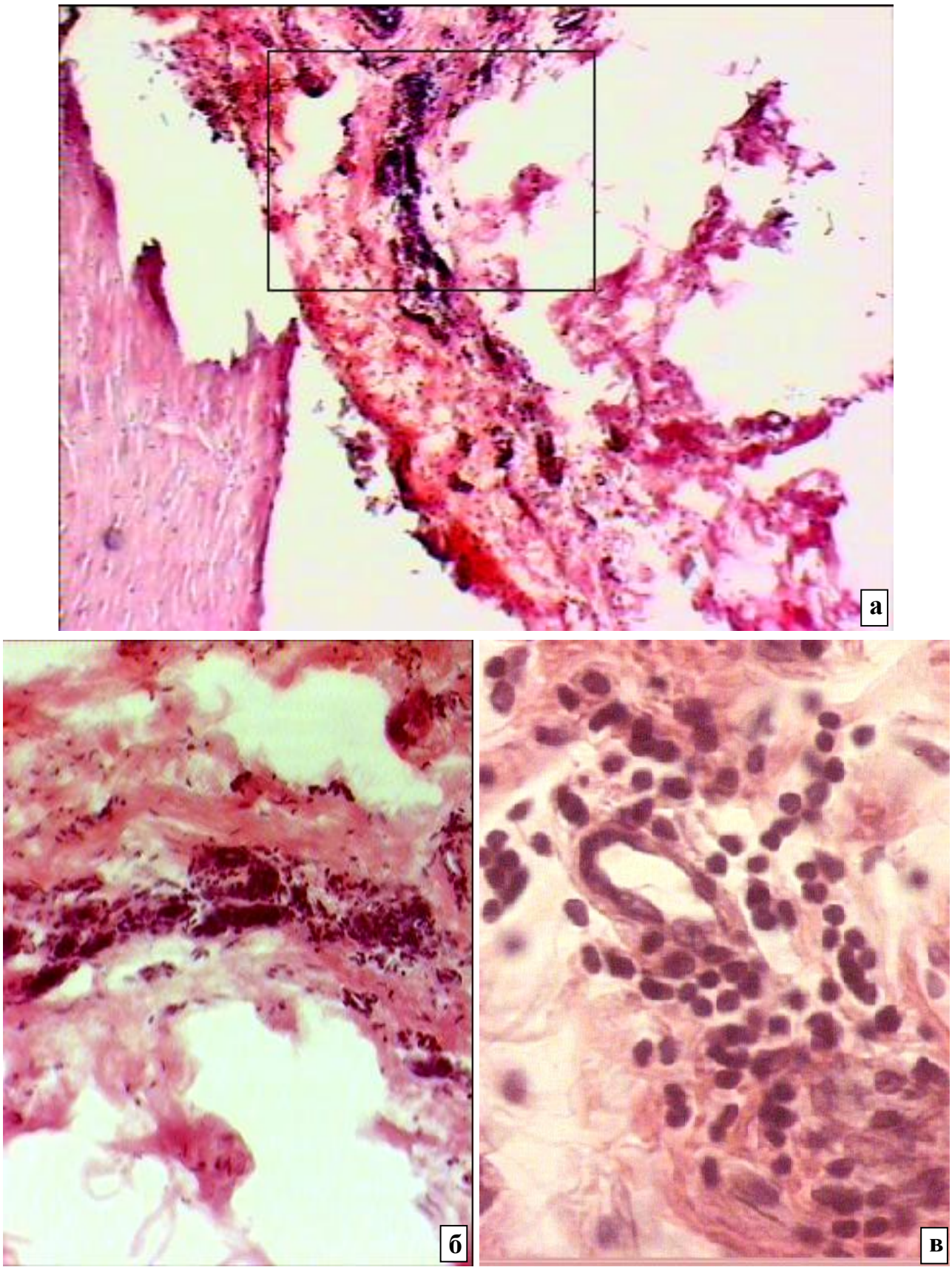


Рисунок 48 – Лейкоцитарная инфильтрация рыхлой части капсулы вокруг имплантата «Ментор». Окраска гематоксилином и эозином. а - Лейкоцитарные инфильтраты, увеличение Х 100. б - Фрагмент рис. 48а, вокруг инфильтратов много фибробластов, увеличение Х 240. в - Лейкоцитарный инфильтрат с преобладанием в цитограмме лимфоцитов, увеличение Х 960.

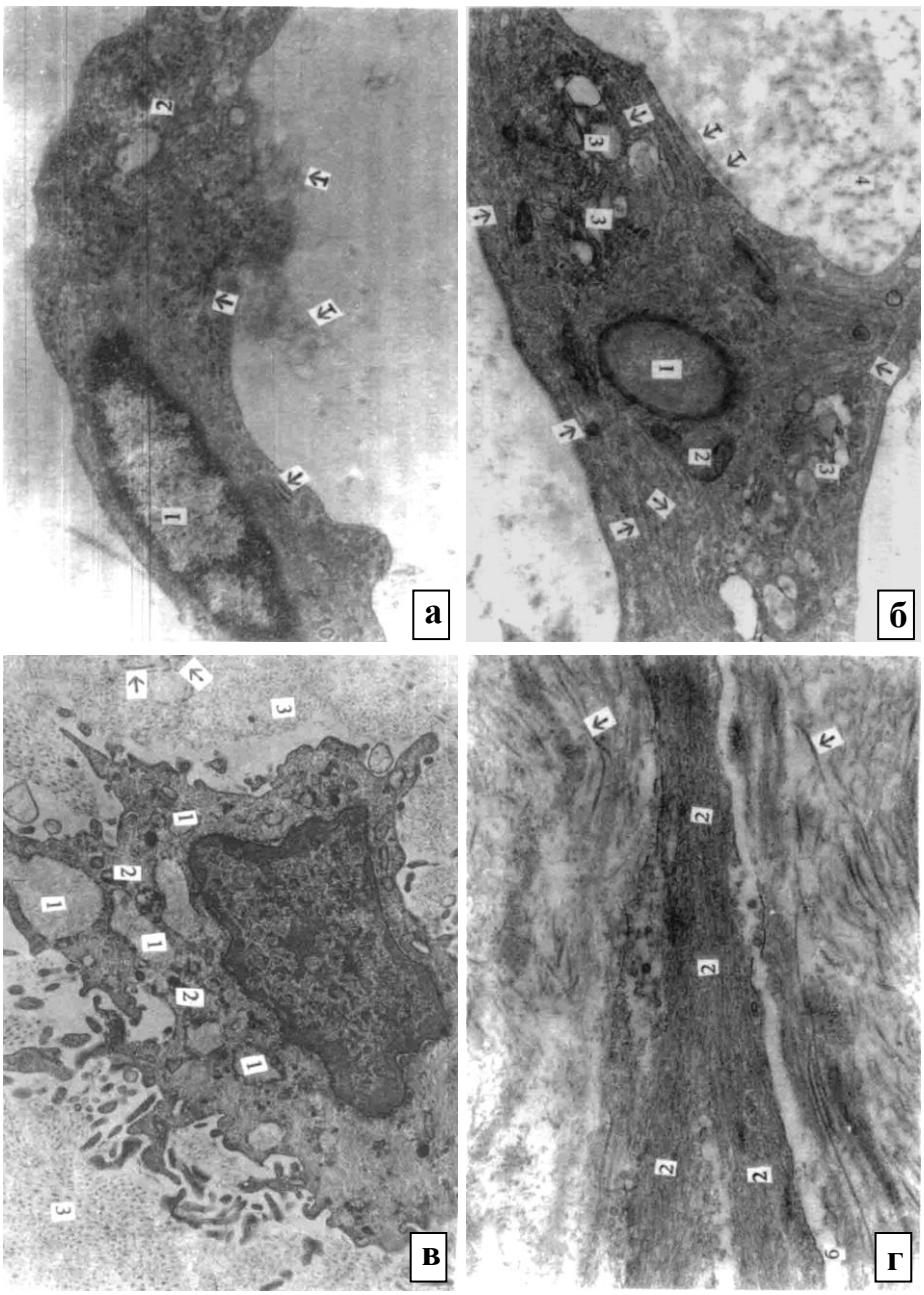


Рисунок 49 – Клетки фибробластного ряда вокруг имплантатов. а - Малодифференцированный фибробласт в капсуле вокруг имплантата «Пластис» (1 - ядро; 2 - цитоплазма; стрелками указаны профили шероховатой эндоплазматической сети; подчеркнутые стрелки - волокна тропоколлагена у поверхности клетки), увеличение Х 19000. б - Зрелый активно функционирующий фибробласт в капсуле вокруг имплантата «Ментор» (1 - ядро; 2 - митохондрии; 3 - аппарат Гольджи; 4 - поперечно срезанные коллагеновые волокна в межуточном веществе; стрелками указаны профили шероховатой эндоплазматической сети; подчеркнутые стрелки - волокна тропоколлагена у поверхности клетки), увеличение Х 19000. в - Малодифференцированный фибробласт в капсуле вокруг имплантата «Пластис» (1 - профили шероховатой эндоплазматической сети; 2 - митохондрии; 3 - поперечно срезанные коллагеновые фибриллы в межуточном веществе; стрелками указаны продольно срезанные коллагеновые фибриллы), увеличение Х 15000. г - Периферическая часть миофибробласта в капсуле вокруг имплантата «Ника» (1 - ядро; 2 - скопления микрофиламентов в цитоплазме; 3 - митохондрии; 4 - межуточное вещество; стрелками указаны коллагеновые фибриллы), увеличение Х 29000.

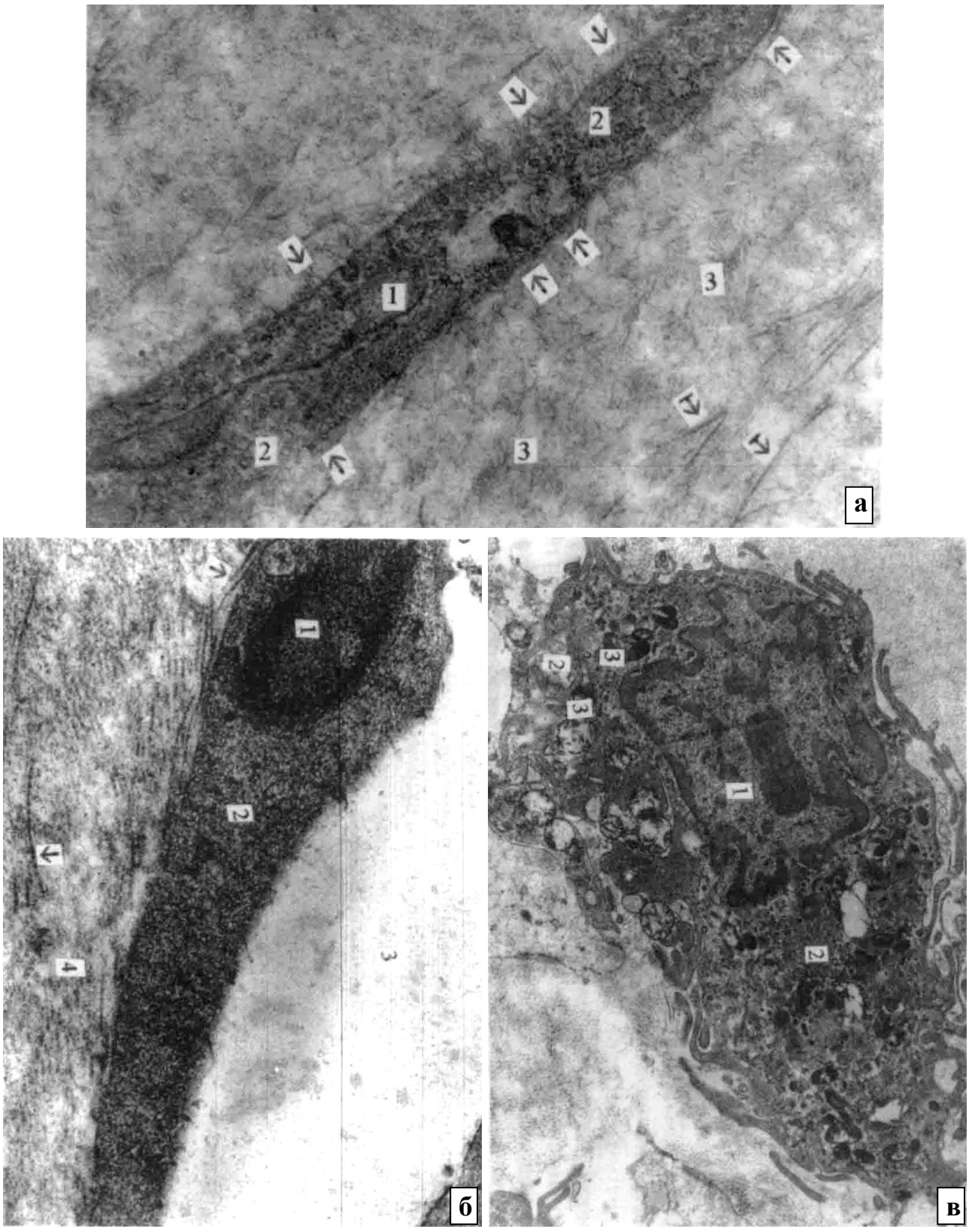


Рисунок 50 – Клетки в капсуле вокруг имплантата «МакГан». а - Фиброцит (1 - ядро; 2 - цитоплазма; 3 - пучки волокон тропоколлагена; стрелками указаны волокна тропоколлагена у поверхности клетки; подчеркнутые стрелки - коллагеновые фибриллы), увеличение Х 27000. б - Малодифференцированная клетка (1 - ядро; 2 - цитоплазма; 3 - полость между пластами коллагеновых волокон; 4 - рыхло расположенные коллагеновые фибриллы; стрелками указаны коллагеновые фибриллы), увеличение Х 28000. в - Макрофаг (1 - ядро; 2 - цитоплазма; 3 – фагосомы), увеличение Х 11000.

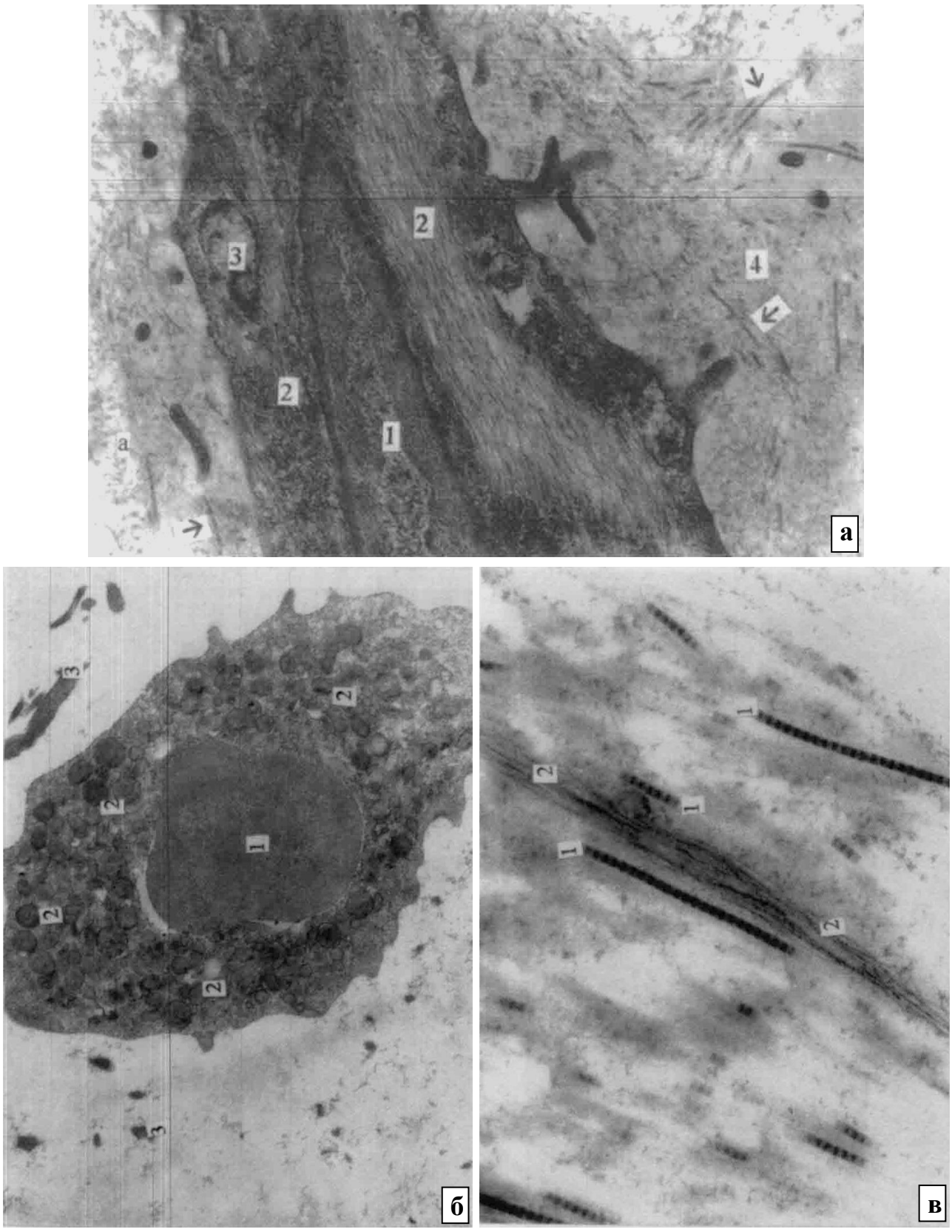


Рисунок 51 – Клетки в капсуле вокруг имплантата «Ментор». а - Околоядерная часть миофибробласта (1 - ядро; 2 - скопления микрофиламентов в цитоплазме; 3 - митохондрии; 4 - межуточное вещество; стрелками указаны коллагеновые фибриллы), увеличение Х 26000. б - Тучная клетка вблизи кровеносного сосуда в пограничном слое капсулы (1 - ядро; 2 - секреторные гранулы; 3 - фибриновые волокна в межуточном веществе), увеличение Х 15000. в - 1 - коллагеновые фибриллы с поперечной исчерченностью; 2 - волокна тропоколлагена, увеличение Х 36000.

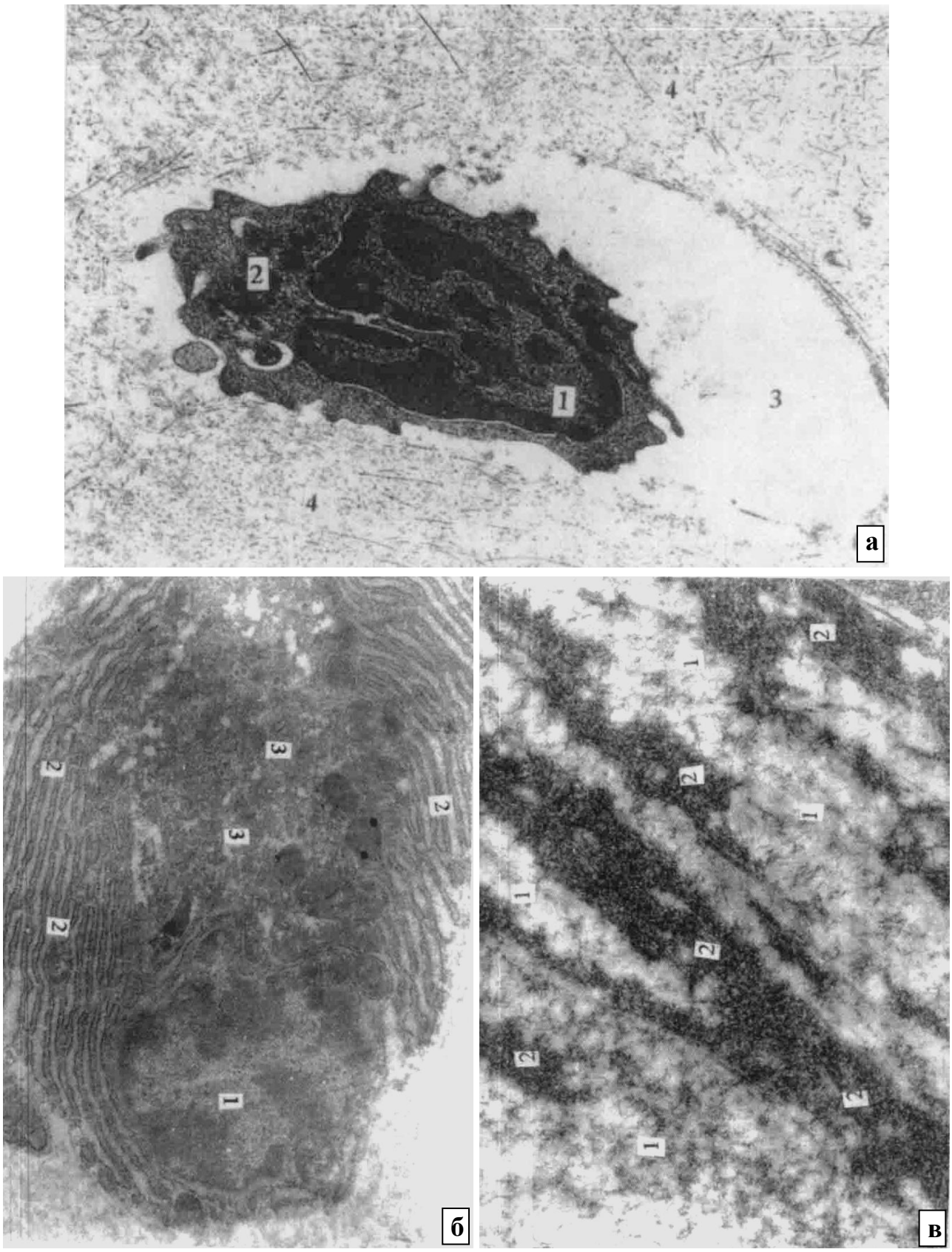


Рисунок 52 – Клетки в капсуле вокруг имплантата «МакГан». а - Мигрирующий лимфоцит (1 - ядро; 2 - цитоплазма; 3 - полость в толще капсулы; 4 - межуточное вещество с редкими коллагеновыми фибриллами), увеличение Х 15000. б - Плазматическая клетка (1 - ядро; 2 - профили шероховатой эндоплазматической сети; 3 - зона аппарата Гольджи), увеличение Х 14000. в - Эластические волокна (1 - аморфный компонент; 2 - микрофибриллярный компонент), увеличение Х 37000.

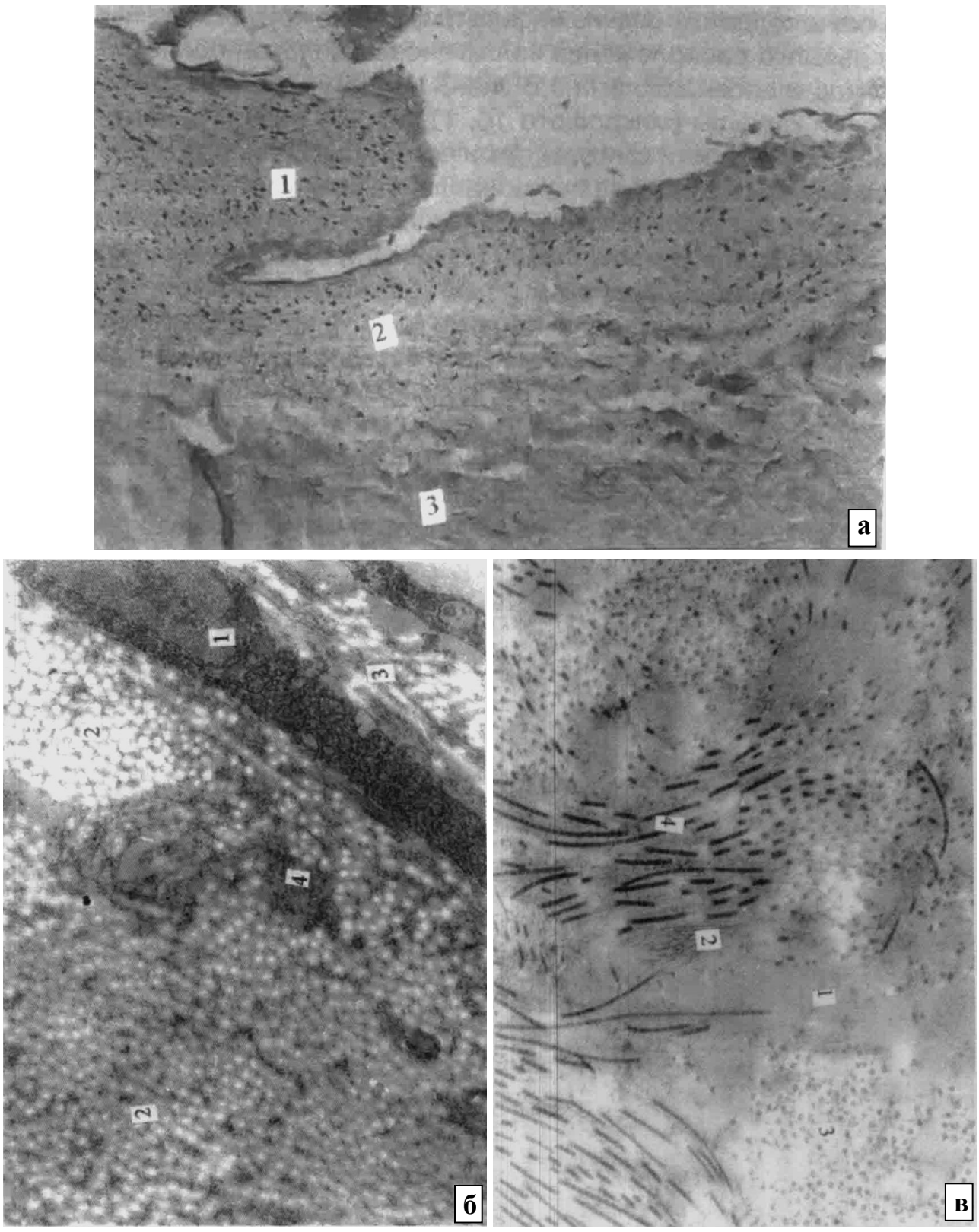


Рисунок 53 – Капсула вокруг имплантата «Ментор». а - 1 - пограничный слой; 2 - слой сетчатого расположения коллагеновых волокон; 3 - основной слой, полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение X 125. б - 1 - фибробласт; 2 - поперечно срезанные эластические волокна; 3 - продольно срезанные эластические волокна; 4 - микрофибриллярные элементы, увеличение X 22000. в - 1 - межуточное вещество; 2 - скопление волокон тропоколлагена; 3 - поперечно срезанные коллагеновые фибриллы; 4 - продольно срезанные коллагеновые фибриллы, увеличение X 29000.

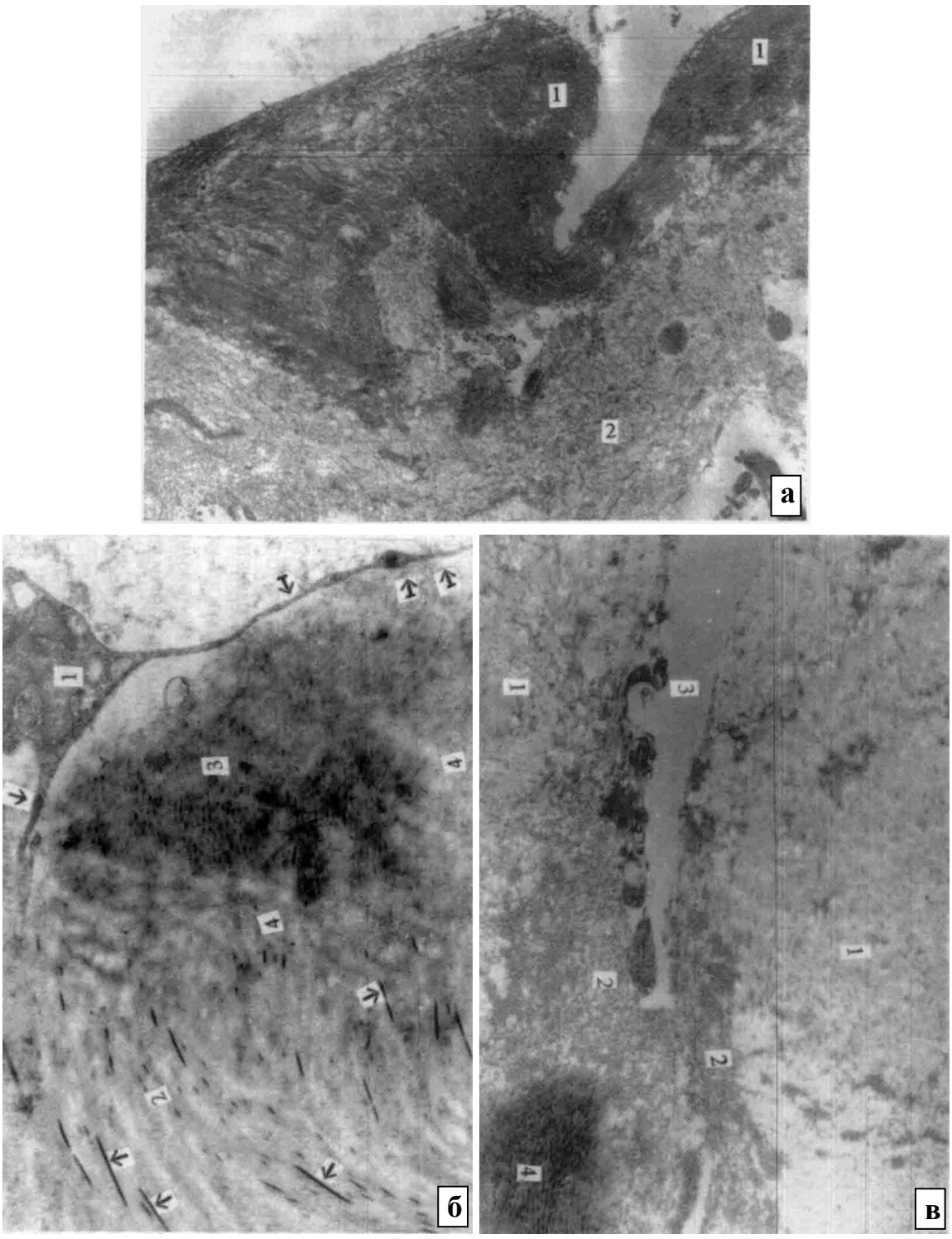


Рисунок 54 – Капсула вокруг имплантата «Ментор». а - Прилежащий слой капсулы (1 - микрофибриллярные структуры эластических волокон; 2 - межуточное вещество с редкими фибриллярными структурами пограничного слоя капсулы), увеличение Х 12000. б - Зона рыхлого расположения коллагеновых волокон (1 - фибробласт; 2 - межуточное вещество; 3 - плотно упакованные коллагеновые фибриллы (тангенциальный срез); 4 - эластические волокна (аморфный и микрофибриллярный компонент); стрелками указаны коллагеновые фибриллы; подчеркнутыми стрелками - отростки фибробласта), увеличение Х 11000. в - Эластические волокна в основном слое капсулы (1 - зрелые эластические волокна; 2 - скопления микрофибриллярных структур; 3 - полость между волокнами; 4 - пучок коллагеновых фибрилл), увеличение Х 15000.

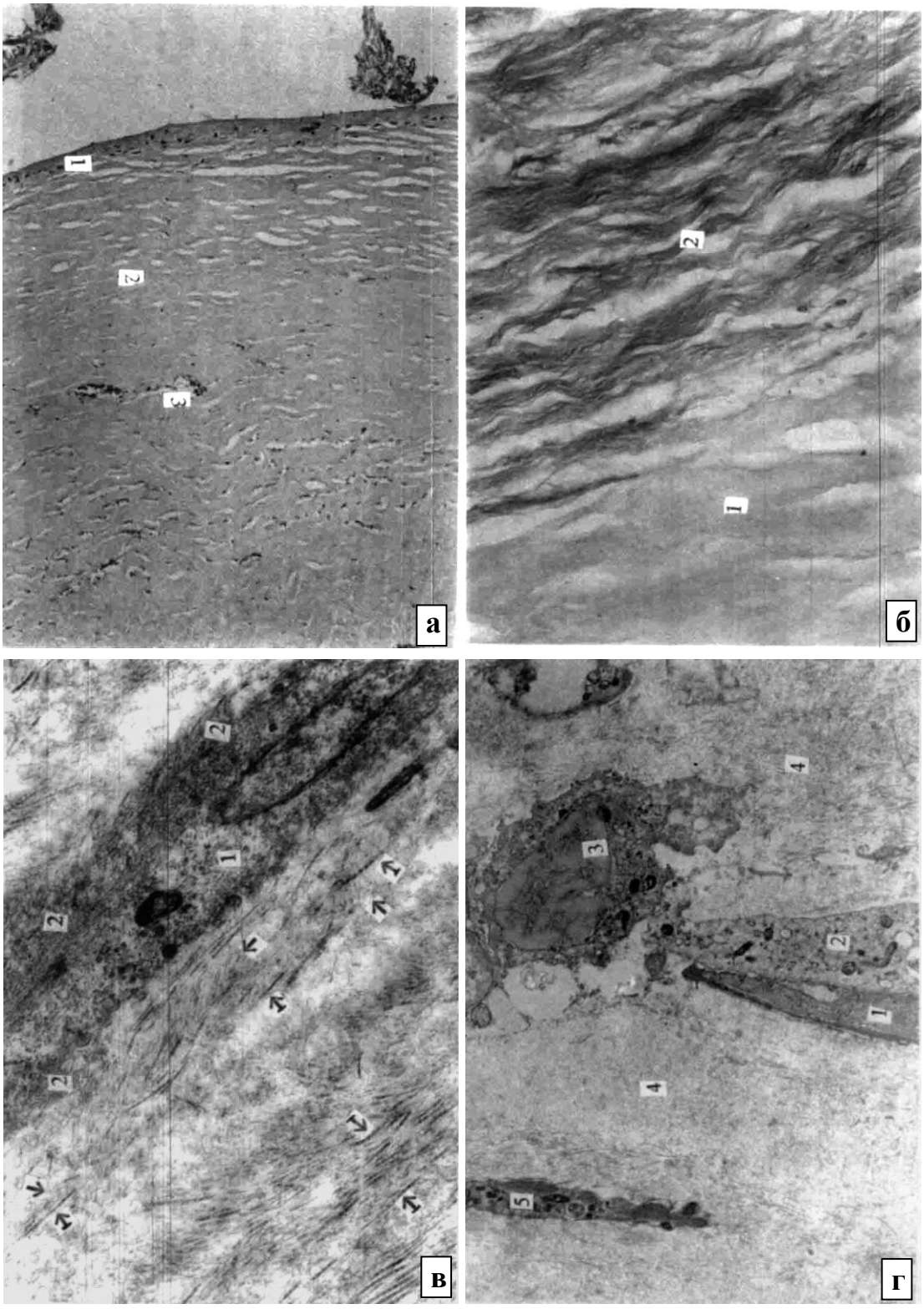


Рисунок 55 – Капсула вокруг имплантата «МакГан». а – Малое увеличение (1 - пограничный слой; 2 - основной слой; 3 - кровеносные сосуды), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 125. б - Основной слой, переход от гомогенной зоны (1) к зоне коллагеновых волокон (2), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 400. в - Тонкая часть капсулы (1 - фибробласт; 2 - скопления волокон тропоколлагена; стрелками указаны отдельные волокна тропоколлагена; подчеркнутыми стрелками - коллагеновые фибриллы), увеличение Х 22000. г - Цепочка клеток в основном слое капсулы (1 - темная малодифференцированная клетка; 2 - светлая клетка; 3 - макрофаг; 4 - коллагеновые фибриллы; 5 – фибробласт), увеличение Х 6600.

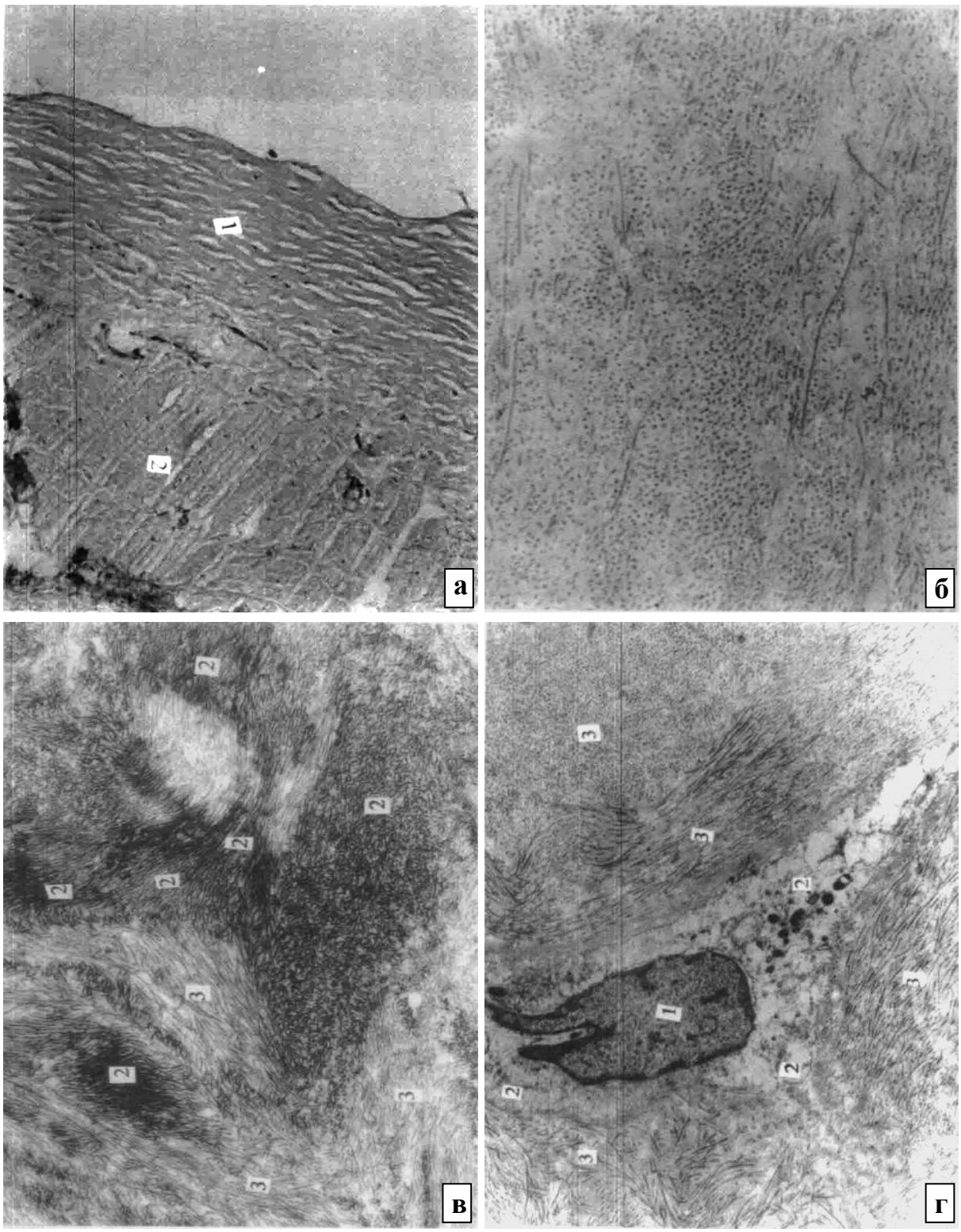


Рисунок 56 – Капсула вокруг имплантата «Пластис». а – Малое увеличение (1 - слой параллельно расположенных волокон; 2 - слой волокон, расположенных перпендикулярно поверхности капсулы), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 125. б - Зона капсулы, прилежащая к имплантату, содержит коллагеновые фибриллы, ориентированные в различных направлениях, увеличение Х 23000. в - Плотно упакованные пучки коллагеновых фибрилл (1 - поперечно срезанные волокна; 2 - продольно и тангенциально срезанные волокна; 3 - рыхлые пучки коллагеновых фибрилл), увеличение Х 10000. г - Клетка с признаками деструкции между пучками коллагеновых фибрилл (1 - ядро; 2 - цитоплазма; 3 - коллагеновые фибриллы), увеличение Х 11000.

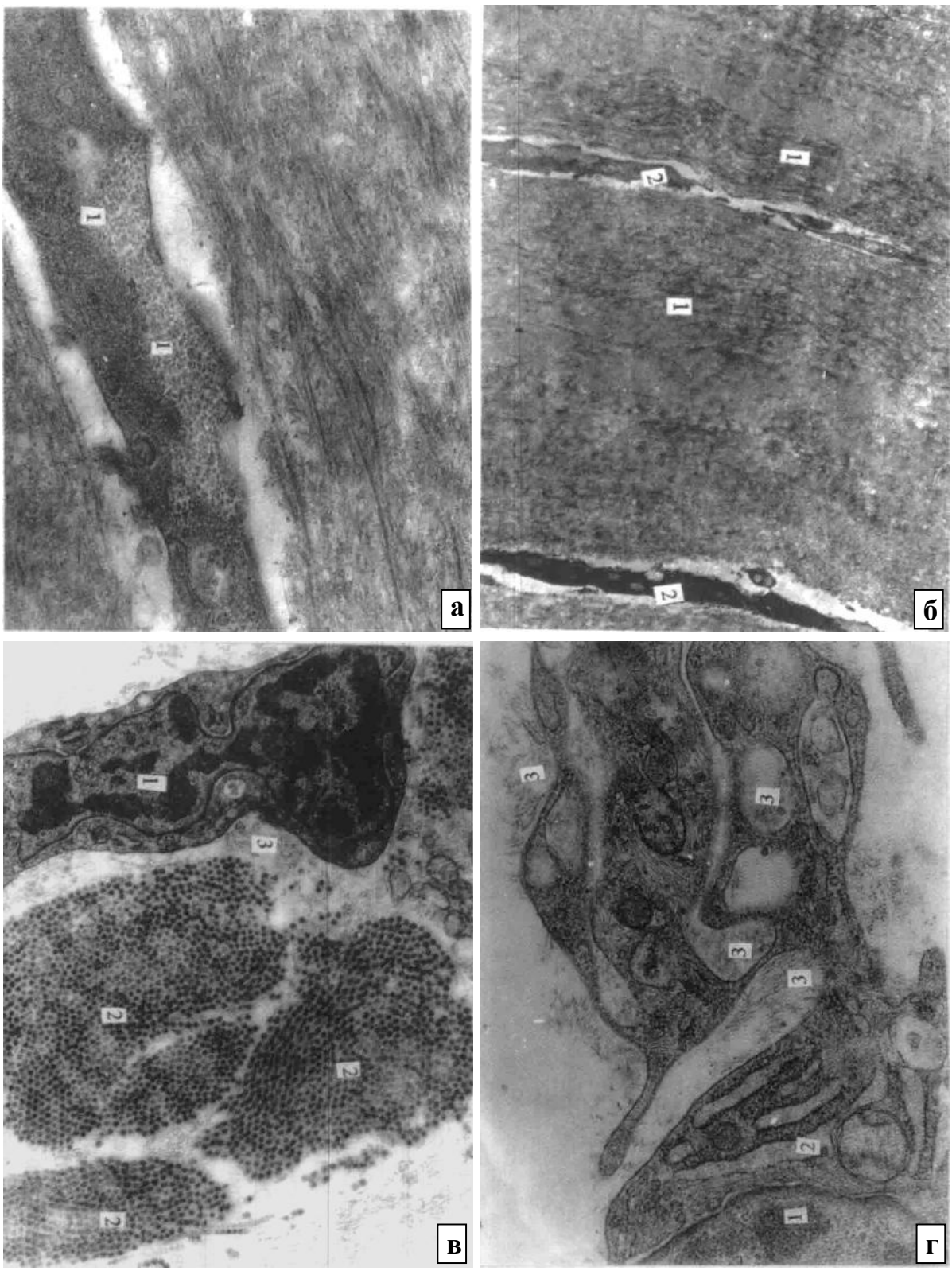


Рисунок 57 – Зона капсулы вокруг имплантата «Ника», прилежащая к молочной железе. а - Пучки коллагеновых волокон, между которыми расположены кровеносные сосуды (1), увеличение Х 4000. б - Пласты коллагеновых волокон, разделенные фиброцитами (1 - коллагеновые волокна; 2 – фиброциты), увеличение Х 8000. в - Слой разнонаправленных пучков коллагеновых волокон (1 - фибробласт; 2 - пучки коллагеновых волокон; 3 - волокна тропоколлагена), увеличение Х 21000. г - Активно секретирующий фибробласт (1 - ядро; 2 - цистерны шероховатой эндоплазматической сети; 3 - волокна тропоколлагена у поверхности клетки), увеличение Х 35000.

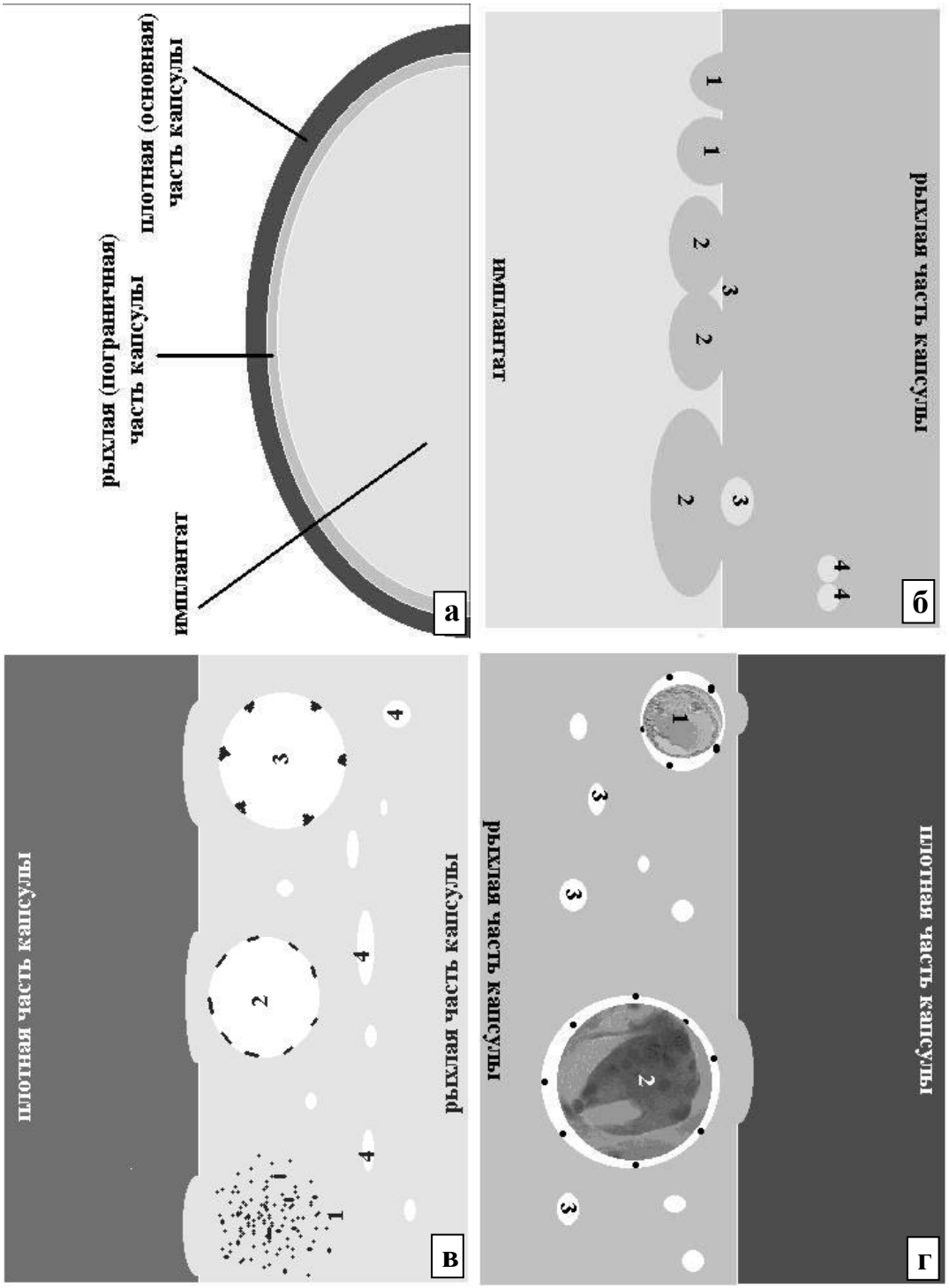


Рисунок 58 – Возможный патогенез несоответствия внутренней и наружной частей капсулы вокруг упругих имплантатов и развития капсулярной контрактуры. а - Схема расположения частей капсулы вокруг поверхности имплантата. б - Схема фрагментации имплантата: 1 - грыжеподобные (грибообразные) выпячивания рыхлой части капсулы; 2 - слияние выпячиваний и образование фрагмента имплантата (3) в толще капсулы; 4 - дальнейшее дробление фрагмента имплантата. в - Схема увеличения объема рыхлой части капсулы при активации воспаления: 1 - образование новых и расширение старых лейкоцитарных инфильтратов; 2 - венозная гиперемия; 3 - лимфостаз; 4 - отек. г - Схема увеличения объема рыхлой части капсулы при нарушениях микроциркуляции: 1 - блокада лимфатических сосудов фрагментами имплантата; 2 - блокада лимфатических сосудов гигантскими клетками инородных тел; 3 - накопление жидкости в интерстициальных пространствах (отек).

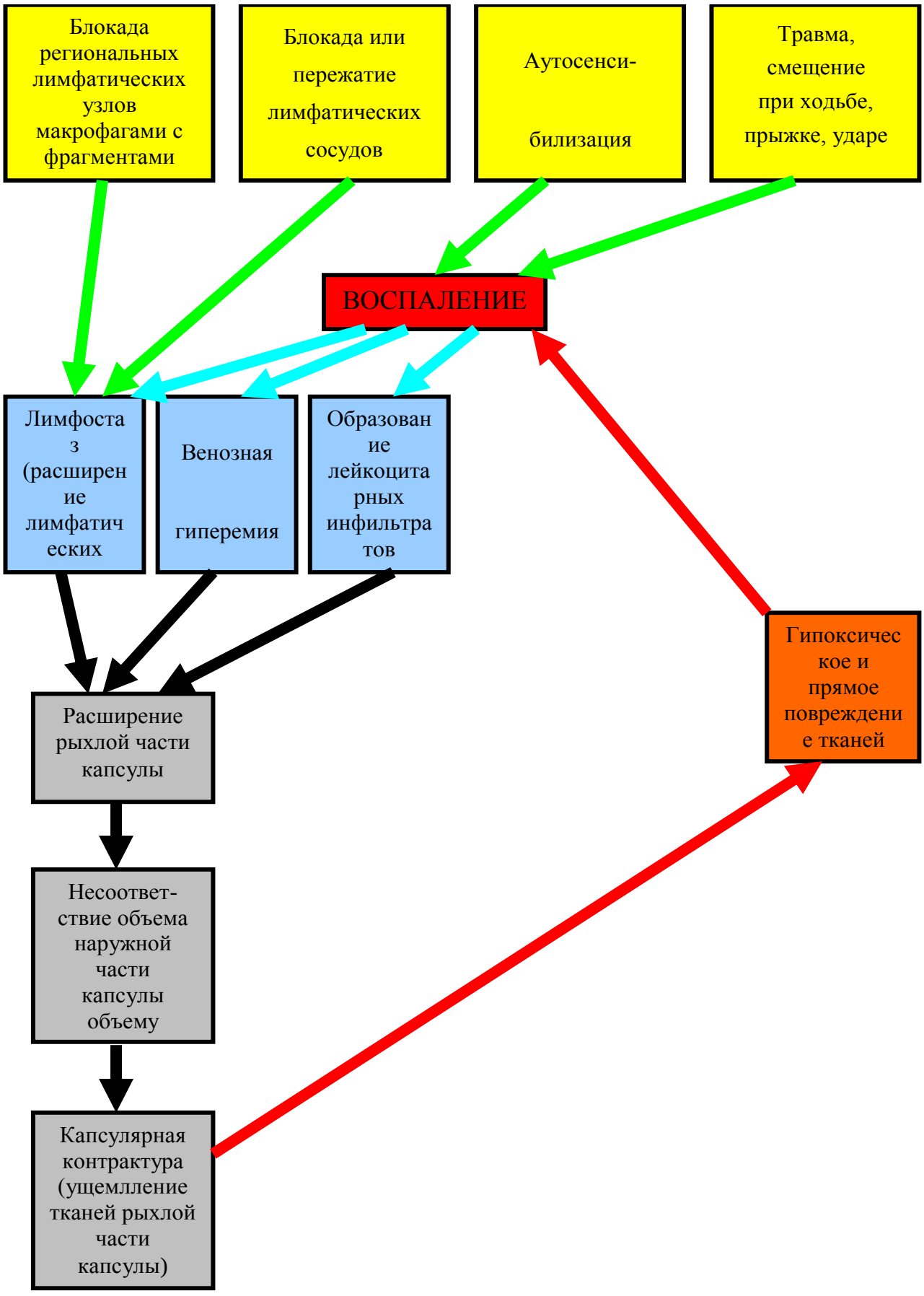


Рисунок 59 – Схема образования «порочного круга» при развитии капсулярной контрактуры в результате воспаления и нарушений микроциркуляции.

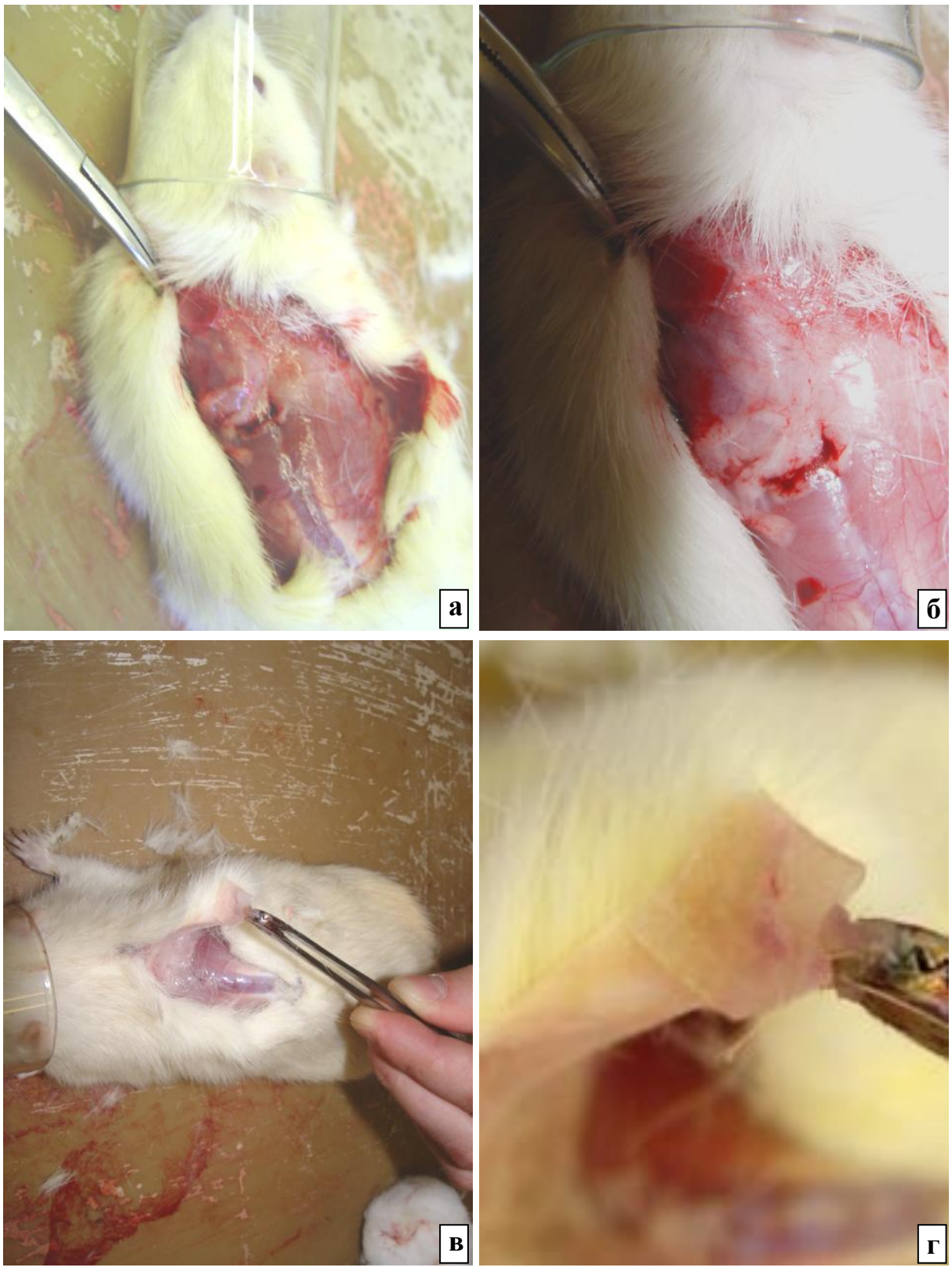


Рисунок 60 – Макроскопический вид оболочки силиконового маммоимплантата в различные сроки после его введения крысам в область правой лопатки. а - через 1 месяц силикон расположен слева от позвоночного столба, капсула плотно спаяна с окружающими тканями. б – Инородное тело спустя 1 месяц окружено толстой гиперемированной капсулой, плотно спаянной с окружающими тканями. в – Через 6 месяцев силикон подвижен и окружен тонкой капсулой. г – Тонкая капсула вокруг силикона спустя 6 месяцев содержит кровеносные сосуды, гиперемия и кровоизлияния отсутствуют.

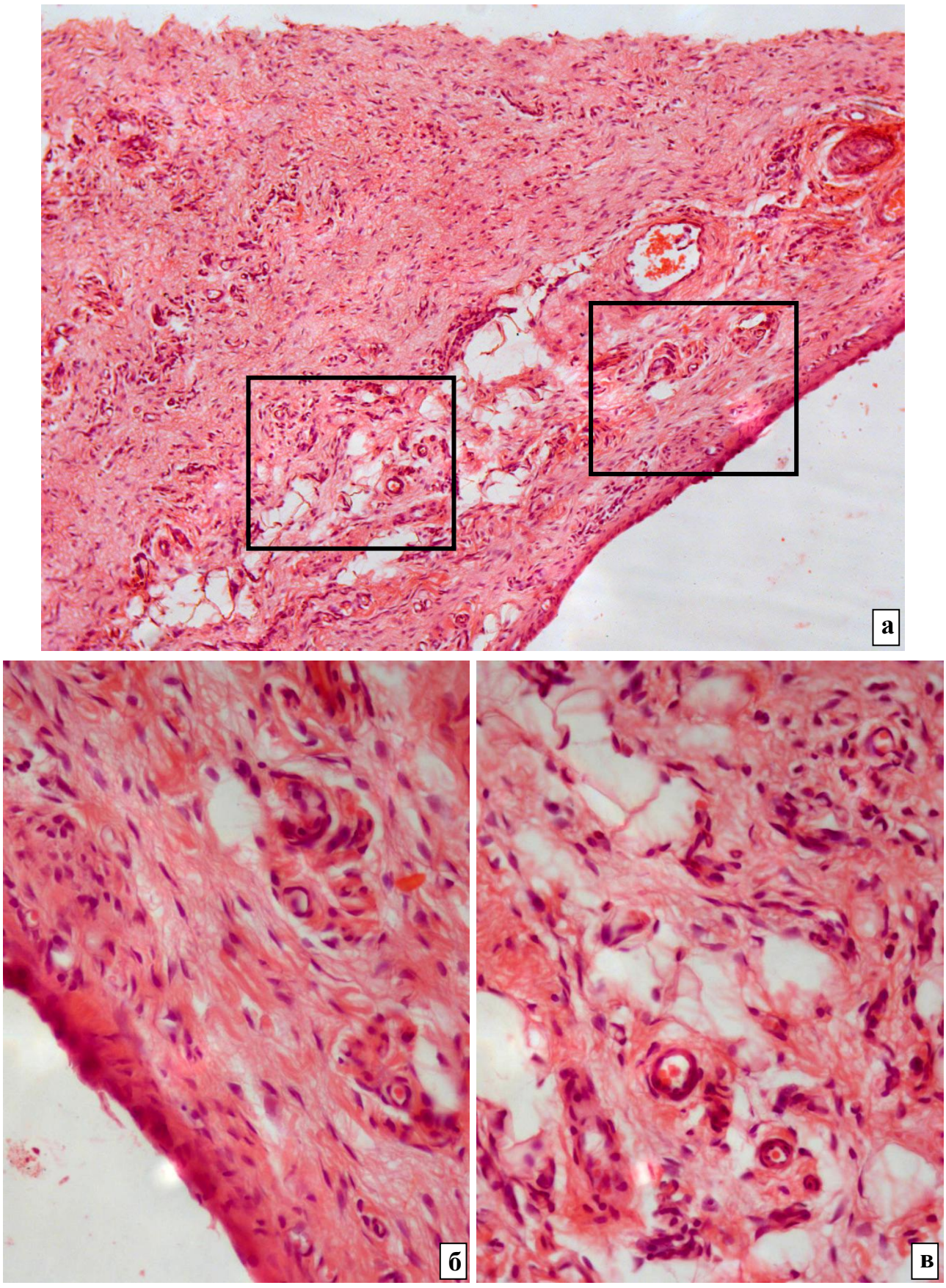


Рисунок 61 – Ткани вокруг имплантированного силикона через 1 месяц после его введения. Окраска гематоксилином и эозином. а – Тонкая капсула, окруженная грануляционной тканью, увеличение Х 90. б и в – Мелкие сосуды и лейкоцитарная инфильтрация в грануляционной ткани вокруг силикона, увеличение Х 360.

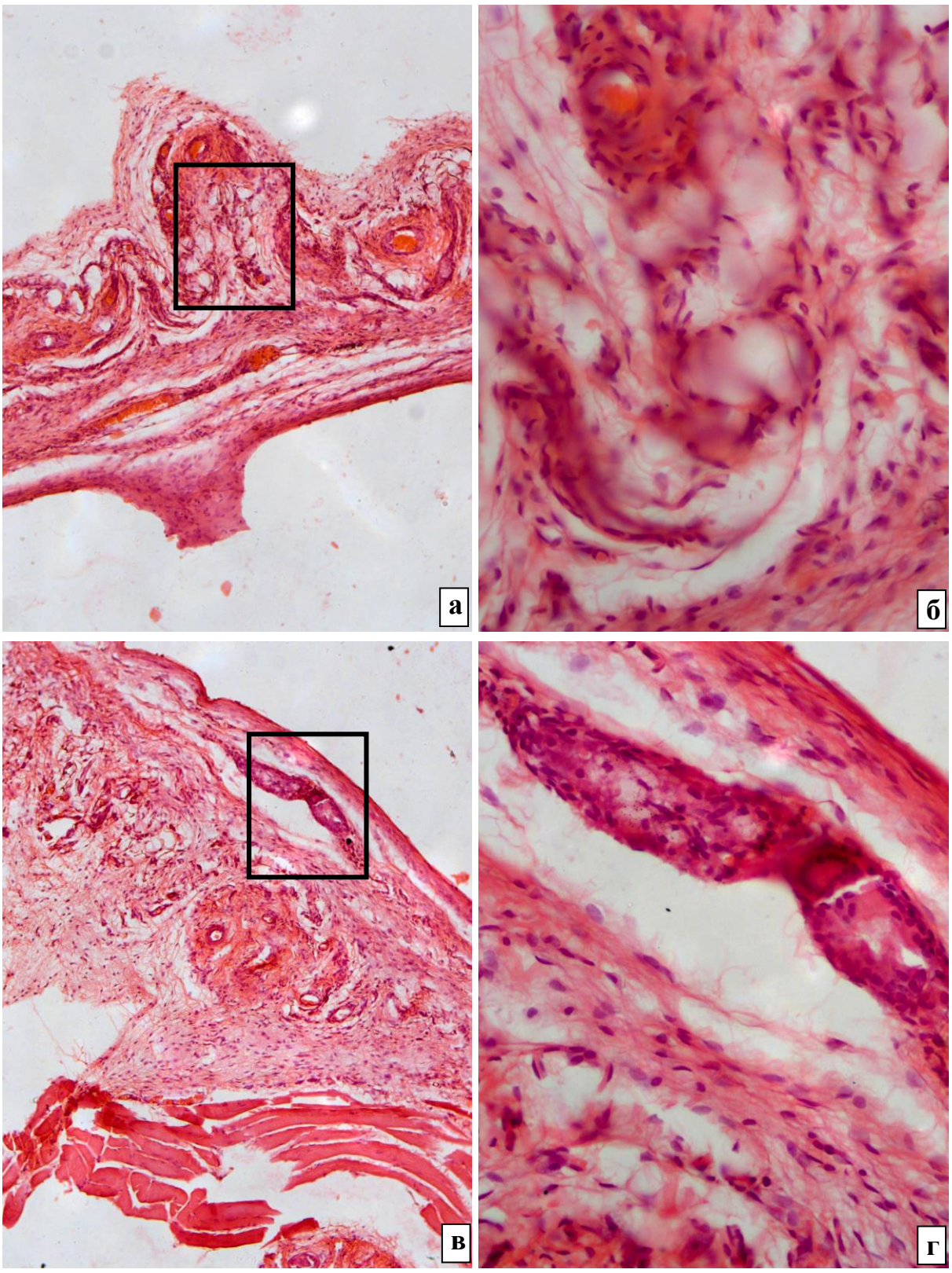


Рисунок 62 – Капсула и окружающие ткани вокруг силикона через 1 месяц после его введения. Окраска гематоксилином и эозином. а – Выросты капсулы в сторону силикона, извитость тканей и сосудов вокруг тонкой капсулы, увеличение Х 50. б - Извитые кровеносные и лимфатические сосуды в грануляционной ткани, увеличение Х 320. в – Гранулема инородного тела непосредственно под капсулой вокруг силикона, увеличение Х 50. г – Крупные макрофаги и гигантские клетки инородных тел вокруг полостей с гомогенным содержимым эозинофильной окраски, увеличение Х 320.

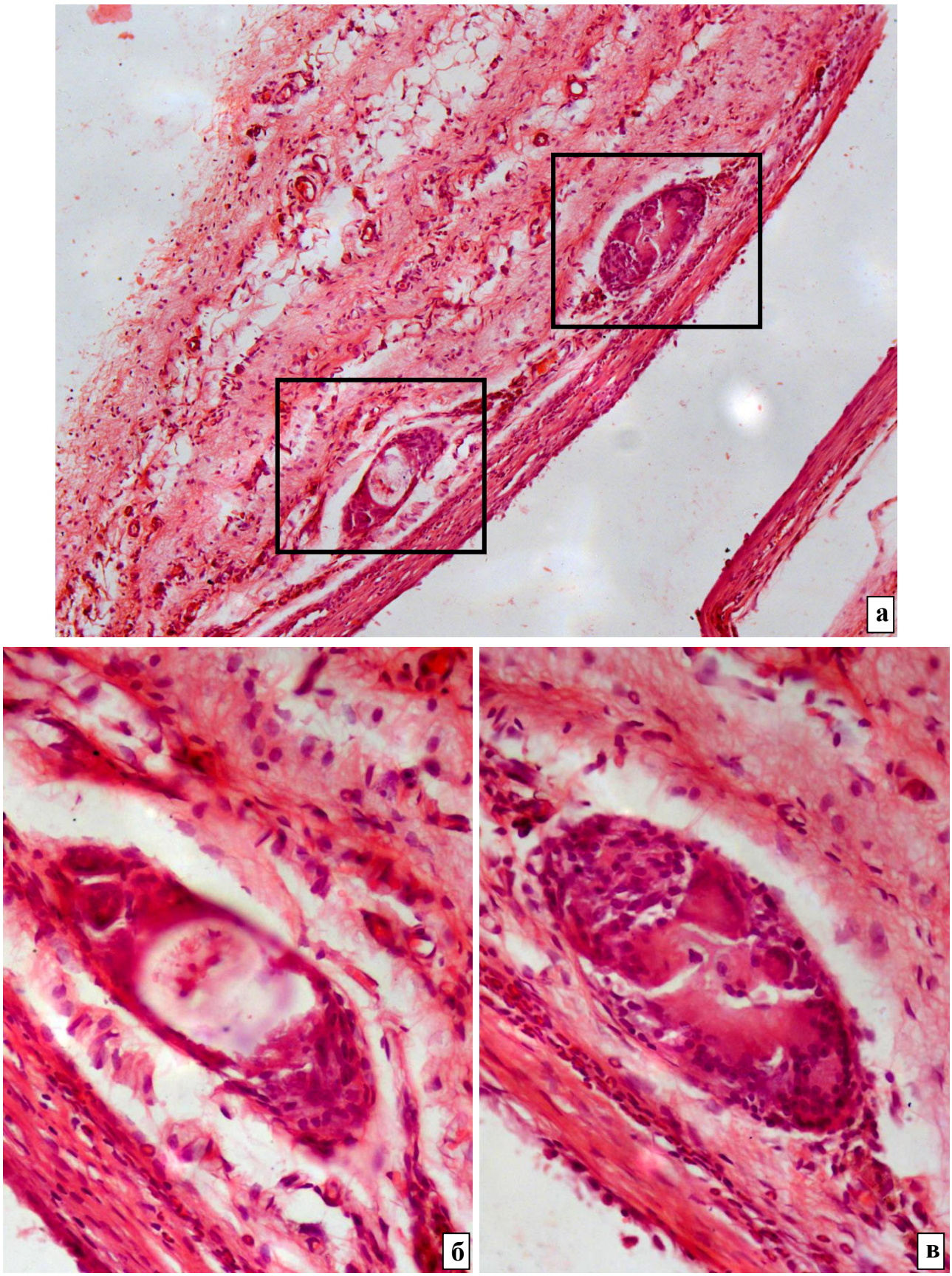


Рисунок 63 – Капсула и окружающие ткани вокруг силикона через 1 месяц после его введения. Окраска гематоксилином и эозином. а – Гранулемы инородного тела непосредственно под капсулой вокруг силикона, увеличение Х 90. б и в – Фрагментация эозинофильно окрашенного или оптически прозрачного гомогенного содержимого макрофагами и гигантскими клетками инородных тел, увеличение Х 360.

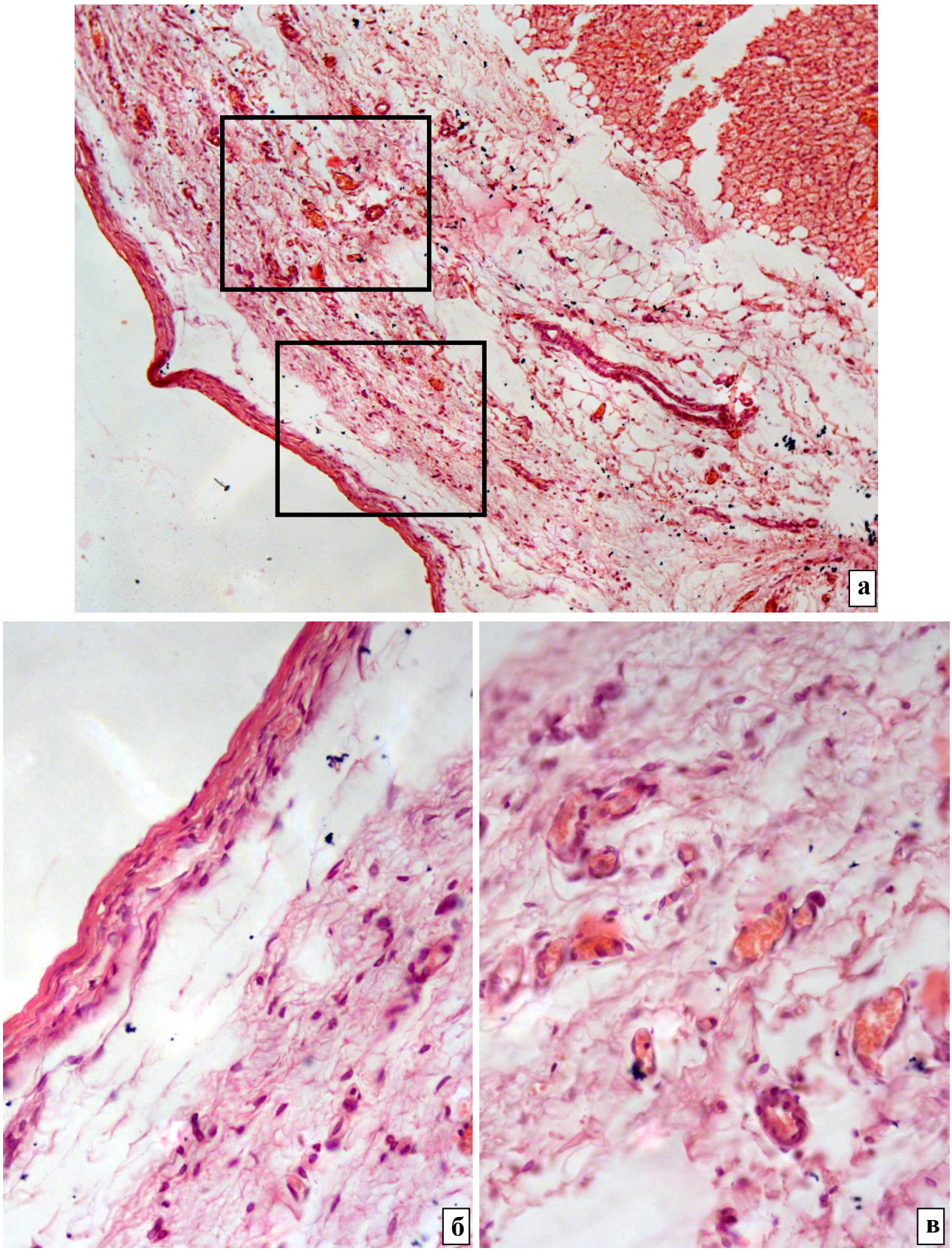


Рисунок 64 – Ткани вокруг имплантированного силикона через 6 месяцев после его введения. Окраска гематоксилином и эозином. а – Тонкая капсула непосредственно граничит с рыхловолокнистой соединительной тканью, далее расположен бурый жир, увеличение Х 90. б – Тонкая капсула с фиброзными волокнами, увеличение Х 360. в – Скопление мелких полнокровных сосудов в рыхловолокнистой соединительной ткани вокруг капсулы, увеличение Х 360.

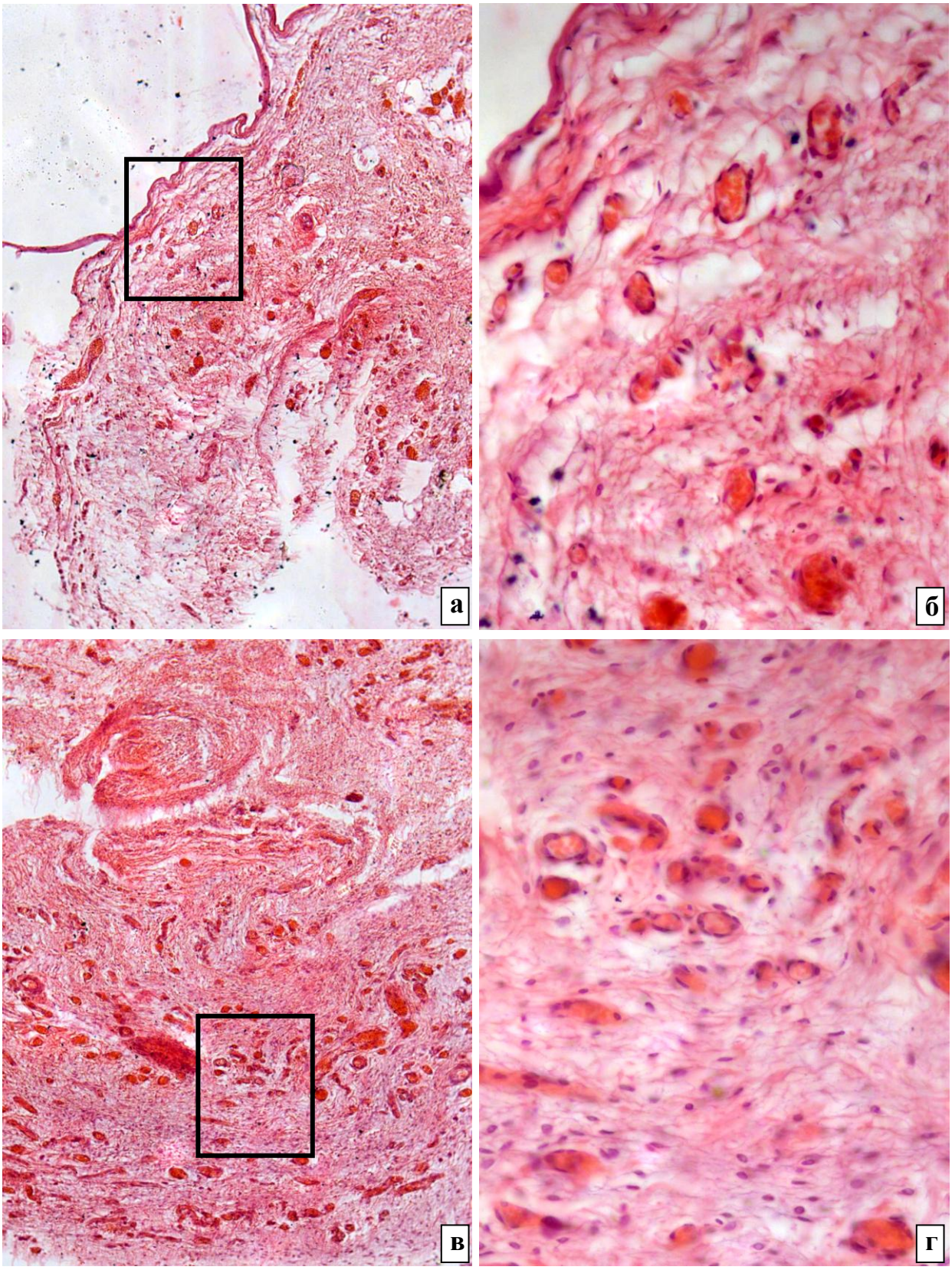


Рисунок 65 – Капсула и окружающие ткани вокруг силикона через 6 месяцев после его введения. Окраска гематоксилином и эозином. а – Очень тонкая капсула граничит с типичной грануляционной тканью, увеличение Х 70. б – Полнокровные сосуды грануляционной ткани непосредственно под капсулой, увеличение Х 240. в – Хаотичное расположение структур грануляционной ткани вокруг капсулы, увеличение Х 70. г – Большое число мелких полнокровных сосудов в грануляционной ткани, увеличение Х 240.

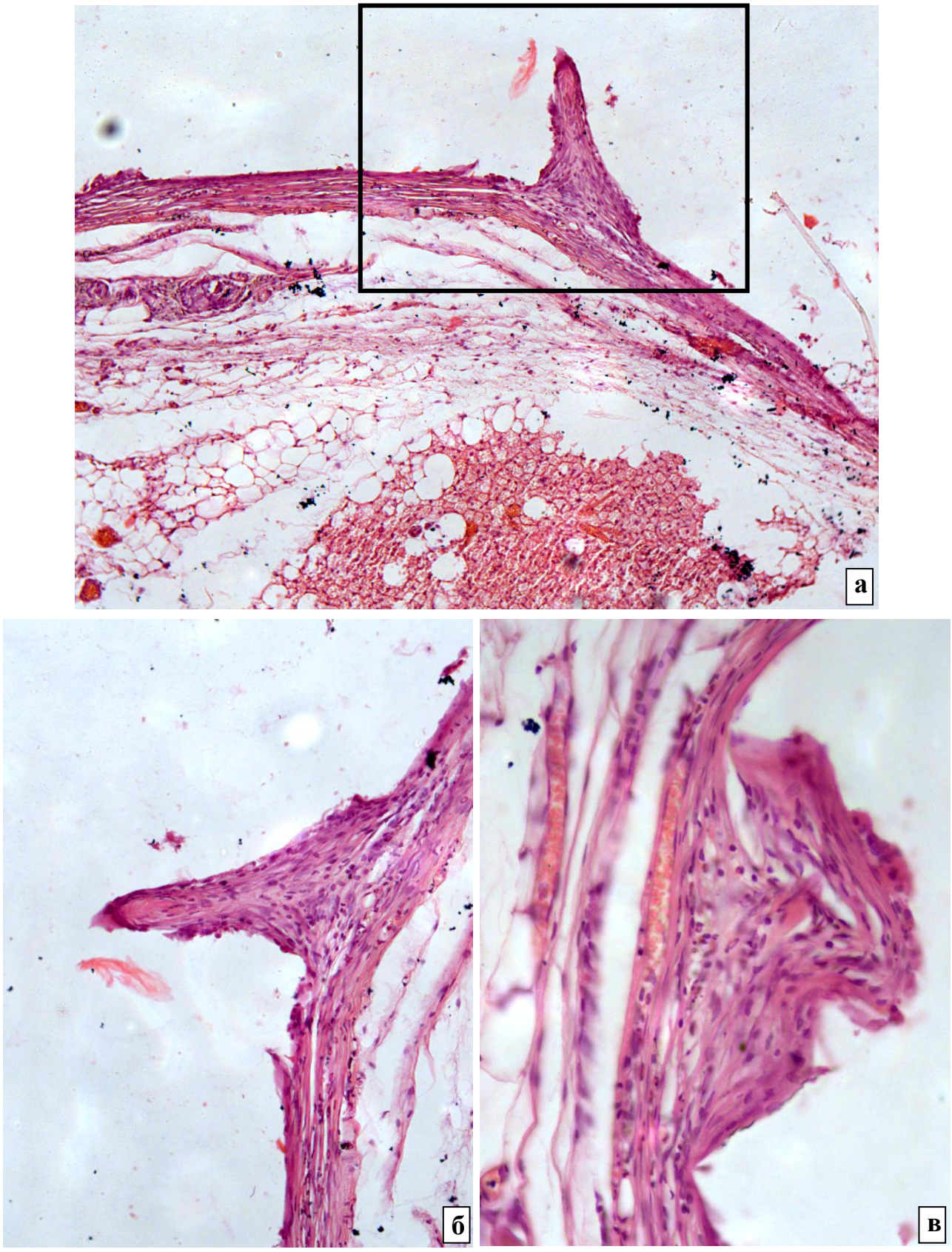


Рисунок 66 – Ткани вокруг имплантированного силикона через 6 месяцев после его введения. Окраска гематоксилином и эозином. а – Узкий вырост капсулы в направлении инородного тела, сама капсула тонкая и граничит непосредственно с рыхловолокнистой соединительной тканью, увеличение Х 90. б – Параллельное расположение волокон в выросте капсулы, увеличение Х 150. в – Широкий вырост капсулы с признаками отека и лейкоцитарной инфильтрацией, увеличение Х 360.

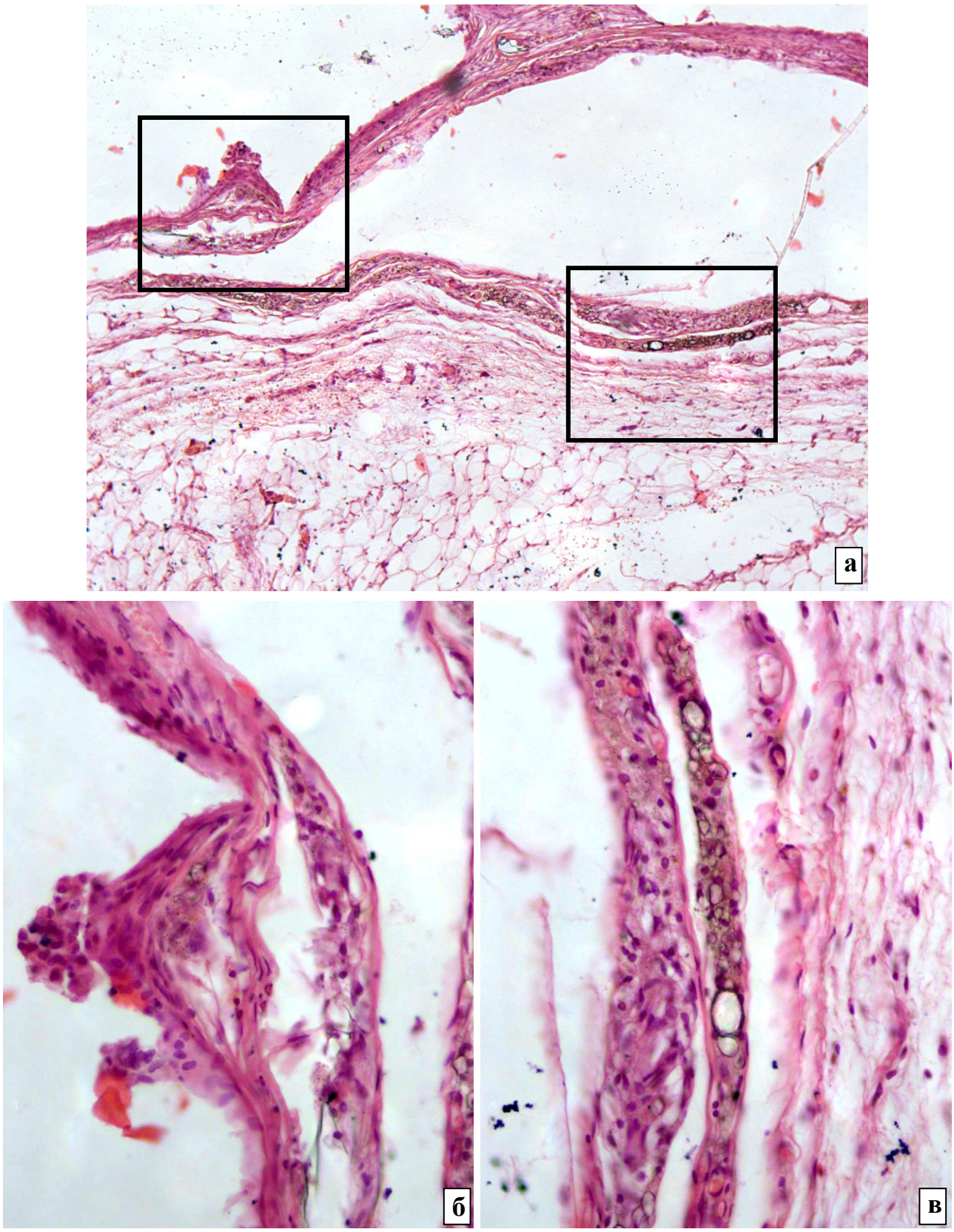


Рисунок 67 – Капсула и окружающие ткани вокруг силикона через 6 месяцев после его введения. Окраска гематоксилином и эозином. а – Тонкая капсула и ее «грибовидные» выросты окружены рыхловолокнистой соединительной и жировой тканью, увеличение Х 90. б – Инородный материал без клеточной реакции в структурах «грибовидного» выроста капсулы, увеличение Х 360. в – Разные по размерам оптически прозрачные фрагменты инородного материала без клеточной реакции под капсулой, увеличение Х 360.

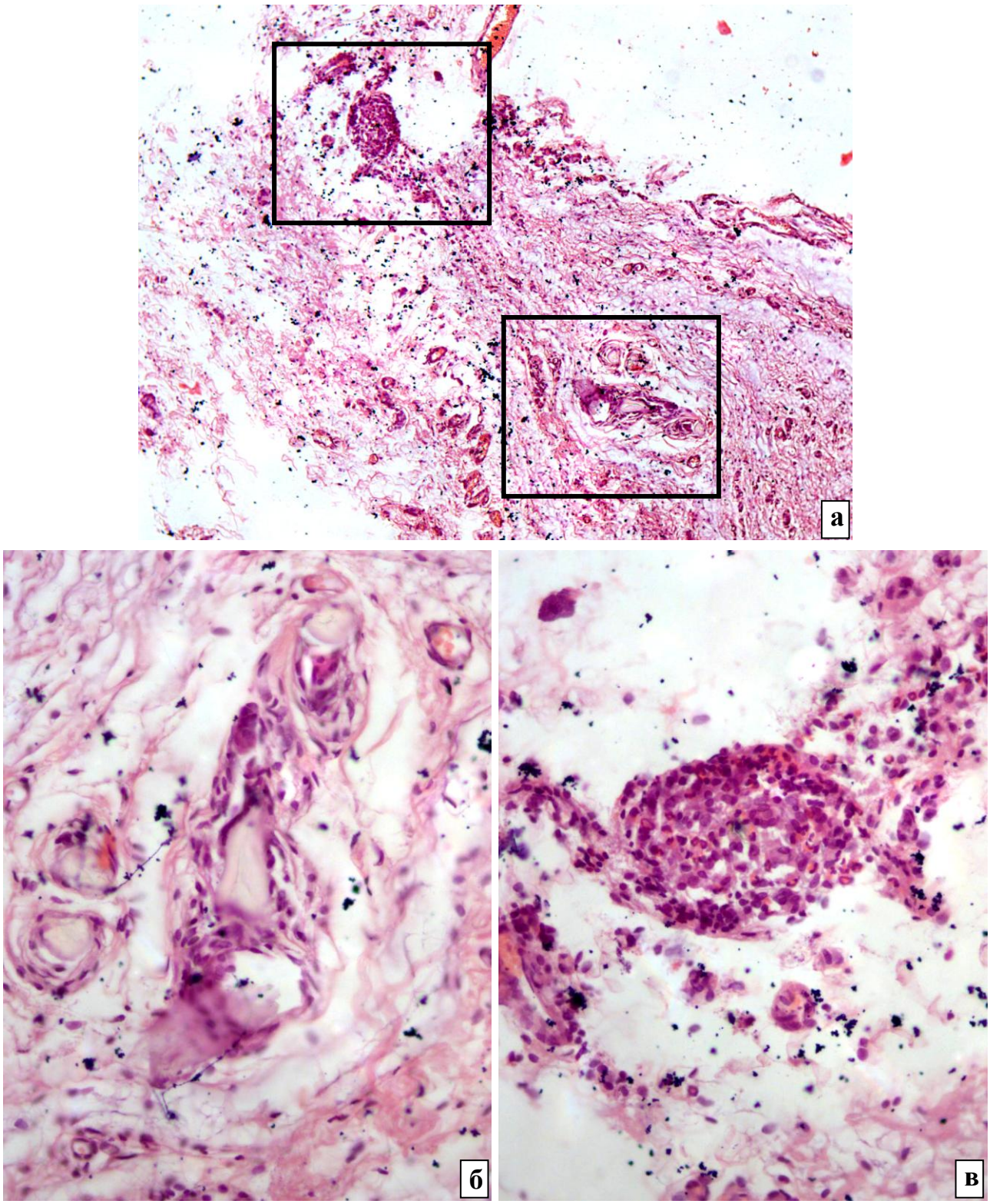


Рисунок 68 – Ткани вокруг имплантированного силикона через 6 месяцев после его введения. Окраска гематоксилином и эозином. а – Лейкоцитарный инфильтрат и инородный материал в рыхловолокнистой соединительной ткани вокруг капсулы, окружающей силикон, увеличение Х 90. б – Оптически прозрачный инородный материал окружен небольшим числом параллельно расположенных волокон соединительной ткани и макрофагами без формирования гигантских клеток инородных тел, увеличение Х 360. в – Овальный лейкоцитарный инфильтрат с большой численной плотностью клеток и с высоким содержанием макрофагов и сегментоядерных клеток с эозинофильной цитоплазмой, увеличение Х 360.

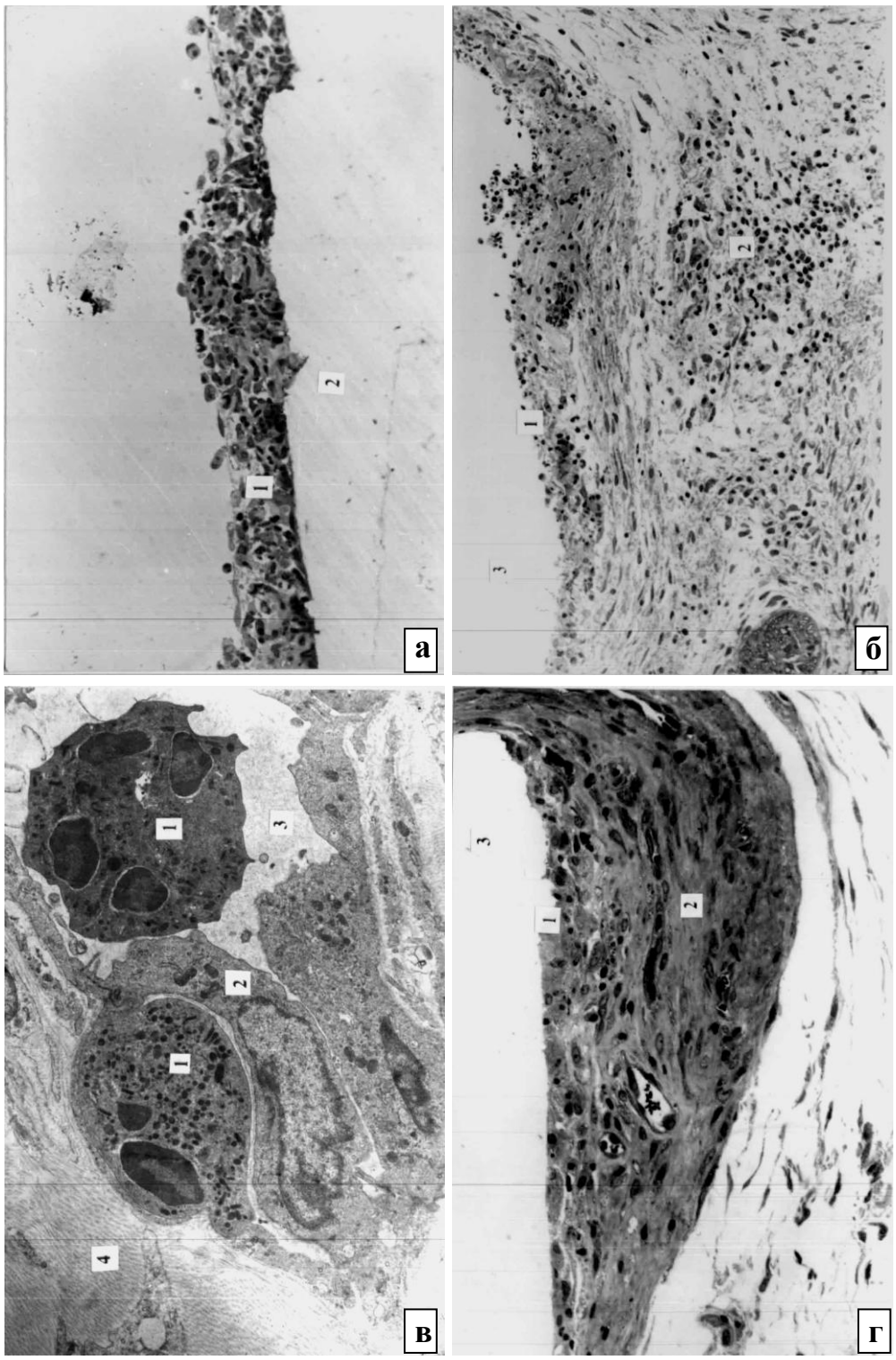


Рисунок 69 – Капсула вокруг имплантированной силиконовой резины. а - Демаркационный слой клеток (1) на поверхности имплантата (2) через 5 суток, полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 400. б - Очаговая воспалительно-клеточная инфильтрация в рыхлой соединительной ткани спустя 5 суток (1 - демаркационный слой; 2 - очаг воспаления; 3 - полость, где был расположен имплантат), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. в - Диапедез нейтрофилов через 5 суток (1 - нейтрофил; 2 - эндотелиоцит; 3 - просвет сосуда; 4 - коллагеновые волокна), увеличение Х 4000. г - Демаркационный слой клеток на поверхности имплантата спустя 10 суток (1 - демаркационный слой; 2 - коллагеновые волокна; 3 – полость, где был расположен имплантат), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 400.

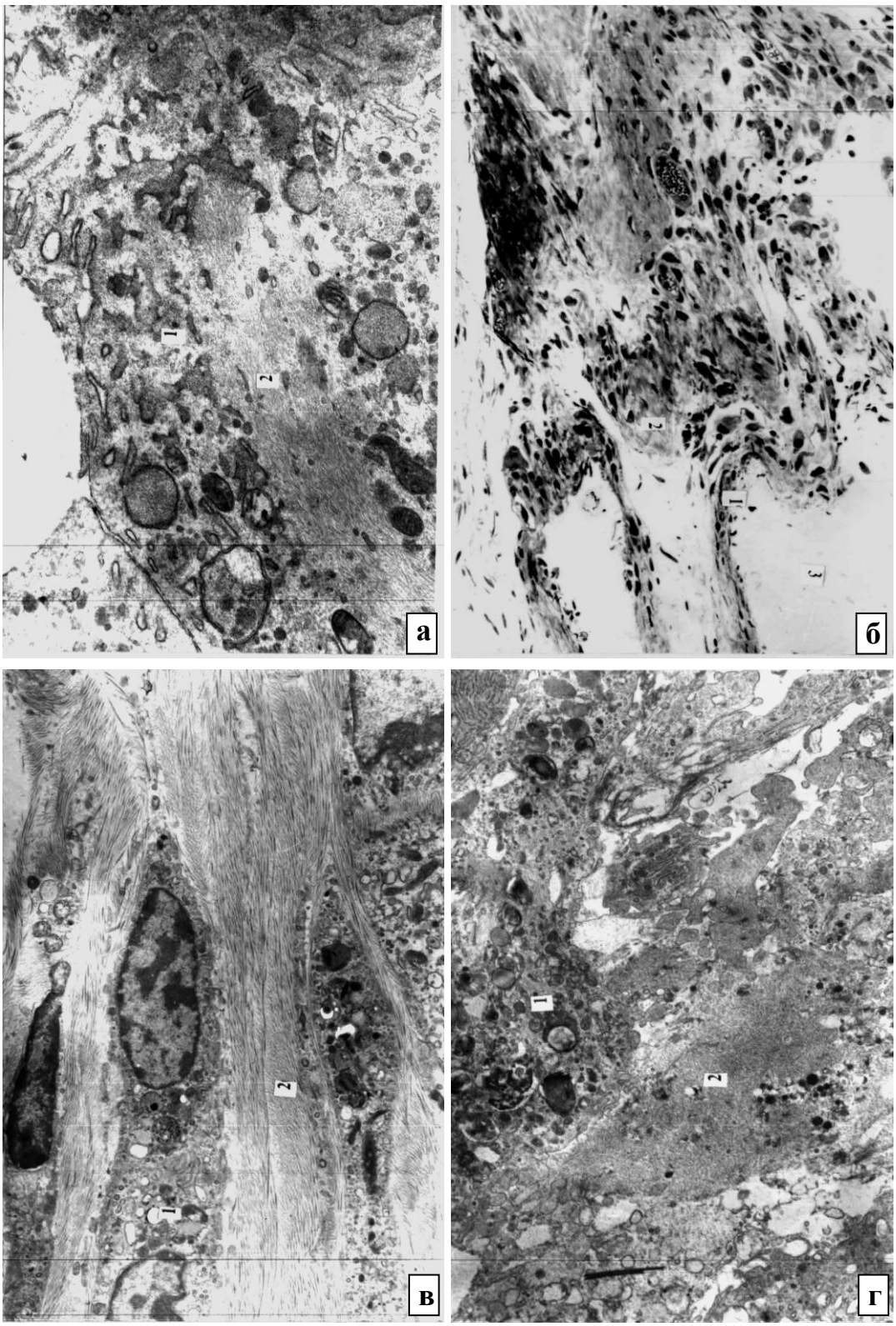


Рисунок 70 – Капсула вокруг имплантированной силиконовой резины. а - Макрофагальная клетка демаркационного слоя через 15 суток (1 - цитоплазма; 2 – микрофиламенты), увеличение Х 12000. б - Демаркационный слой клеток на поверхности исплантата спустя 1 месяц (1 - демаркационный слой; 2 - рыхлая соединительная ткань; 3 - полость, где был расположен имплантат), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. в - Макрофаги в рыхлой соединительной через 1 месяц (1 - макрофаг; 2 - пучки коллагеновых волокон), увеличение Х 3500. г - Демаркационный слой клеток на поверхности имплантата спустя 3 месяца (1 - макрофаг; 2 - клеточный детрит), увеличение Х 4000.

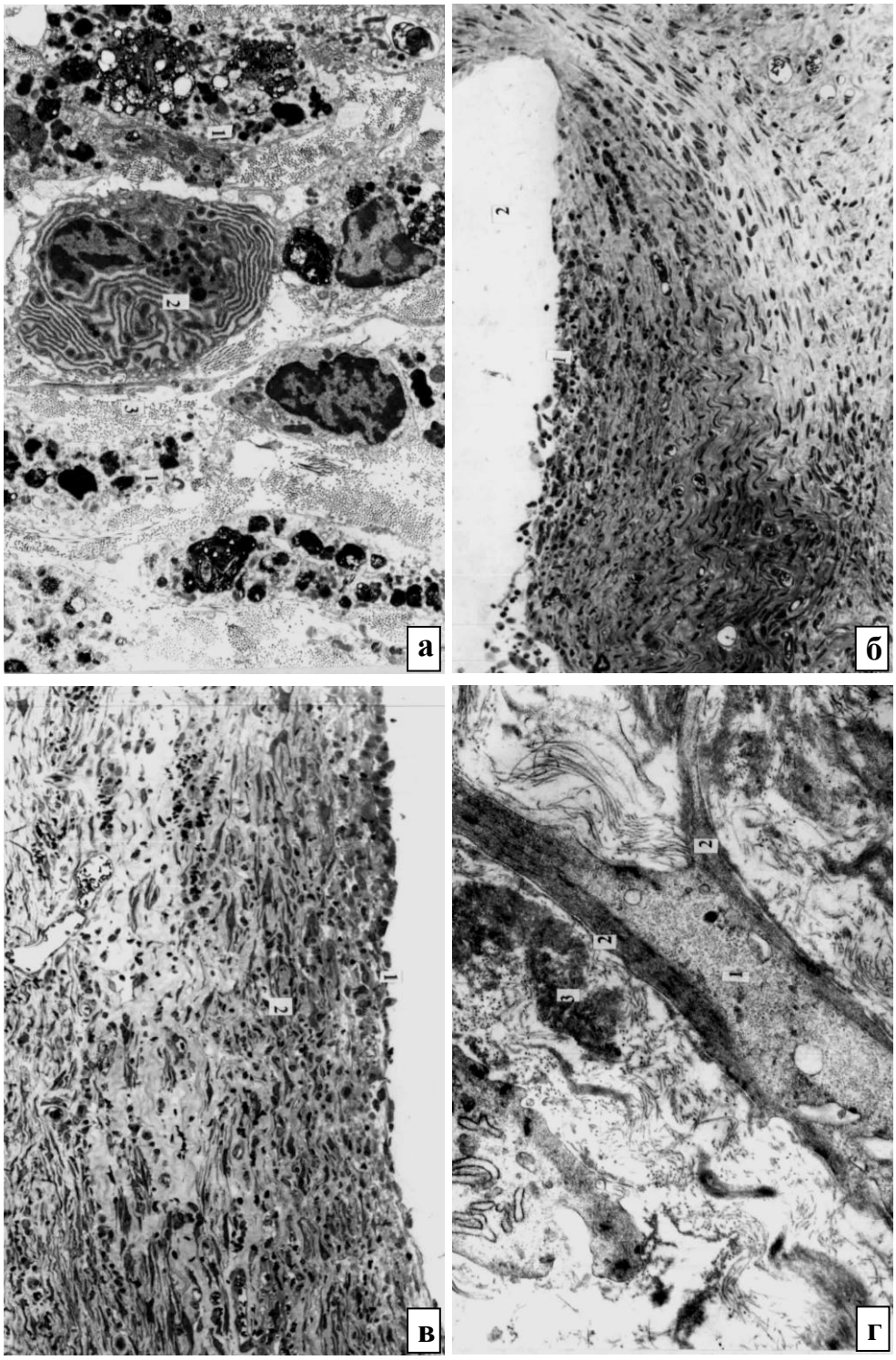


Рисунок 71 – Капсула вокруг имплантированной силиконовой резины. а - Воспалительный очаг в рыхлой соединительной ткани через 3 месяца (1 - макрофаг; 2 - плазматическая клетка; 3 - коллагеновые волокна), увеличение Х 3000. б - Демаркационный слой клеток на поверхности силиконовой резины спустя 3 месяца (1 - демаркационный слой; 2 - полость, где был расположен имплантат), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. в - Демаркационный слой клеток на поверхности силиконовой резины через 3 месяца, диапедез эритроцитов, много фибробластов (1 - демаркационный слой; 2 - рыхлая соединительная ткань), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. г - Миофибробласты соединительной ткани спустя 3 месяца (1 - миофибробласты; 2 - сократительные волокна в цитоплазме; 3 – эластин), увеличение Х 8000.

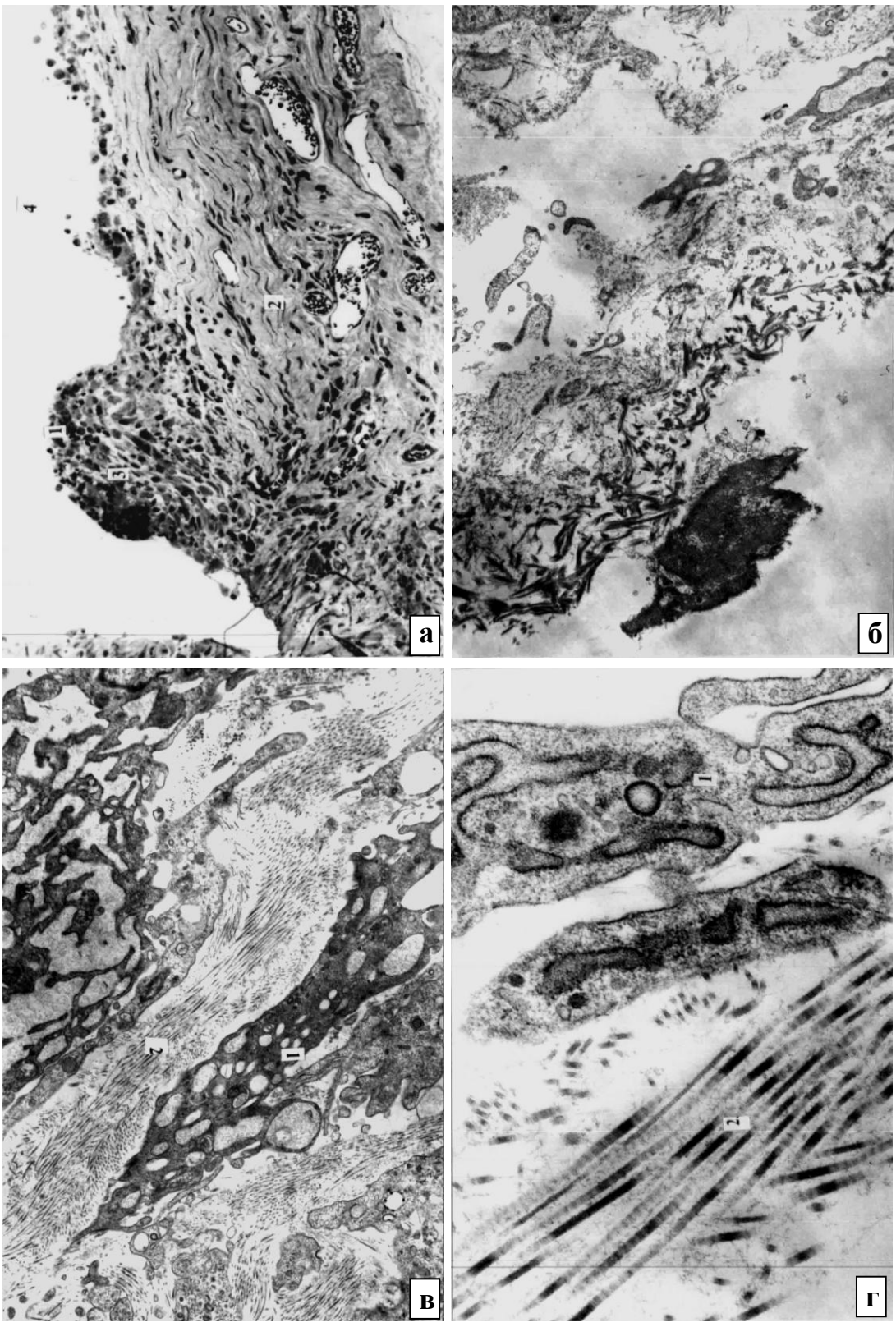


Рисунок 72 – Капсула вокруг имплантированного порсилора через 3 месяца после операции. а - Демаркационный слой (1 - демаркационный слой; 2 - рыхлая соединительная ткань; 3 - очаг воспаления; 4 - полость имплантата), полутонкий срез, окраска азуром II, увеличение Х 250. б - Ткань на границе с порсилором, увеличение Х 6000. в - Рыхлая соединительная ткань (1 - фибробласт; 2 - пучки коллагеновых волокон), увеличение Х 6000. г - Рыхлая соединительная ткань (1 - фибробласт; 2 - коллагеновые волокна с типичной поперечной исчерченностью), увеличение Х 20000.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(обязательное)

Рисунки к 5

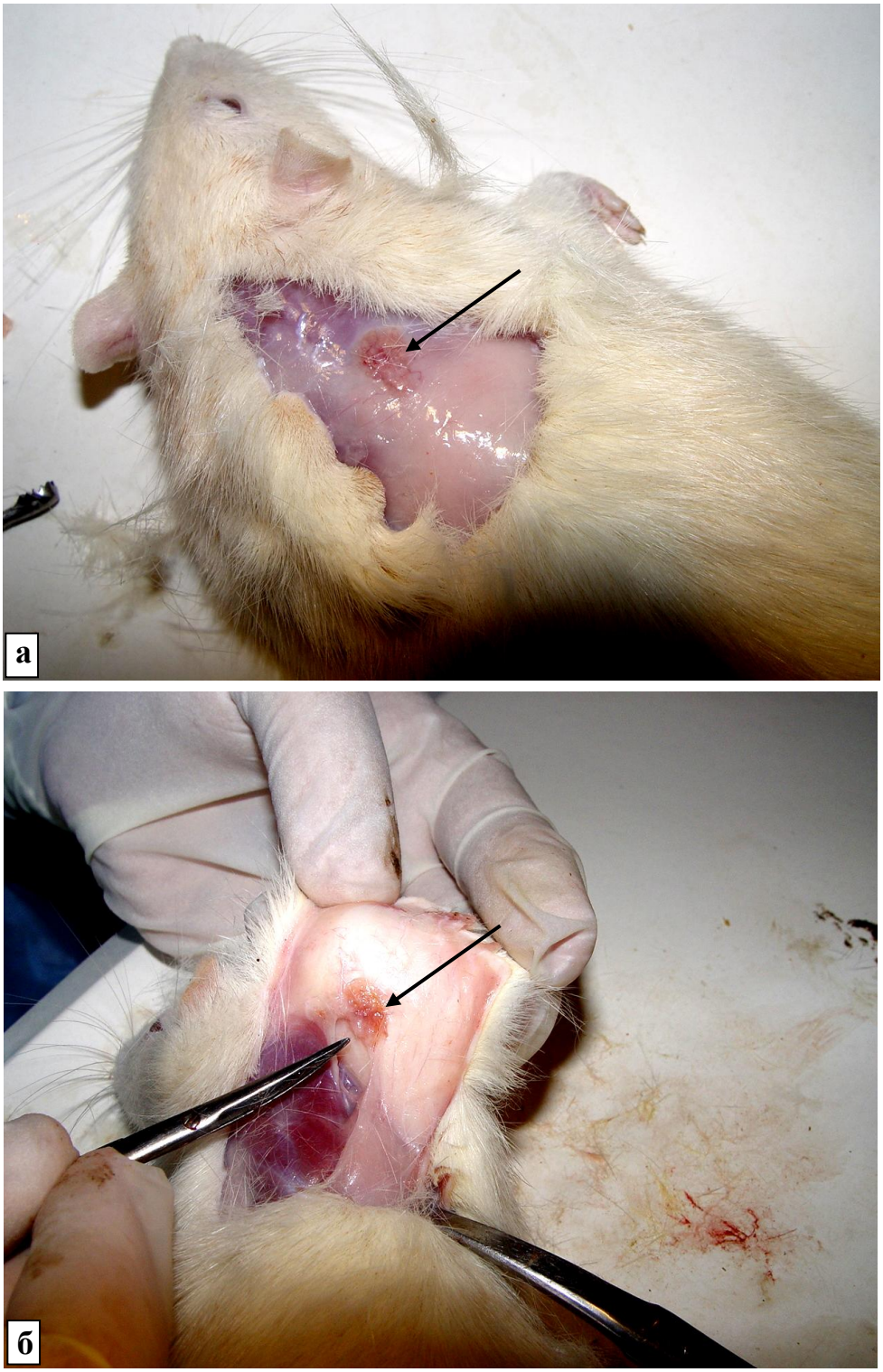


Рисунок 73 – ПГА в состоянии ультратонких волокон (указано стрелками) после имплантации в подкожно-жировую клетчатку присутствует в тканях межлопаточной области, но смещен к средней линии. Полимер окружен плотной соединительнотканной капсулой, имеет желтоватый цвет и плотно спаян с гиперемированными окружающими тканями. а – Через 2 месяца после имплантации. б – Спустя 6 месяцев после операции.

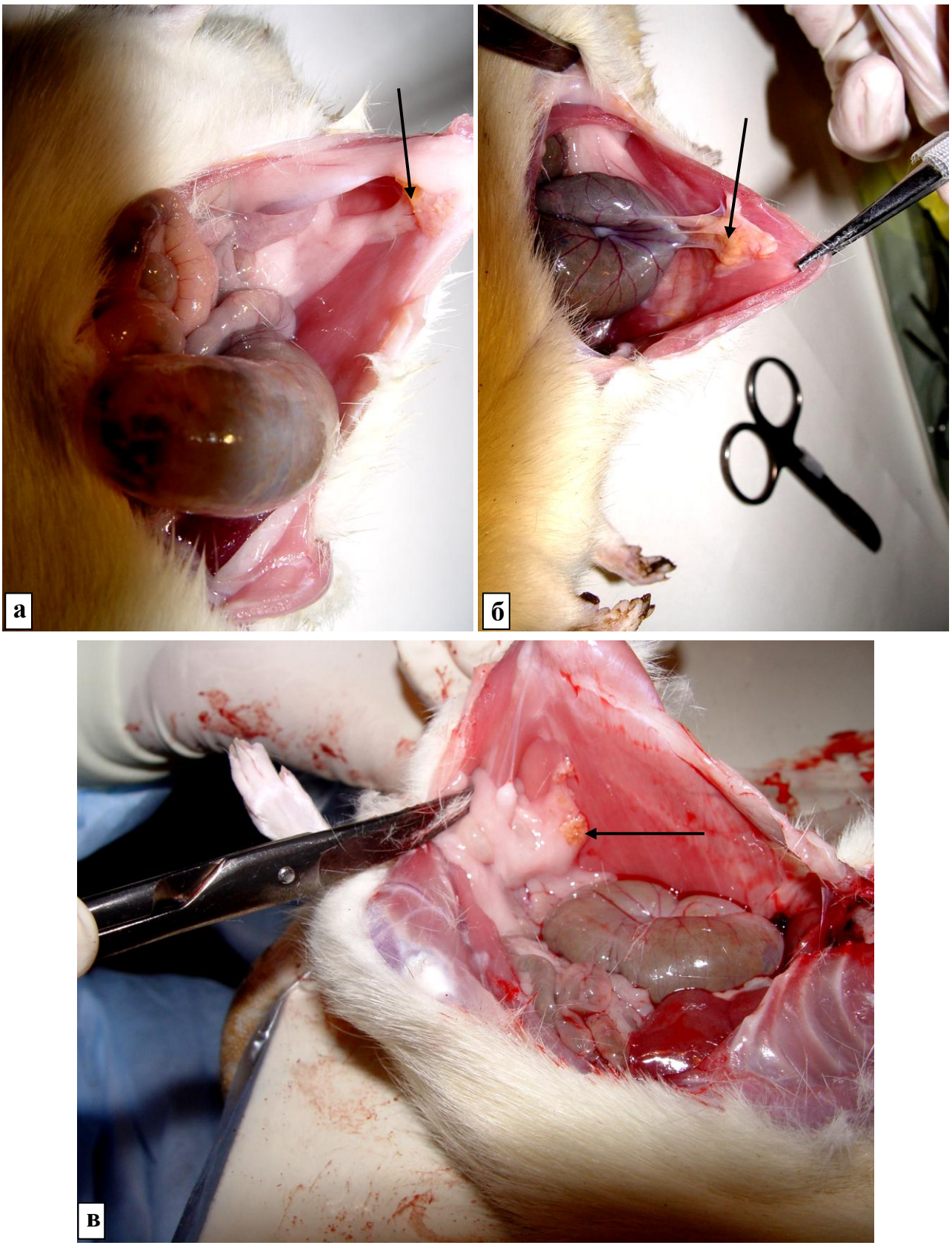


Рисунок 74 – Спайки между имплантированным ПГА в состоянии ультратонких волокон (указано стрелками) в брюшной полости, большим сальником и петлями кишечника. Полимер инкапсулирован соединительной тканью, имеет желтоватый цвет и плотно спаян с гиперемированными окружающими тканями. а – Через 2 месяца после имплантации. б – Спустя 6 месяцев после операции. в – 12 месяцев после хирургического вмешательства.

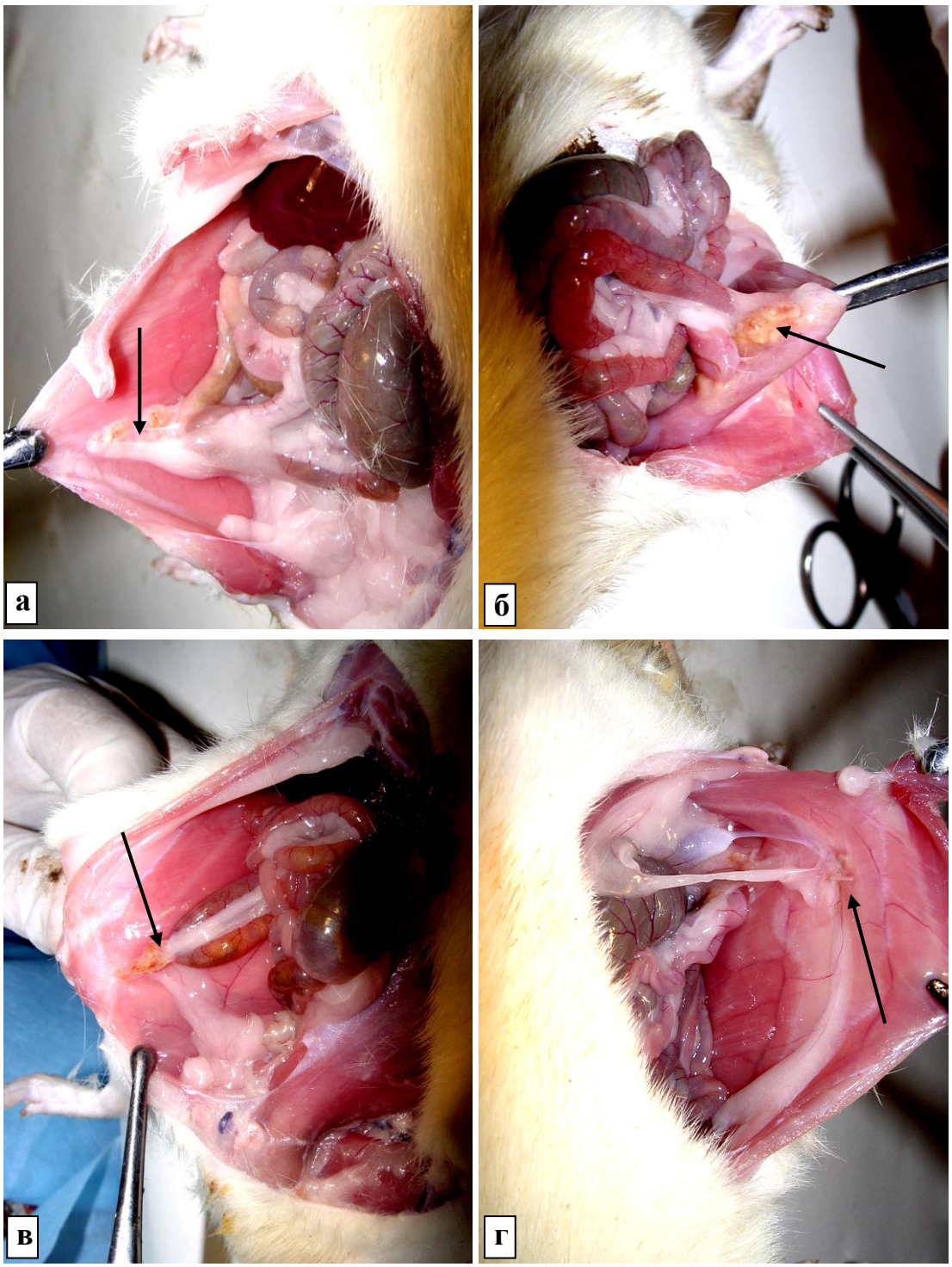


Рисунок 75 – Спустя 6 месяцев после имплантации большого фрагмента ПГА (указано стрелками) и подшивания его к передней брюшной стенке, полимер во всех случаях скомкан и представляет собой мягкий бесформенный объект светло-желтого цвета, расположенный между петлями кишечника и большим сальником, спаянный с ними и с передней брюшной стенкой и окруженный соединительной тканью. а – Большой фрагмент ПГА с одной стороны подшит к передней стенке брюшной полости, с другой стороны - спаян с тонким кишечником и большим сальником. б – Большие бесформенные инкапсулированные массы ПГА спаяны с петлями тонкого кишечника и большим сальником. в - Большой фрагмент ПГА подшит к париетальной брюшине, где с ним спаяны петли тонкого кишечника и большой сальник. г – Большой фрагмент ПГА частично подшит к париетальной брюшине, частично подпаян к тонкому кишечнику и большому сальнику.

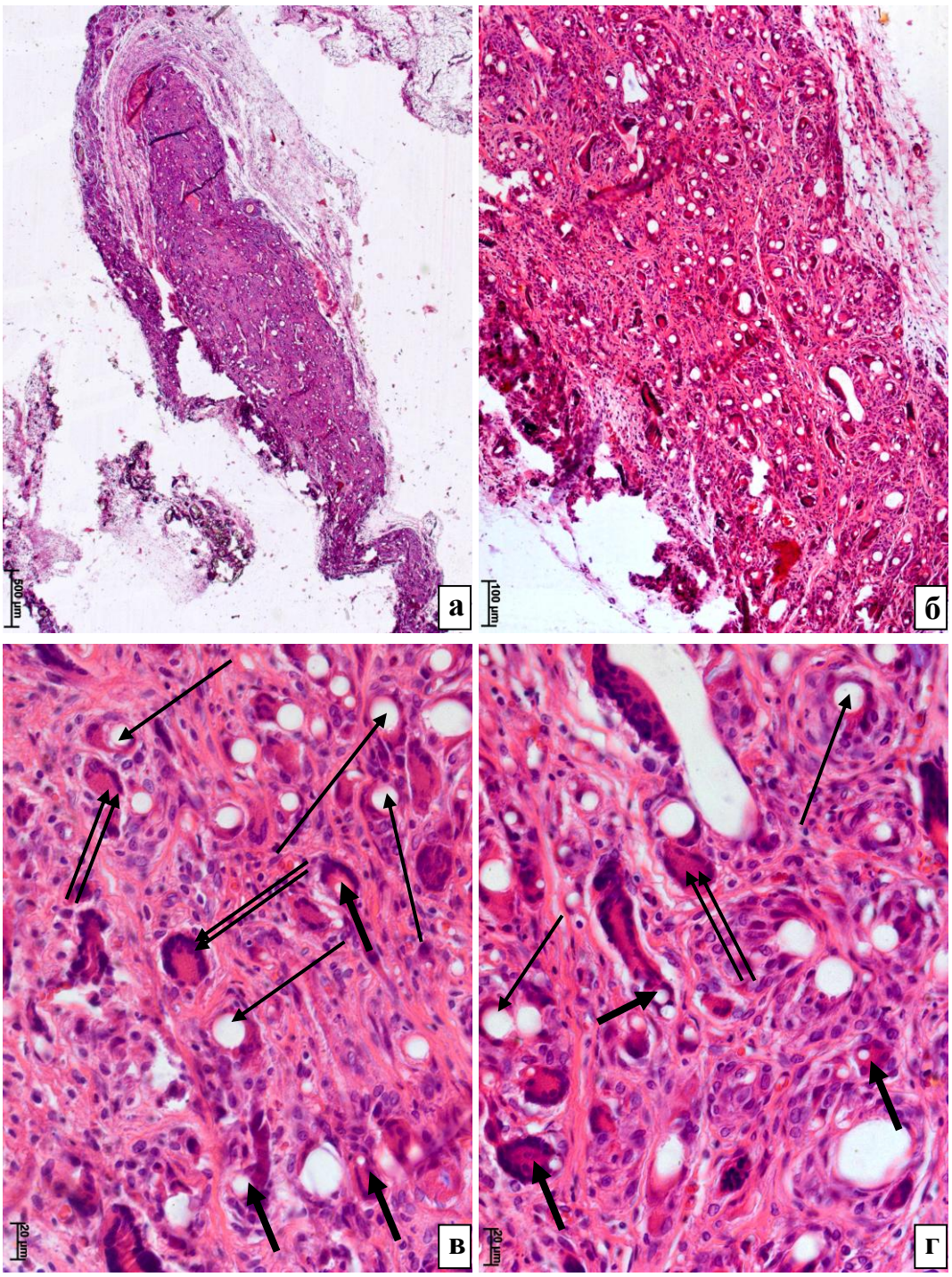


Рисунок 76 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 1 месяц после операции присутствуют обширные гранулемы инородного тела, окруженные толстой соединительнотканной капсулой с явлениями фиброзирования. В гранулемах волокна материала диаметром от 5 до 30 мкм окружены фибрином, волокнами коллагена и макрофагами, лежащими как поодиночке, так и многоядерными со слившейся цитоплазмой. В некоторых случаях при поперечном срезе все волокно полимера окутано одной крупной многоядерной клеткой (указано стрелками). Также в гранулемах присутствуют гигантские клетки инородных тел без материала полимера внутри, но соответствующие по размерам диаметру волокнам ПГА (указано двойными стрелками). Иногда рядом с такими овальными клетками (или непосредственно внутри их) расположены очень небольшие фрагменты полимера (указано толстыми стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

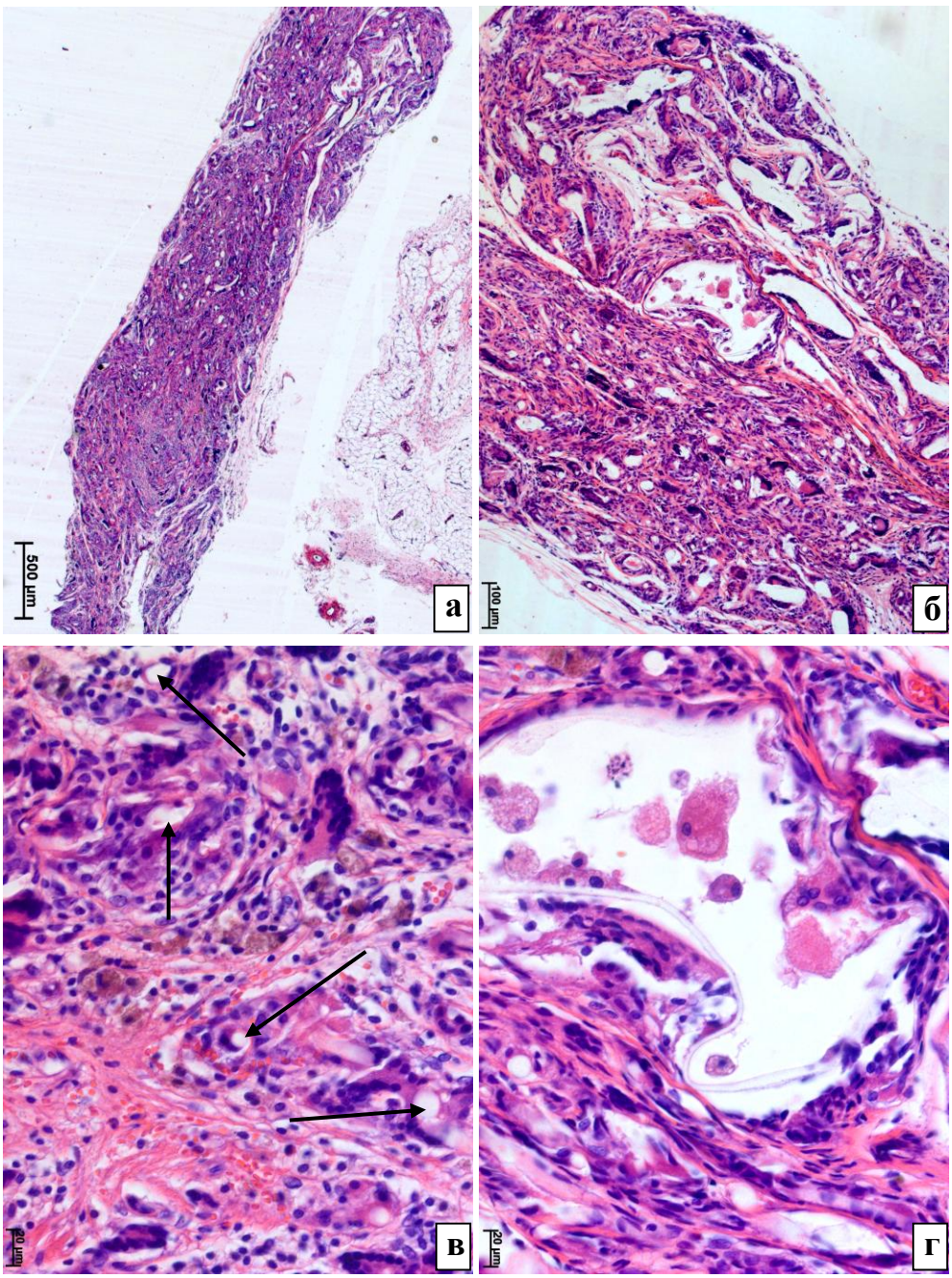


Рисунок 77 – Через 2 месяца после операции в подкожно-жировой клетчатке расположены обширные гранулемы инородного тела, окруженные толстой соединительнотканной капсулой с явлениями фиброзирования. Большинство фрагментов волокон ПГА в гранулемах диаметром не более 10 мкм и полностью окружены гигантскими клетками инородных тел (указано стрелками). Сами слившиеся многоядерные макрофаги бесформенны и разного размера, очень часто в них есть включения бурого цвета. В гранулемах более сильно развита соединительная ткань, где содержится множество мелких кровеносных сосудов с тонкими стенками и вокруг которых располагается множество форменных элементов крови, свободно лежащих между волокнами коллагена. В гранулемах также присутствуют псевдокисты, сформированные при сворачивании остатков ультратонких волокон практически в кольцо. В полости таких псевдокист есть отложения фибрина, клеточный и тканевой детрит и очень крупные макрофаги. Некоторые из макрофагов расположены в полости свободно, а другие плотно прилегают к волокнам полимера. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

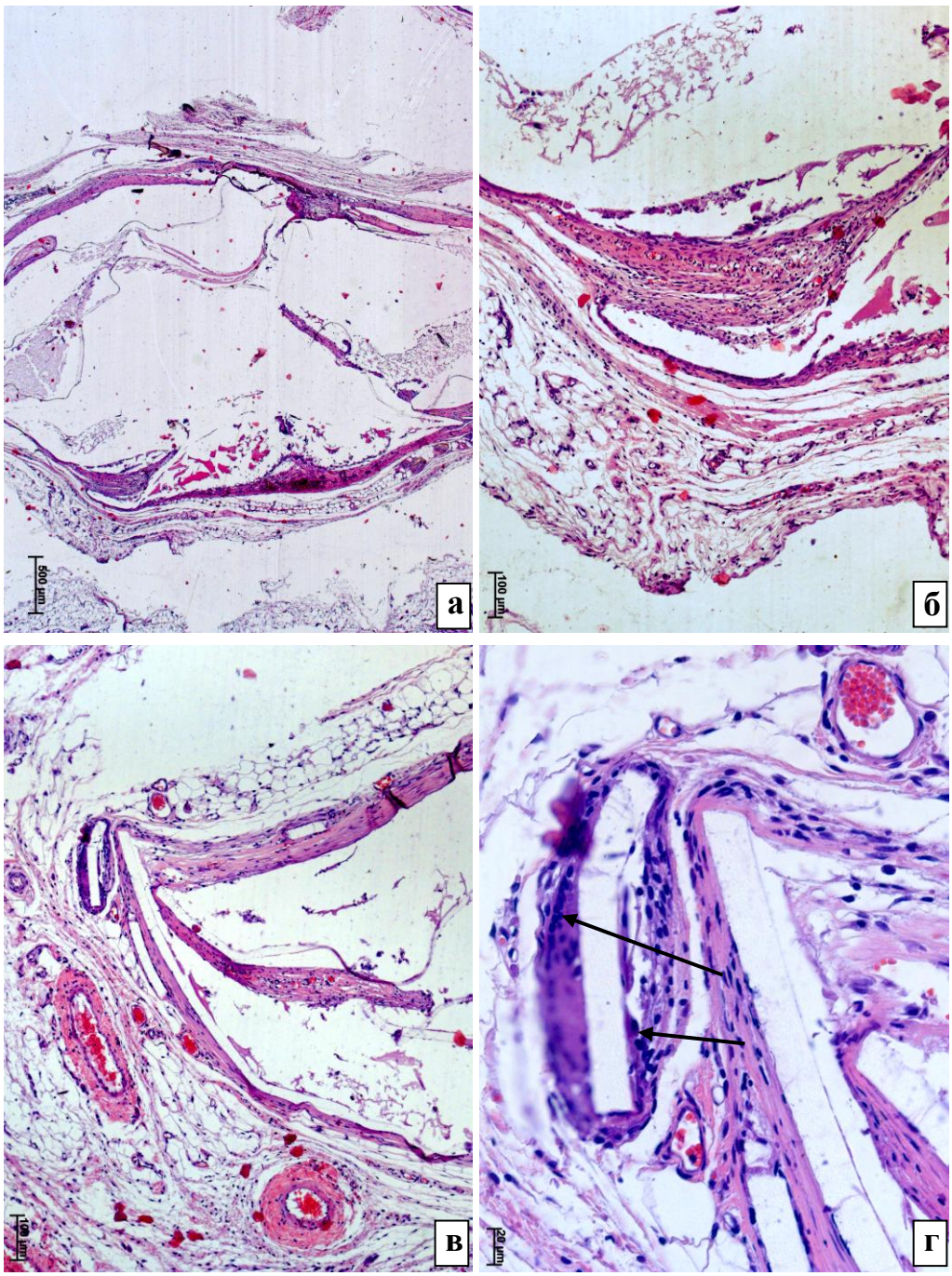


Рисунок 78 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 6 месяцев после операции присутствуют изогнутые волокна полимера, иногда с признаками переламывания, окруженные тонкой фиброзной капсулой. Небольшие фрагменты полимера также расположены в самой капсуле и в окружающих тканях, в таких случаях каждое волокно имеет свою отдельную капсулу. Воспалительная инфильтрация незначительна, представлена, в основном, лимфоцитами и выражена в области края волокон. Там же присутствуют гигантские клетки инородных тел небольшого размера (указано стрелками**)**. Кровеносные сосуды, в окружающих тканях крупные и имеют очень толстые склерозированные стенки, также присутствуют мелкие сосуды с тонкими стенками. В полостях, образованных изогнутыми и сломанными волокнами, содержится клеточный и тканевой детрит, фибрин, инфильтрированный лимфоцитами и макрофагами, и обрывки соединительной ткани. На отдельных участках рядом с волокнами расположены обширные разрастания соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

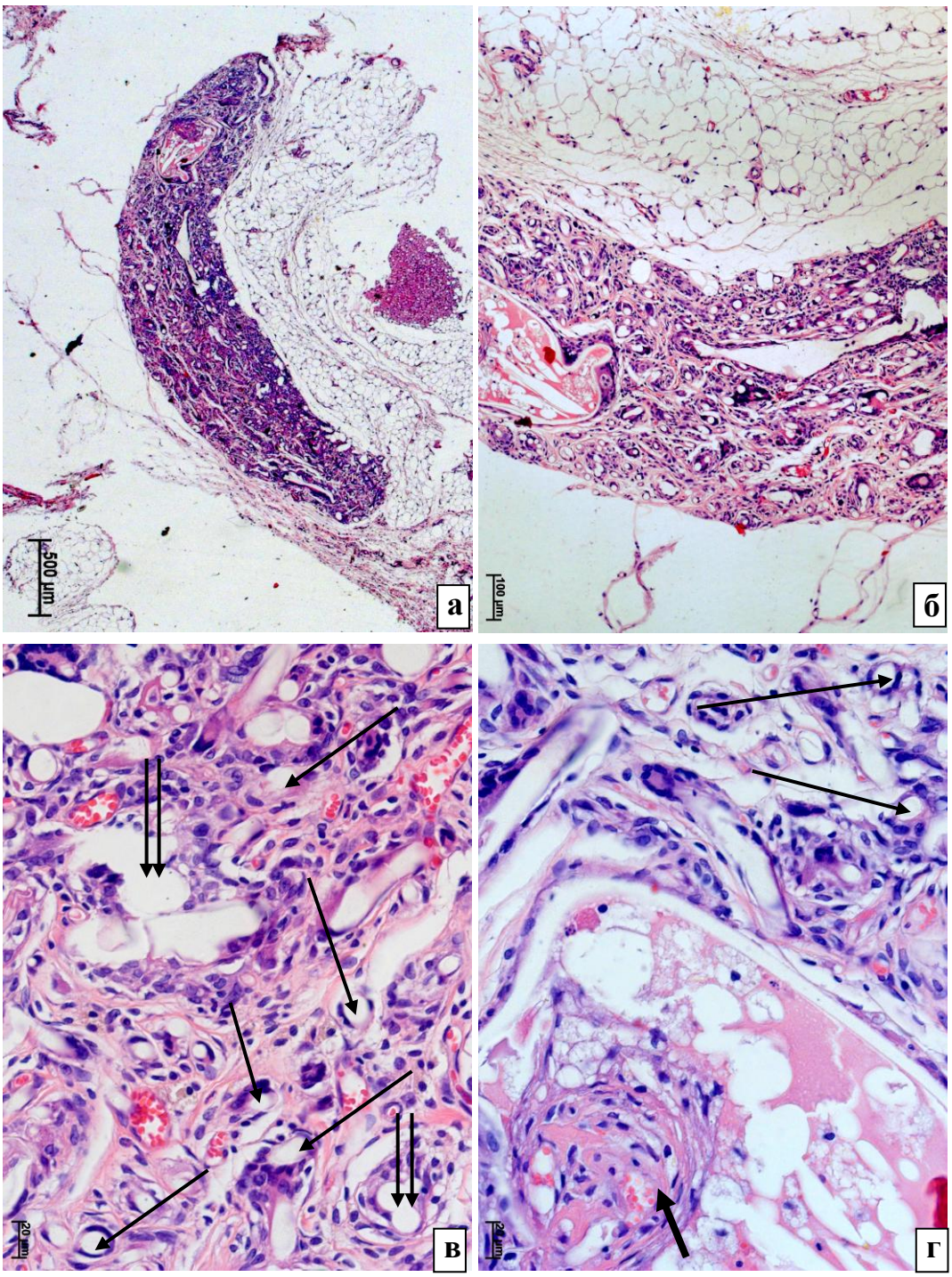


Рисунок 79 – Через 6 месяцев после операции в подкожно-жировой клетчатке расположены типичные гранулемы с высокой активностью воспалительного процесса. В таких гранулемах расположено множество волокон полимера диаметром от 5 до 30 мкм. Некоторые волокна лежат группами, но не более 4 волокон в группе (указано двойными стрелками). Иногда и отдельные волокна и небольшие их группы полностью погружены в цитоплазму гигантских клеток инородных тел (указано стрелками). Сеть коллагеновых волокон выражена слабо, но есть много кровеносных сосудов капиллярного типа с тонкими стенками. Также присутствуют псевдокисты, стенки которых состоят из длинных изогнутых волокон полимера. В просвете этих псевдокист содержатся фибрин, лейкоциты, клеточный детрит, крупные макрофаги и округлые структуры соединительной ткани (указано толстыми стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

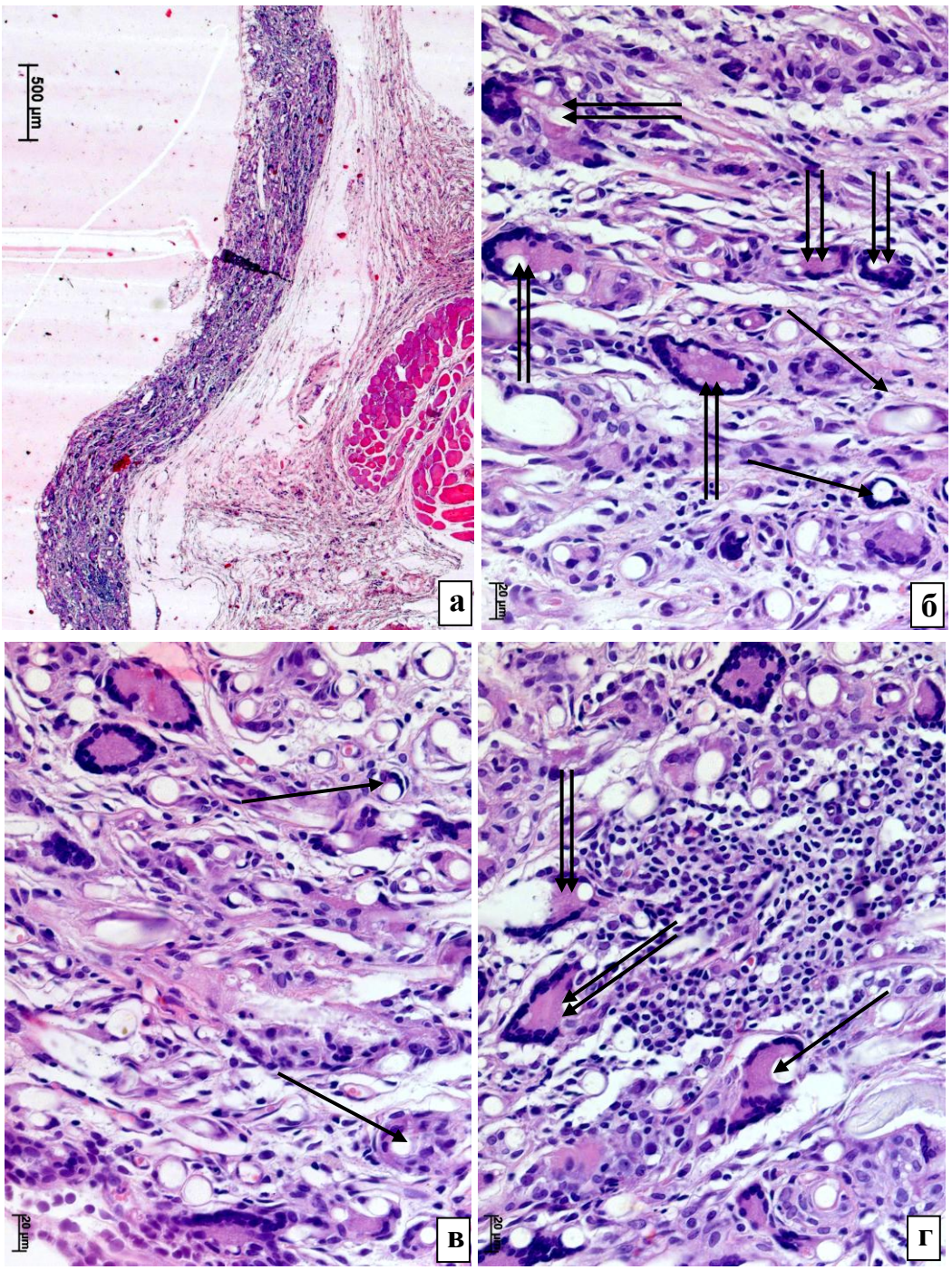


Рисунок 80 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 12 месяцев после операции присутствуют как инкапсулированные волокна без выраженной воспалительной реакции, так и типичные гранулемы инородного тела с высокоактивным воспалительным процессом. В гранулемах расположены многочисленные нелизированные нити полимера диаметром от 5 до 30 мкм. Некоторые волокна ПГА полностью окружены цитоплазмой одной гигантской клетки инородного тела (указано стрелками). Также представлены многочисленные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой, соответствующие по размеру волокнам полимера. В цитоплазме таких макрофагов часто содержатся мелкие фрагменты ПГА (указано двойными стрелками). Соединительнотканная строма и сосудистая сеть практически отсутствуют. Вместе с этим есть макрофагальные инфильтраты, содержащие мелкие нелизированные волокна ПГА и множество макрофагов и небольших гигантских клеток инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

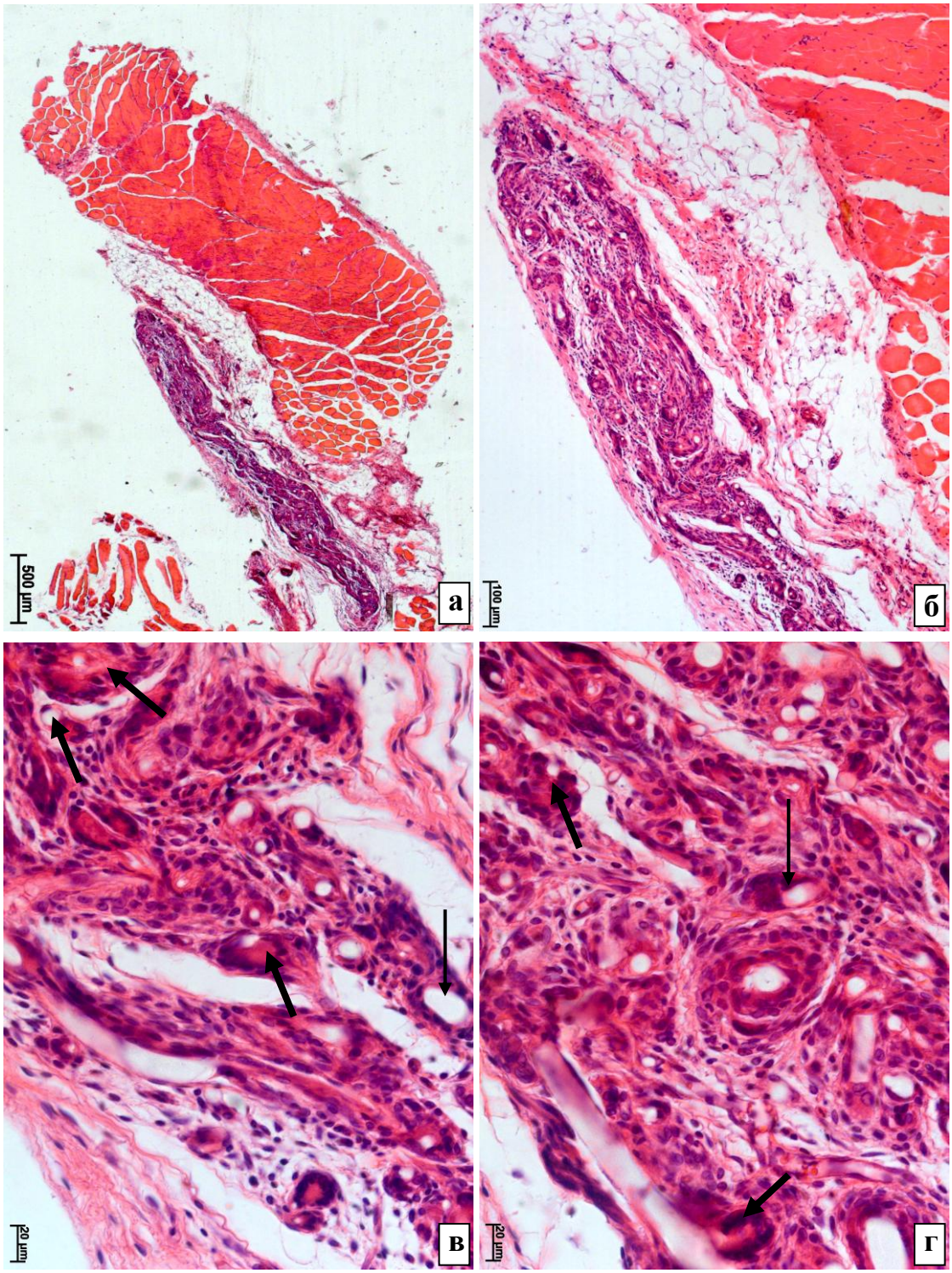


Рисунок 81 – Через 1 месяц после операции в мышечной ткани расположены гранулемы инородного тела, окруженные соединительнотканной капсулой. Коллагеновая сеть и сосуды в гранулемах практически отсутствуют. В гранулемах содержатся волокна ПГА, диаметром не более 20 мкм, чаще – около 5 мкм. Сами волокна сильно деформированы, можно отметить острые края этих фрагментов с соединительнотканной реакцией. В некоторых случаях волокна полностью окружены одним крупным многоядерным макрофагом со слившейся цитоплазмой (указано стрелками). Также в гранулемах присутствуют гигантские клетки инородных тел, соответствующие по форме и размерам волокнам полимера. В цитоплазме этих макрофагов есть мелкие прозрачные включения (указано толстыми стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

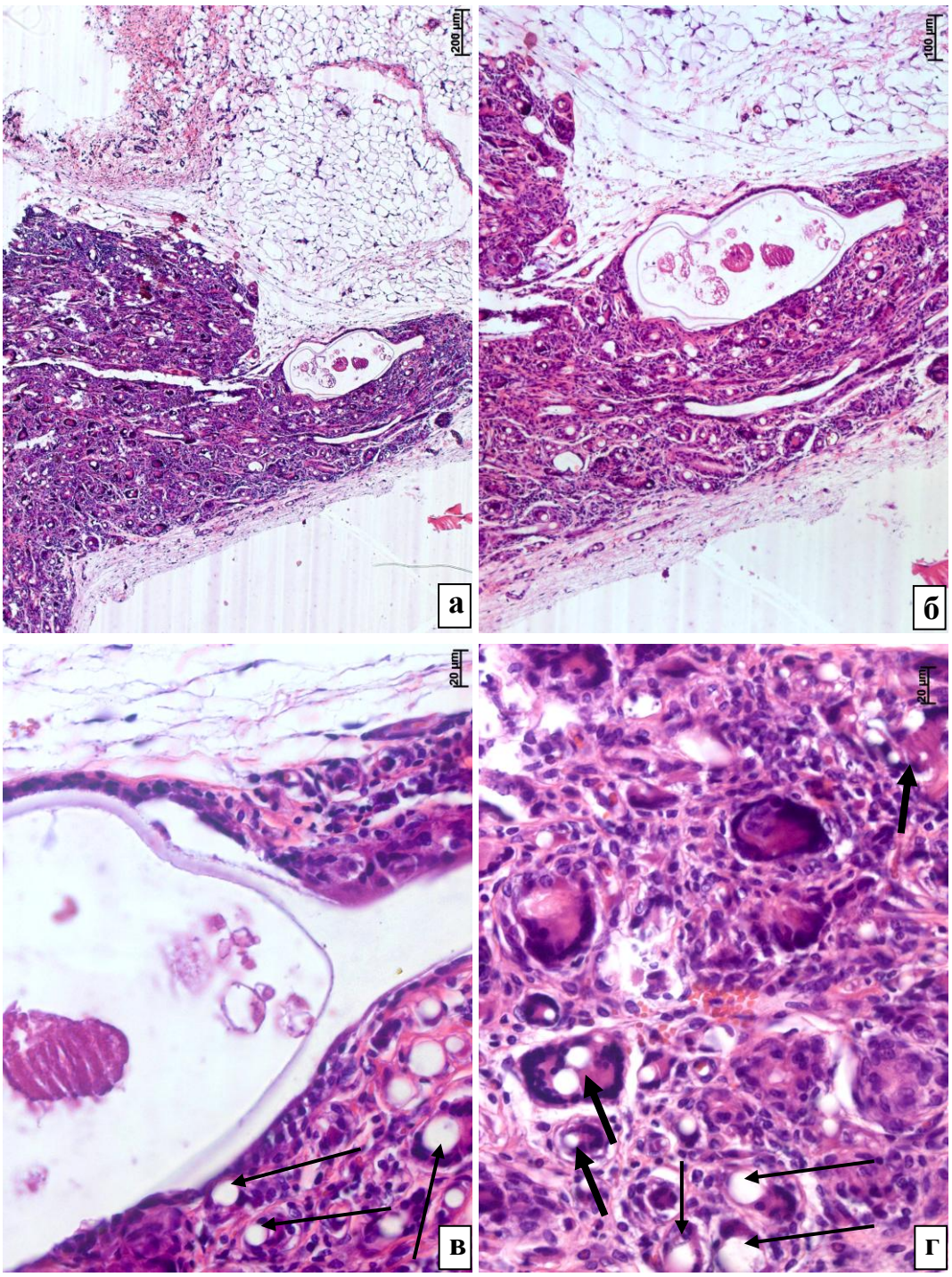


Рисунок 82 – В мышечной ткани спустя 2 месяца после операции присутствуют обширные гранулемы инородного тела, в которых расположены свободно лежащие форменные элементы крови, волокна ПГА и множество гигантских клеток инородных тел. Волокна полимера в гранулеме тоньше 20 мкм, многие нити полностью окутаны цитоплазмой гигантских клеток инородных тел (указано стрелками). В больших макрофагах практически всегда содержатся неполностью лизированные фрагменты полимера. Иногда один слившийся многоядерный макрофаг содержит внутри даже 2 волокна ПГА (указано толстыми стрелками). Также присутствуют различные по размерам псевдокисты, сформированные как кольцеобразно изогнутыми нитями полимера, так и расщепленными волокнами. В просвете этих структур расположены фрагменты фибрина различной плотности, небольшое число лейкоцитов и макрофаги. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

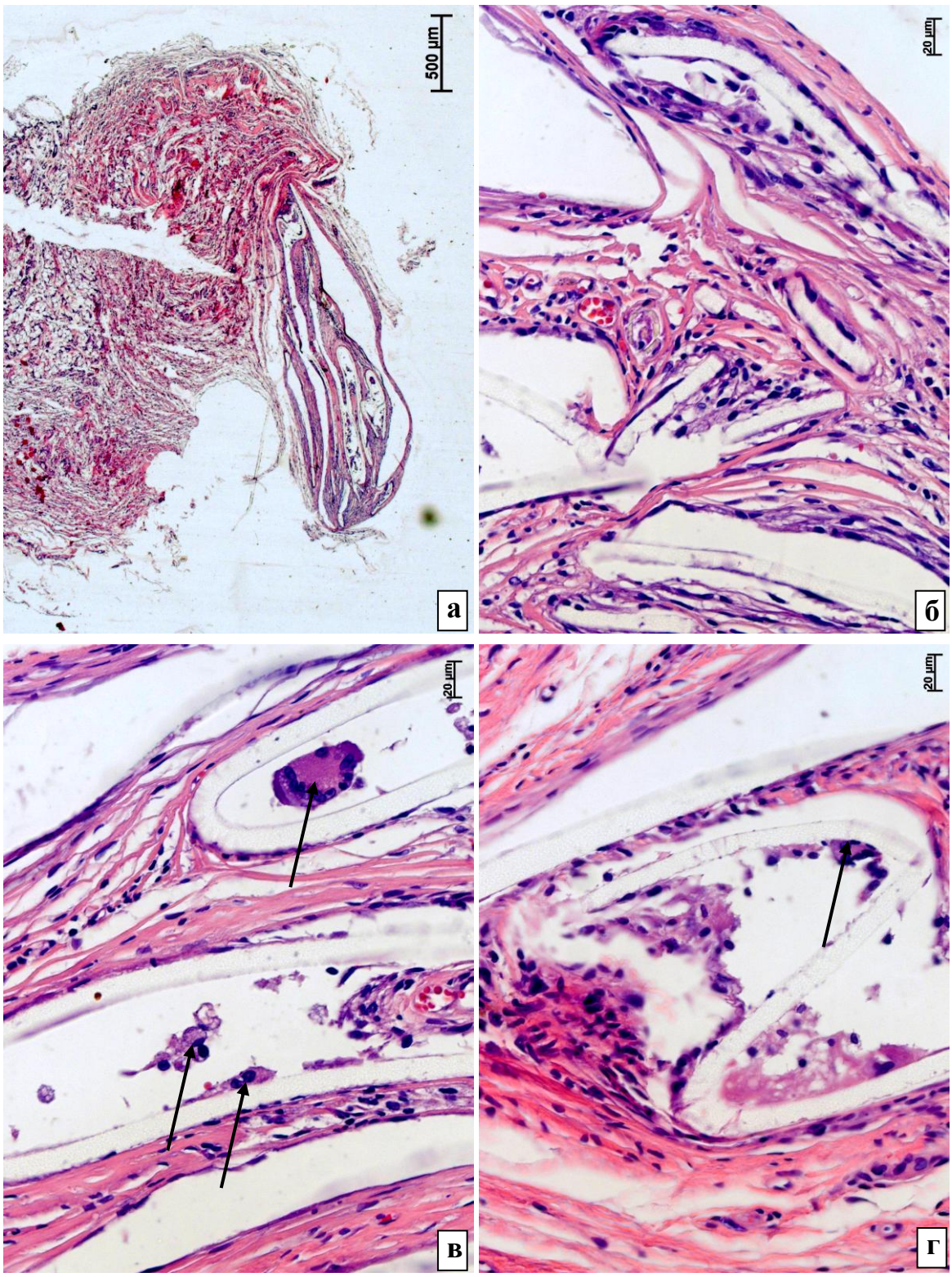


Рисунок 83 – Через 6 месяцев после операции в мышечной ткани расположены волокна ПГА, окруженные толстой фиброзной капсулой со слабой гранулематозной воспалительной реакцией. Волокна согнуты вплоть до образования кольцевидных структур, в просвете которых присутствует фибрин, тканевой и клеточный детрит, фрагменты соединительной ткани, крупные макрофаги и гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Кроме того, в соединительной ткани расположены мелкие фрагменты нитей с признаками деформации, переламывания и с острыми краями. Каждый мелкий фрагмент полимера имеет свою собственную соединительнотканную капсулу. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

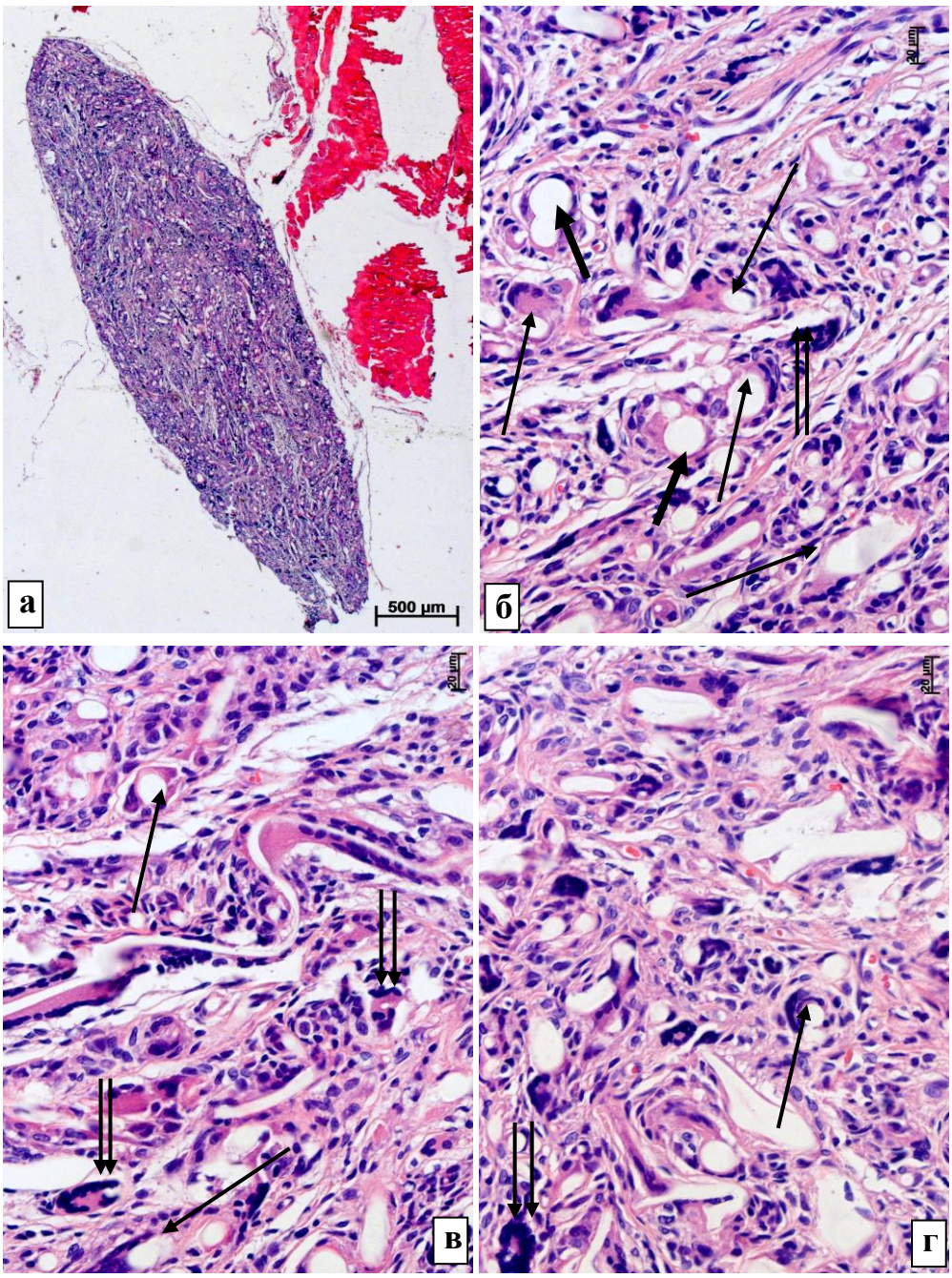


Рисунок 84 – В мышечной ткани спустя 6 месяцев после операции присутствуют гранулемы инородного тела с выраженным активным гранулематозным воспалительным процессом, которые окружены соединительнотканной капсулой и расположены или рядом с непосредственно мышечной тканью, или отделены от нее рыхлой волокнистой соединительной тканью. Соединительнотканная строма в гранулемах развита слабо, сосудистая сеть не выражена. В гранулемах расположено множество срезанных в различном направлении волокон ПГА и макрофагов, расположенных как поодиночке, так и слившихся в гигантские многоядерные формы. Некоторые крупные макрофаги полностью окутывают одно волокно полимера (указано стрелками), несколько реже в цитоплазме макрофага расположено 2 или более волокон (указано толстыми стрелками). В цитоплазме некоторых гигантских клеток инородных тел присутствуют мелкие фрагменты полимера, часто округлой или овальной формы (указано двойными стрелками). На продольно срезанных волокнах видна их деформация, даже на коротких фрагментах, не превышающих по длине 50 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

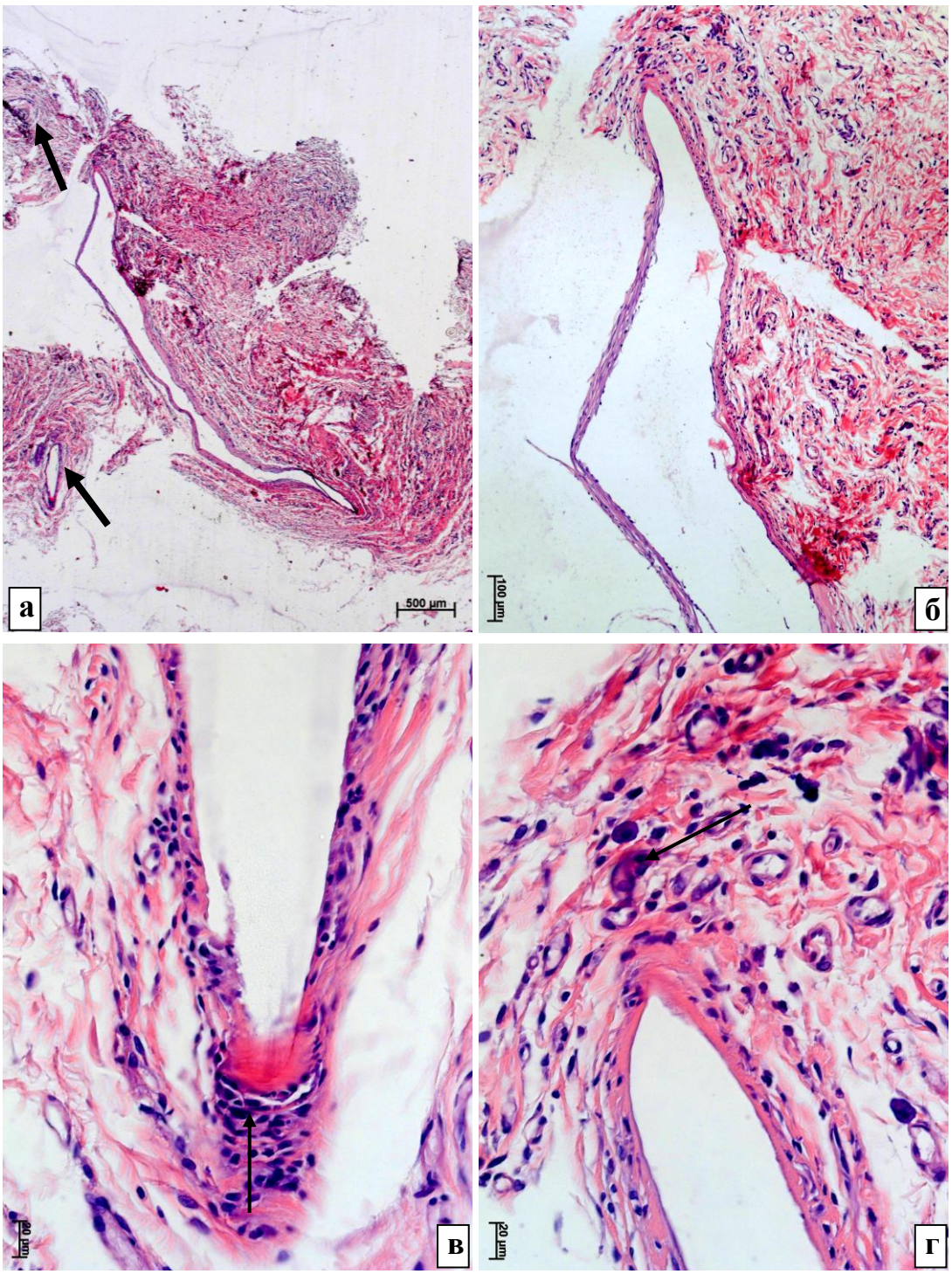


Рисунок 85 – Через 1 год после операции в мышечной ткани расположены крупные деформированные фрагменты ПГА, окруженные фиброзной капсулой. Не все волокна лежат в одном месте. Более мелкие нити (указано толстыми стрелками) присутствуют на достаточном большом расстоянии от основного массива инородных тел. Эти мелкие фрагменты также окружены собственным массивом фиброзной ткани. Крупные нелизированные нити ПГА деформированы и кольцевидно изогнуты, часто на них присутствуют признаки излома. В местах перегиба и излома волокна имеют острые края. Соединительная ткань, окружающая все инородные тела на таких местах, более толстая и содержит значительно больше фибробластов и макрофагов. В самой капсуле очень много лейкоцитов и местами встречаются единичные гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

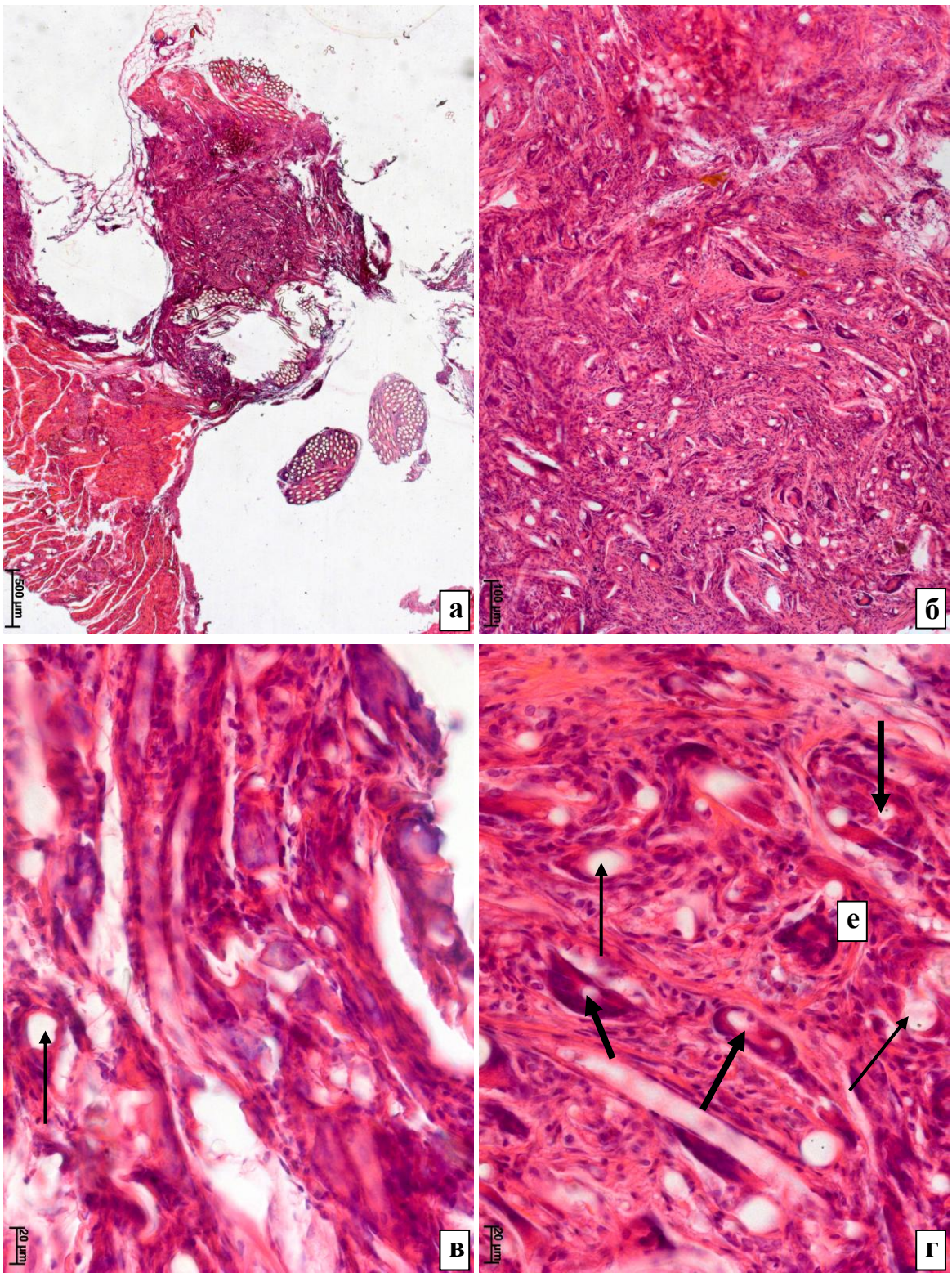


Рисунок 86 – В брюшной полости спустя 1 месяц после операции присутствуют гранулемы инородного тела с шовным материалом. Соединительнотканная капсула вокруг гранулем слабовыражена. В гранулемах расположено множество крупных макрофагов, гигантских клеток инородных тел, волокон коллагена и срезанных в различных направлениях нитей полимера диаметром до 20 мкм, расположенных по отдельности. В большинстве случаев каждое волокно окружено одним крупным многоядерным макрофагом (указано стрелками). Также присутствуют многоядерные макрофаги с мелкими фрагментами ПГА в цитоплазме (указано толстыми стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

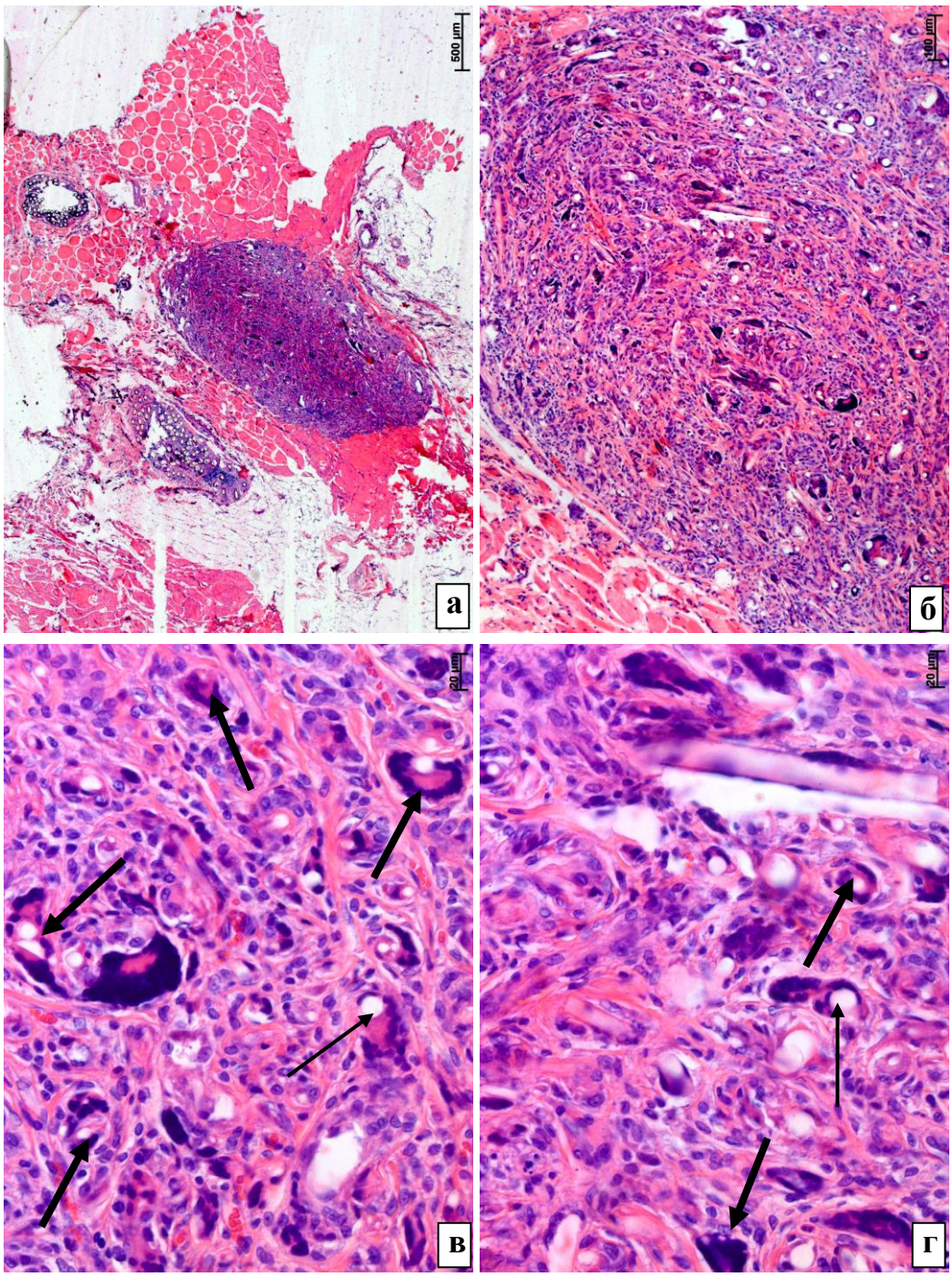


Рисунок 87 – Через 2 месяца после операции на париетальной брюшине присутствуют обширные гранулемы инородного тела, непосредственно контактирующие с мышцами передней брюшной стенки. Рядом расположены остатки шовного материала, также с признаками гранулематозного воспаления. В гранулемах содержатся остатки волокон ПГА, срезанные в различных направлениях. Некоторые фрагментов имеют острые края, диаметр нитей меньше, чем при имплантации. Кроме того, в гранулемах содержится множество макрофагов как классического строения, так и многоядерных со слившейся цитоплазмой, волокна коллагена, мелкие сосуды капиллярного типа, фибробласты и небольшие участки кровоизлияний. Часто цитоплазма одного крупного многоядерного макрофага по всему периметру полностью окутывает волокно полимера (указано стрелками), есть крупные гигантские клетки инородных тел с остатками полимера в виде нескольких светлых овальных включений в цитоплазме (указано толстыми стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

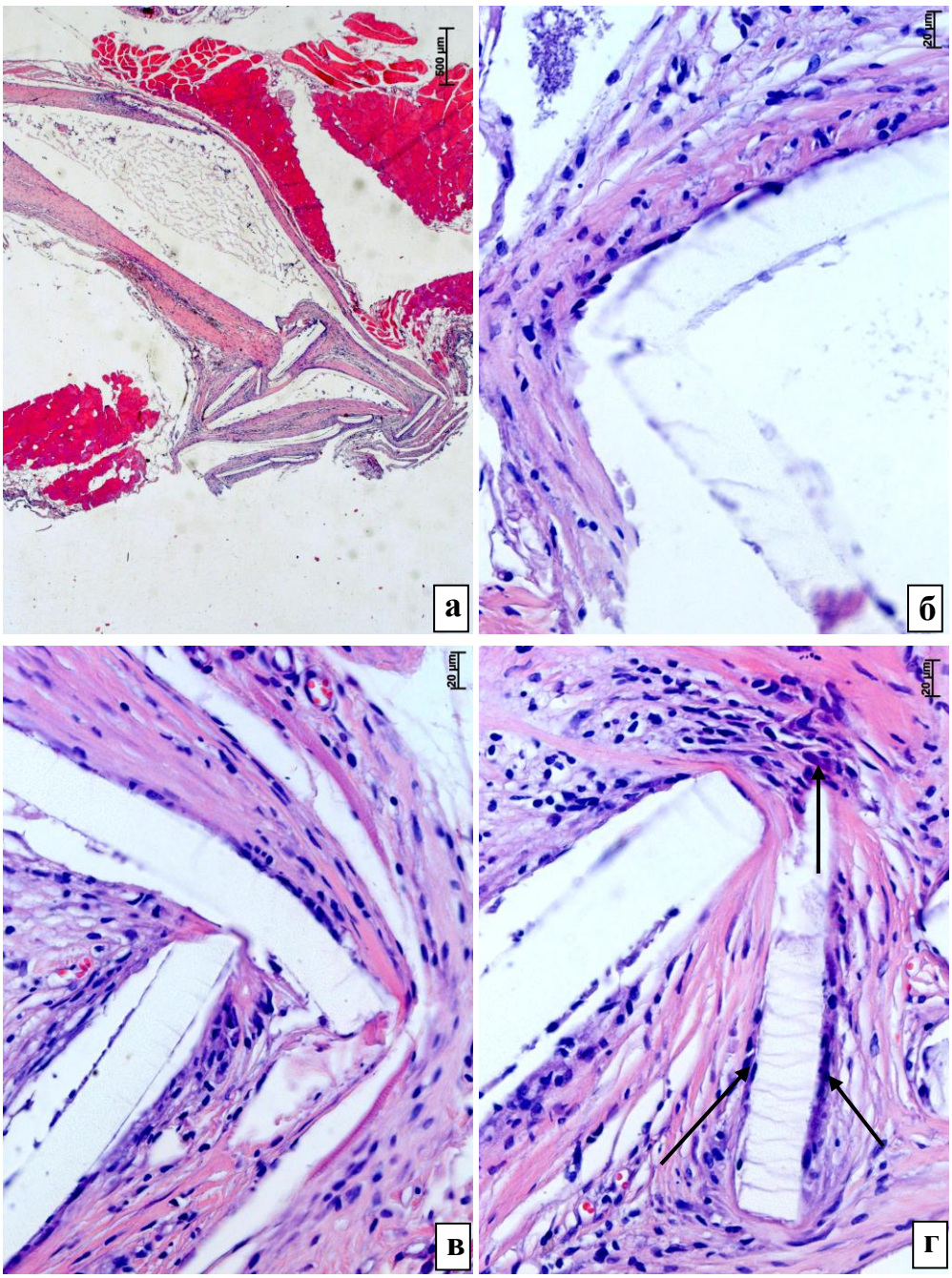


Рисунок 88 – В брюшной полости спустя 6 месяцев после операции иногда присутствуют инкапсулированные нелизированные нити полимера. Эти волокна окружены фиброзной тканью, где очень выражена воспалительная инфильтрация и содержатся гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Длинные нити дугообразно изогнуты и часто представляют собой кольцо. Содержимое его полости содержит небольшое количество фибрина и слабо инфильтрировано лимфоцитами и макрофагами, в том числе и многоядерными формами. Также присутствуют признаки переламывания волокон. Длинные волокна в местах излома и короткие нити имеют острые края и в таких местах в фиброзной капсуле отмечена значительно большая степень воспалительной инфильтрации и чаще расположены многоядерные формы макрофагов. Волокна коллагена и длинник клеток фибробластного ряда ориентированы вдоль края полимера. Между фиброзной капсулой и поверхностью волокон существует «пустое» пространство, сами волокна покрыты фибрином и на их поверхности расположены единичные лимфоциты и макрофаги. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

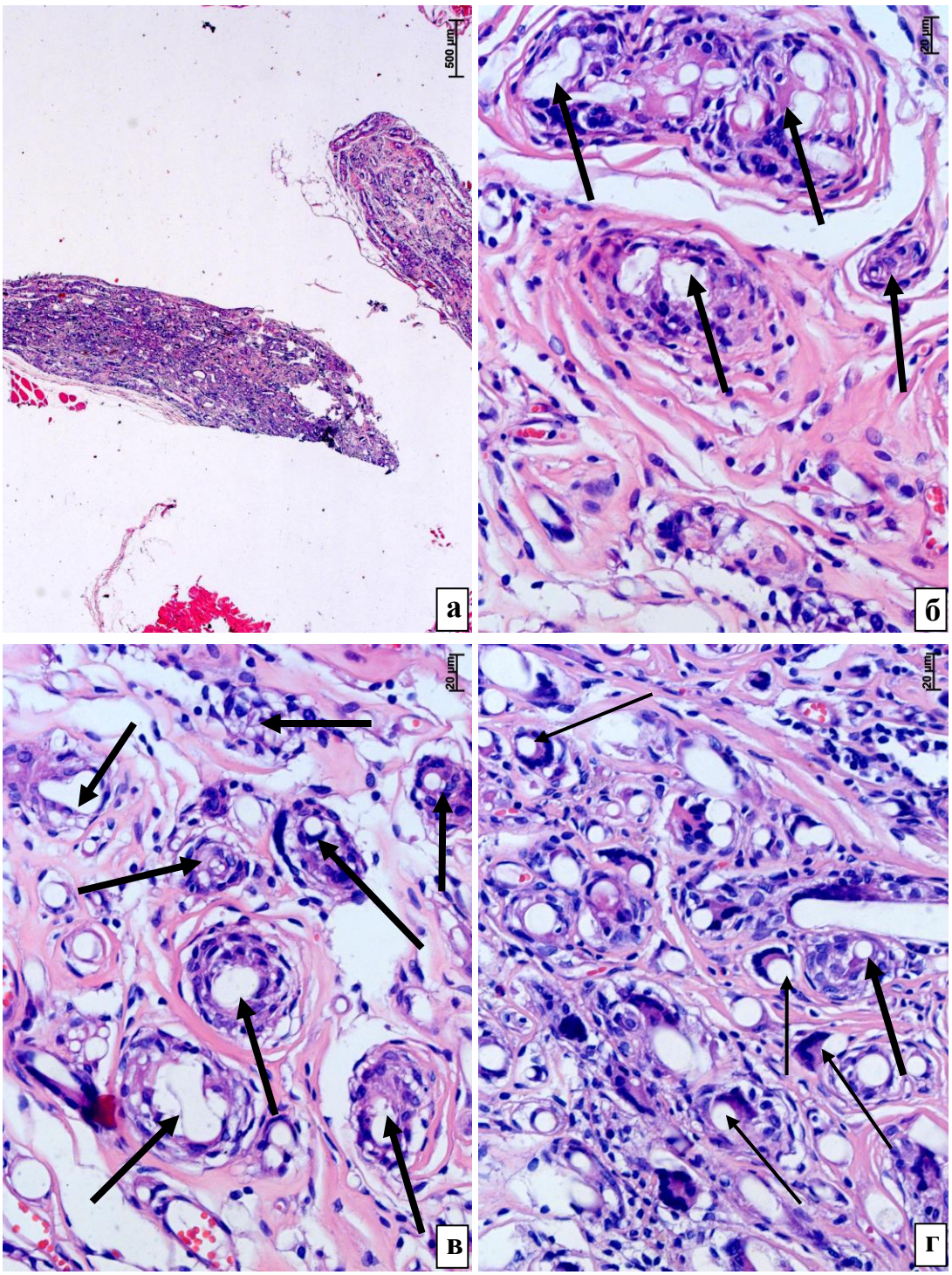


Рисунок 89 – Через 6 месяцев после операции в брюшной полости присутствуют гранулемы инородного тела с активным воспалением и попытками макрофагального лизиса ПГА внутри. Округлые волокна полимера окружены как единичными крупными макрофагами, так и гигантскими клетками инородных тел. Иногда небольшие группы волокон полимера в самой гранулеме, вместе с окружающими макрофагами и гигантскими клетками инородных тел, окружены своей собственной капсулой (указано толстыми стрелками). Также в гранулемах присутствуют участки с высокой активностью гранулематозного воспаления, где содержится множество волокон полимера, срезанных в различном направлении. Вокруг большинства нитей ПГА расположены многоядерные макрофаги, часто один макрофаг полностью окутывает волокно (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

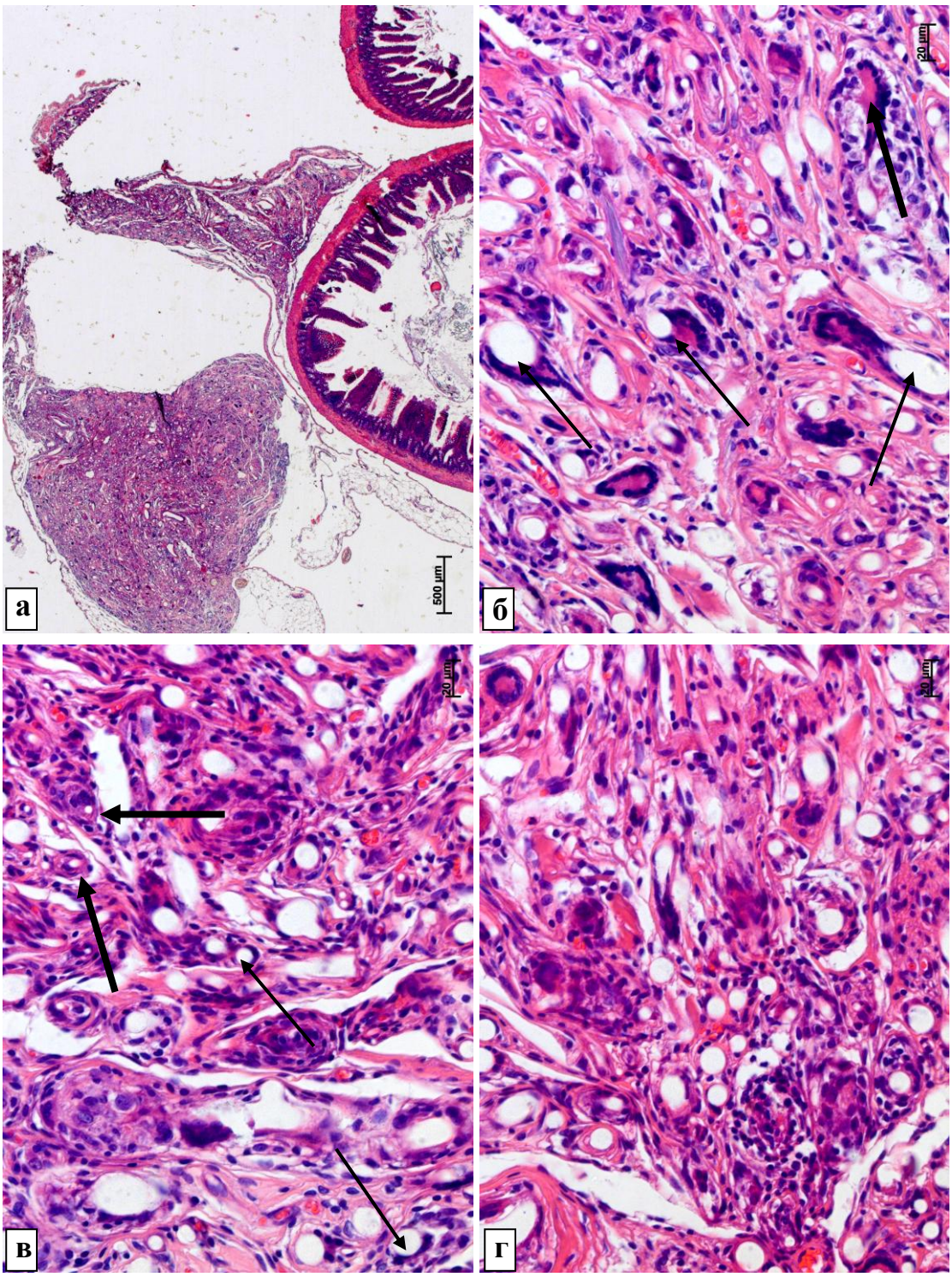


Рисунок 90 – В брюшной полости спустя 6 месяцев после операции и имплантации большого фрагмента ПГА обширные гранулемы инородного тела спаянны с петлями тонкой кишки. В гранулемах содержится множество разнокалиберных волокон диаметром до 20 мкм, срезанных в различных направлениях. Рядом с полимерными нитями располагаются гигантские клетки инородных тел, некоторые волокна на поперечном срезе полностью окружены одним большим многоядерным макрофагом (указано стрелками). В цитоплазме некоторых гигантских клеток инородных тел присутствуют различные по размерам и формам фрагменты чужеродного вещества (указано толстыми стрелками). Большое количество крупных макрофагов расположено по отдельности. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

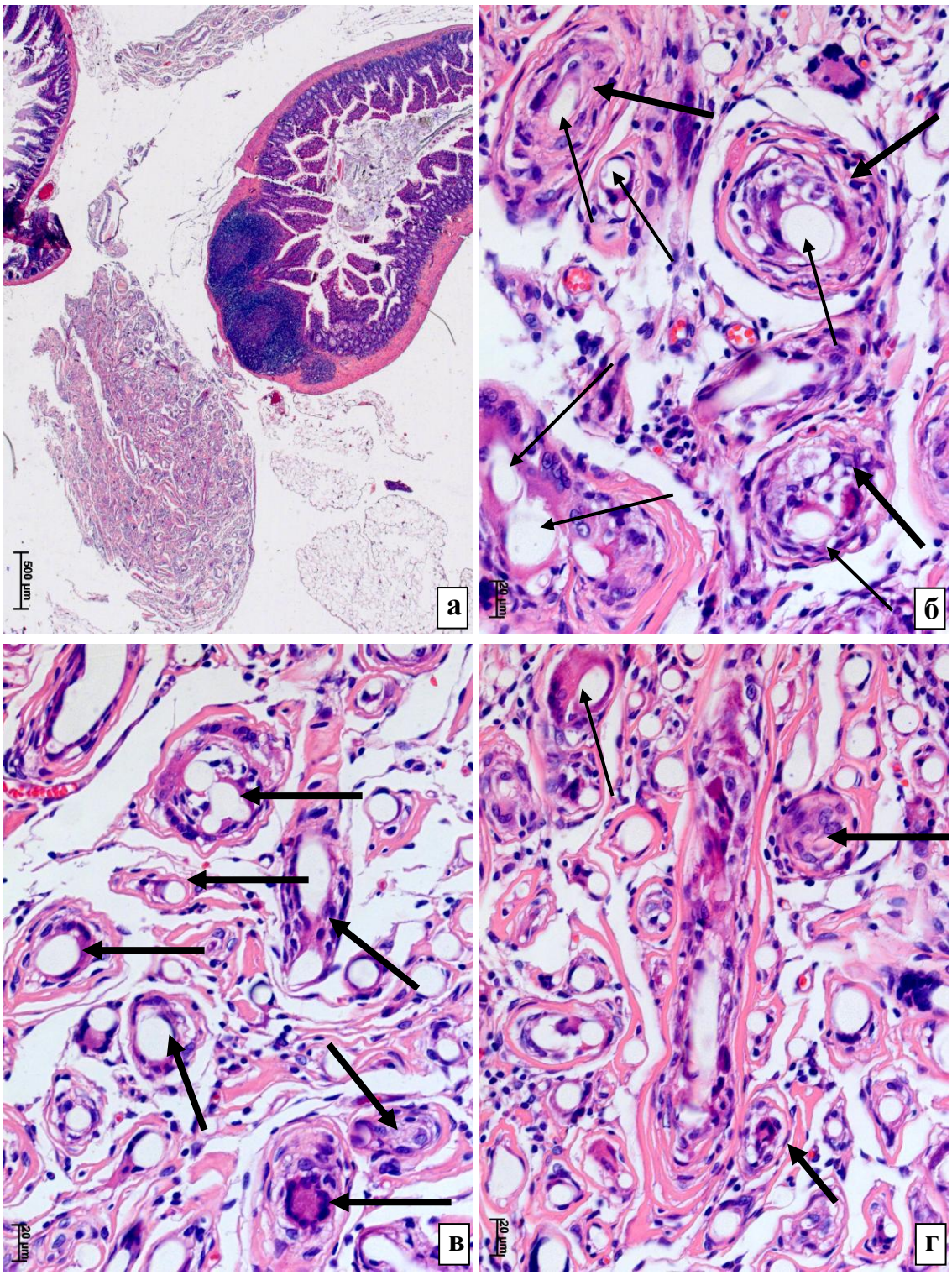


Рисунок 91 – Через 6 месяцев после операции и внедрения в брюшную полость большого отрезка волокон ПГА на париетальной брюшине присутствуют крупные гранулемы инородного тела, спаянные с петлями тонкого и толстого кишечника, а также сальника. В гранулемах содержится множество разнокалиберных волокон, срезанных в различных направлениях. Рядом с полимерными нитями располагаются крупные гигантские клетки инородных тел, некоторые волокна на поперечном срезе полностью окружены одним большим многоядерным макрофагом (указано стрелками). Иногда отдельные нити или небольшие группы волокон ПГА концентрически окружены коллагеном и фибробластами (указано толстыми стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

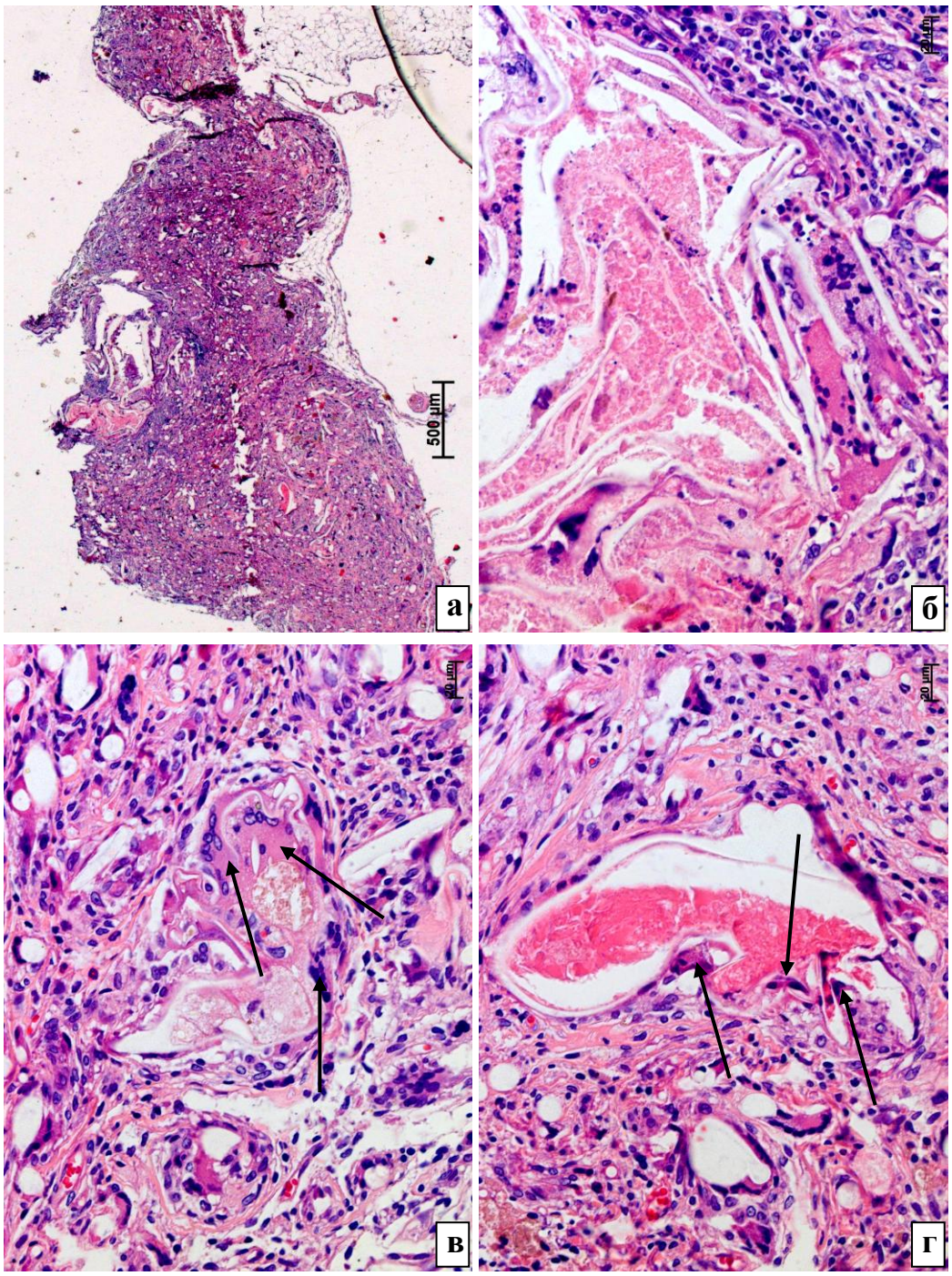


Рисунок 92 – В брюшной полости спустя 6 месяцев после операции и имплантации большого фрагмента ПГА обширные гранулемы инородного тела спаяны со структурами большого сальника. В таких гранулемах содержится множество разнокалиберных волокон диаметром до 20 мкм, срезанных в различных направлениях. Рядом с полимерными нитями расположены гигантские клетки инородных тел. В структуре гранулем присутствуют разные по размерам псевдокисты, образованные кольцеобразно деформированными волокнами ПГА, с гомогенным эозинофильно окрашенным содержимым, похожим на фибрин. Также в просвете псевдокист есть гигантские клетки инородных тел овальной формы (указано стрелками). Рядом с псевдокистами в тканях расположены мелкие фрагменты с острыми краями. Там же и в самой полости содержится тканевой и клеточный детрит. Кроме того, в гранулемах присутствует большое количество крупных макрофагов, расположенных по отдельности. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

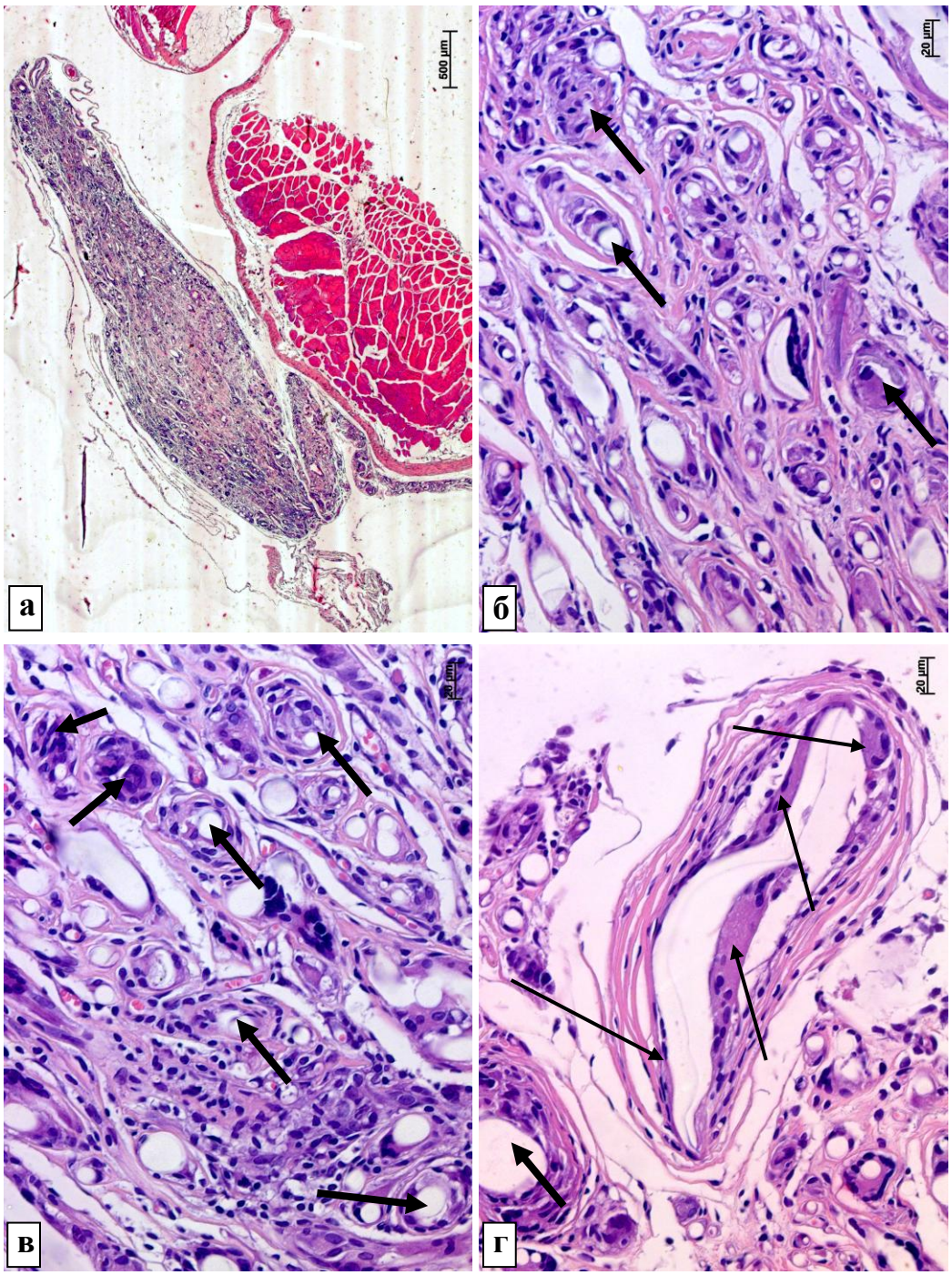


Рисунок 93 – Через 1 год после операции на париетальной брюшине присутствуют типичные гранулемы инородных тел с диффузной макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией. Возле чужеродного материала расположены мышцы передней брюшной стенки и структуры большого сальника. В гранулемах присутствует множество волокон полимера, срезанных в различном направлении. Большинство нитей полимера окружены волокнами коллагена и фибробластами с образованием концентрических кругов (указано толстыми стрелками). Рядом или вокруг большинства нитей ПГА расположены гигантские клетки инородных тел. В этой же гранулеме содержатся волокна полимера длиной до 300 мкм, окруженные соединительнотканной капсулой с высоким содержанием клеточных элементов. Эти нелизированные нити ПГА деформированы и в их капсуле расположены гигантские клетки инородных тел (указано стрелками), практически заполняющие все свободное пространство. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(обязательное)

Рисунки к 6

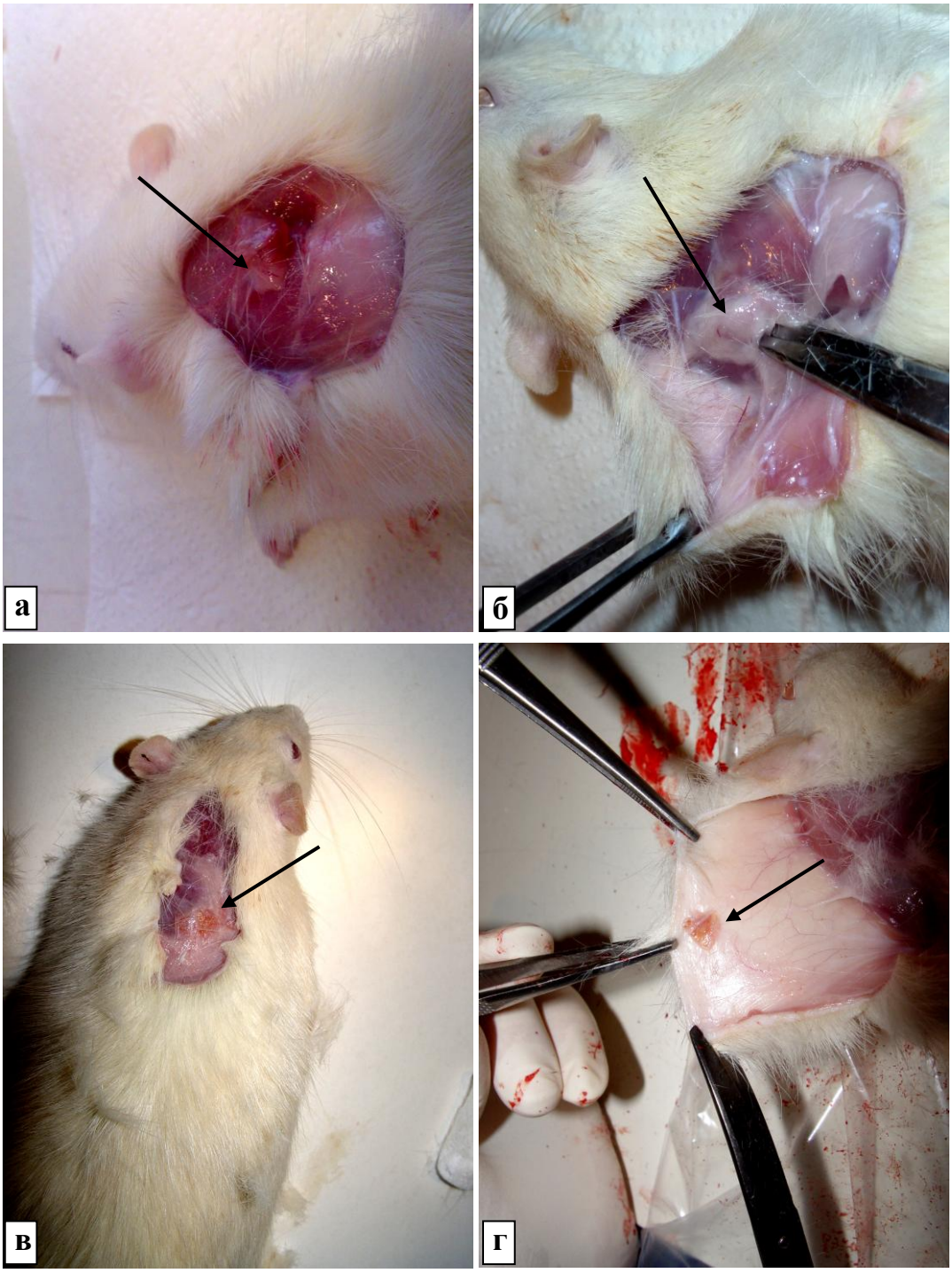


Рисунок 94 – ПГА в состоянии перфорированной пленки (указано стрелками) после имплантации в подкожно-жировую клетчатку присутствует в тканях межлопаточной области, но смещен к средней линии. Полимер окружен плотной соединительнотканной капсулой, в которой проходят крупные извитые кровеносные сосуды, имеет желтоватый цвет и плотно спаян с гиперемированными окружающими тканями. а – На 4 сутки после хирургического вмешательства. б - Через 2 месяца после имплантации. в – Спустя 6 месяцев после операции. г - 12 месяцев после внедрения инородного тела.

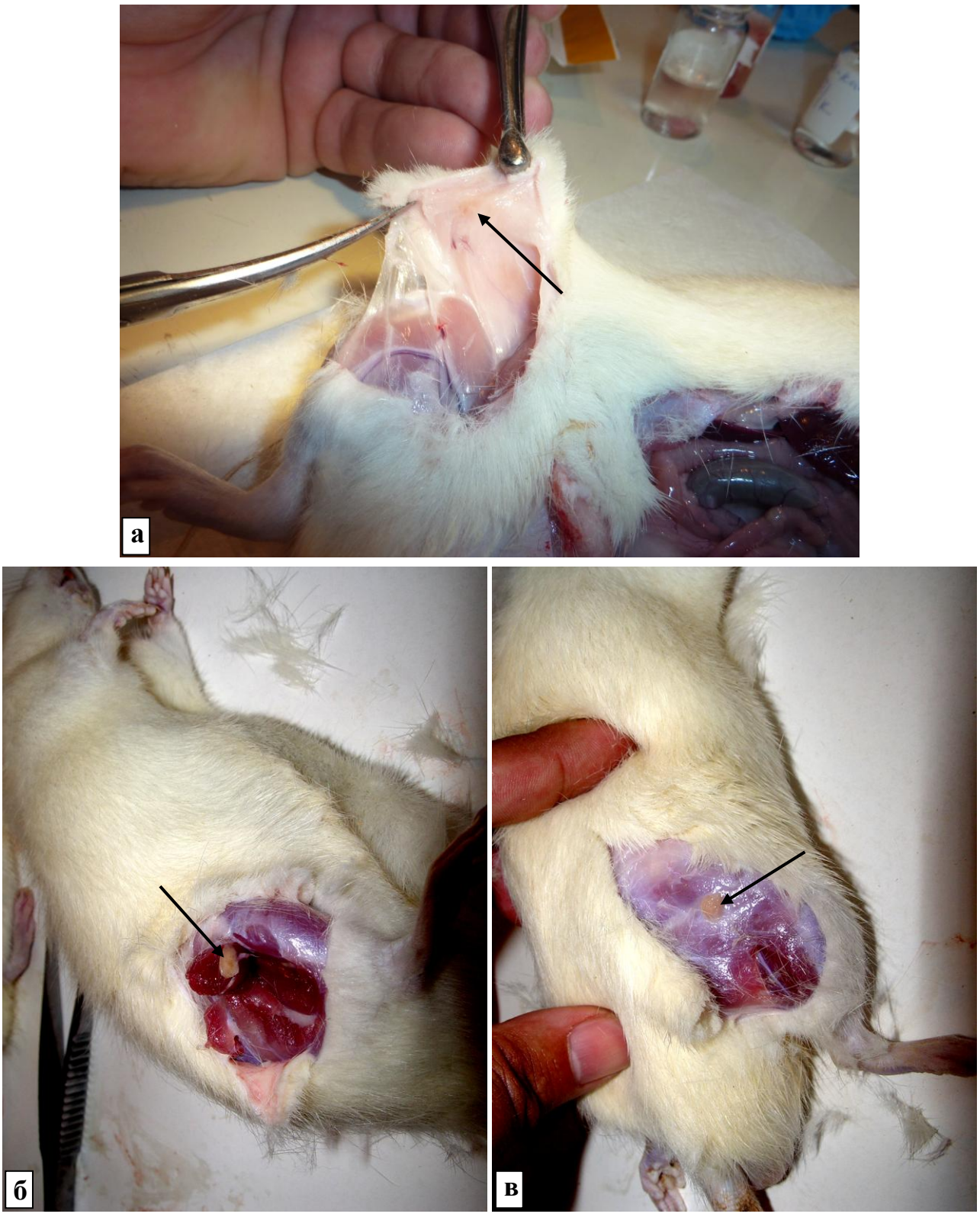


Рисунок 95 – На все сроки наблюдения ПГА в виде перфорированной пленки (указано стрелками) в мышечной ткани окружен тонкой непрозрачной или слабопрозрачной капсулой, спаянной с окружающими тканями. Полимер иногда присутствует под фасциями паховой области или спаян с кожей этого региона. Пленка инкапсулирована непрозрачной соединительнотканной капсулой, имеет желтоватый цвет и плотно спаяна с гиперемированными окружающими тканями. а – Через 2 месяца после имплантации. б – Спустя 6 месяцев после операции. в – 6 месяцев после хирургического вмешательства, миграция инородного тела под фасции.

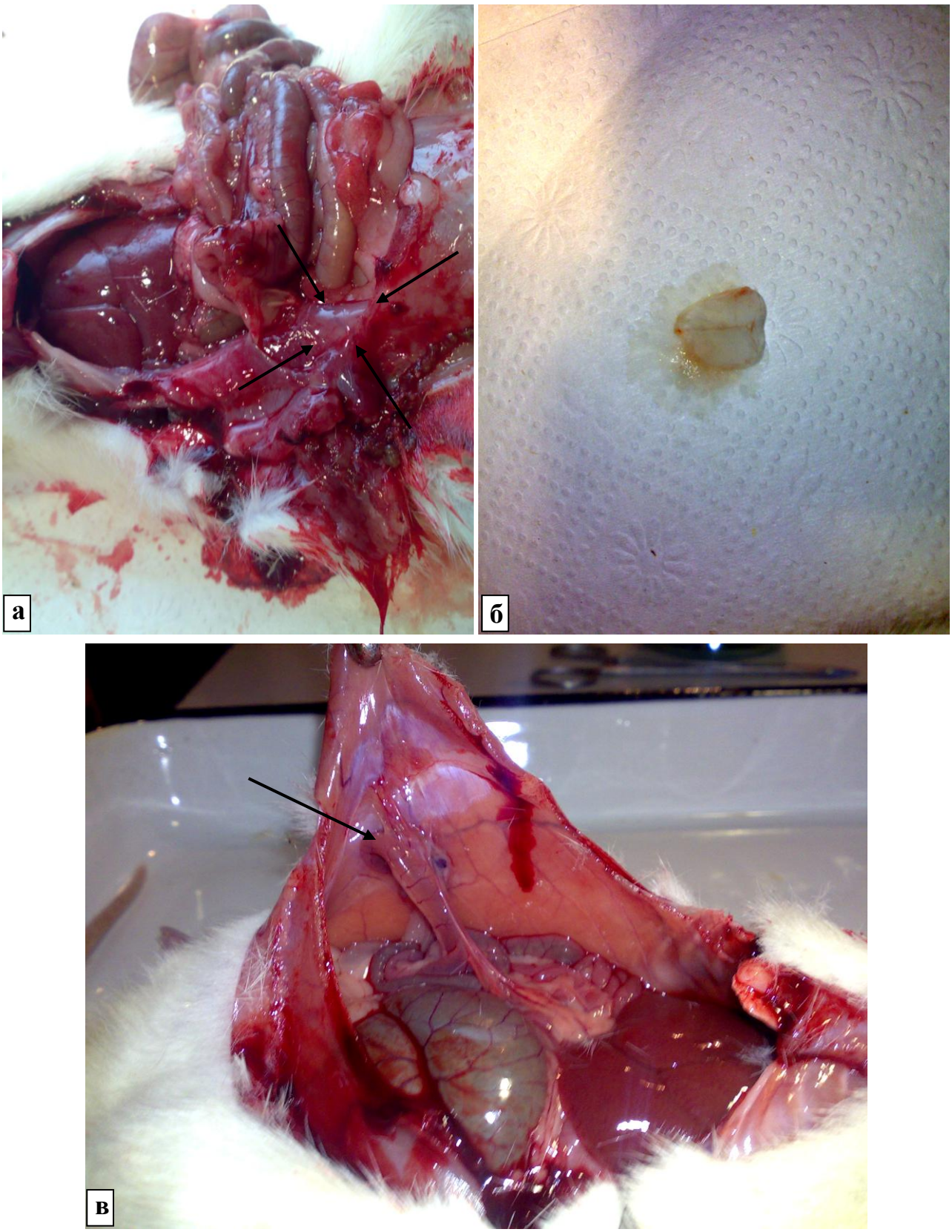


Рисунок 96 – ПГА в состоянии перфорированной пленки (указано стрелками) после имплантации в брюшную полость. а - Спустя 4 суток полимер окружен ярко красной тонкой капсулой (указано стрелками), к месту имплантации подпаяны органы брюшной полости. б – Через 4 суток при попытке отделить имплантат от органов, он легко выскальзывает из капсулы в неизмененном виде. в – На срок 18 суток полимер расположен в месте имплантации, к нему прозрачными спайками подпаяны полые органы брюшной полости и сальник.

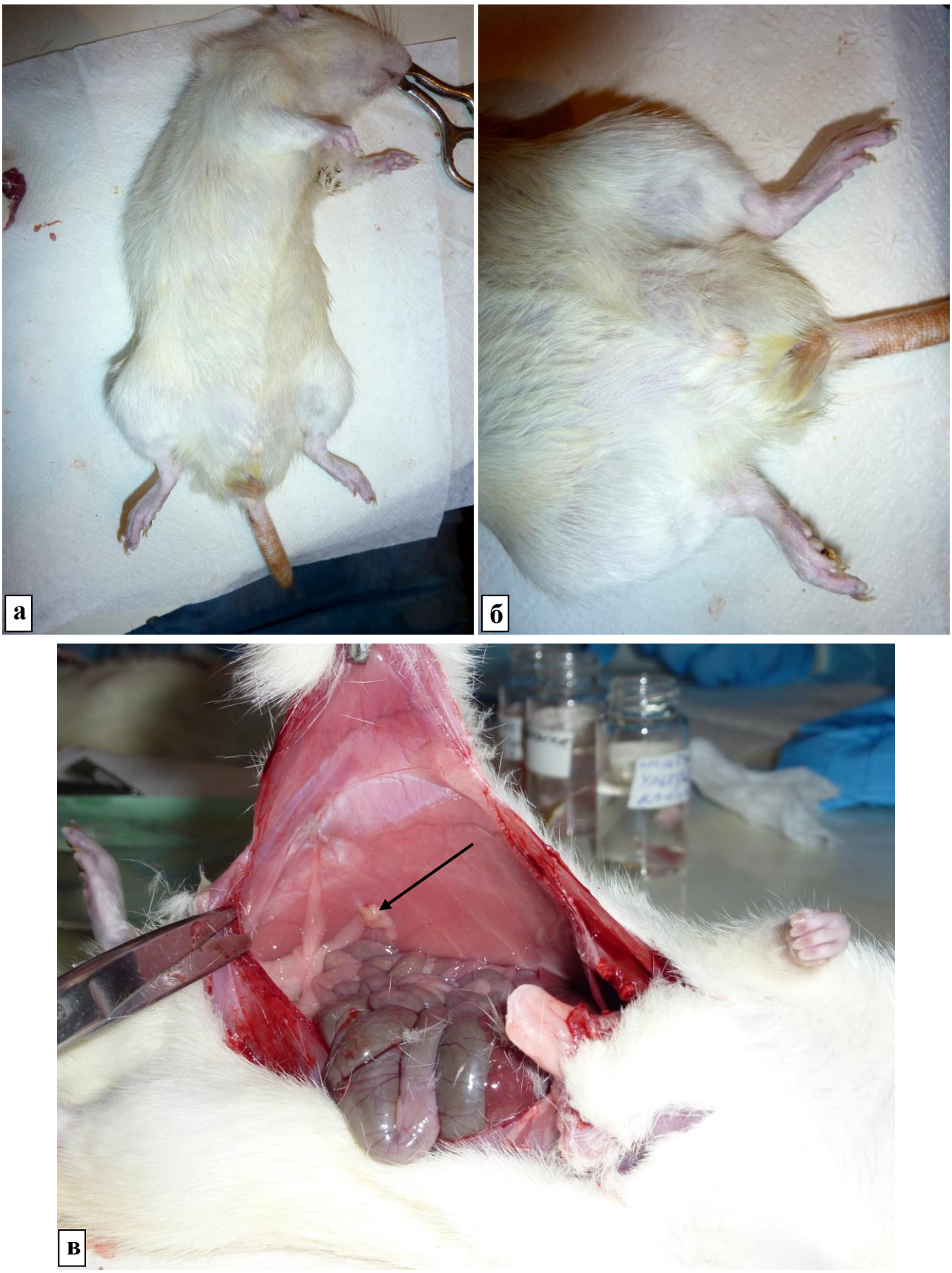


Рисунок 97 – Результаты имплантации ПГА в виде перфорированной пленки в брюшную полость через 2 месяца после операции. а и б - На передней брюшной стенке нет никаких свидетельств перенесенного хирургического вмешательства. в - Между инородным телом (указано стрелкой) и органами брюшной полости присутствуют плотные непрозрачные спайки.

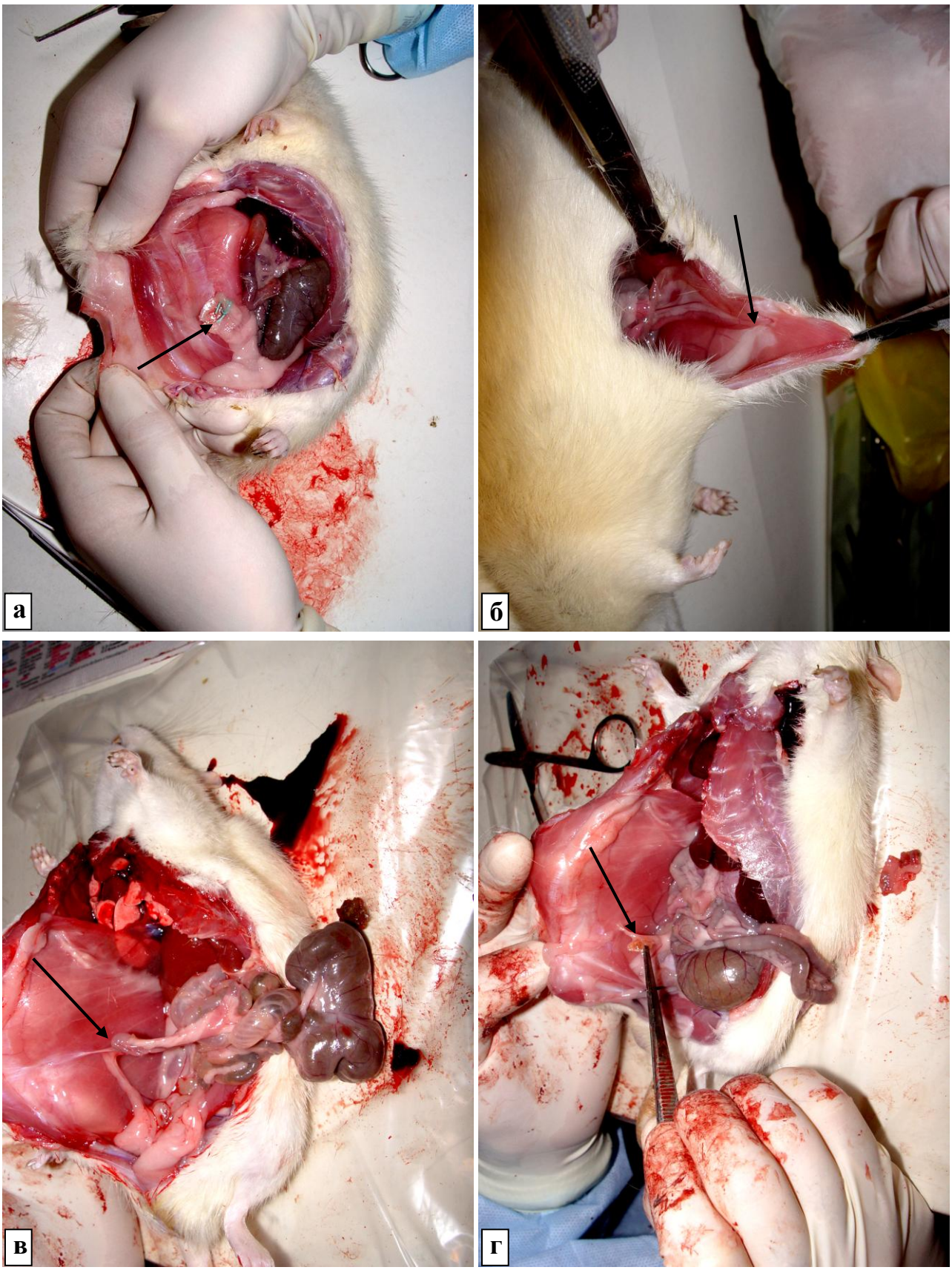


Рисунок 98 – На поздние сроки после хирургического вмешательства в брюшной полости присутствуют спайки между инородным телом (указано стрелками) и органами или последние припаяны непосредственно к капсуле вокруг имплантата. Полимерная пленка стала мягкой и желто-коричневой. а и б – Через 6 месяца после имплантации. в и г – Спустя 12 месяцев после операции.

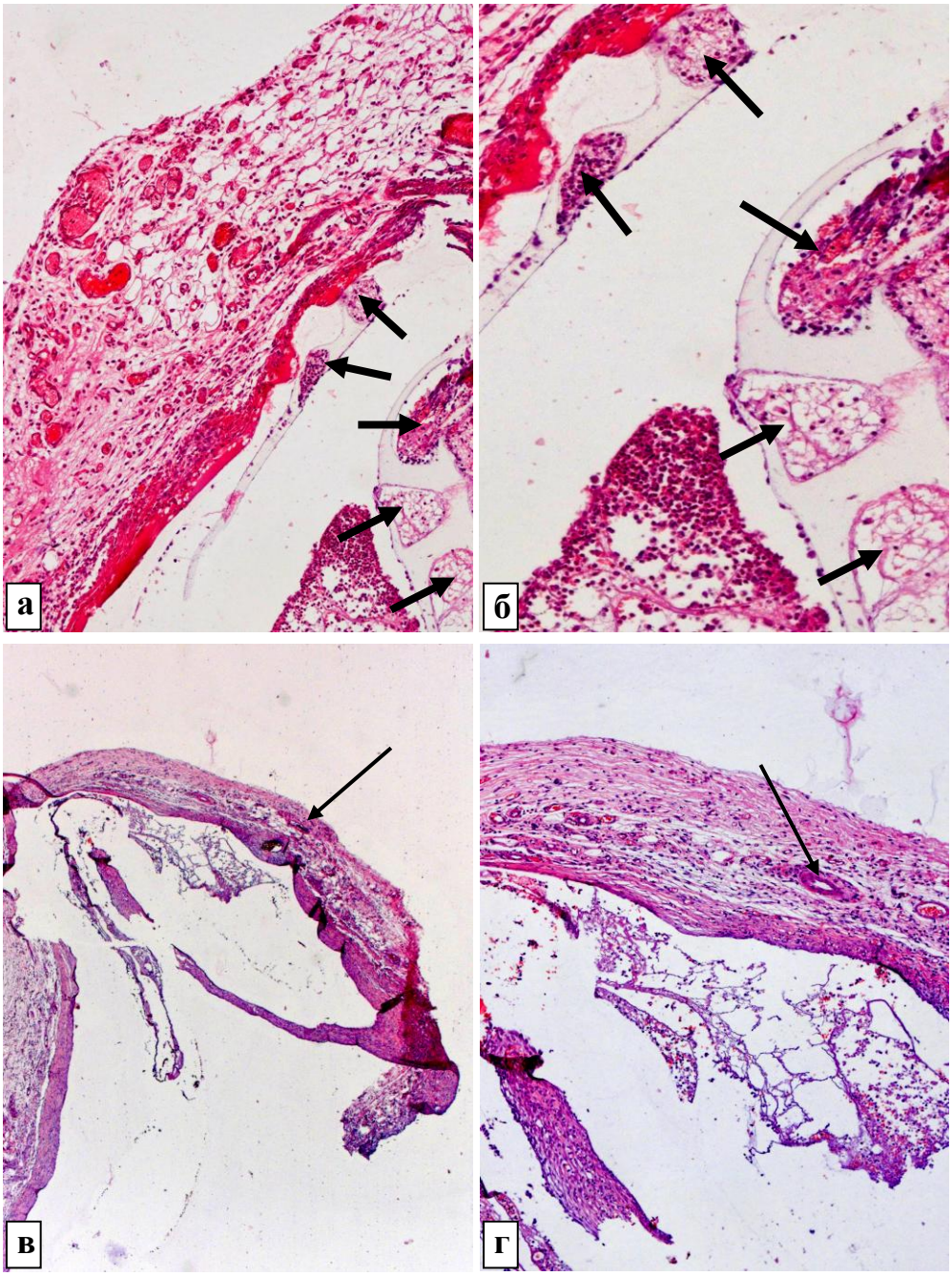


Рисунок 99 – Результаты микроскопического изучения тканей крыс вокруг перфорированной пленки на основе ПГА в ранние сроки после имплантации в подкожно-жировую клетчатку. Окраска гематоксилином и эозином. а и б - Через 4 суток полимер согнут и в некоторых местах переломан. В пленке содержатся полости, заполненные оптически прозрачным содержимым с небольшим количеством лимфоцитов и нитей фибрина (указано толстыми стрелками). Пленка инкапсулирована рыхлой волокнистой соединительной тканью с обширными геморрагиями, большим числом широких тонкостенных сосудов и лейкоцитов. Лимфоцитарная инфильтрация значительно более выражена вблизи инородного тела. в и г - Спустя 12 суток имплантат окружен капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани с признаками фиброзирования. Пленки деформированы и согнуты в полное кольцо, заполненное прозрачным содержимым с небольшим содержанием белка, нитей фибрина, эритроцитов, лимфоцитов и макрофагов. В толще периимплантой капсулы присутствуют мелкие гранулемы инородного тела с формированием многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой (указано стрелками).

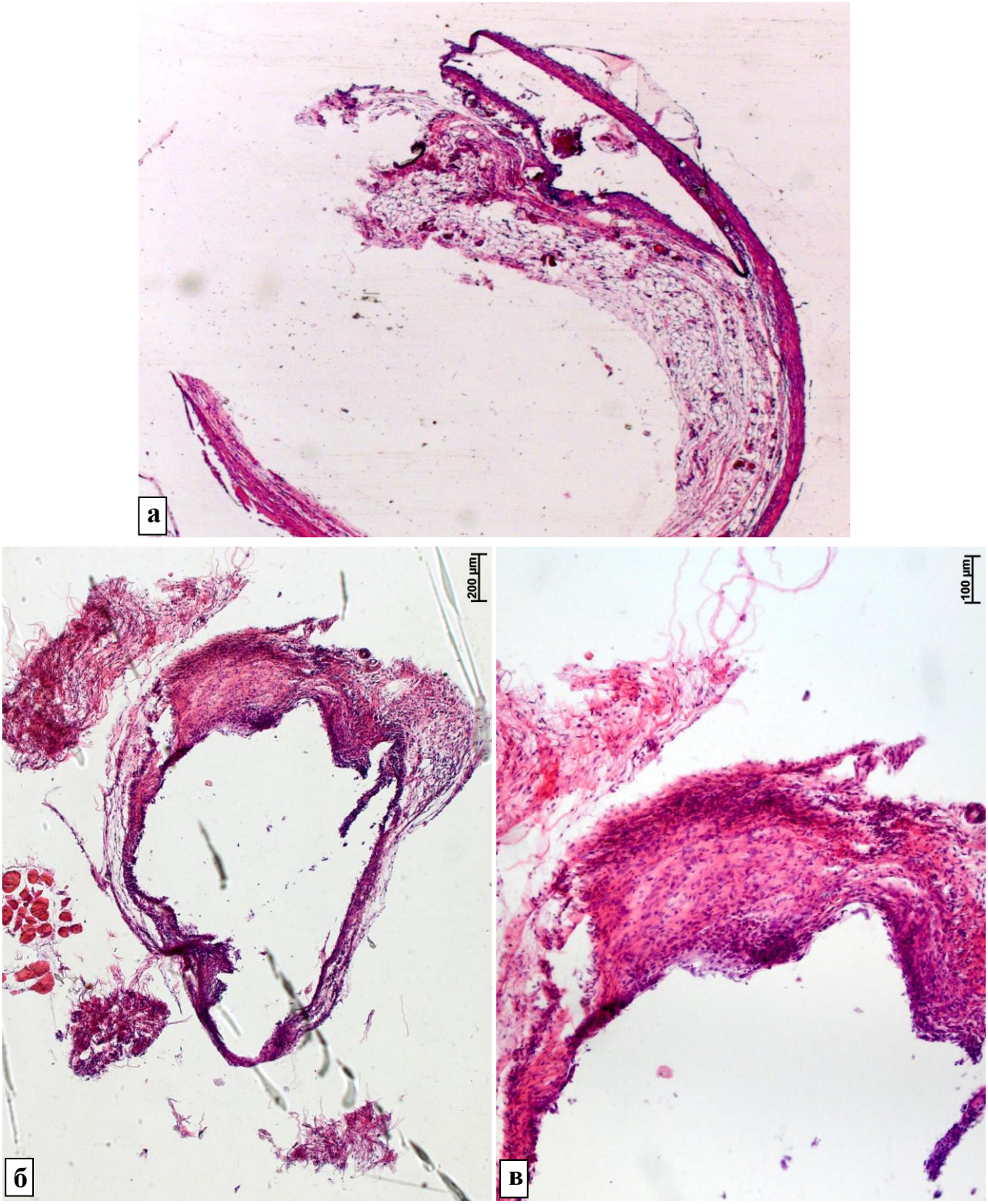


Рисунок 100 – Через 18 суток после операции в подкожно-жировой клетчатке расположено несколько разных по размерам фрагментов полимерной пленки. Некоторые просто изогнуты, другие – представляют собой кольцо с оптически прозрачным содержимым, небольшим количеством фибрина, единичными лейкоцитами и обрывками соединительной ткани. Соединительнотканная капсула вокруг инородного тела толстая, окутывает каждый фрагмент и имеет выраженные признаки фиброзирования. На отдельных участках капсулы содержатся мелкие гранулемы инородного тела, иногда – участки с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. а, б – Общий вид. в – Фрагмент рис. б.

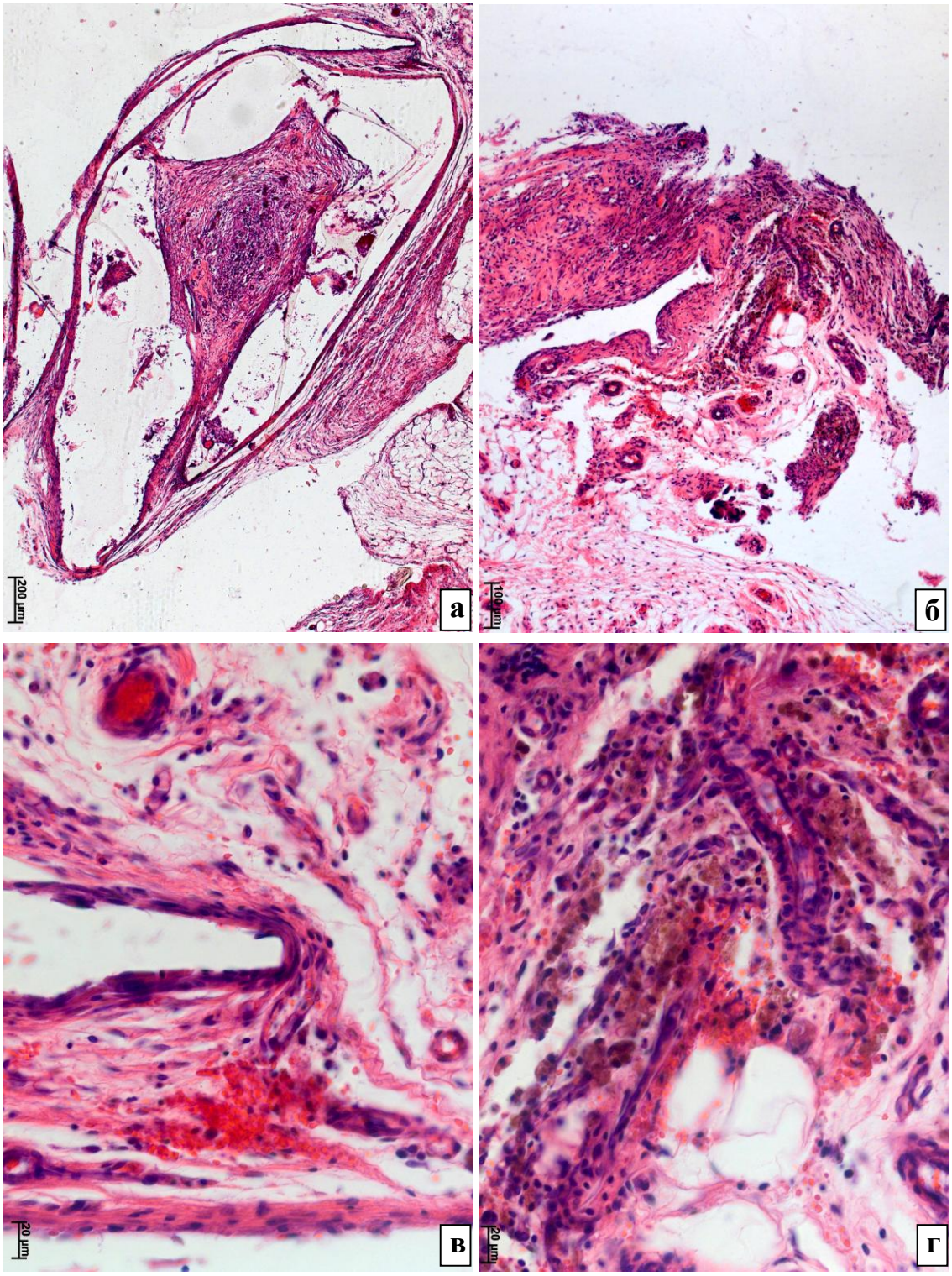


Рисунок 101 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 1 месяц после операции в соединительнотканной капсуле с сильными явлениями фиброзирования присутствует множество различных по величине фрагментов ПГА. Часть фрагментов изогнута, самые крупные представляют собой полное кольцо с прозрачным содержимым внутри, где содержатся фибрин, лейкоциты и обрывки соединительной ткани. Небольшие фрагменты полимера имеют острые края, где более выражен воспалительный процесс, содержатся грануляции и различные по размерам геморрагии, присутствует более толстая фиброзная капсула. Часто вокруг ПГА расположено множество макрофагов с крупными бурыми включениями. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

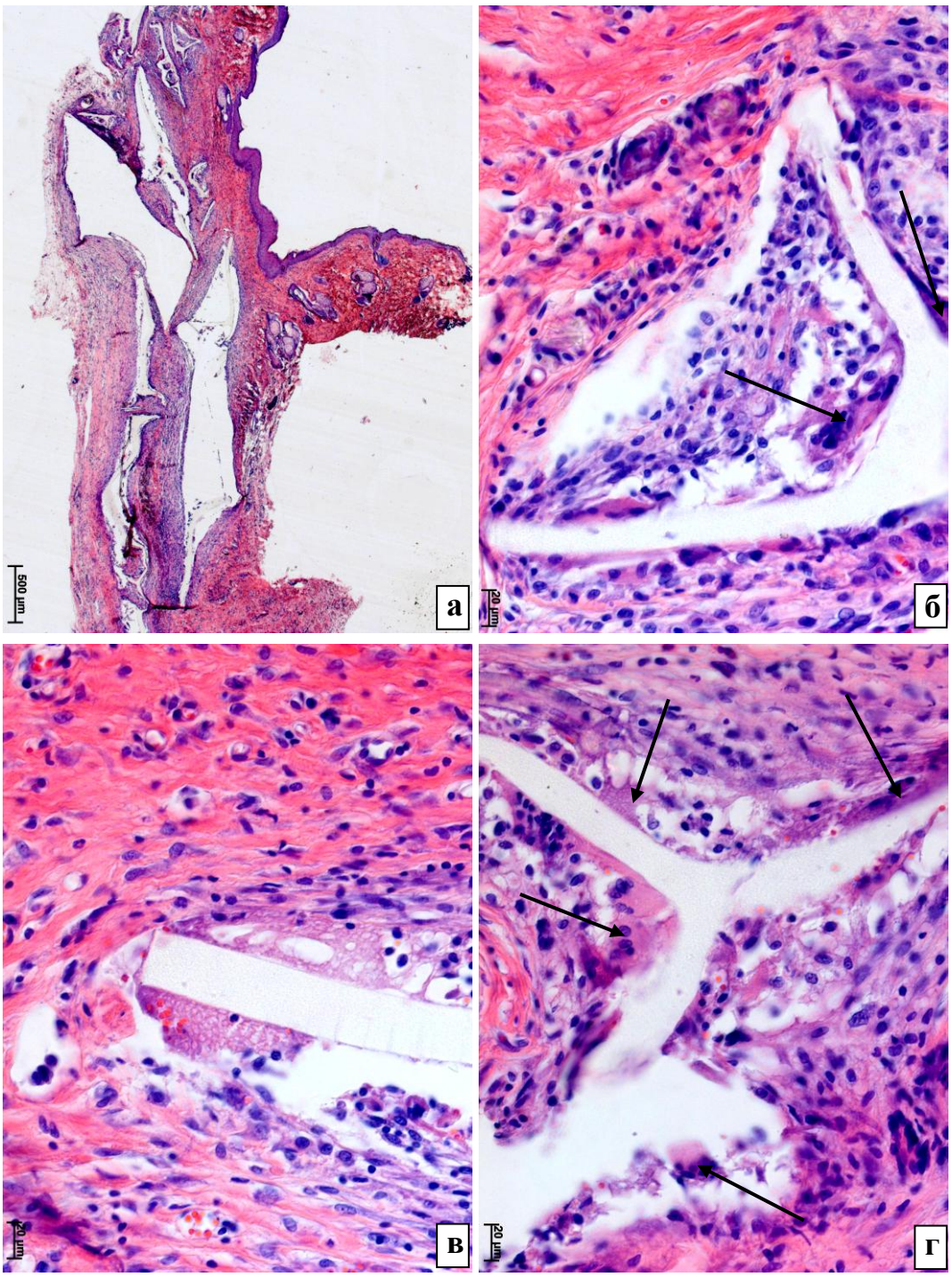


Рисунок 102 – Через 2 месяца после операции в подкожно-жировой клетчатке расположено нескольких больших фрагментов ПГА, которые свернуты кольцеобразно с оптически прозрачным содержимым и большими разрастаниями фиброзной ткани между различными фрагментами пленки. В некоторых случаях полимерная пленка раздвоена, в этих участках имеются разрастания соединительной ткани и расположены крупные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (указано стрелками). Вокруг острых концов мелких частиц пленки фиброзная ткань более плотная, имеет большую численную плотность клеток, ориентированных по длиннику параллельно фрагментам инородного тела, там же присутствуют единичные крупные гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Практически вся дерма замещена фиброзной тканью, отсутствуют сосуды и придатки кожи, эпидермис с явлениями гиперкератоза. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

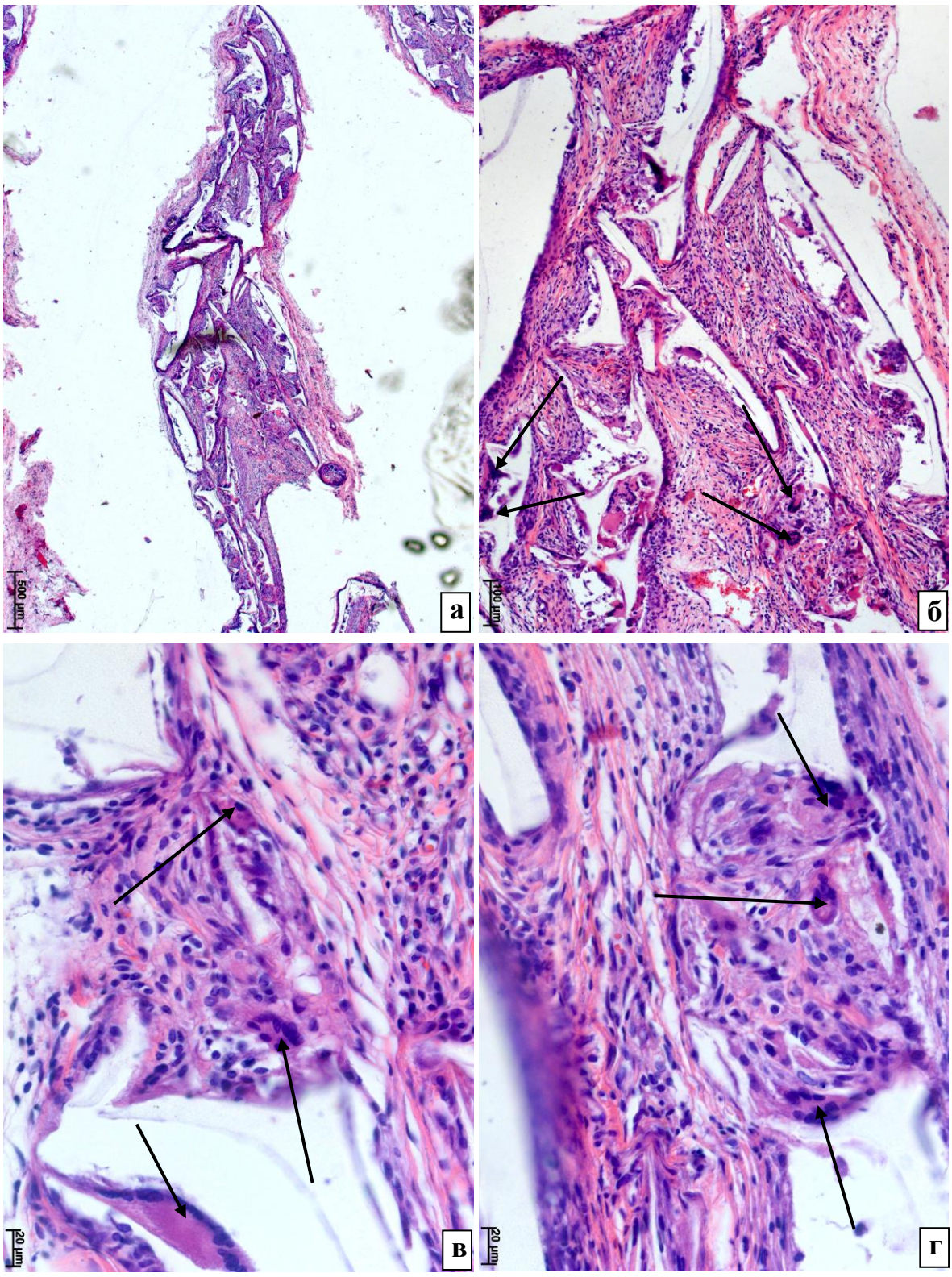


Рисунок 103 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 2 месяца после операции в фиброзной ткани содержится множество мелких фрагментов полимера с острыми краями, и в области этих краев и вне их очень высока лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием макрофагов и лимфоцитов. Везде расположены многочисленные мелкие гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Также присутствуют раздвоенные концы полимерной пленки с участками соединительной ткани и гигантскими клетками инородных тел между ними (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

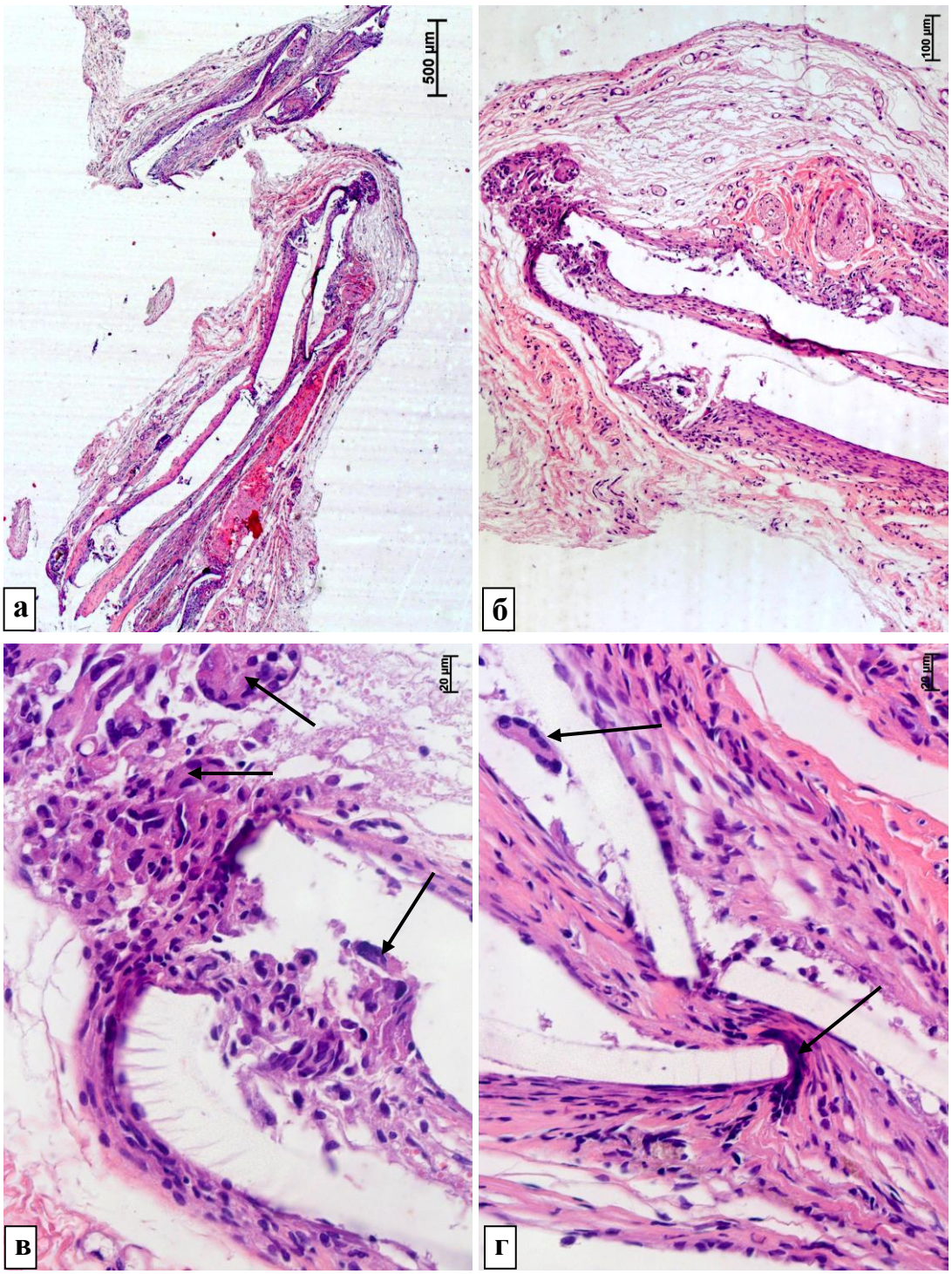


Рисунок 104 – Через 6 месяцев после операции в подкожно-жировой клетчатке в соединительной или фиброзной ткани расположены различные по размерам фрагменты имплантата. Лейкоцитарная инфильтрация тканей между фрагментами инородного тела умеренная, гигантские клетки инородных тел встречаются крайне редко (указано стрелками). В области острых краев полимера более выражена лейкоцитарная инфильтрация, волокна коллагена и клеточные элементы соединительной ткани располагаются параллельно поверхности инородного тела. Некоторые фрагменты пленки имеют признаки переламывания по длине, другие - изогнутые концы, от которых часть отломлена. Рядом с полимерной пленкой расположены круглые или овальные участки плотной волокнистой соединительной ткани, окруженные своей собственной тонкой капсулой. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

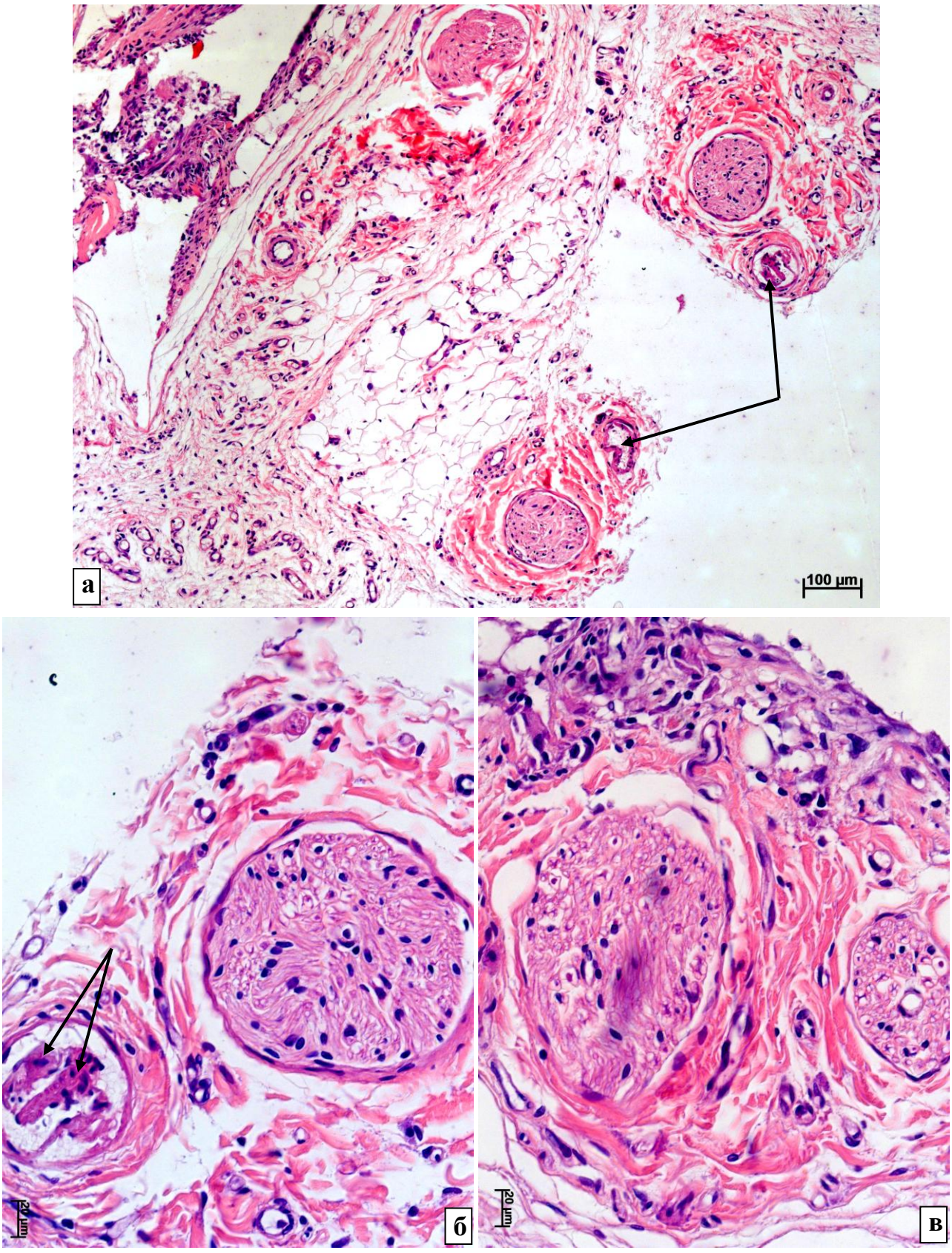


Рисунок 105 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 6 месяцев после операции возле ПГА расположены круглые или овальные участки плотной волокнистой соединительной ткани, окруженные своей собственной тонкой капсулой. В подобных структурах иногда содержатся остатки полимера с гигантскими клетками инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в – Различные фрагменты рис. а.

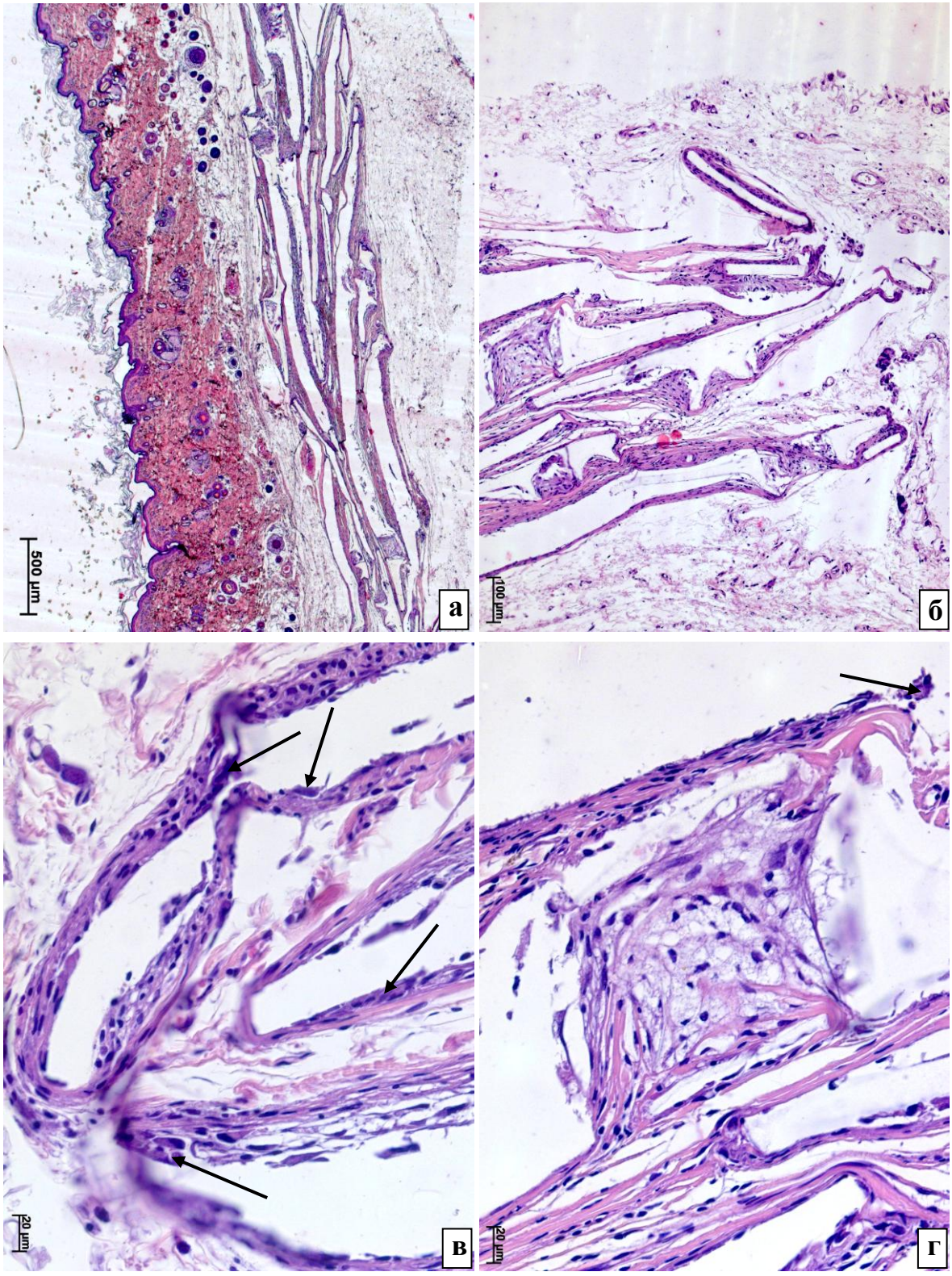


Рисунок 106 – Через 12 месяцев после операции в подкожно-жировой клетчатке крупные фрагменты ПГА инкапсулированы тонким слоем фиброзной ткани. Вблизи острых концов полимера находятся гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Параллельно острым краям пленки выстроены волокна коллагена и клетки фибробластного ряда. В порах полимерного материала содержатся разрастания соединительной ткани. Дерма, под которой расположены остатки полимерной пленки, склерозирована, в ней резко уменьшено количество придатков кожи и кровеносных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

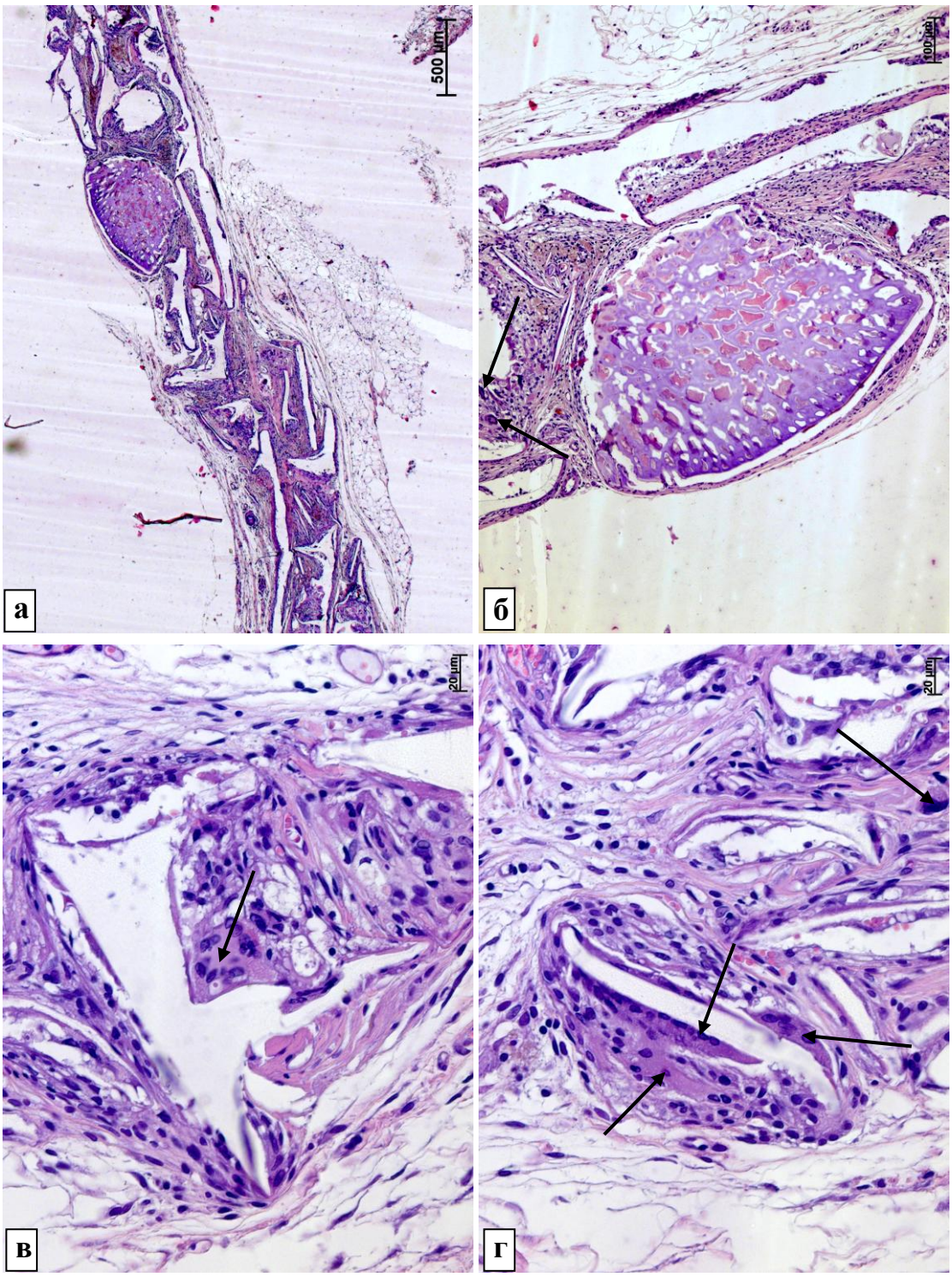
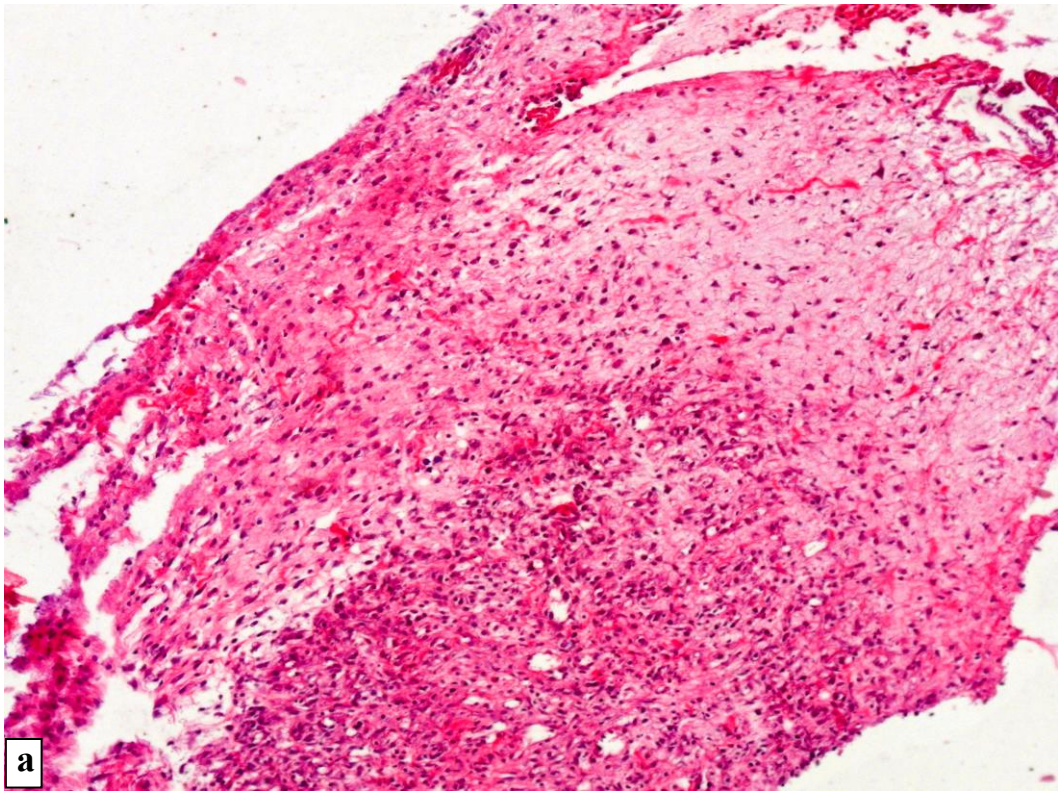
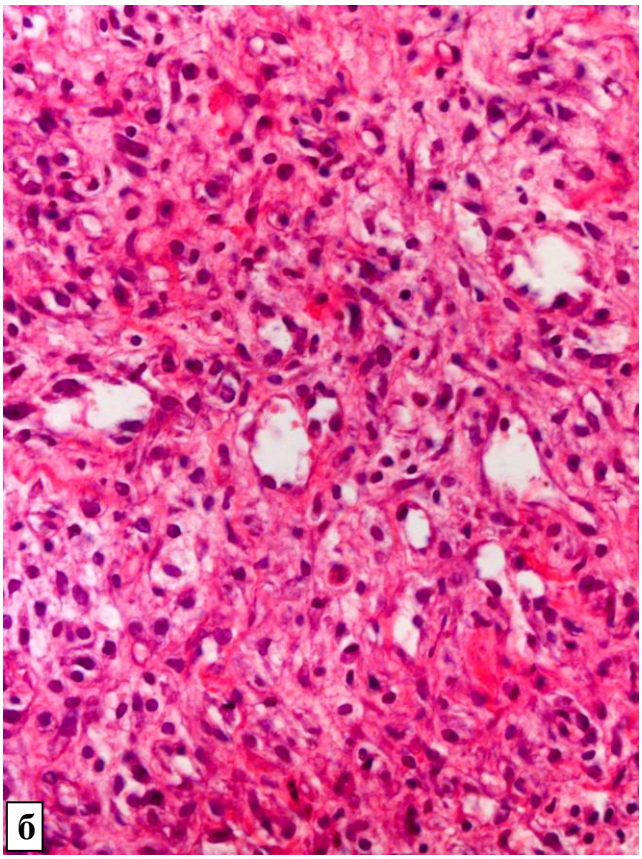


Рисунок 107 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 1 год после операции ПГА сильно фрагментирован, в тканях между этими фрагментами очень выражена воспалительная инфильтрация. Лейкоцитарная инфильтрация и гигантские клетки инородных тел (указано стрелками) наиболее часто содержатся у коротких фрагментов пленки и у острых краев крупных частей полимера. В порах полимера присутствуют разрастания соединительной ткани, иногда напоминающие грибовидные выросты. В соединительной ткани присутствуют различные по размерам псевдокисты, стенка которых состоит из согнутых пленок со следами их переламывания, полость псевдокист заполнена базофильным содержимым с прозрачными или эозинофильными бесформенными включениями. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.





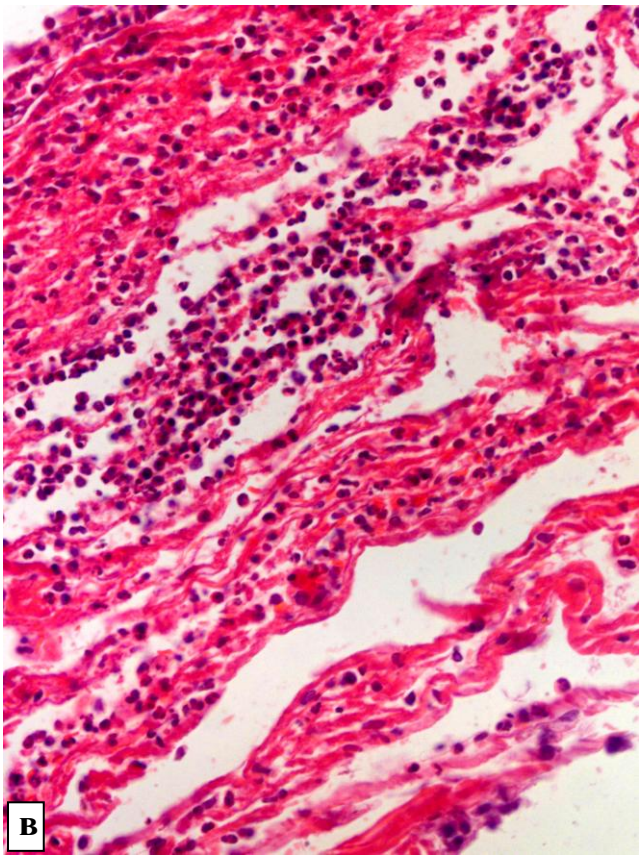


Рисунок 108 – Через 4 суток после операции в мышечной ткани вся поверхность полимера представляет собой фибриновую массу, обильно инфильтрированную лимфоцитами, макрофагами и фибробластами. В этом фибрине содержатся единичные волокна коллагена и молодые сосуды, есть диапедез эритроцитов. На отдельных участках очень выражена диффузная и очаговая нейтрофильная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в – Различные фрагменты рис. а.

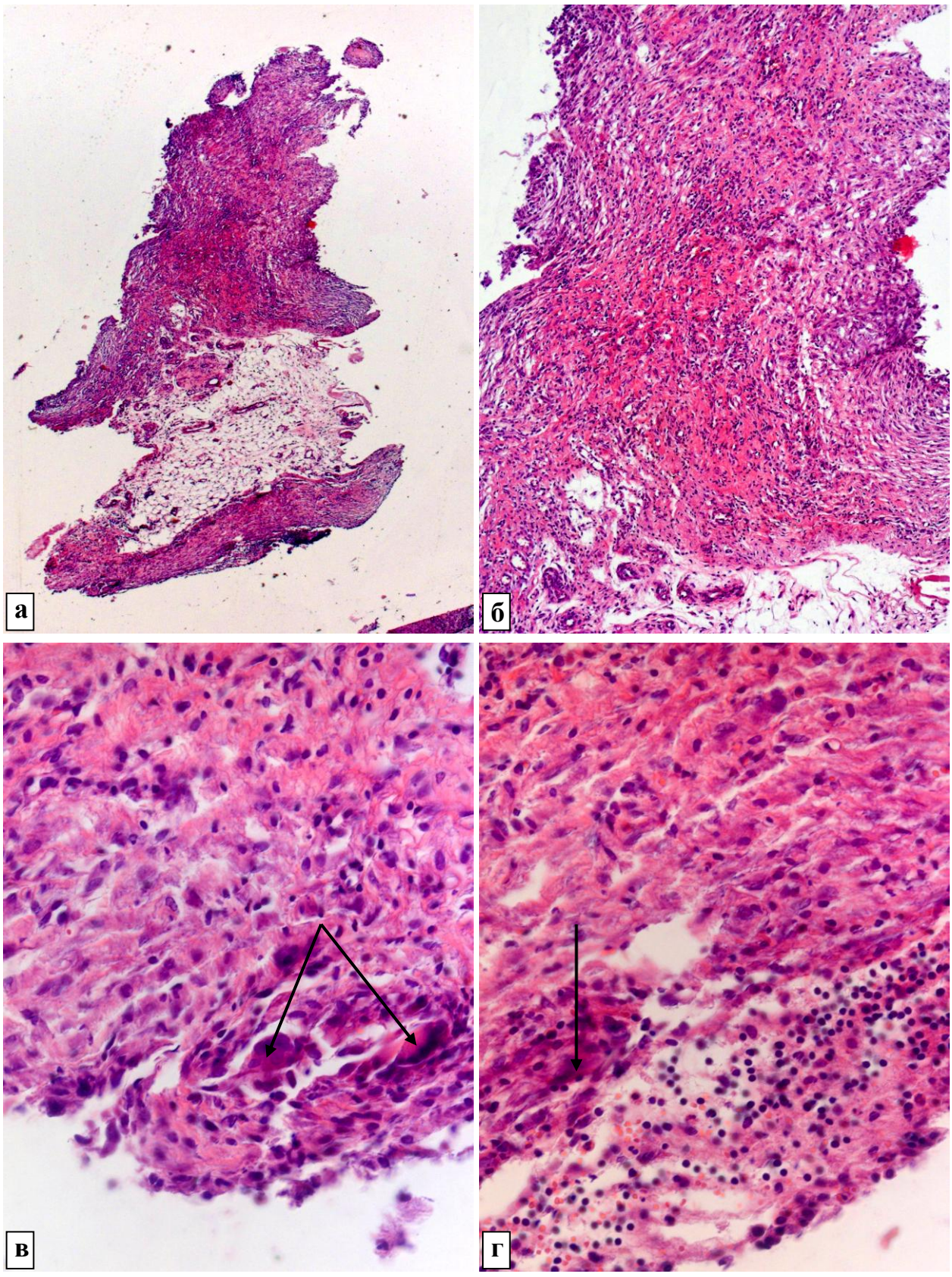


Рисунок 109 – В мышечной ткани спустя 12 дней после операции все образования на поверхности имплантата представляют собой сплошной воспалительный инфильтрат: фибриновые массы, инфильтрированные лимфоцитами, макрофагами и фибробластами. В инфильтрате присутствует хорошо развитая коллагеновая сеть и содержатся гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

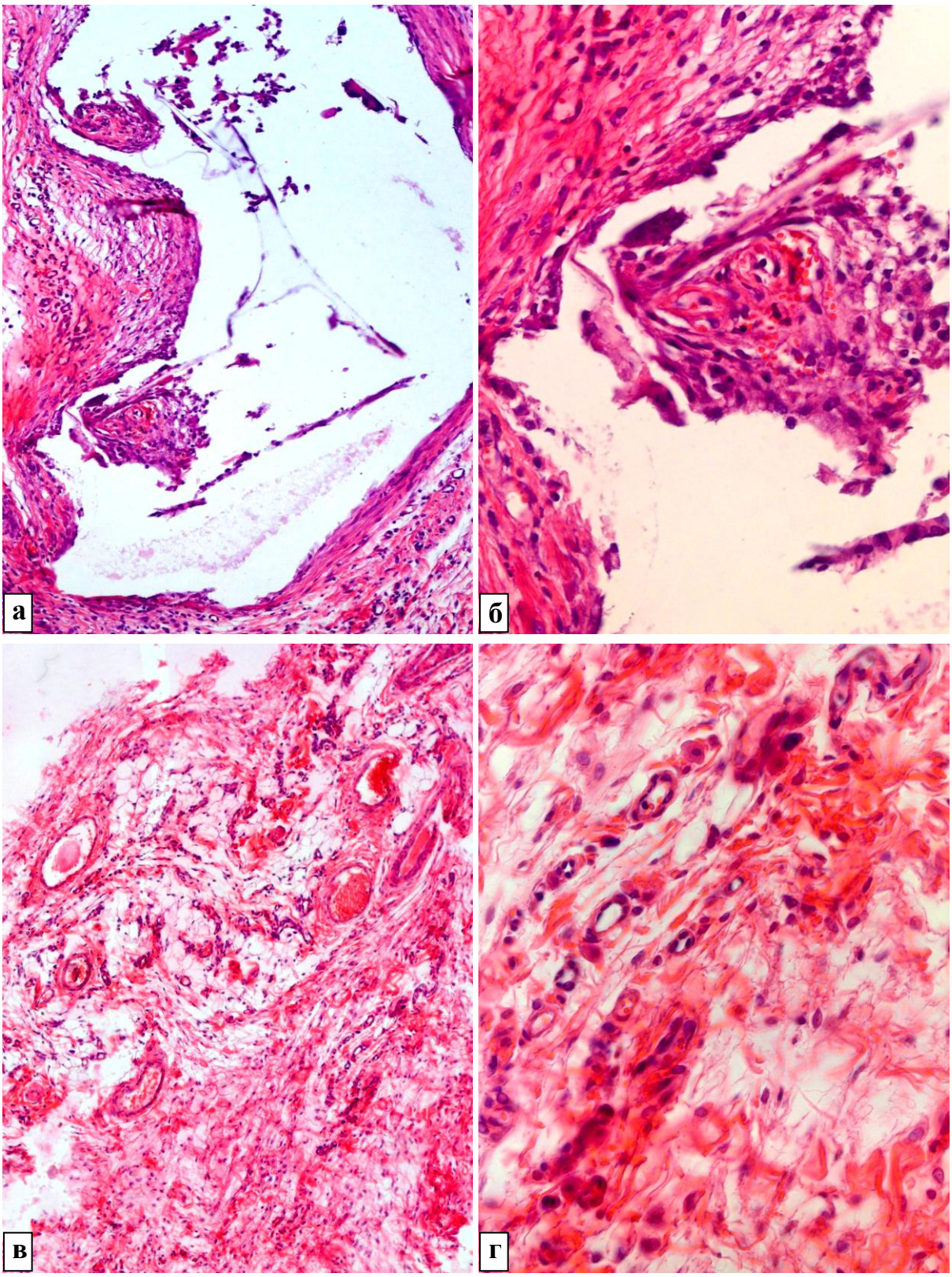


Рисунок 110 – Через 18 суток после операции в мышечной ткани полимер имеет свою соединительнотканную капсулу, в просвете которой пленки деформированы и изломаны. Большинство фрагментов ПГА с острыми краями, где расположены разные по размерам обрывки соединительной ткани. Ткани вокруг инкапсулированного ПГА представлены рыхлой волокнистой соединительной тканью с большим числом широких кровеносных и лимфатических сосудов, в просвете которых содержатся тромбы. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

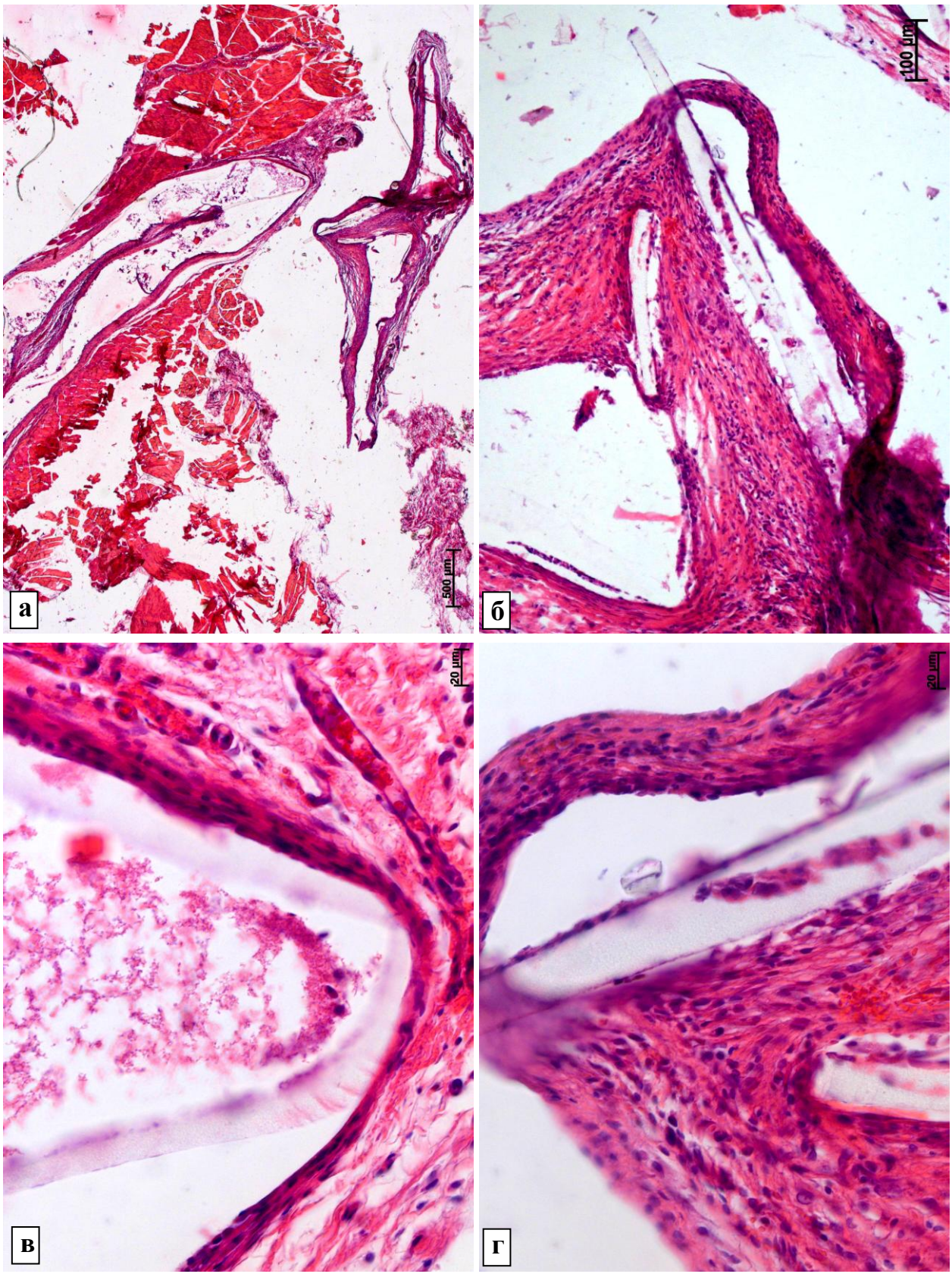


Рисунок 111 – В мышечной ткани спустя 1 месяц после операции крупные фрагменты полимера окружены толстой капсулой из плотной волокнистой или фиброзной ткани с большим числом клеточных элементов. В капсуле присутствуют мелкие геморрагии, а в непосредственной близости от полимера волокна и клеточные элементы соединительной ткани выстроены параллельно поверхности пленки. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

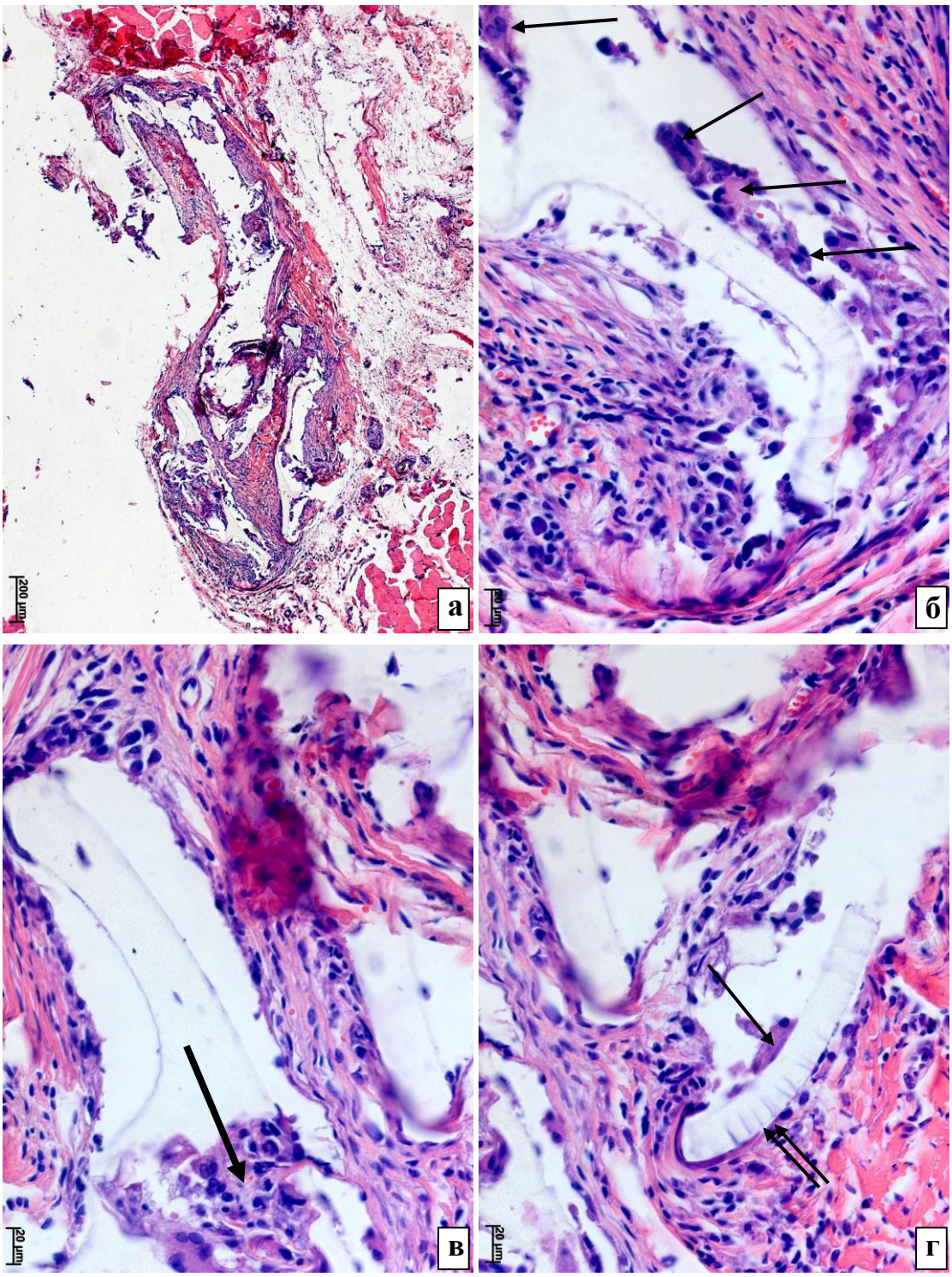


Рисунок 112 – Через 2 месяца после операции в мышечной ткани пленки окружены плотной волокнистой соединительной или фиброзной тканью, формирующей толстую капсулу, инфильтрированную лейкоцитами. Волокна коллагена и клеточные элементы капсулы ориентированы параллельно поверхности полимера. Полимер сильно деформирован, изогнутая пленка формирует полости с оптически прозрачным содержимым. На поверхности ПГА, расположены гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). На некоторых участках один из концов пленки раздвоен, между фрагментами такого раздвоения содержится соединительная ткань (указано толстыми стрелками). Края пленки изогнуты и имеют признаки предшествующего излома (указано двойными стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

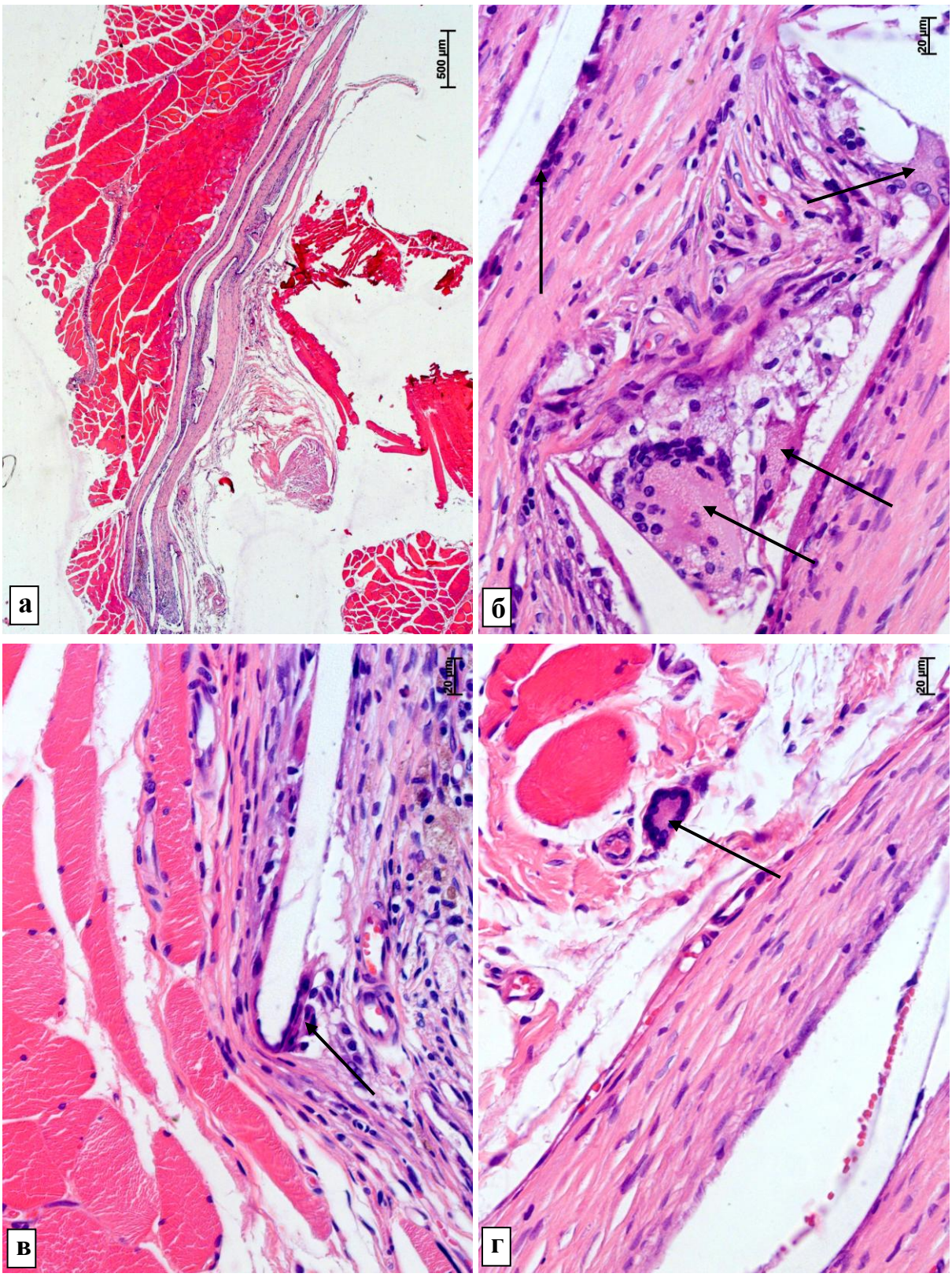


Рисунок 113 – В мышечной ткани спустя 6 месяцев после операции присутствуют различные по величине фрагменты полимерной пленки, инкапсулированные толстым слоем плотной волокнистой соединительной ткани с участками фиброзирования. Многие участки полимера с острыми краями, где волокна коллагена и длинник фибробластов ориентированы параллельно ходу рельефа пленки. Часто встречаются раздвоения концов пленки. В различных местах расположены гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

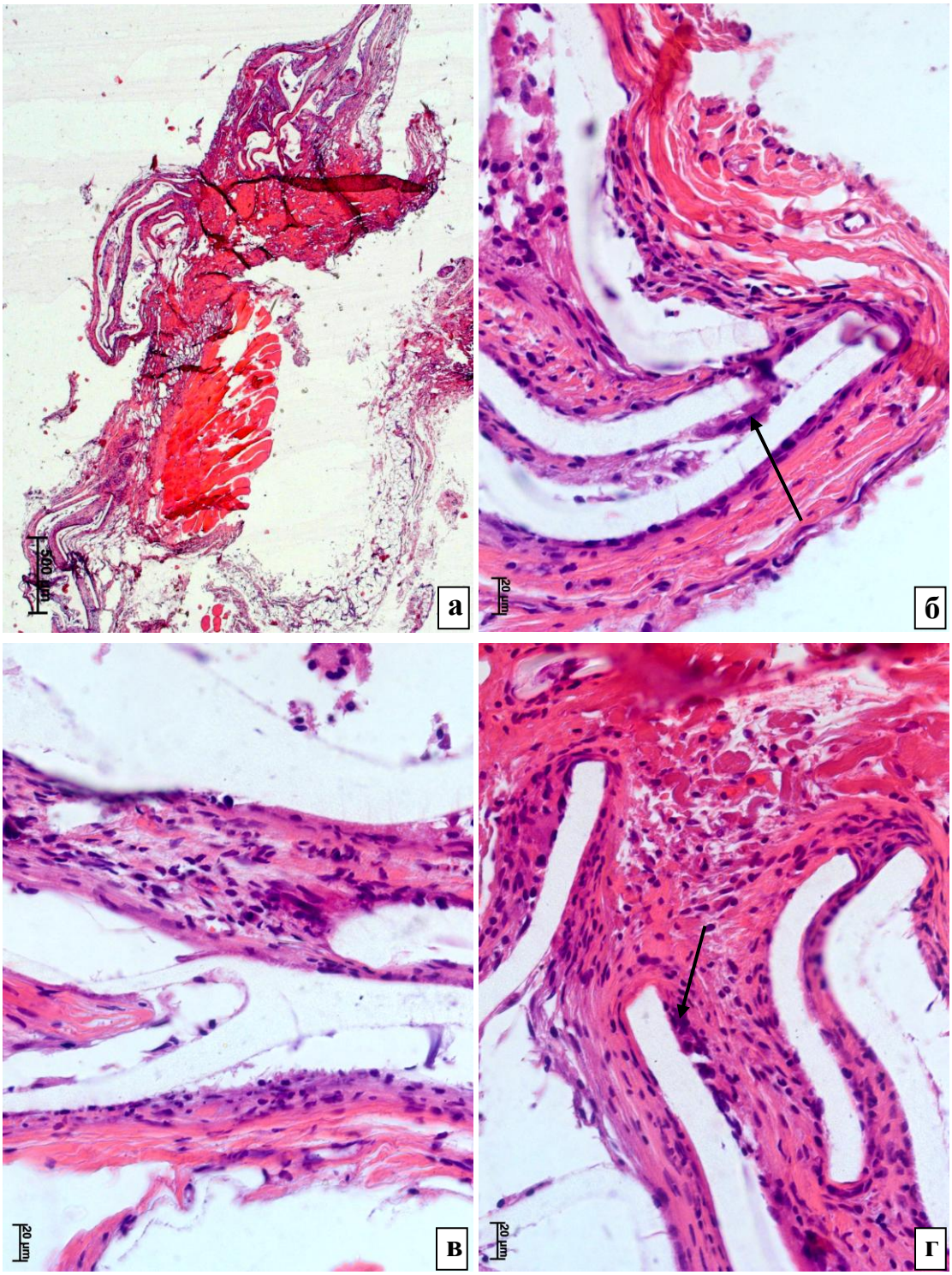


Рисунок 114 – Через 1 год после операции в мышечной ткани крупные и средние по размерам части пленки ПГА инкапсулированы толстым слоем плотной волокнистой соединительной или фиброзной ткани с большим содержанием клеточных элементов. Фрагменты полимера, даже очень небольшие, изогнуты, крупные остатки пленки формируют замкнутые кольца. В области изломов фрагменты пленки имеют острые неровные края, которые отграничены от окружающих тканей утолщениями капсулы и параллельным выстраиванием волокон коллагена и длинника фибробластов. В этих участках сконцентрированы гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Также присутствуют участки раздвоения пленок с соединительной тканью внутри. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

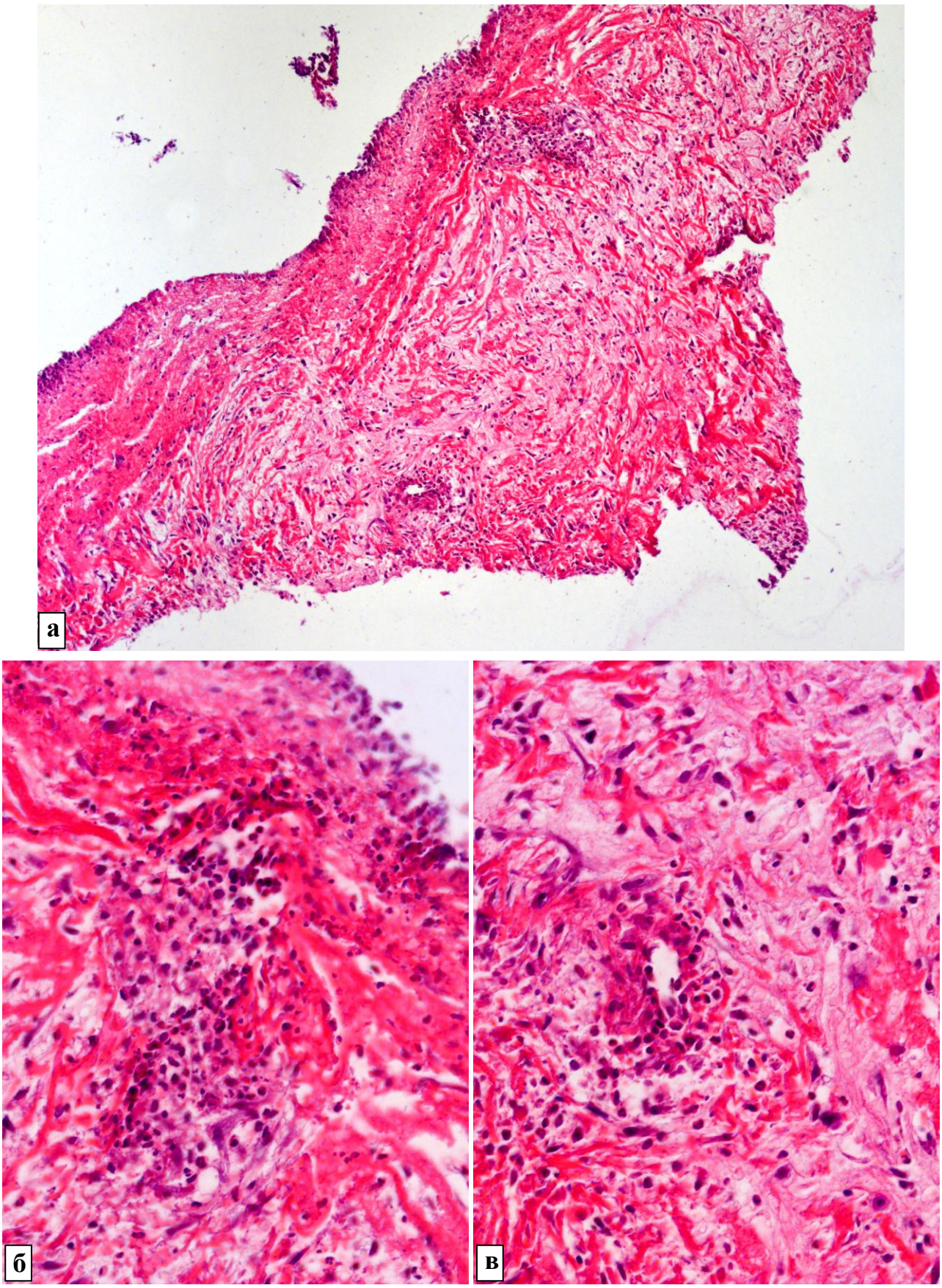


Рисунок 115 – В брюшной полости спустя 4 суток после операции инородное тело покрыто фибрином, который сильно инфильтрирован фибробластами, лимфоцитами и макрофагами, также много нейтрофилов. Присутствуют нейтрофильные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в – Различные фрагменты рис. а.

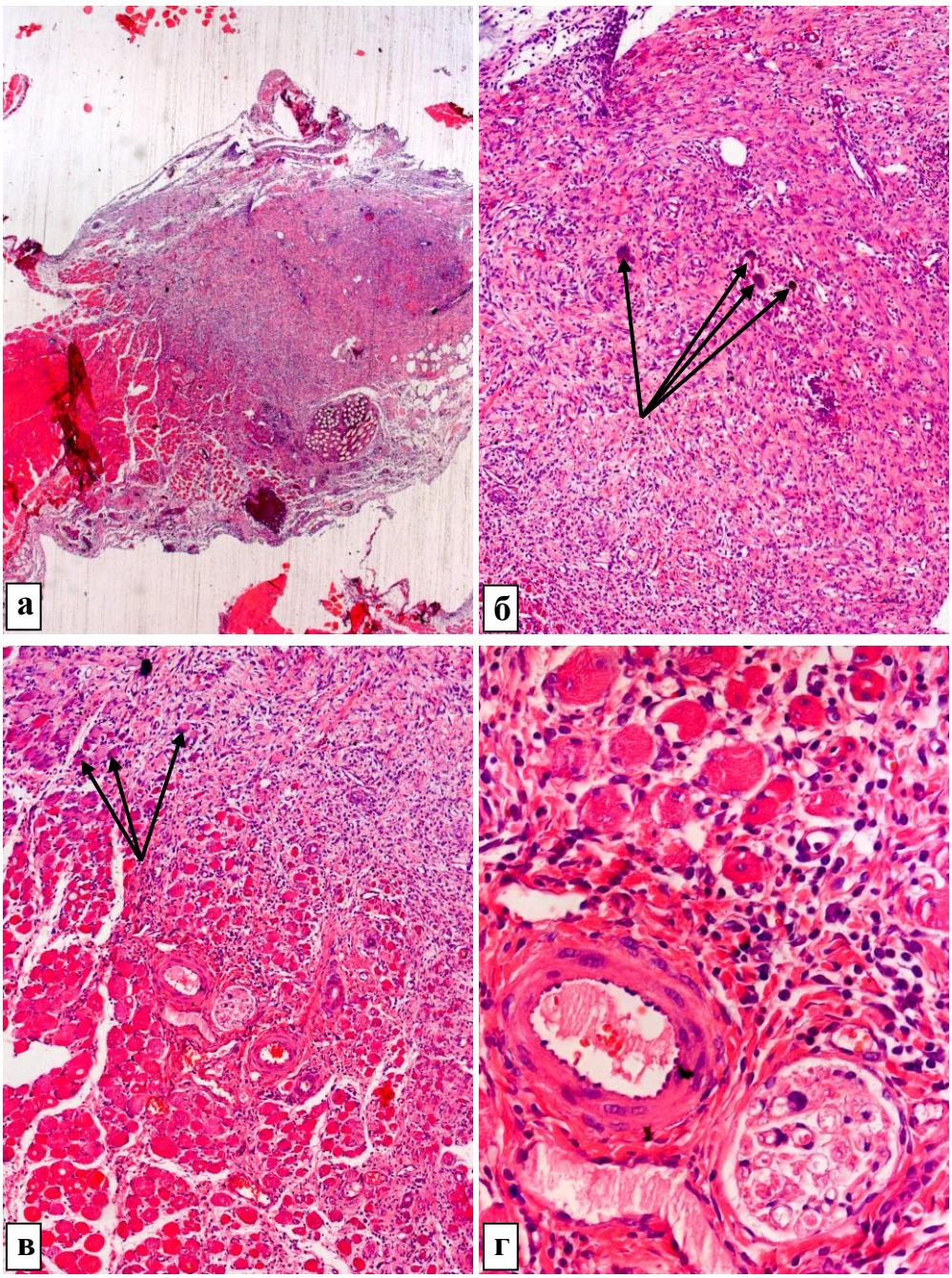


Рисунок 116 – Через 12 дней после операции в брюшной полости на поверхности пленок присутствуют обширные массы фибрина с фибробластами и волокнами коллагена. Фибрин обильно инфильтрирован лейкоцитами с образованием инфильтратов. В цитограмме лейкоцитов и при диффузной и при очаговой инфильтрации преобладают лимфоциты и нейтрофилы. На отдельных участках присутствуют единичные гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Мышечная ткань передней брюшной стенки также инфильтрирована лейкоцитами, и по месту перехода в наслоения фибрина имеются некротические и атрофические изменения мышечных симпластов. В фибриновых массах содержатся остатки нелизируемого шовного материала, инкапсулированные тонким слоем фиброзной ткани и инфильтрированные гигантскими многоядерными макрофагами со слившейся цитоплазмой (указано стрелками). В мышечных симпластах присутствуют признаки дистрофии или некробиоза. В просвете средних и мелких кровеносных сосудов, проходящих в мышечной ткани, часто содержатся тромбы. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

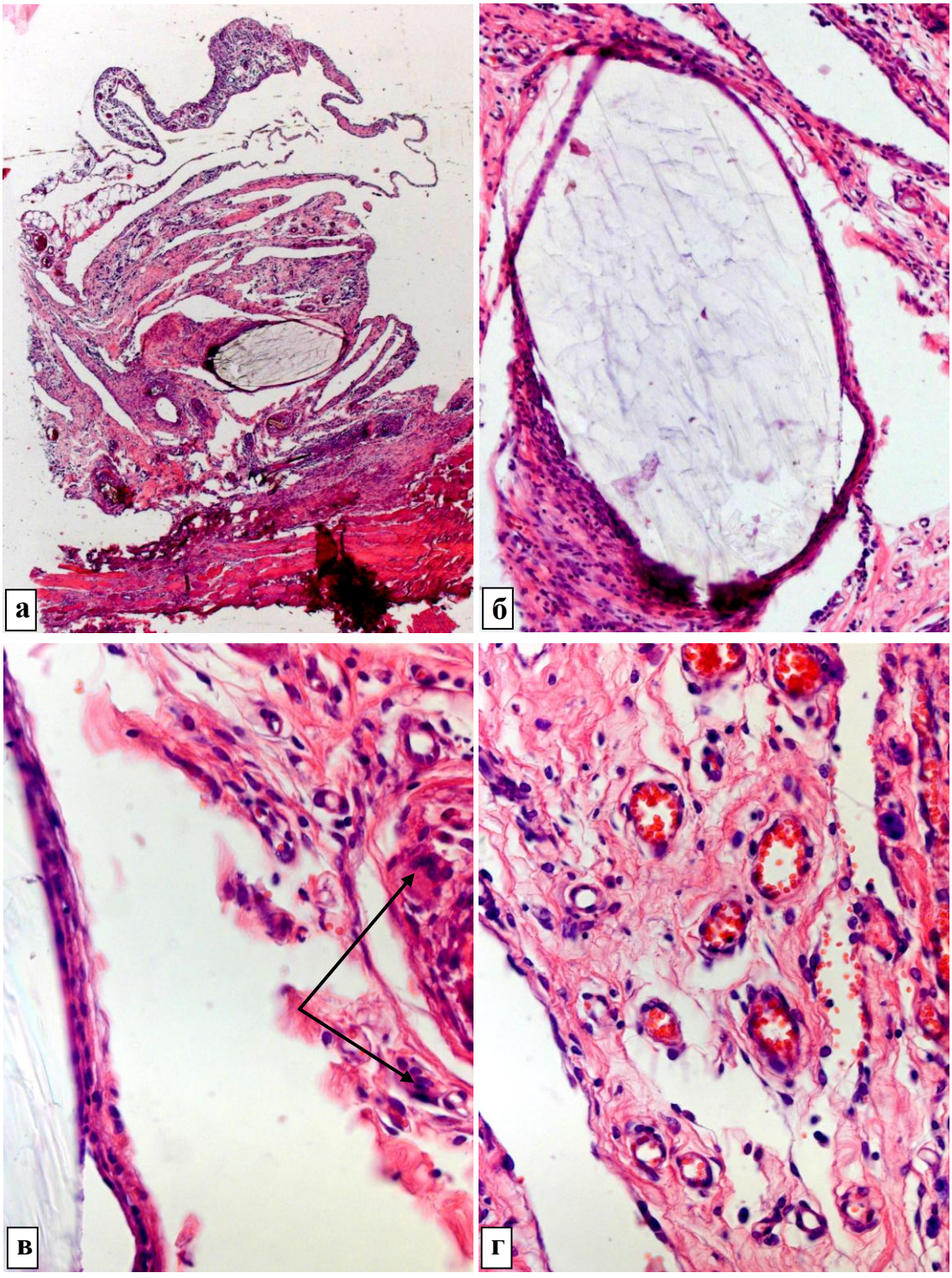


Рисунок 117 – В брюшной полости спустя 18 суток после операции присутствуют деформированные пленки из ПГА, иногда в виде нескольких фрагментов, всегда окруженные соединительнотканной или фиброзной капсулой. Полимер имеет складчатую структуру. Рядом с инкапсулированными полимерными пленками расположены участки рыхлой волокнистой соединительной ткани с большим числом тонкостенных кровеносных сосудов и мелкими гранулемами инородного тела, окруженными собственной капсулой, с гигантскими клетками инородных тел (указано стрелками). В цитограмме лейкоцитов, инфильтрирующих ткани, преобладают макрофаги и лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

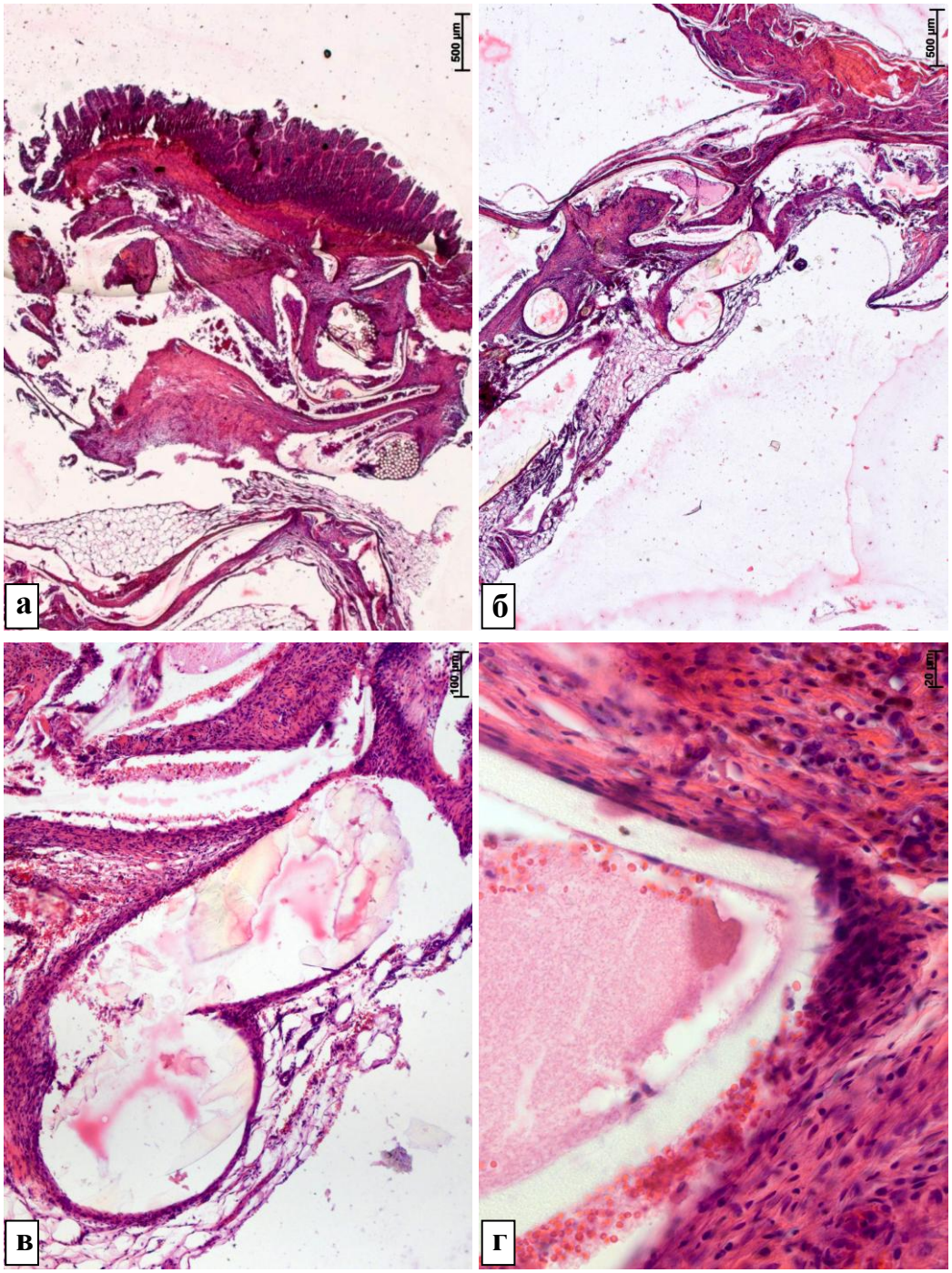


Рисунок 118 – Через 1 месяц после операции в брюшной полости, рядом с инкапсулированными плотной волокнистой соединительной или фиброзной тканью фрагментами полимера, расположены оболочки стенки тонкой кишки. С другой стороны к инородному телу прилегают жировая клетчатка и поперечно-полосатая мышечная ткань передней брюшной стенки. Крупные фрагменты ПГА сильно деформированы, практически скомканы. Остальные согнуты до образования замкнутых полостей с прозрачным слабоэозинофильным содержимым и небольшим количеством форменных элементов крови. Сильно согнутые фрагменты пленки часто имеют признаки переламывания с образованием острых концов, в таких участках происходит уплотнение волокон соединительнотканной капсулы, увеличение численности фибробластов и выстраивание волокон коллагена и длинника клеточных элементов параллельно острым краям полимерной пленки. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

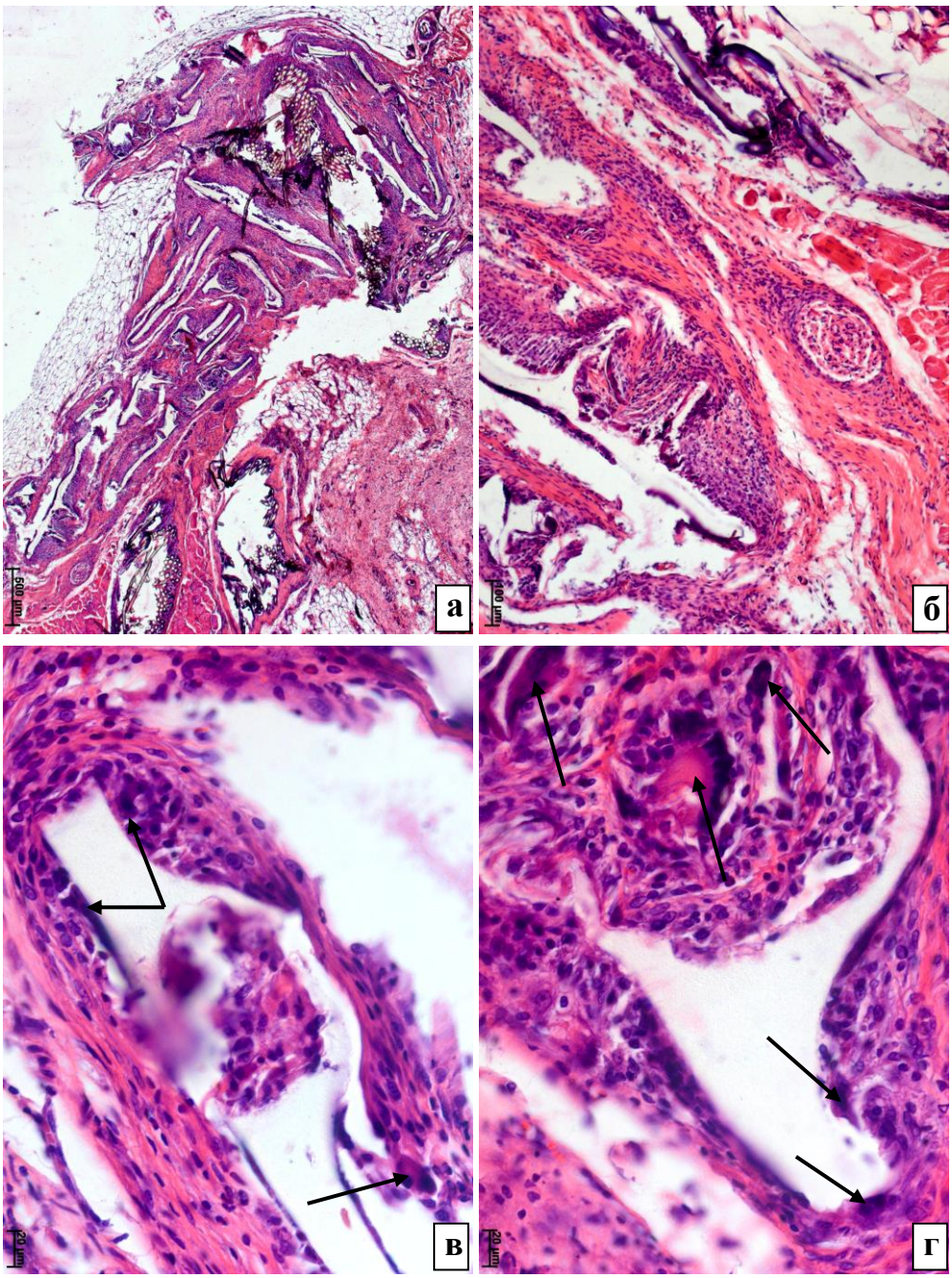


Рисунок 119 – В брюшной полости спустя 2 месяца после операции присутствуют обширные гранулемы инородного тела с множеством различных по величине фрагментов ПГА, которые инкапсулированы плотной волокнистой соединительной или фиброзной тканью, инфильтрированной лимфоцитами и макрофагами. Там же расположены небольшие гранулемы инородных тел с гигантскими многоядерными макрофагами со слившейся цитоплазмой (указано стрелками). Крупные фрагменты полимерной пленки деформированы и имеют острые неровные края, параллельно которым выстроены волокна коллагена и длинник фибробластов. Присутствуют участки раздвоения пленки с соединительной тканью между каждой пластиной. Гигантские клетки инородных тел (указано стрелками) содержатся в области острых краев полимера и в соединительной ткани, развившейся внутри полимера. Рядом с ПГА расположен нелизируемый шовный материал. Соединительнотканная капсула вокруг его нитей значительно тоньше, а гранулематозная воспалительная реакция выражена в меньшей степени, по сравнению с ПГА. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

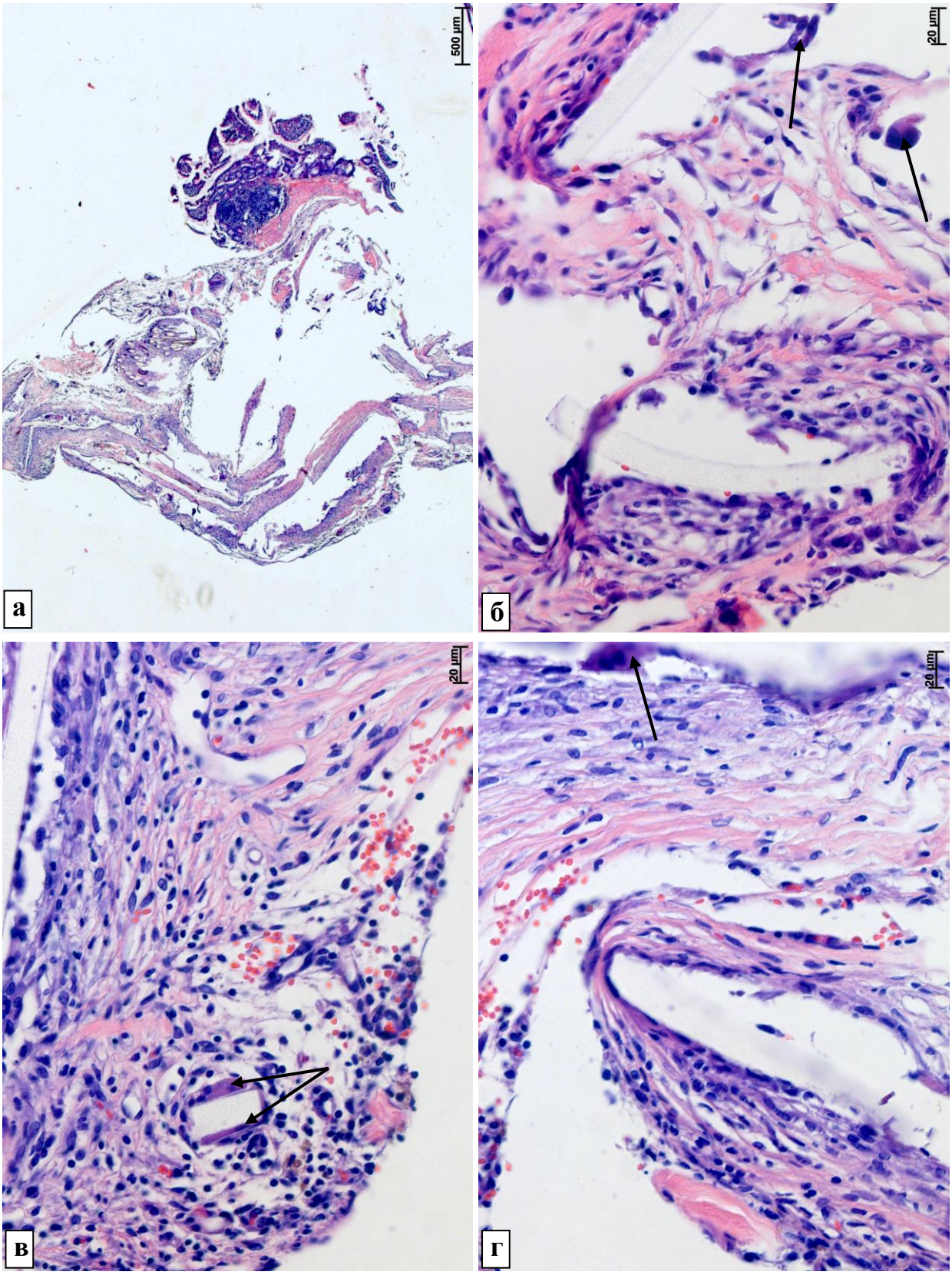


Рисунок 120 – Через 2 месяца после операции в брюшной полости присутствуют инкапсулированные соединительной тканью деформированные фрагменты полимера различной величины с подпаянными к ним органами брюшной полости. Ткани капсулы содержат небольшие участки геморрагий, инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами, рядом с фрагментами ПГА расположены гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

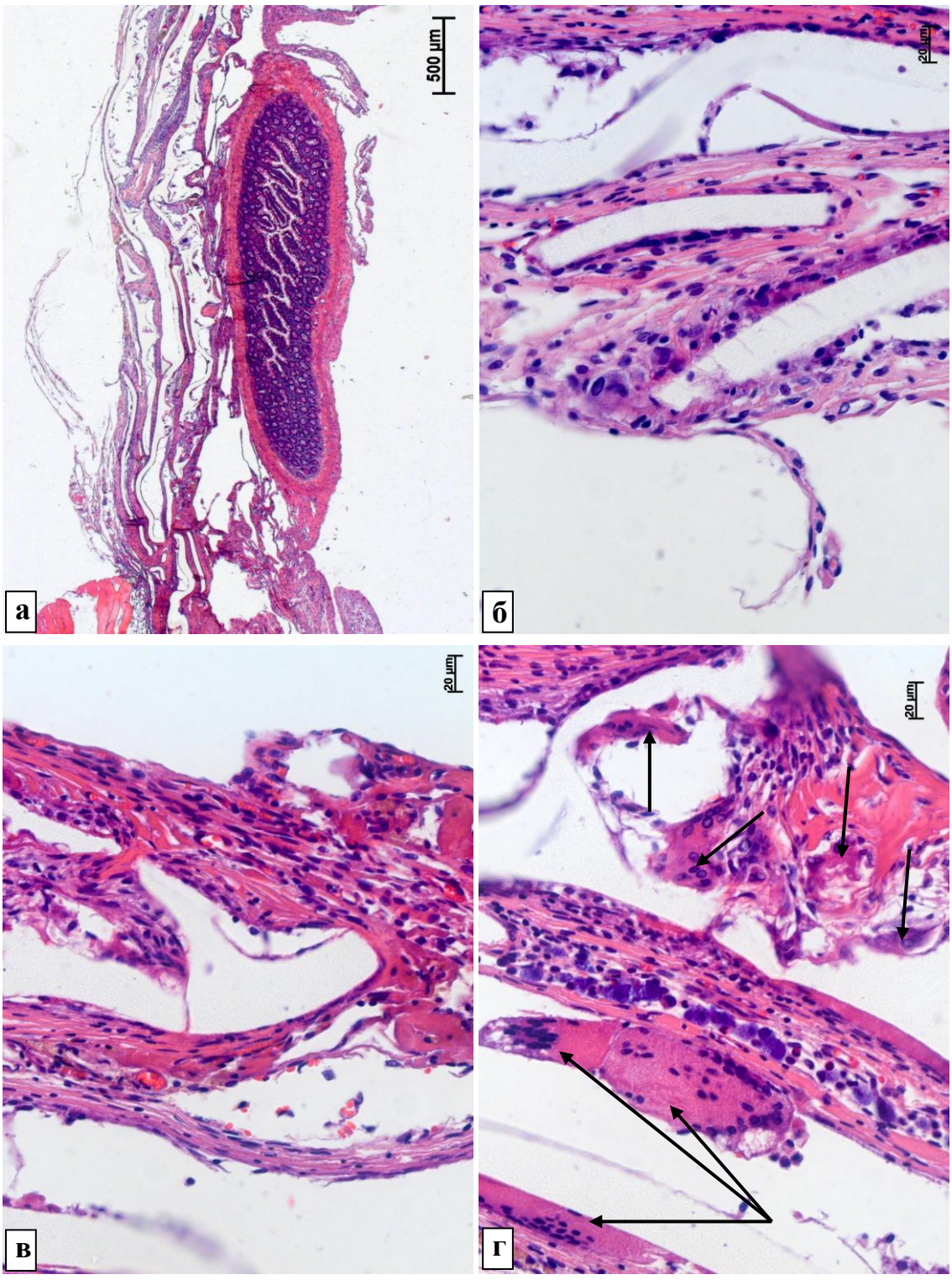


Рисунок 121 – В брюшной полости спустя 6 месяцев после операции полимерные пленки инкапсулированы тонким слоем плотной волокнистой соединительной или фиброзной ткани. Вплотную к капсуле примыкают (подпаяны) петли кишечника. Многие фрагменты ПГА изогнуты, в ряде случаев полимерные пленки раздвоены, между образовавшимися пластинами пленки присутствует плотная волокнистая соединительная ткань. В капсуле вокруг фрагментов пленки выражена лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием макрофагов и лимфоцитов. Между структурами капсулы и полимером расположены гигантские клетки инородных тел, иногда очень крупные (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

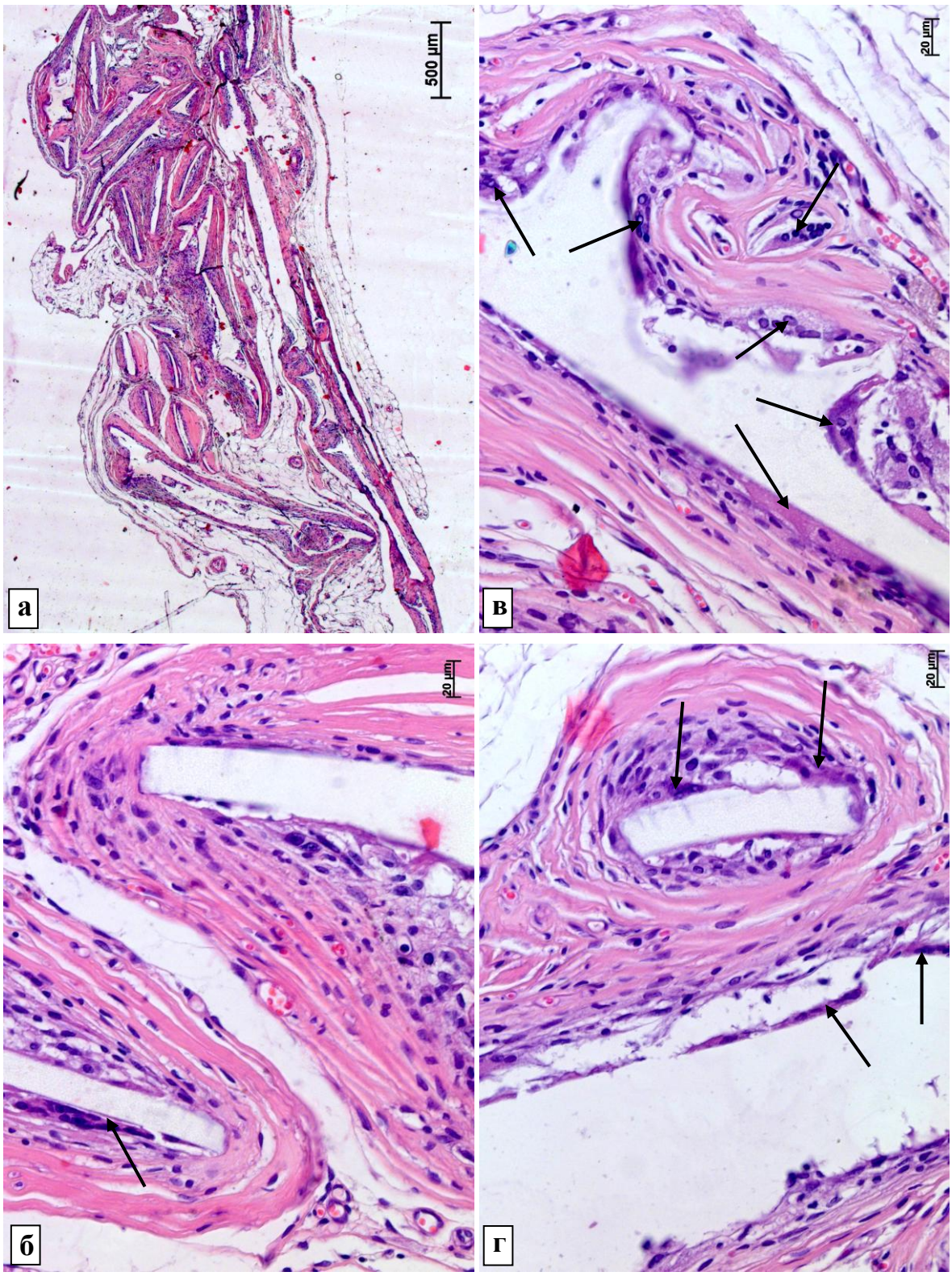


Рисунок 122 – Через 12 месяцев после операции в брюшной полости присутствует множество разноразмерных фрагментов ПГА, окруженных тонкой соединительнотканной или фиброзной капсулой, иногда мелкие фрагменты имеют свою собственную капсулу. На поверхности пленки из ПГА расположены гигантские клетки инородных тел (указано стрелками) и окружены вместе с ними концентрическими слоями плотной волокнистой соединительной ткани. Пленки деформированы, имеются участки раздвоения фрагментов с разрастаниями плотной волокнистой соединительной ткани в дупликатурах. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

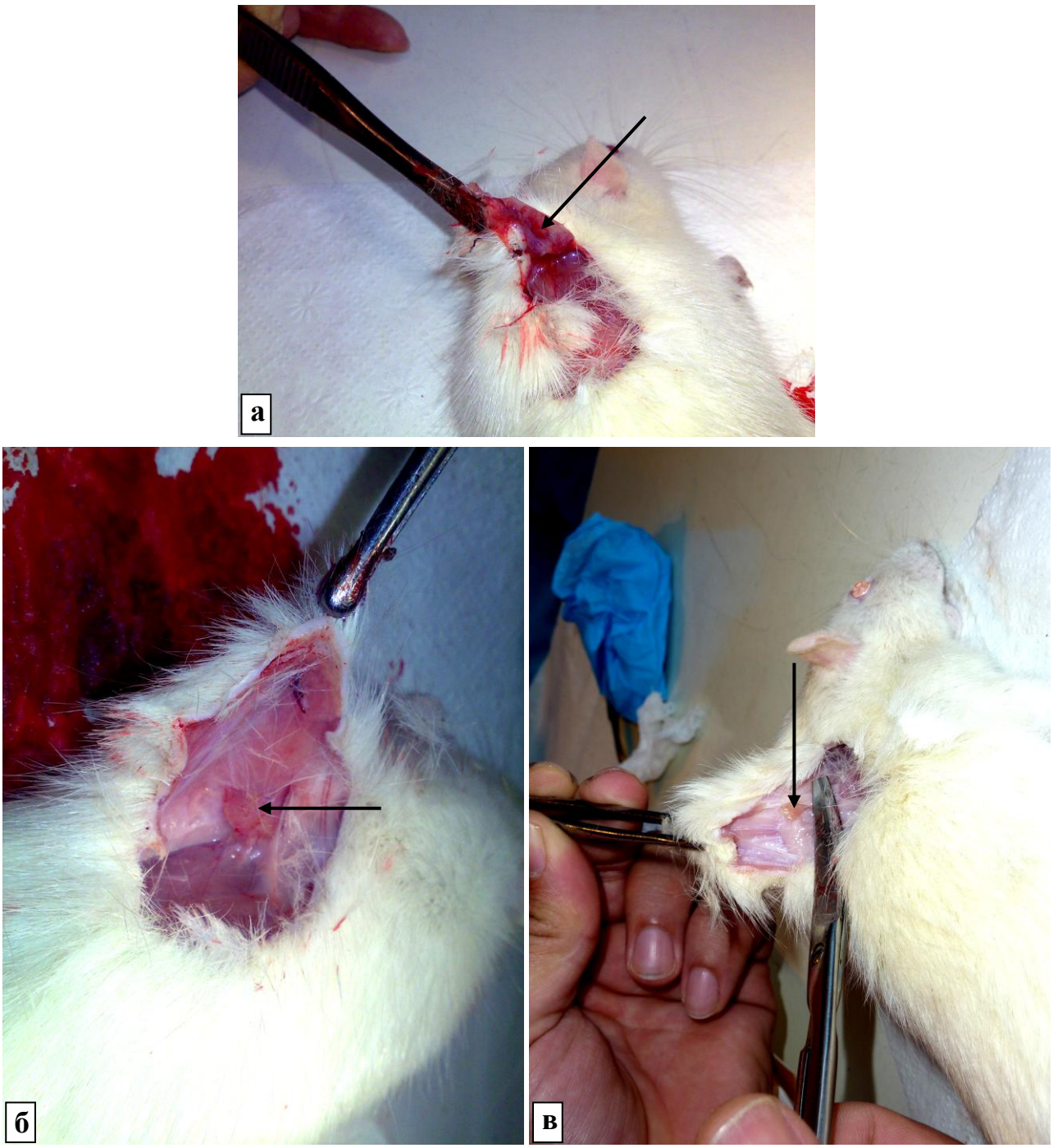


Рисунок 123 – Результаты имплантации ПГА в состоянии неперфорированной пленки (указано стрелками) в подкожно-жировую клетчатку в ранние сроки. Во всех случаях полимер присутствует в тканях межлопаточной области как в жировой ткани или в межфасциальных пространствах, так и непосредственно в дерме, плотно спаян с ее тканями. Пленка расположена ближе к средней линии. а – На 4 сутки после хирургического вмешательства полимер окружен толстой темно-красной капсулой, которая легко отделяется как от окружающих тканей, так и от поверхности ПГА. б - Через 18 суток после имплантации инородное тело инкапсулировано тонким слоем прозрачной ткани, в которой идут толстые извитые кровеносные сосуды, капсула слабо спаяна и с полимером и с окружающими тканями. в – Спустя 2 месяца после операции полимер окружен толстой капсулой с гиперемированными извитыми кровеносными сосудами, которая прочно спаяна с окружающими тканями и с самой пленкой. Ранее полностью прозрачная пленка стала желтоватого или желтовато-бурого цвета.

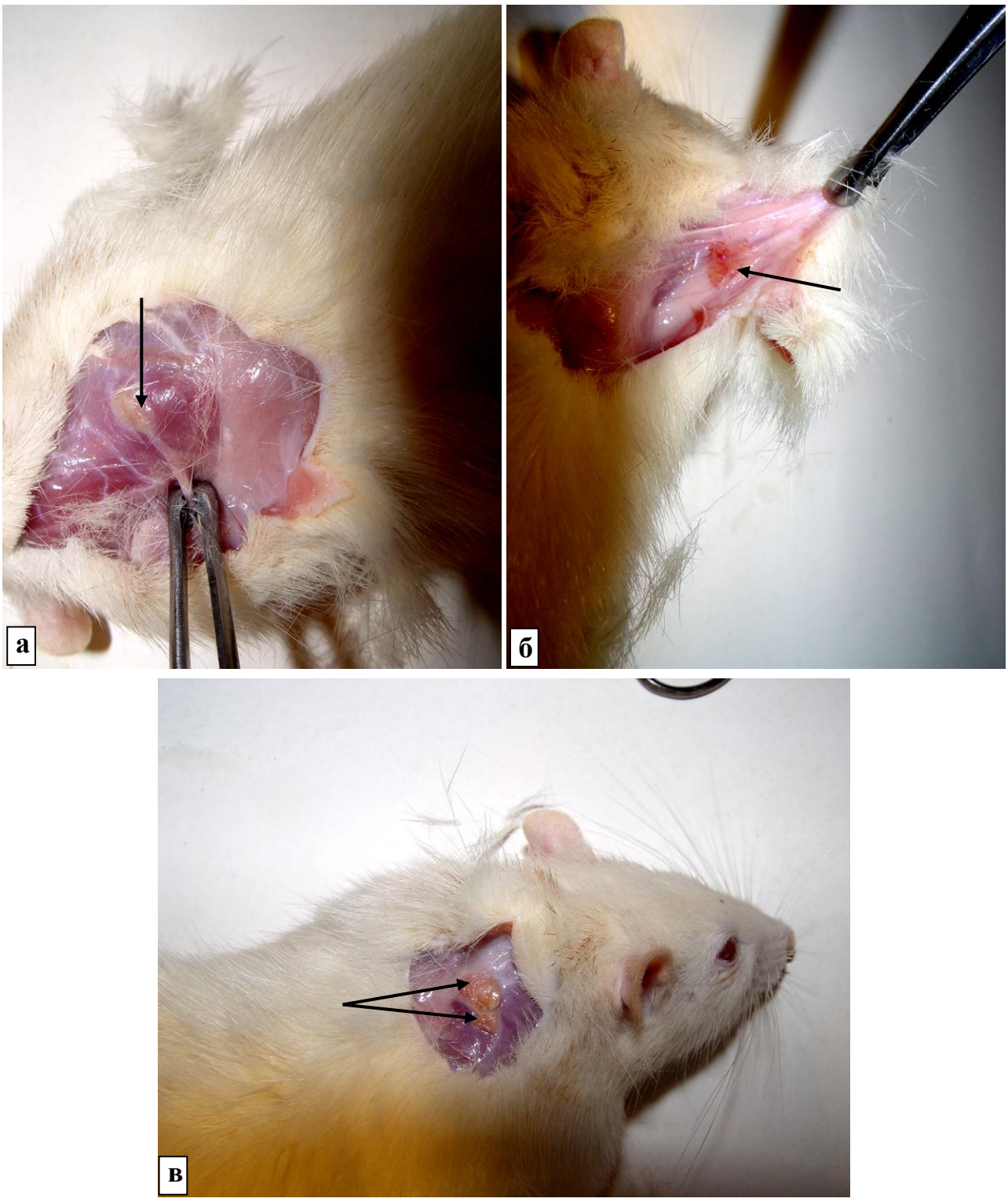


Рисунок 124 – Результаты имплантации ПГА в состоянии неперфорированной пленки (указано стрелками) в подкожно-жировую клетчатку в поздние сроки. Пленка расположена ближе к средней линии или даже слева от нее. Полимер расположен как в межфасциальных пространствах, так и непосредственно в дерме, плотно спаян с ее тканями. а – Спустя 6 месяцев после хирургического вмешательства полимер в плотной капсуле имеет цвета от светло-желтого до желто-бурого, через капсулу видны толстые извитые гиперемированные сосуды. б - Через 12 месяцев после имплантации остатки полимерной пленки желтоватого цвета, капсула плотно спаяна с фасциями или кожей, иногда в тканях находятся два фрагмента полимера разного размера, каждый из которых имеет свою капсулу.

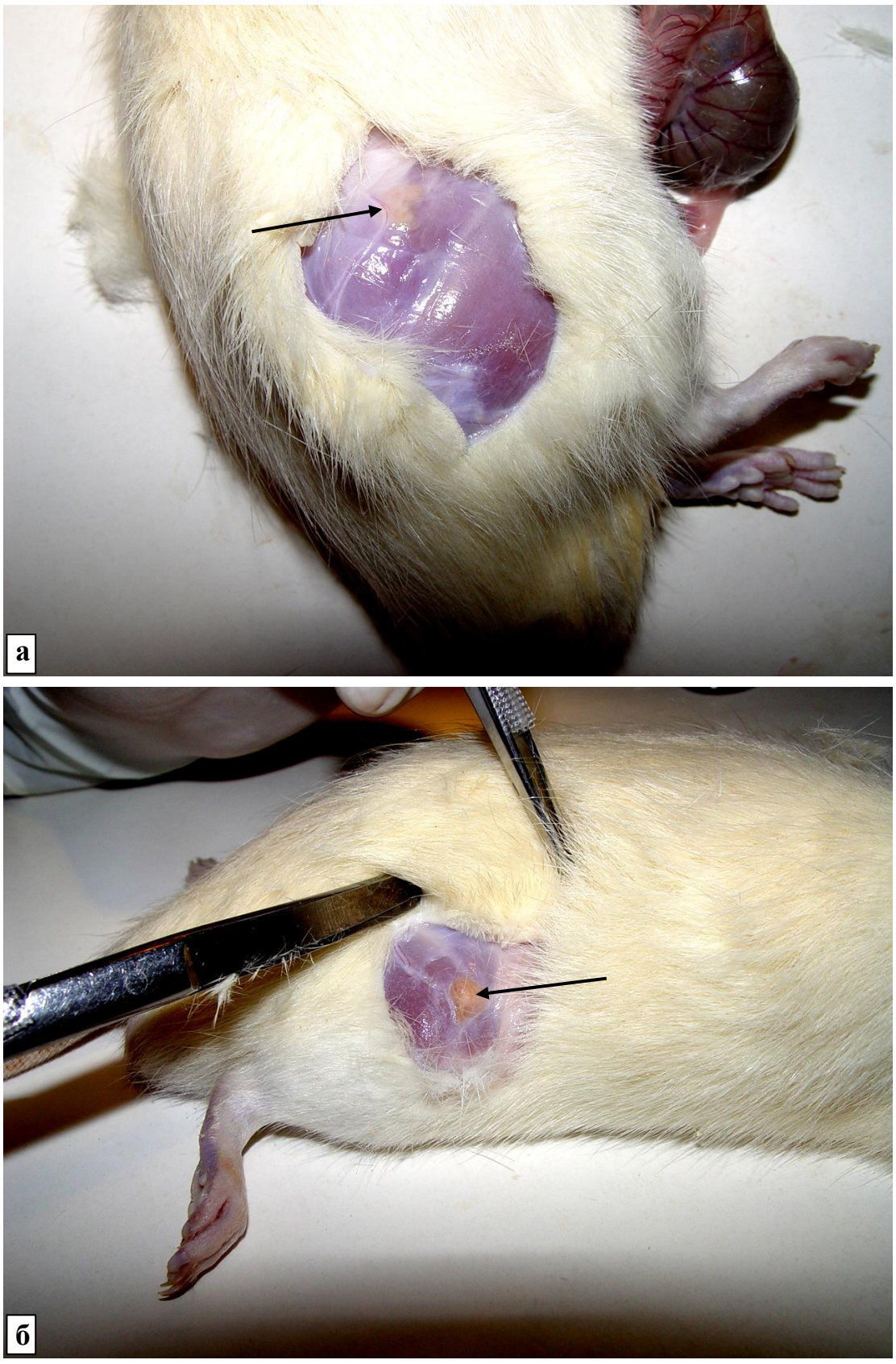


Рисунок 125 – ПГА в состоянии неперфорированной пленки (указано стрелками) после имплантации в мышечную ткань бедра присутствует под кожей бедренной или даже задней поясничной области. ПГА инкапсулирован плотной капсулой, тесно спаянной с фасциями и подлежащей скелетной мускулатурой. Полимер имеет желтый цвет, бесформенный, через капсулу видно гиперемированные сосуды. а – Через 6 месяцев после имплантации. б – Спустя 12 месяцев после операции.

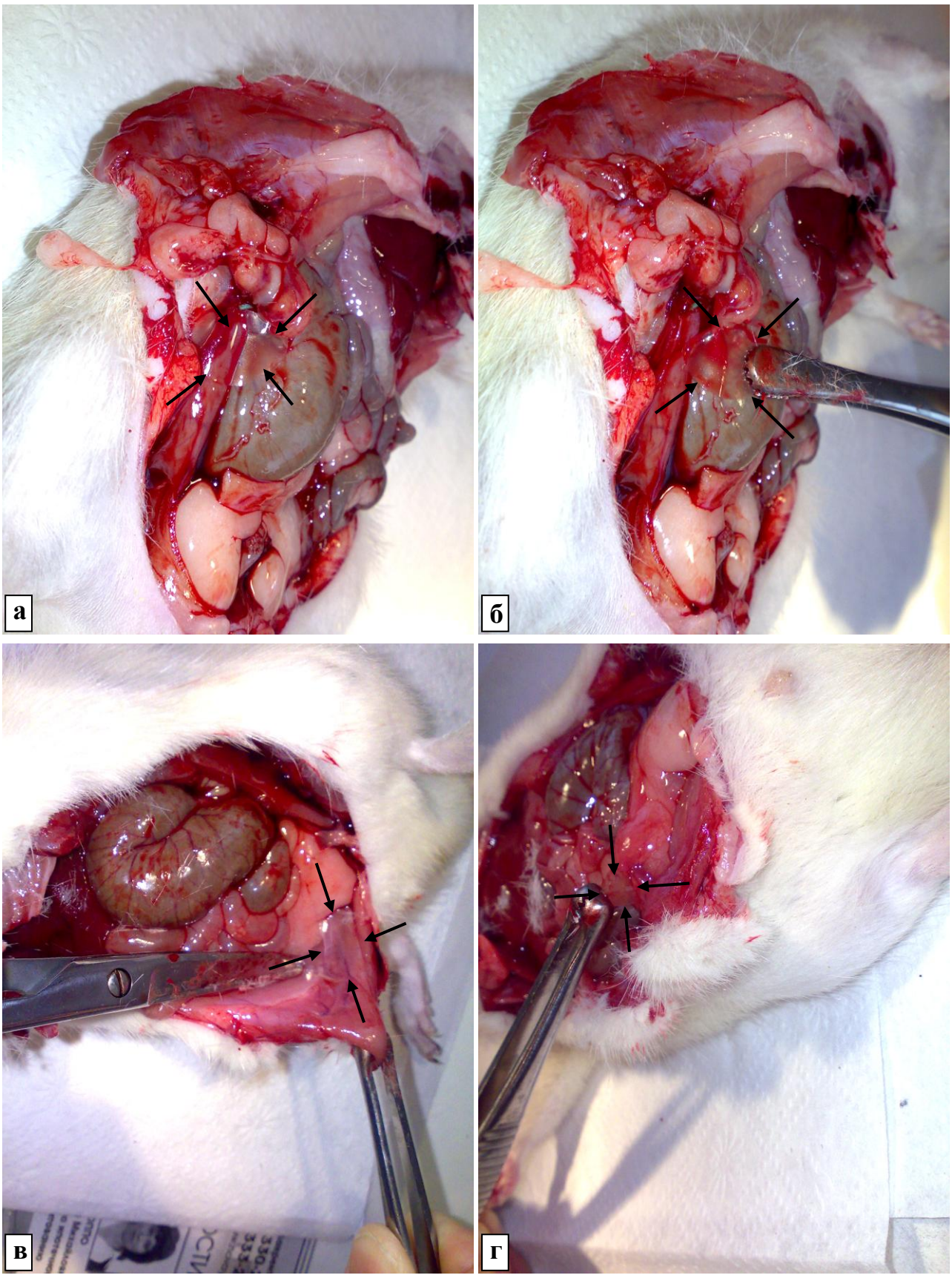


Рисунок 126 – ПГА в виде неперфорированной пленки в брюшной полости подшит одним узловым швом к передней брюшной стенке и не инкапсулирован ни фибрином, ни соединительной тканью (указан стрелками). В брюшной полости появились тонкие нежные спайки между полыми органами и между ними и структурами сальника. а, б – Через 4 суток после имплантации. в, г – Спустя 12 суток после операции.

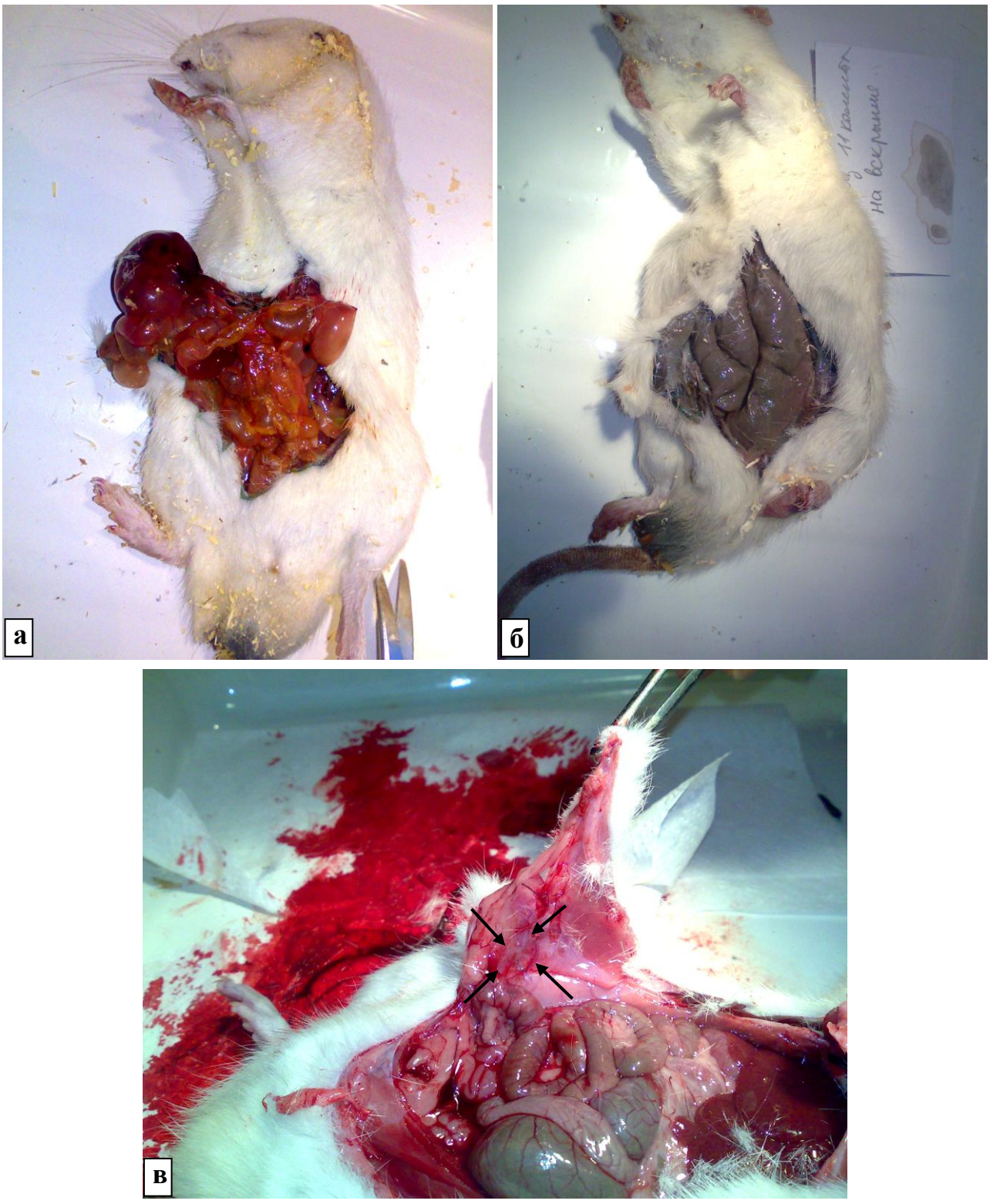


Рисунок 127 – Результаты имплантации ПГА в состоянии неперфорированной пленки в брюшную полость через 18 суток. а – Гибель животного от высокой кишечной непроходимости: кишечник пустой, в брюшной полости серозно-фибринозный выпот. б – Крыса, погибшая от низкой кишечной непроходимости: Петли тонкого и толстого кишечника переполнены, плотно уложены в брюшной полости, признаки перитонита отсутствуют. в – Полимерная пленка присутствует в месте имплантации (указано стрелками), частично окружена тонкой прозрачной капсулой, которая легко отделяется от полимера. К инкапсулированному ПГА подпаяны петли тонкого кишечника и структуры большого сальника.

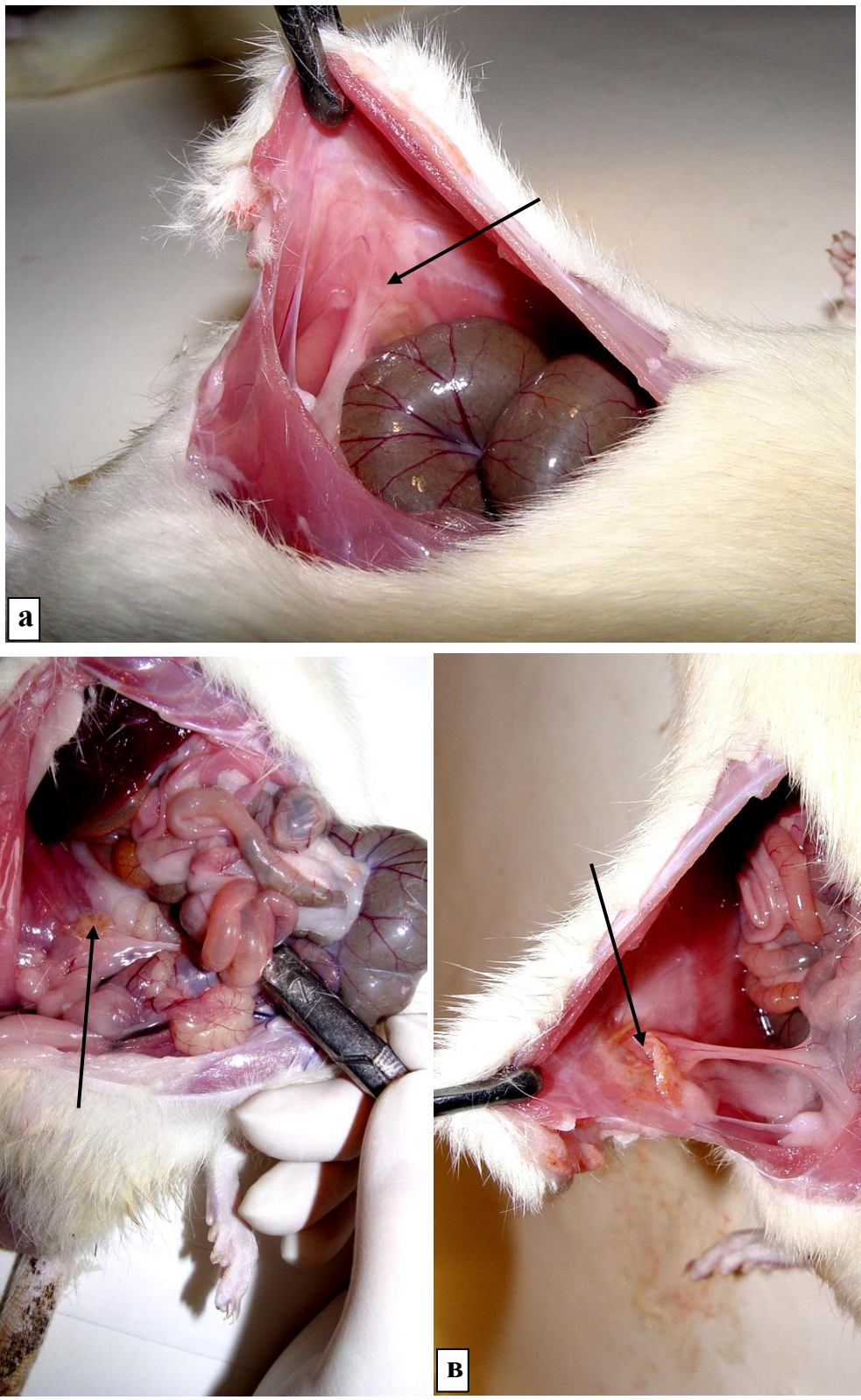


Рисунок 128 – ПГА в состоянии неперфорированной пленки (указано стрелками) после имплантации в брюшную полость присутствует или в месте имплантации или, в случае отрыва, между петлями кишечника. Цвет пленки стал интенсивно желтым или желто-бурым. ПГА во всех случаях окружен тонкой прозрачной капсулой, через которую виден инородный материал. Между полимером и органами брюшной полости присутствуют тонкие спайки или к пленке непосредственно плотно подпаяны органы брюшной полости. а – Через 2 месяца после имплантации. б – Спустя 6 месяцев после операции. в - 12 месяцев после внедрения инородного тела.

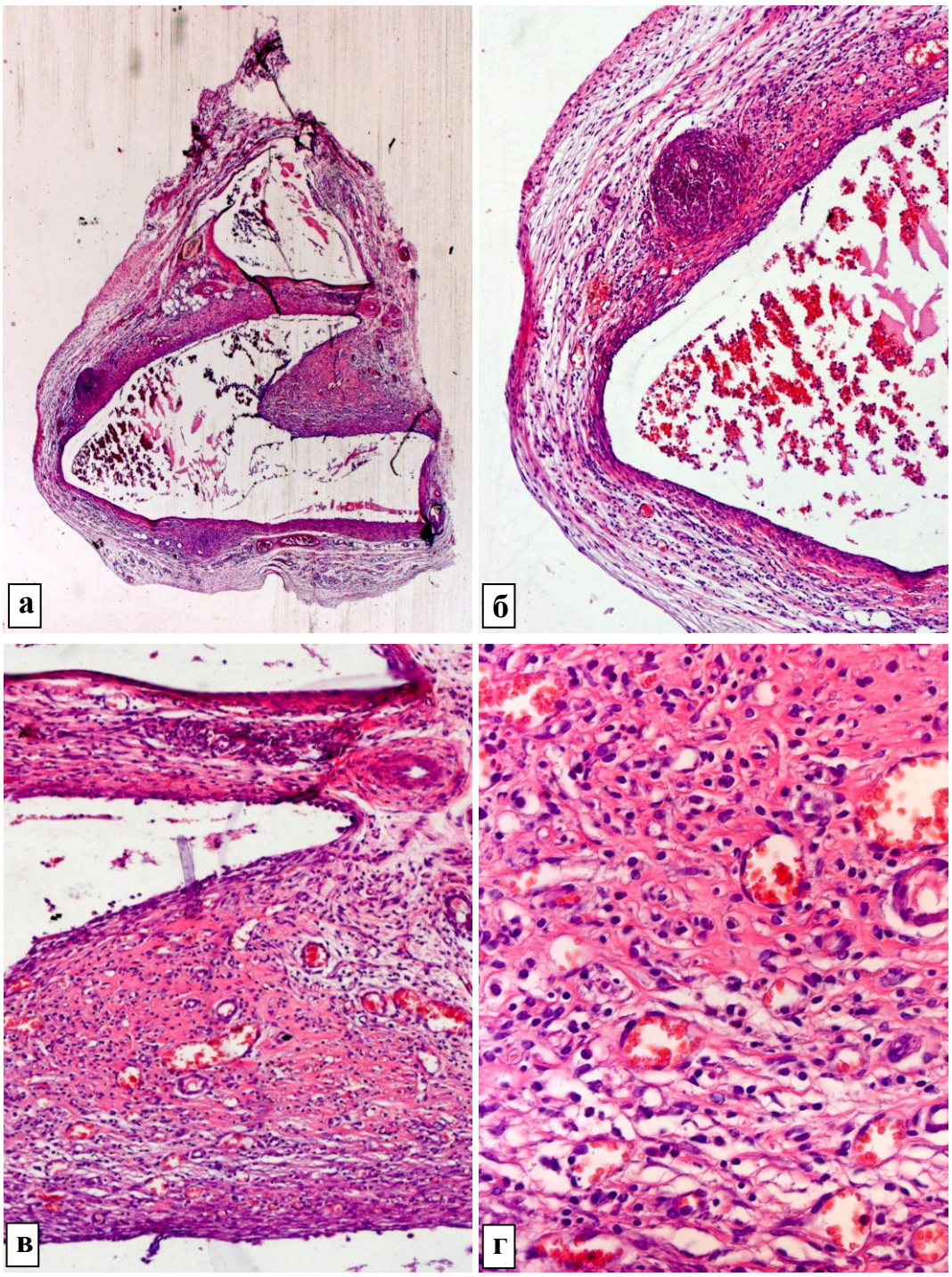


Рисунок 129 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 12 суток после операции пленка инкапсулирована толстым слоем плотной волокнистой соединительной или даже фиброзной ткани, в которой встречаются отдельные участки с большим содержанием макрофагов, образующих концентрические круги. Пленка в капсуле фрагментирована на несколько больших частей, которые дугообразно изогнуты. В полостях, образованных деформированной пленкой, присутствует жидкое содержимое с фибрином, лейкоцитами и большим количеством эритроцитов. В области краев полимера капсула утолщена, в ней увеличено число клеточных элементов, выстраивающихся параллельно краю пленки. Между капсулой и окружающими тканями расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань с большим числом тонкостенных кровеносных сосудов и с выраженной диффузной макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

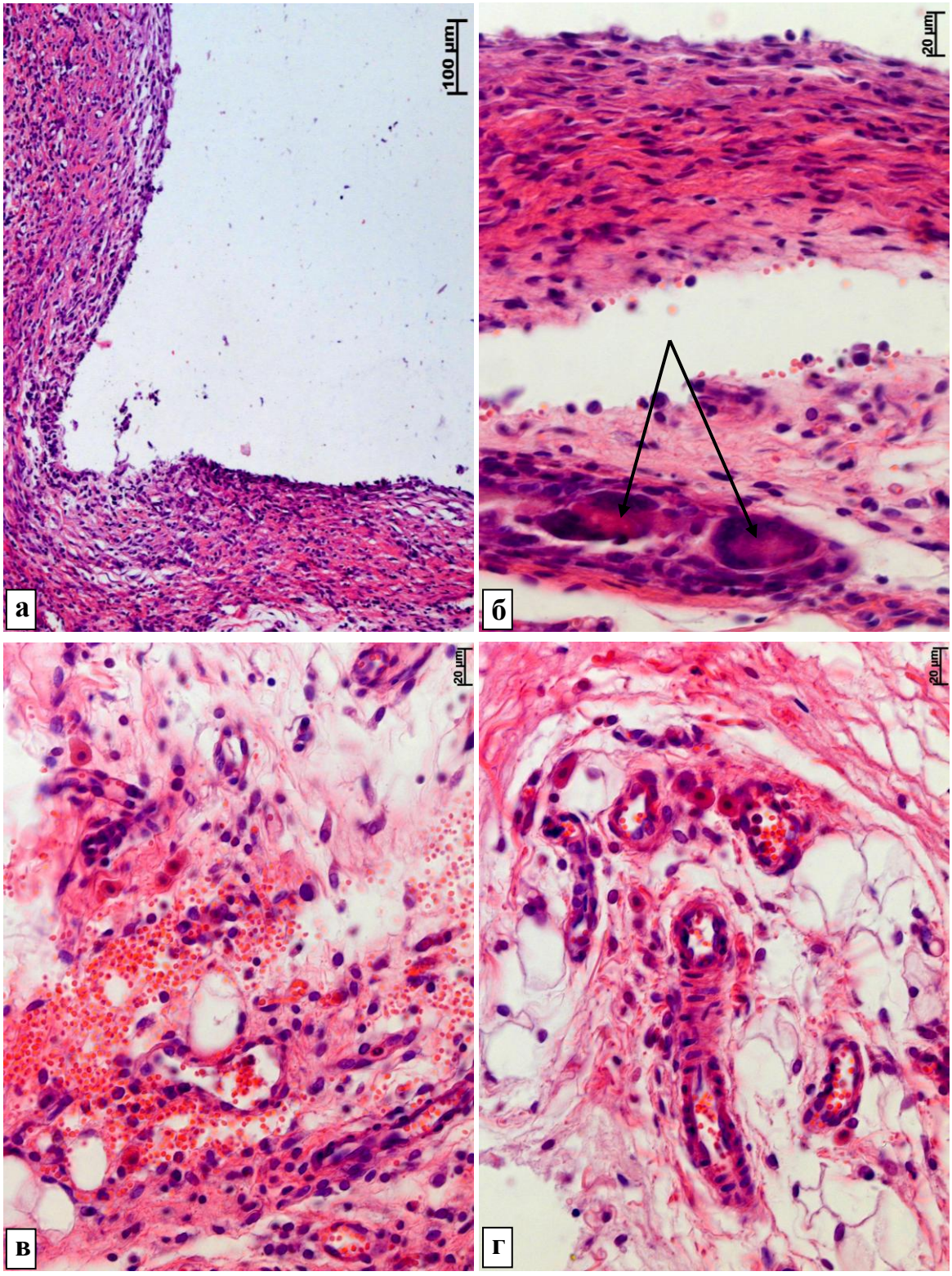


Рисунок 130 – Через 18 суток после операции в подкожно-жировой клетчатке деформированный ПГА инкапсулирован толстым слоем плотной волокнистой соединительной ткани, содержащей много клеточных элементов стромы. В капсуле и тканях, непосредственно прилегающих к ней, присутствуют небольшие гранулемы инородных тел, в состав которых входят крупные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (указано стрелками). В окружающих тканях имеются лейкоцитарная инфильтрация, геморрагии, иногда довольно обширные, и содержится множество кровеносных сосудов с тонкими стенками. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

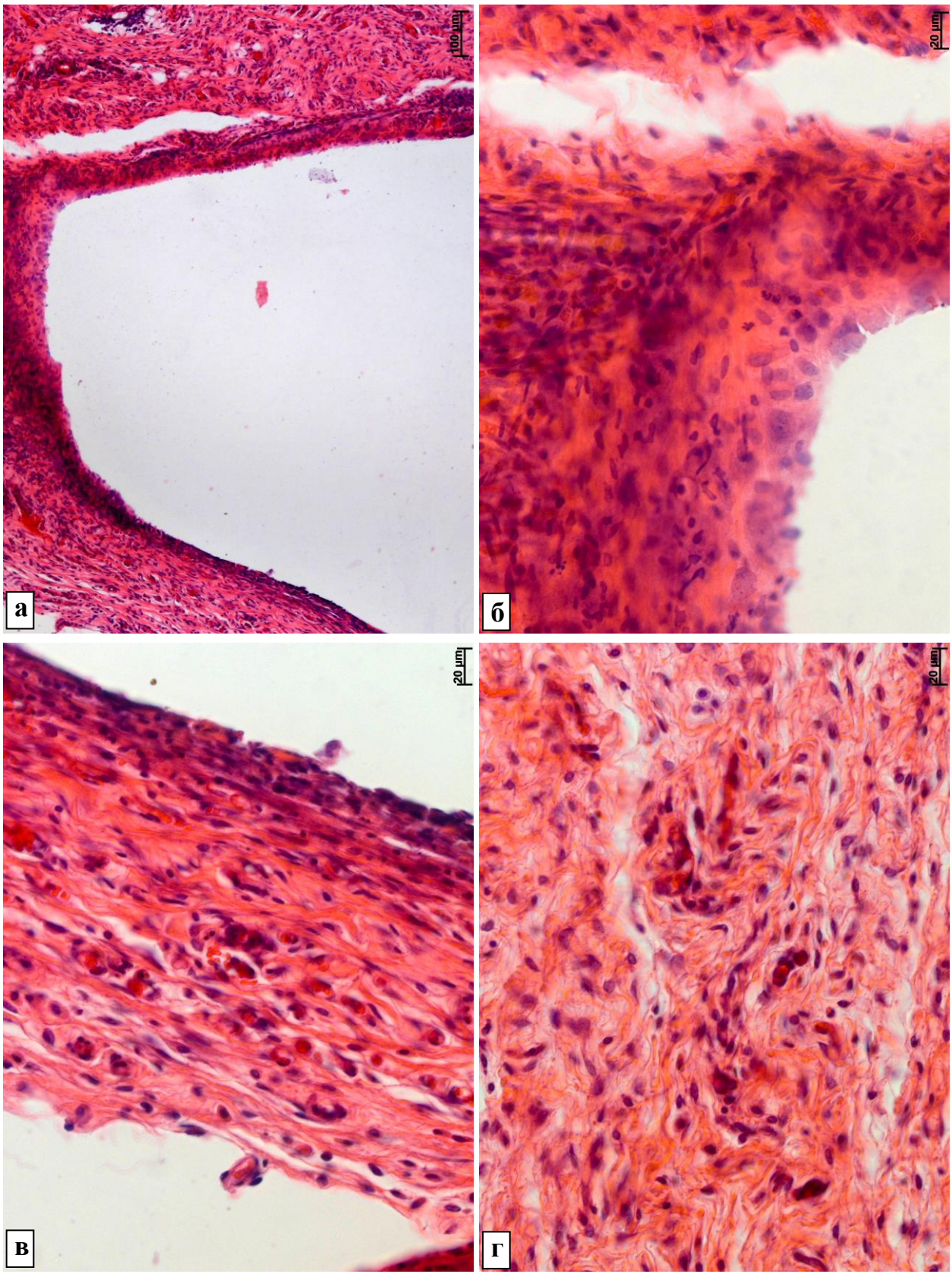


Рисунок 131 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 1 месяц после операции присутствуют инкапсулированные плотной волокнистой соединительной или фиброзной тканью крупные деформированные фрагменты полимерной пленкой Лейкоцитарная инфильтрация капсулы вокруг крупных фрагментов умеренная, есть диапедез эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

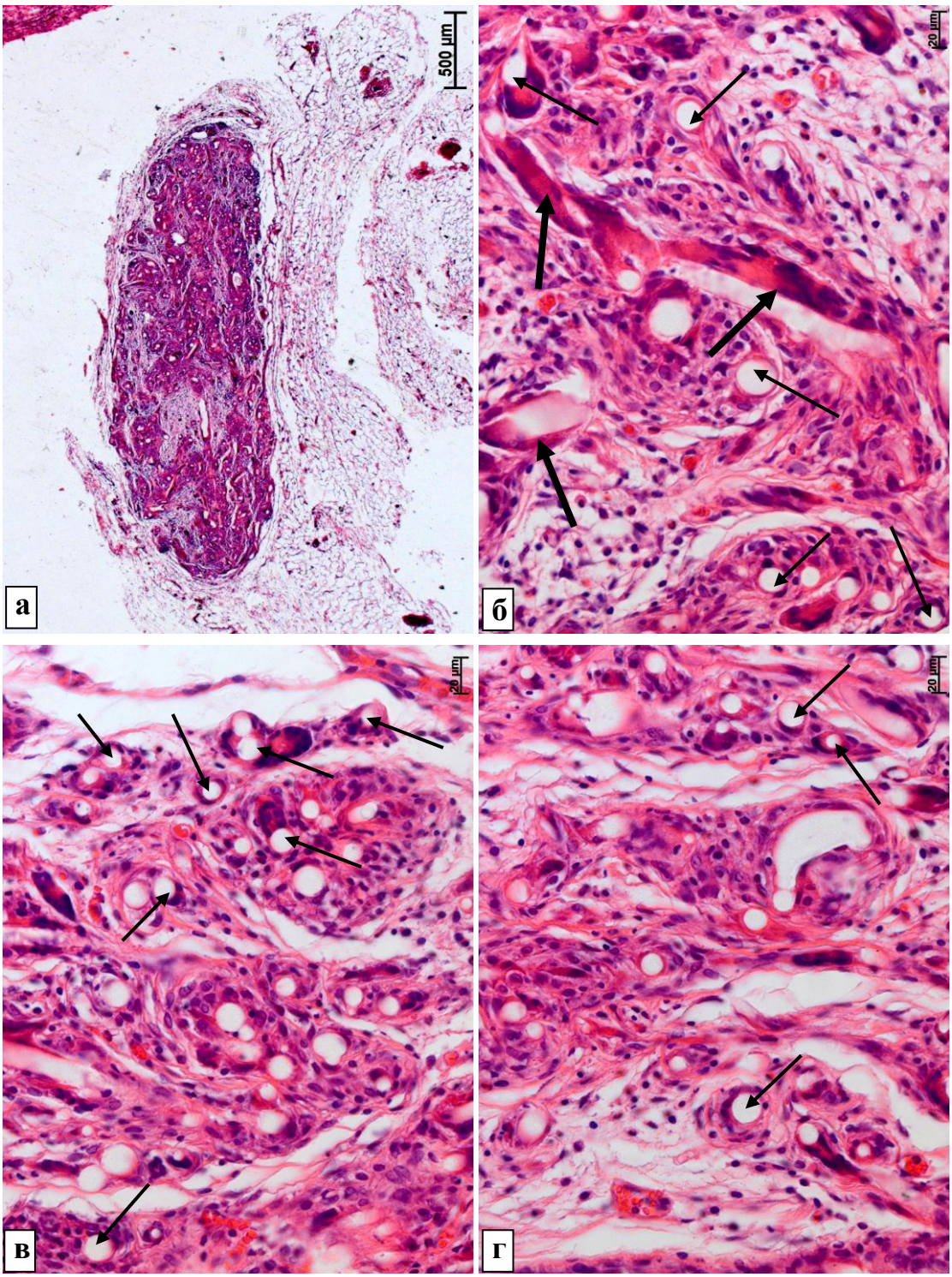


Рисунок 132 – Через 1 месяц после операции в подкожно-жировой клетчатке присутствуют обширные гранулемы инородных тел, окруженные соединительнотканной капсулой. В этих гранулемах содержится множество мелких фрагментов полимера толщиной до 20 мкм. Некоторые из них полностью окружены одной большой клеткой инородного тела (указано стрелками). Там, где гистологический срез проходит по длиннику пленки, видно, что крупные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой располагаются вдоль всего фрагмента (указано толстыми стрелками). В рыхлой волокнистой соединительной ткани, расположенной между мелкими фрагментами полимера или их группами, содержится множество лимфоцитов и макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

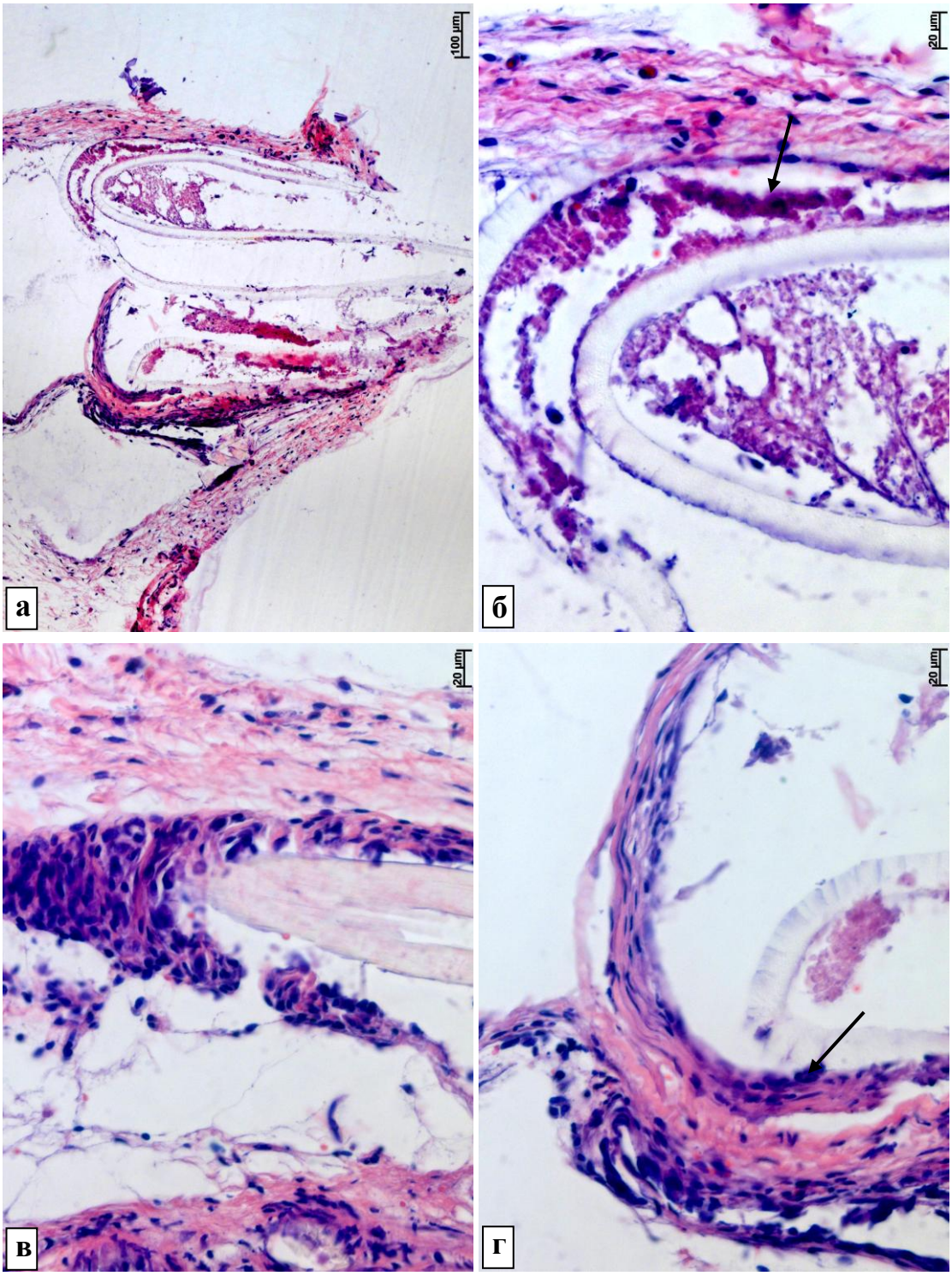


Рисунок 133 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 2 месяца после операции присутствует несколько крупных фрагментов ПГА, инкапсулированных тонким слоем плотной волокнистой соединительной или фиброзной ткани. Все части полимера сильно деформированы и кольцеобразно изогнуты с образованием полостей, которые или заполнены оптически прозрачным содержимым, или содержат отложения фибрина и лейкоциты. В местах сильной деформации пленка имеет признаки переламывания с образованием острых краев, где утолщена капсула и увеличена численность клеточных элементов стромы и макрофагов. Гигантские клетки инородных тел присутствуют в единичных наблюдениях у отдельных фрагментов полимера (отмечено стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

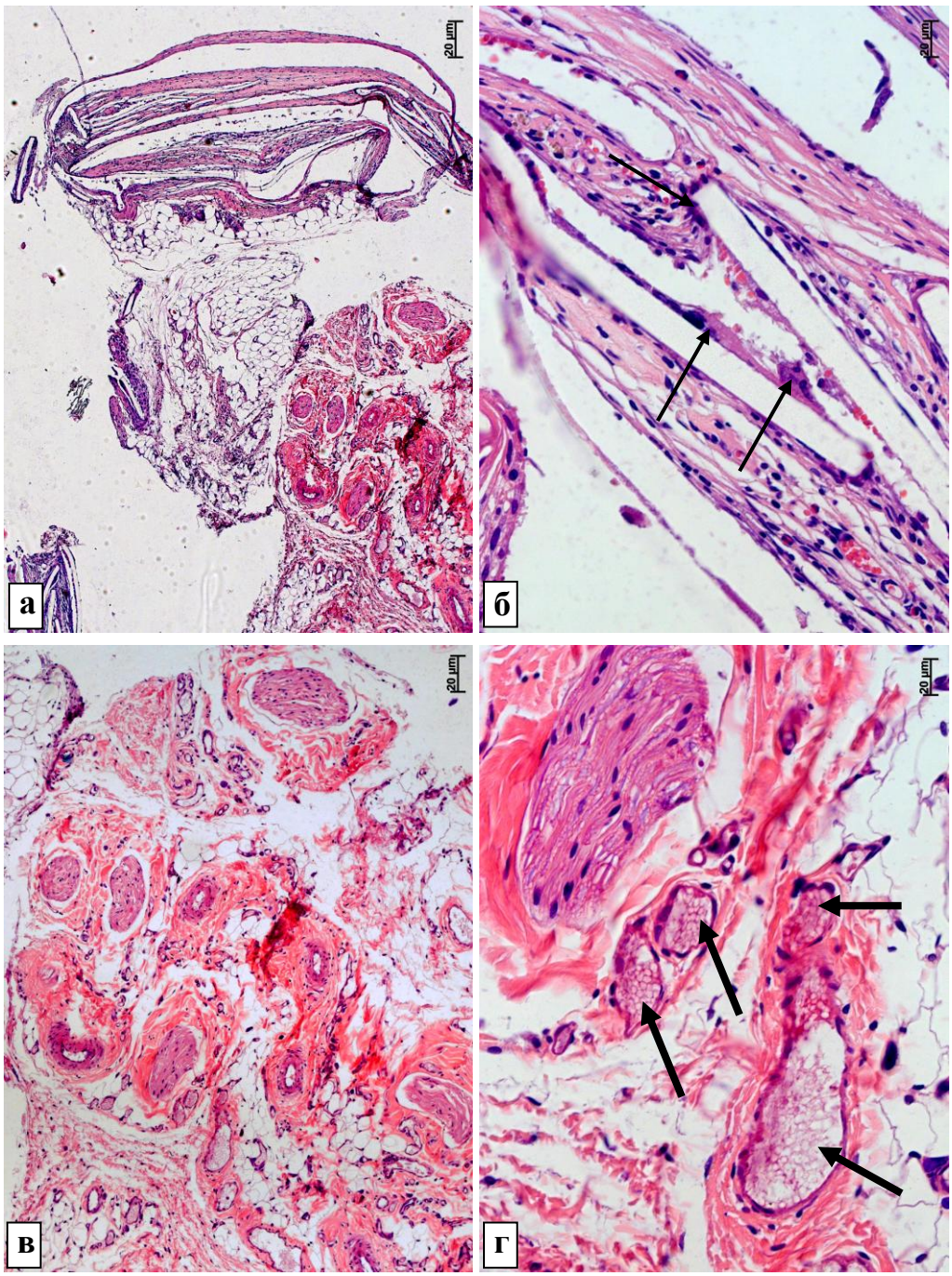


Рисунок 134 – Через 6 месяцев после операции в подкожно-жировой клетчатке присутствуют большие фрагменты полимерной пленки, инкапсулированные тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани с умеренной макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией. В области закругленных краев пленки разрастаний соединительной ткани и клеточной реакции нет. Если край острый, то происходит утолщение соединительной ткани и выстраивание макрофагов и фибробластов параллельно поверхности этого края. Кроме того, у поверхности таких волокон на некотором удалении от края расположены гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Присутствуют небольшие участки плотной волокнистой соединительной ткани, окруженные тонкой фиброзной капсулой. Также имеются полости с тонкой капсулой, оптически прозрачным мелкоячеистым слабоэозинофильным содержимым (указано толстыми стрелками), иногда эти мелкоячеистые структуры перемежаются со структурами плотной волокнистой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

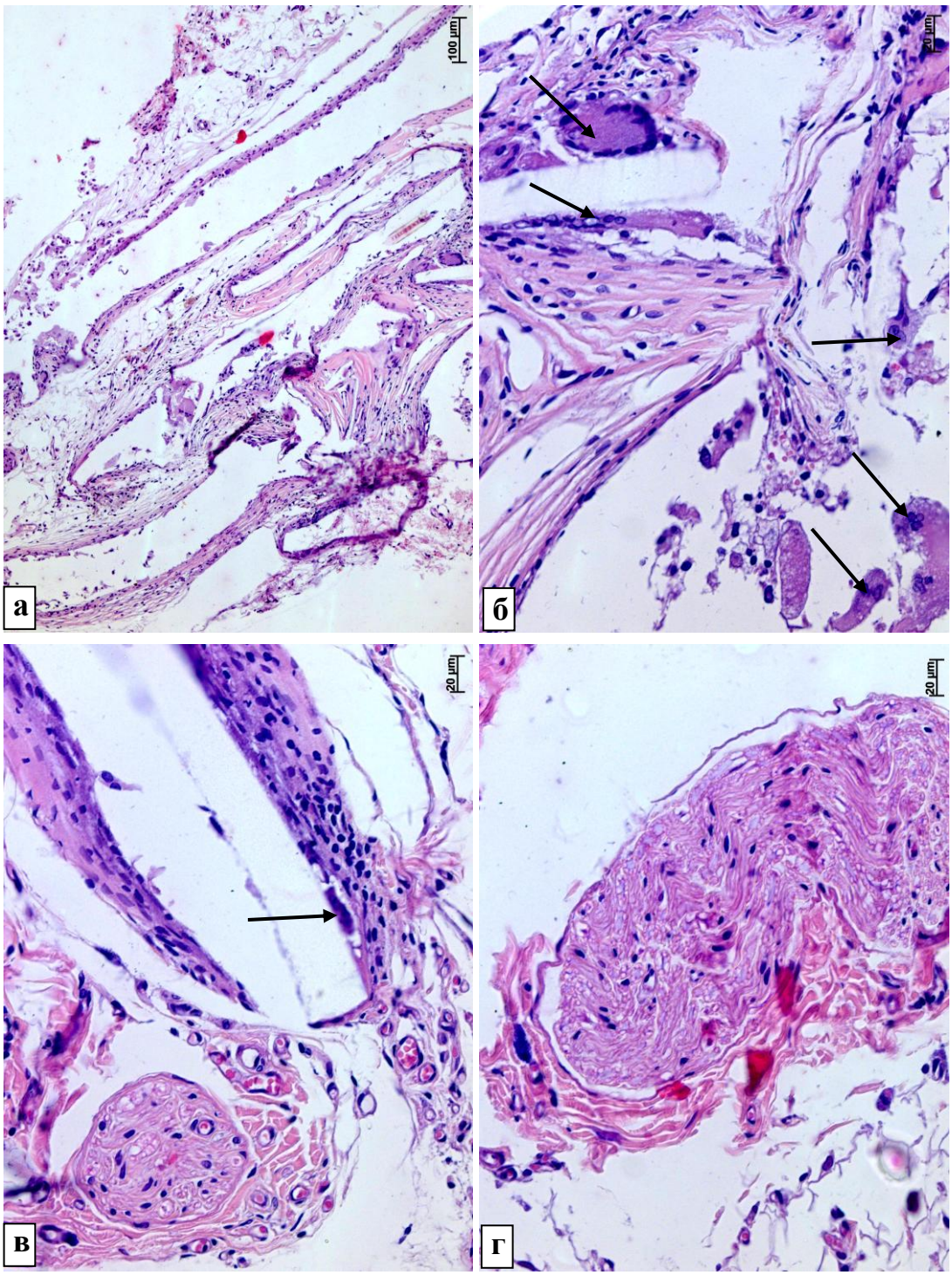
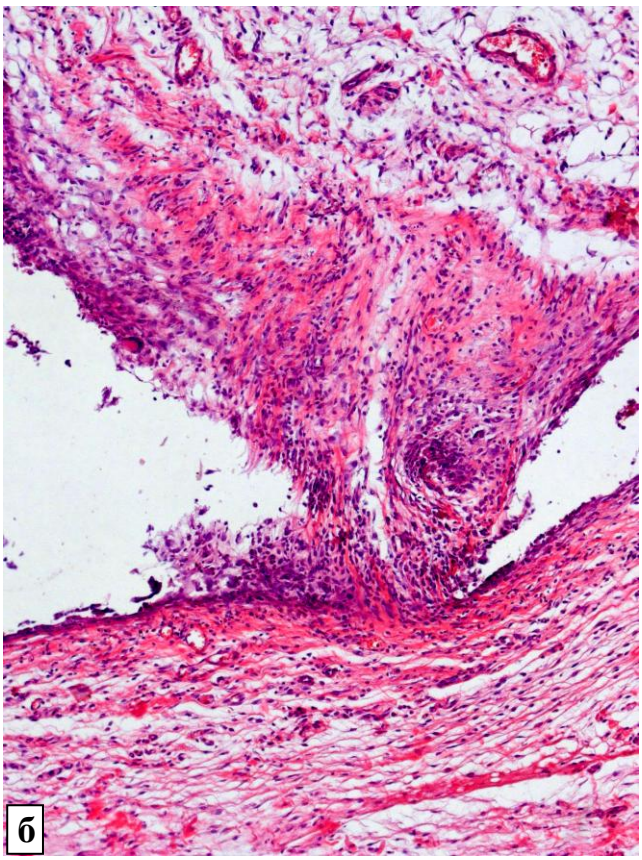


Рисунок 135 – В подкожно-жировой клетчатке спустя 1 год после операции присутствуют обширные фрагменты полимерной пленки, слегка деформированные и инкапсулированные тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани. В области острых краев полимера происходит утолщение соединительнотканной капсулы с ориентацией волокон коллагена параллельно поверхности пленки и наблюдается макрофагальная инфильтрация с образованием гигантских клеток инородных тел (указано стрелками), иногда очень крупных. Рядом с фрагментами полимера в тканях расположены различные по величине, овальные участки плотной волокнистой соединительной ткани с низкой численной плотностью клеточных элементов стромы. Капсула практически отсутствует, но иногда видна очень тонкая прослойка фиброзной ткани вокруг такой структуры. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.



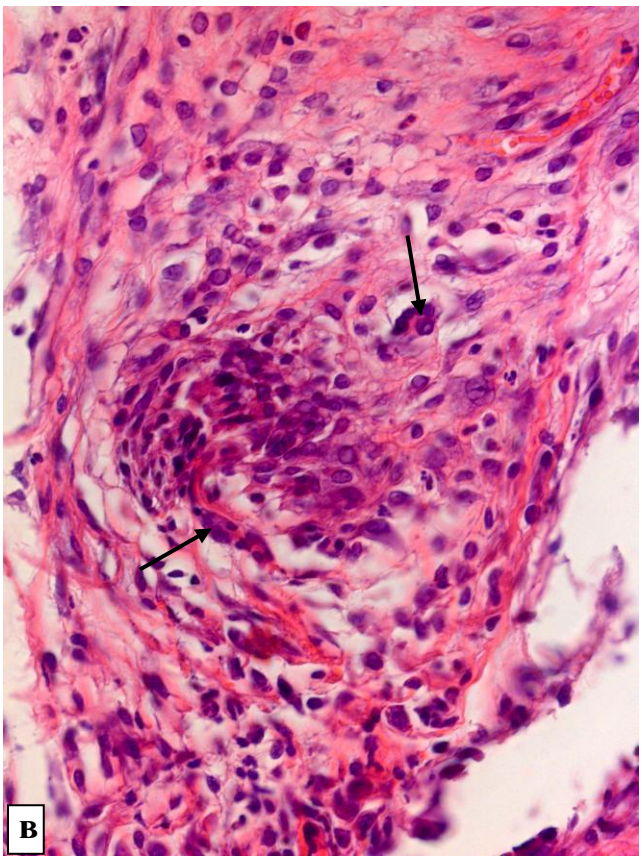


Рисунок 136 – Через 12 суток после операции в мышечной ткани присутствуют деформированные крупные фрагменты пленки из ПГА, окруженные толстым слоем рыхлой волокнистой соединительной ткани. Рядом с полимером эта ткань уплотнена, инфильтрирована лимфоцитами и макрофагами, в ней расположены различные по размерам скопления макрофагов с единичными небольшими гигантскими клетками инородных тел (). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в – Различные фрагменты рис. а.

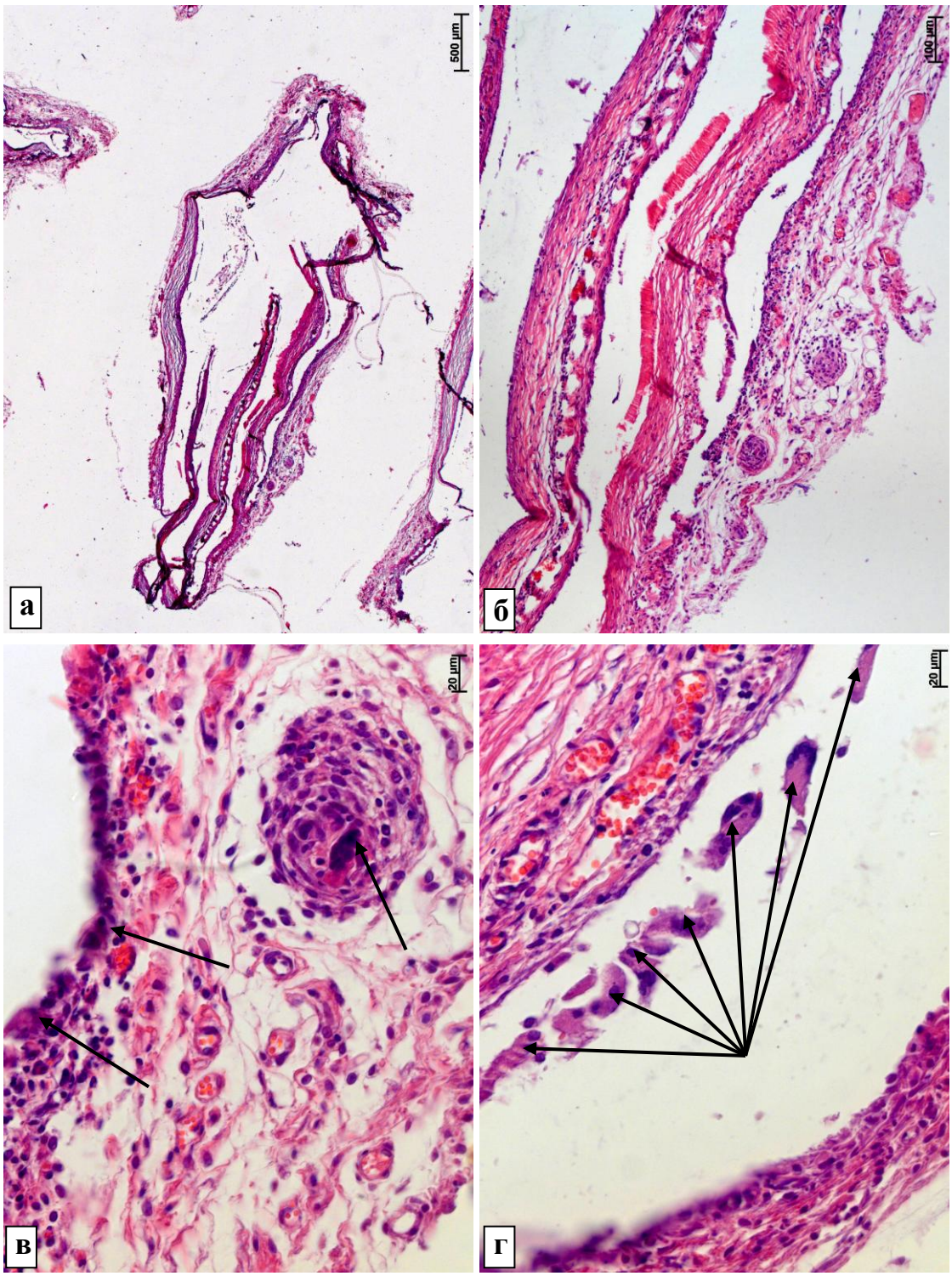


Рисунок 137 – В мышечной ткани спустя 18 суток после операции присутствуют деформированные и кольцевидно изогнутые крупные фрагменты пленки из ПГА, окруженные тонкой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани, инфильтрированной макрофагами, более выражено по краю, где содержатся и гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). В полостях, образованных изогнутыми пленками, расположены интенсивно окрашенные эозинофильные отложения. Вокруг капсулы расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань с большим числом тонкостенных кровеносных сосудов. В этой ткани присутствуют мелкие гранулемы из макрофагов, расположенных концентрическими кругами, и небольших единичных гигантских клеток инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

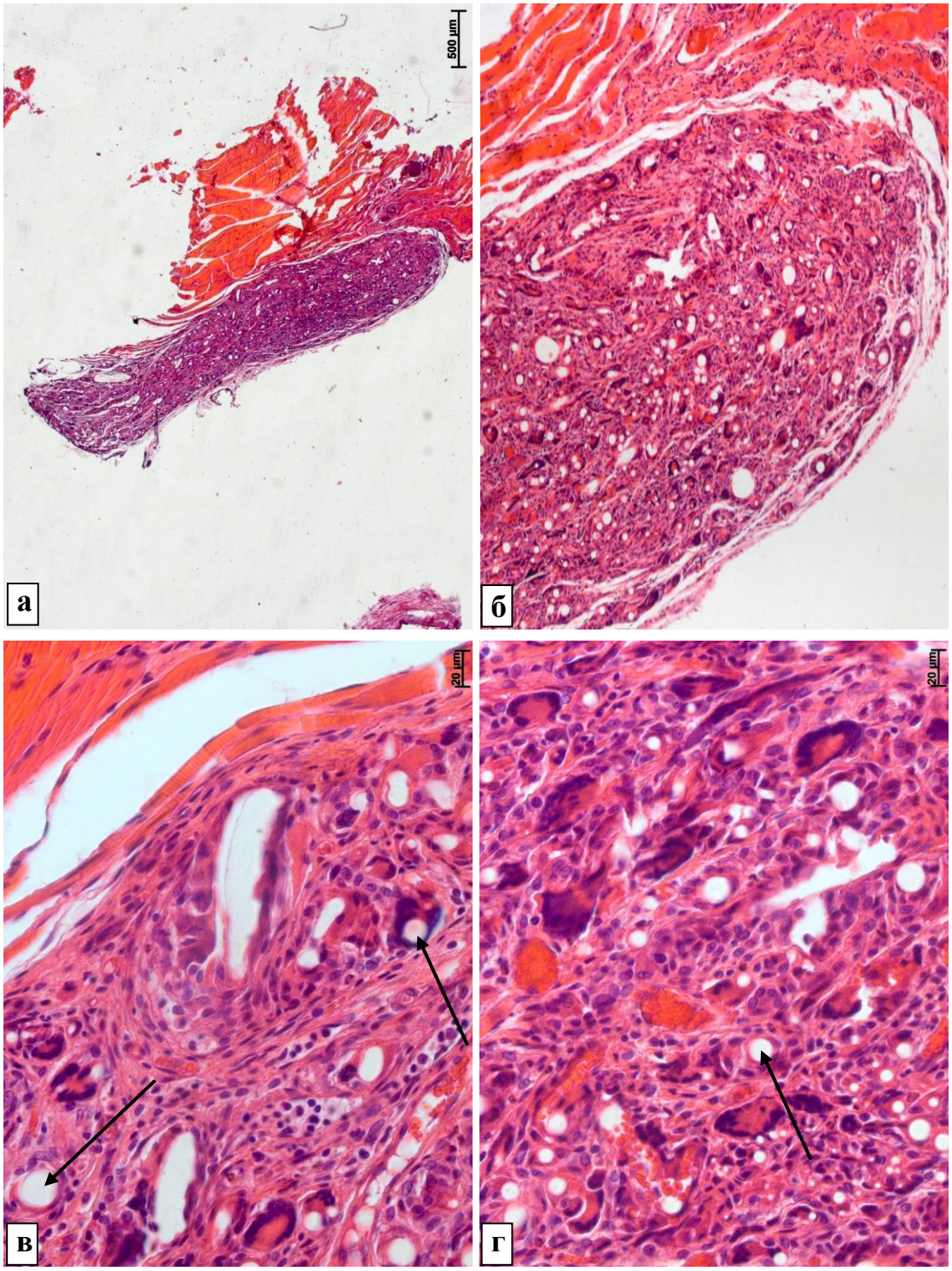


Рисунок 138 – Через 1 месяц после операции в мышечной ткани присутствуют обширные гранулемы инородного тела с мелкими фрагментами полимерной пленки, инкапсулированные тонким слоем фиброзной ткани и прилегающие непосредственно к поперечно-полосатой мышечной ткани. Структуры соединительной ткани между частицами ПГА обильно инфильтрированы макрофагами и лимфоцитами, также там содержатся небольшие кровеносные сосуды с тонкими стенками и небольшие геморрагии. Рядом с фрагментами пленки расположены многочисленные гигантские клетки инородных тел, некоторые небольшие волокна ПГА полностью окружены одним крупным многоядерным макрофагом со слившейся цитоплазмой (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

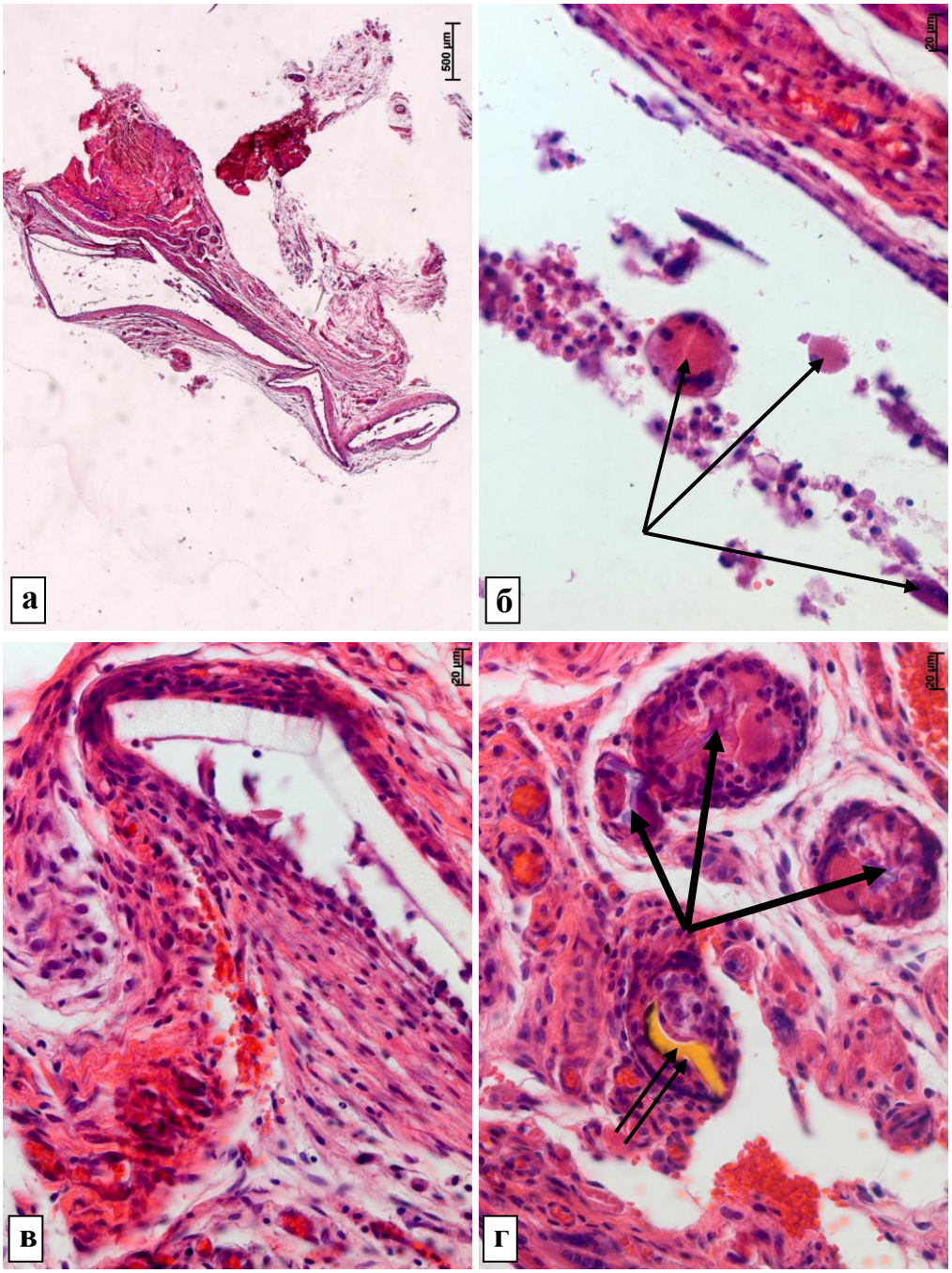


Рисунок 139 – В мышечной ткани спустя 1 месяц после операции присутствуют крупные деформированные части полимера, окруженные капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани. Пленка имеет следы излома, в области острых краев волокна коллагена и длинник клеток стромы ориентированы параллельно ходу поверхности ПГА, там увеличена численная плотность фибробластов и макрофагов. В полостях, образованных кольцевидно изогнутыми пленками, содержится фибрин, множество макрофагов и лимфоцитов, шаровидные гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Рядом с капсулой и непосредственно в ней расположено множество мелких гранулем инородного тела, окруженных своей собственной тонкой фиброзной капсулой. В этих гранулемах среди гигантских клеток инородных тел содержатся структуры как слабобазофильные и прозрачные (указано толстыми стрелками), так и интенсивно желтого цвета (указано двойными стрелками). Рядом присутствуют тонкостенные кровеносные сосуды и участки кровоизлияний. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

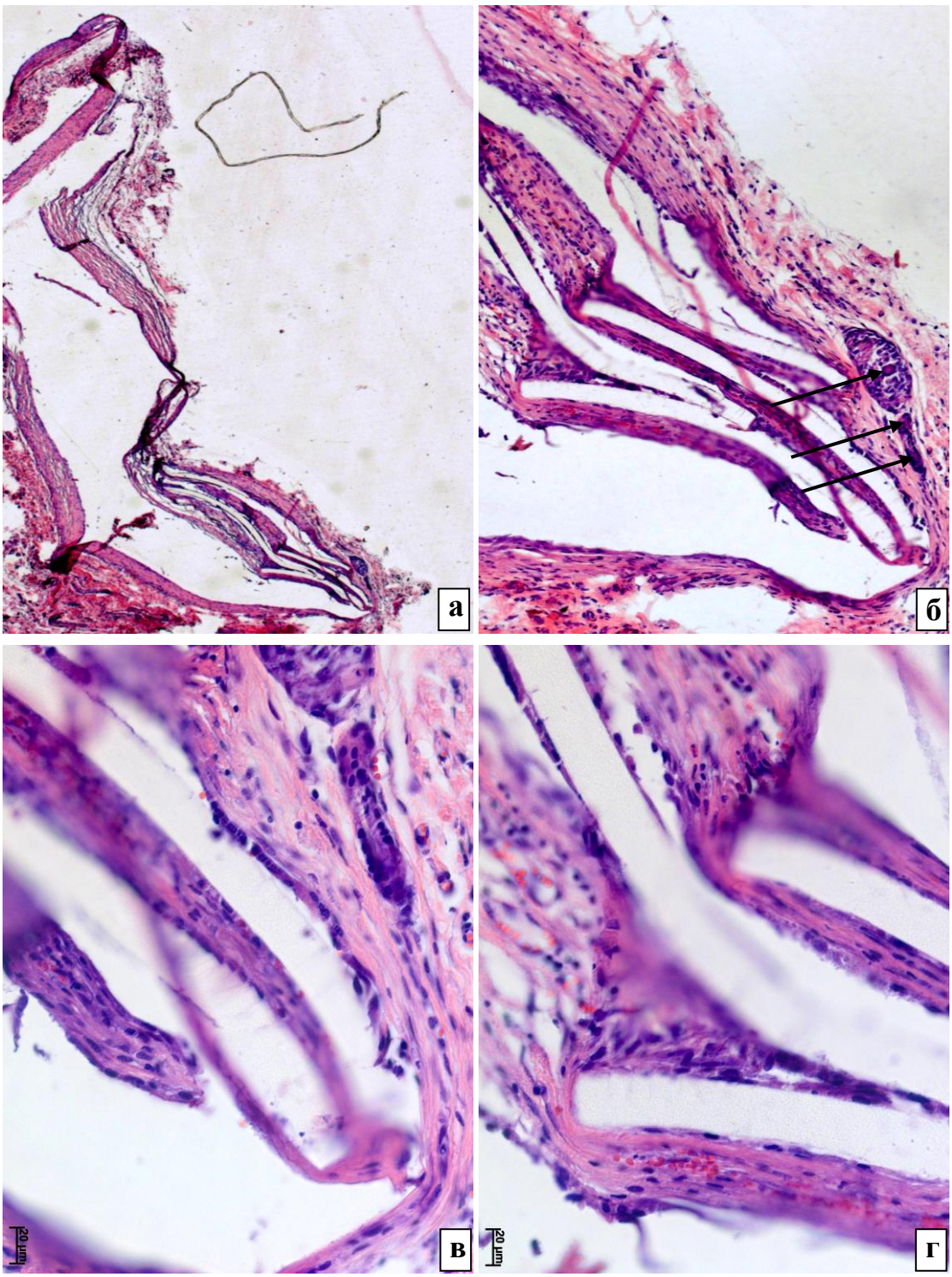


Рисунок 140 – Через 2 месяца после операции в мышечной ткани присутствуют многочисленные крупные фрагменты полимера, окруженные тонкой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани. Рядом с капсулой расположены небольшие инкапсулированные гранулемы из гигантских клеток инородных тел (указано стрелками). Фрагменты полимера в значительной степени деформированы, изогнуты до образования замкнутых структур и имеют признаки переламывания. Острые края пленки отграничены от окружающих тканей более толстой капсулой с расположением волокон коллагена и длинника фибробластов параллельно поверхности излома. Также в таких местах более выражена макрофагальная и лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

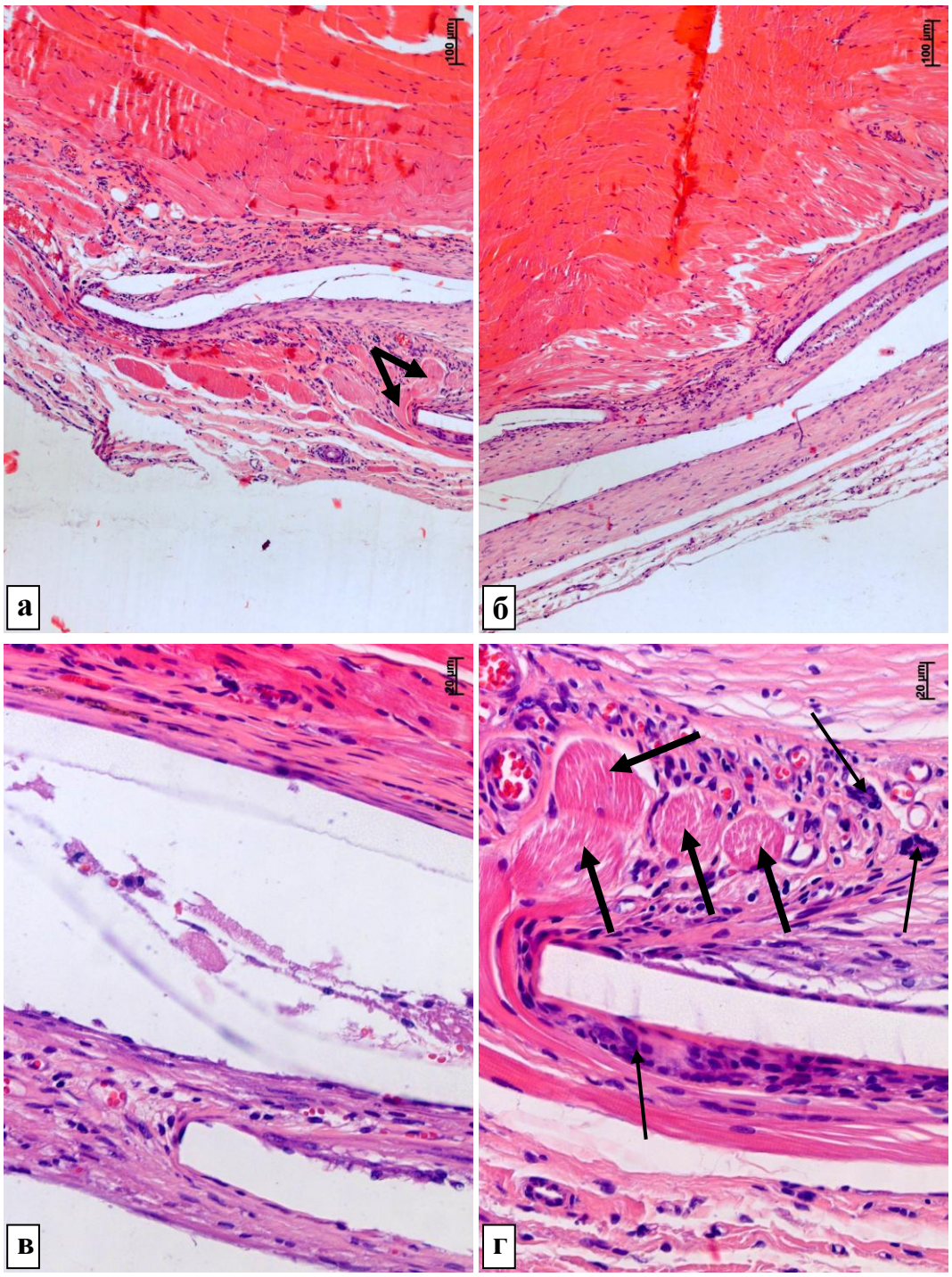


Рисунок 141 – В мышечной ткани спустя 6 месяцев после операции присутствуют большие фрагменты инородного тела, инкапсулированные плотной волокнистой соединительной тканью и со всех сторон окруженные мышцами бедра. Возле инкапсулированной пленки содержатся ограниченные участки с плотно упакованными параллельно расположенными волокнами коллагена практически без клеточных элементов и со слабо выраженной очень тонкой капсулой (указано толстыми стрелками). Фрагменты полимера деформированы и дугообразно изогнуты. В полостях, образованных кусками изогнутой пленки, присутствует фибрин и небольшое число лейкоцитов. В области острых краев полимера увеличено количество макрофагов и клеточных элементов соединительной ткани. Рядом в капсуле и окружающих тканях расположены единичные небольшие гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

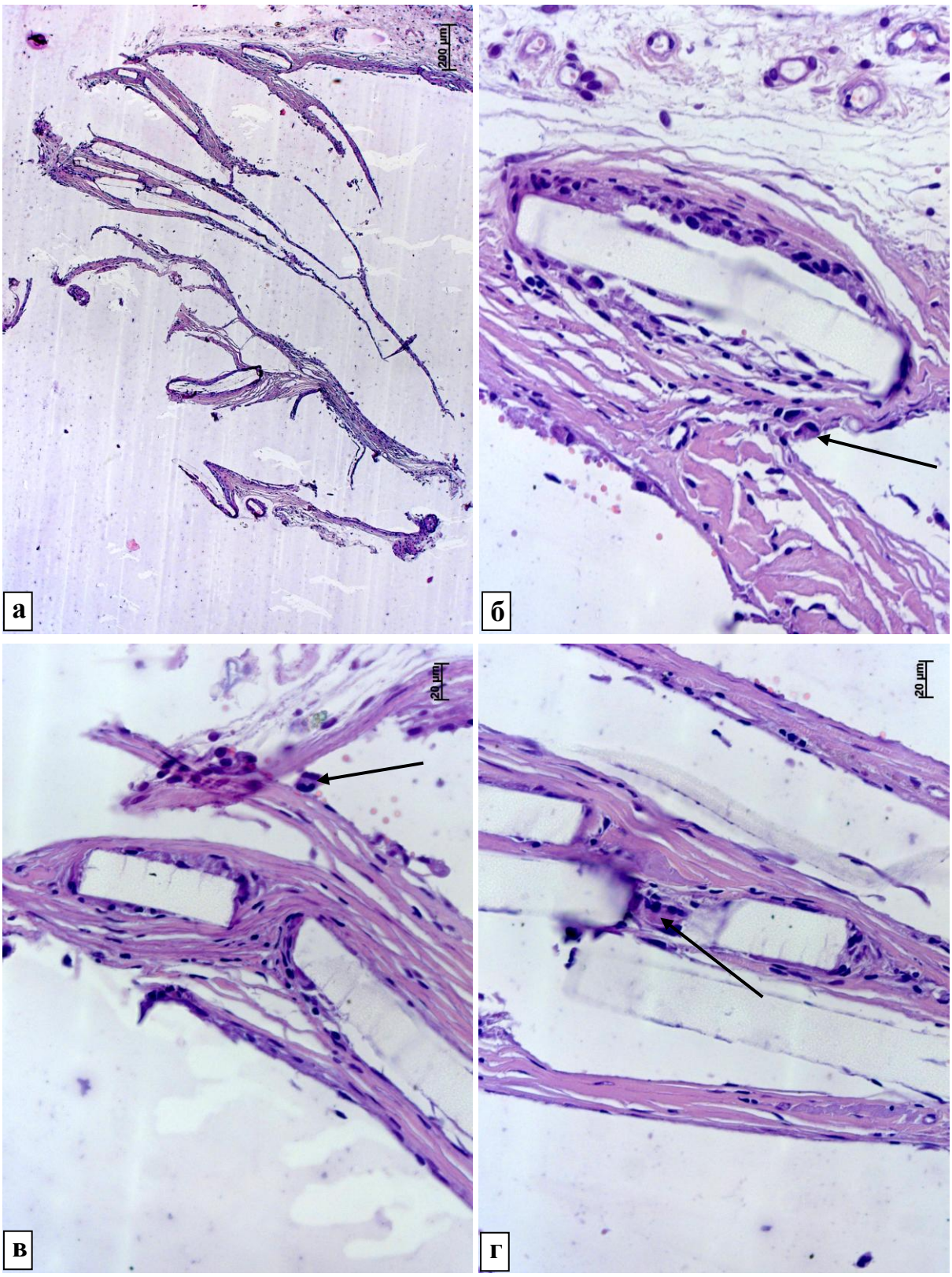


Рисунок 142 – Через 1 год после операции в мышечной ткани присутствуют различные по размерам фрагменты ПГА, инкапсулированные тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани. Некоторые фрагменты деформированы и изогнуты. Между пленкой и капсулой в некоторых случаях имеется свободное пространство, в такой капсуле более значительна макрофагальная инфильтрация. Рядом с острыми краями полимера в капсуле и рядом с ней расположены гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

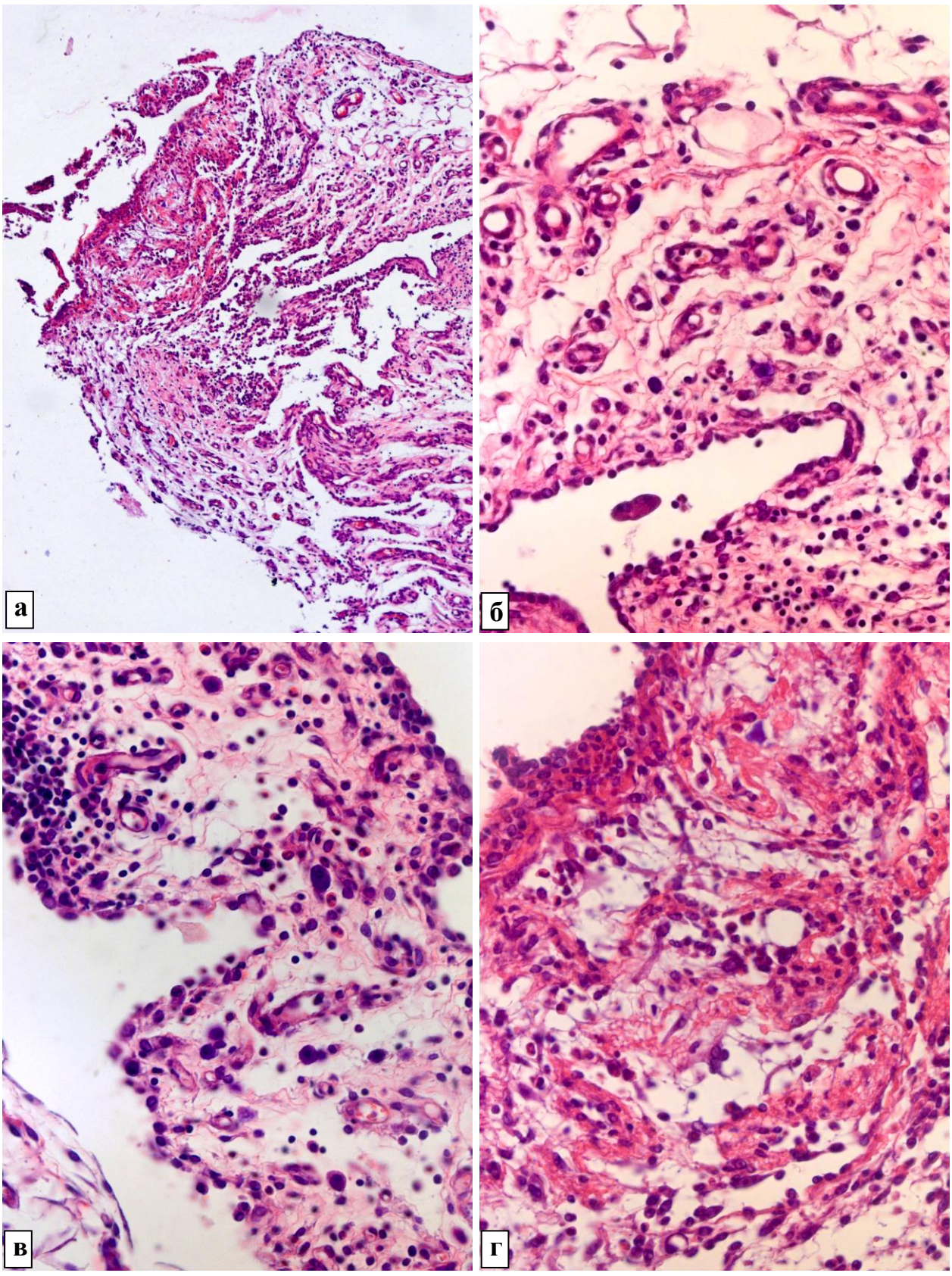


Рисунок 143 – В брюшной полости спустя 12 суток после операции пленки из ПГА покрыты большим массивом рыхлой волокнистой соединительной тканью с большим числом лимфоцитов и макрофагов. Макрофаги выстроены в несколько рядов на границе тканей с полимером. В соединительной ткани вокруг полимера много тонкостенных кровеносных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

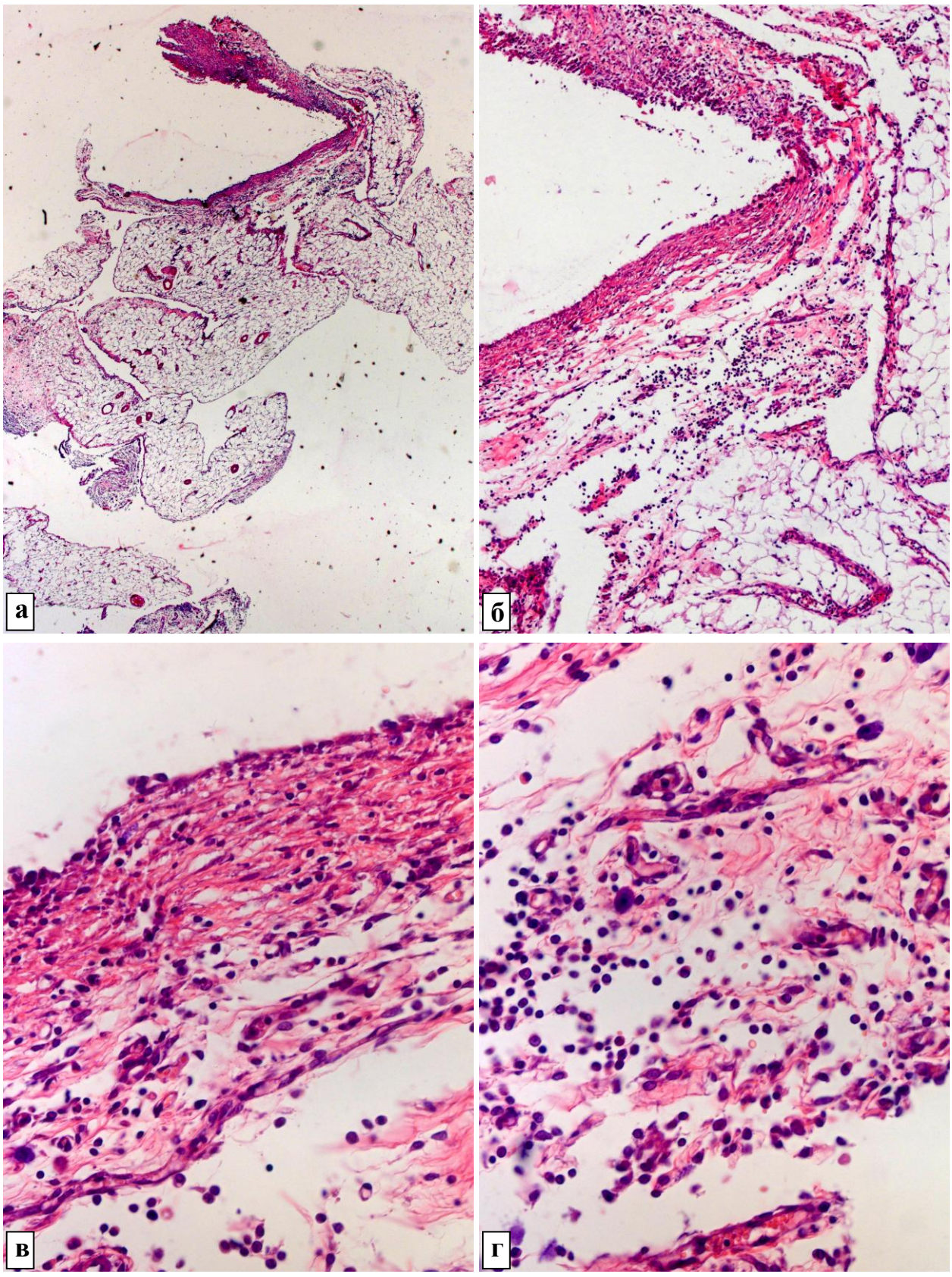


Рисунок 144 – Через 12 суток после операции в брюшной полости деформированная полимерная пленка окружена рыхлой волокнистой соединительной тканью, на поверхности которой расположен тонкий слой плотной волокнистой соединительной ткани. Окружающие структуры инфильтрированы лейкоцитами, грануляции практически отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

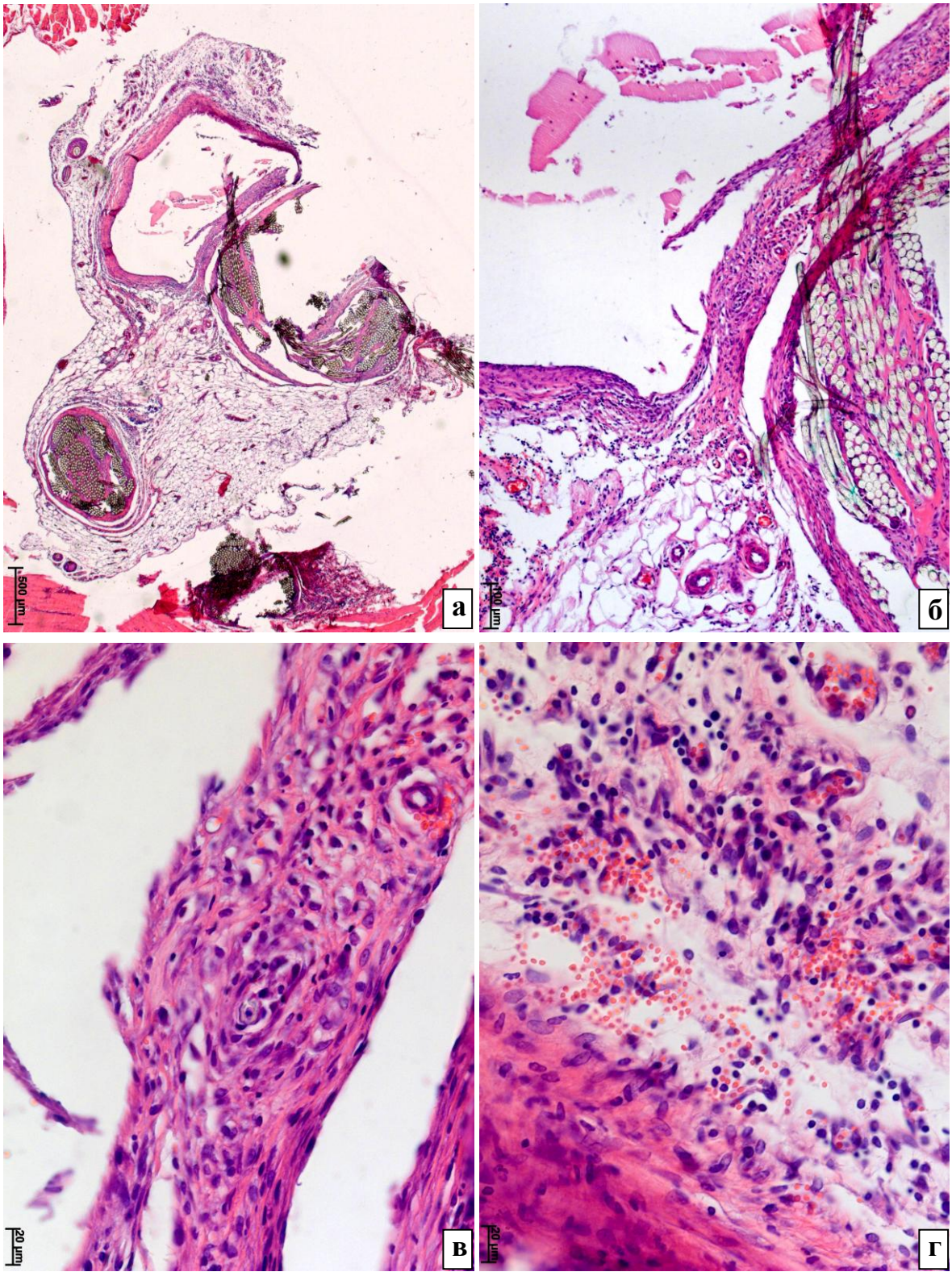


Рисунок 145 – В брюшной полости спустя 18 суток после операции полимерная пленка инкапсулирована толстым слоем плотной фиброзной ткани, инфильтрированной макрофагами и лимфоцитами, рядом распложен нелизированный шовный материал. Полимер кольцевидно деформирован, в полости, образованной изогнутой пленкой, содержится фибрин и небольшое число макрофагов и эритроцитов. Ткани вокруг капсулы значительно инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами, там много тонкостенных кровеносных сосудов и присутствуют геморрагии. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

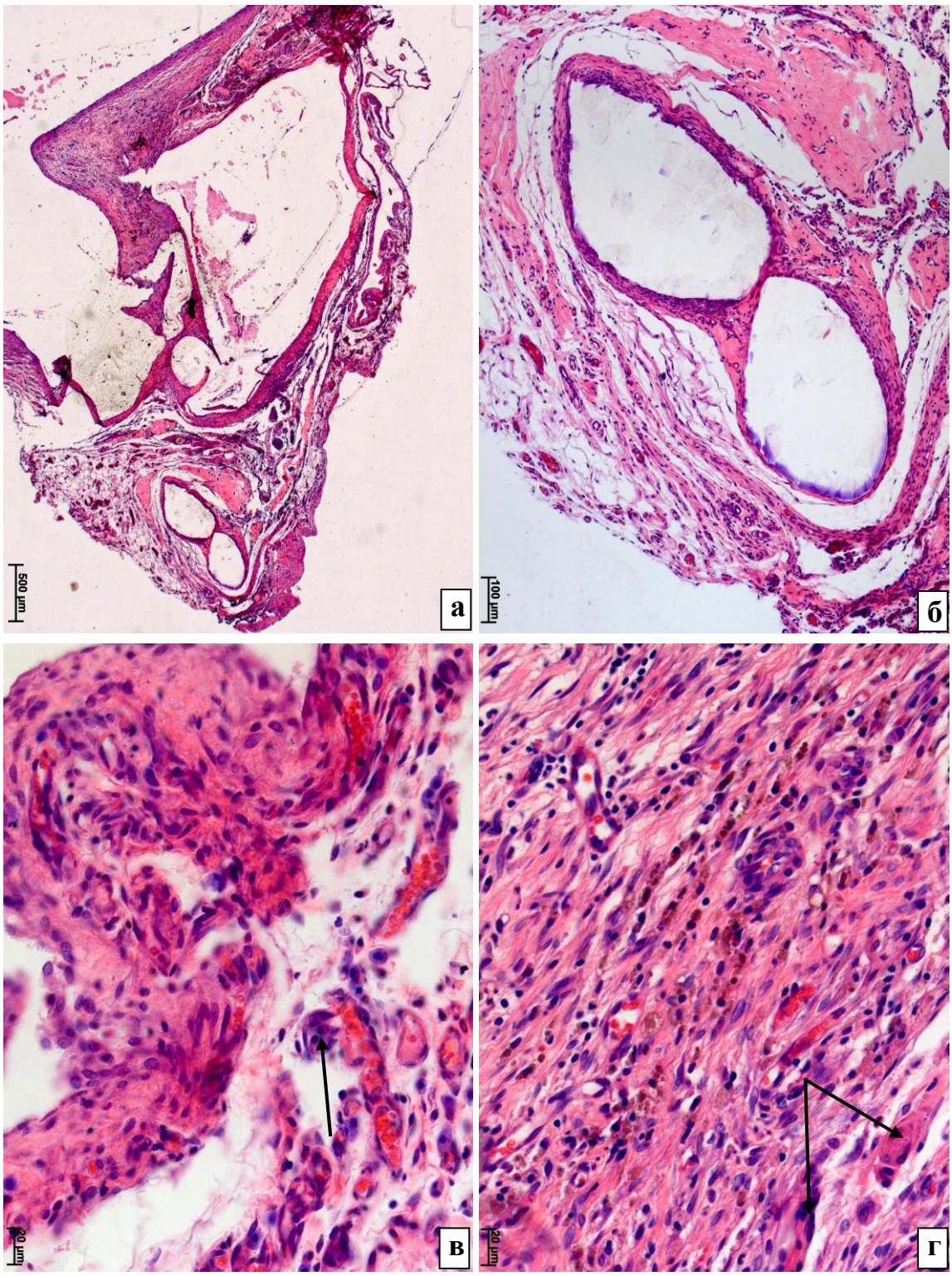


Рисунок 146 – Через 1 месяц после операции в брюшной полости присутствуют деформированные и фрагментированные на куски разных размеров пленки из ПГА. Большинство фрагментов пленки представляют собой полностью замкнутые кольцеобразные структуры с оптически прозрачным слабоэозинофильным содержимым. Каждый фрагмент инкапсулирован очень толстой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани со значительной диффузной лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией и большим числом мелких кровеносных сосудов с тонкими стенками. В единичных наблюдениях присутствуют многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

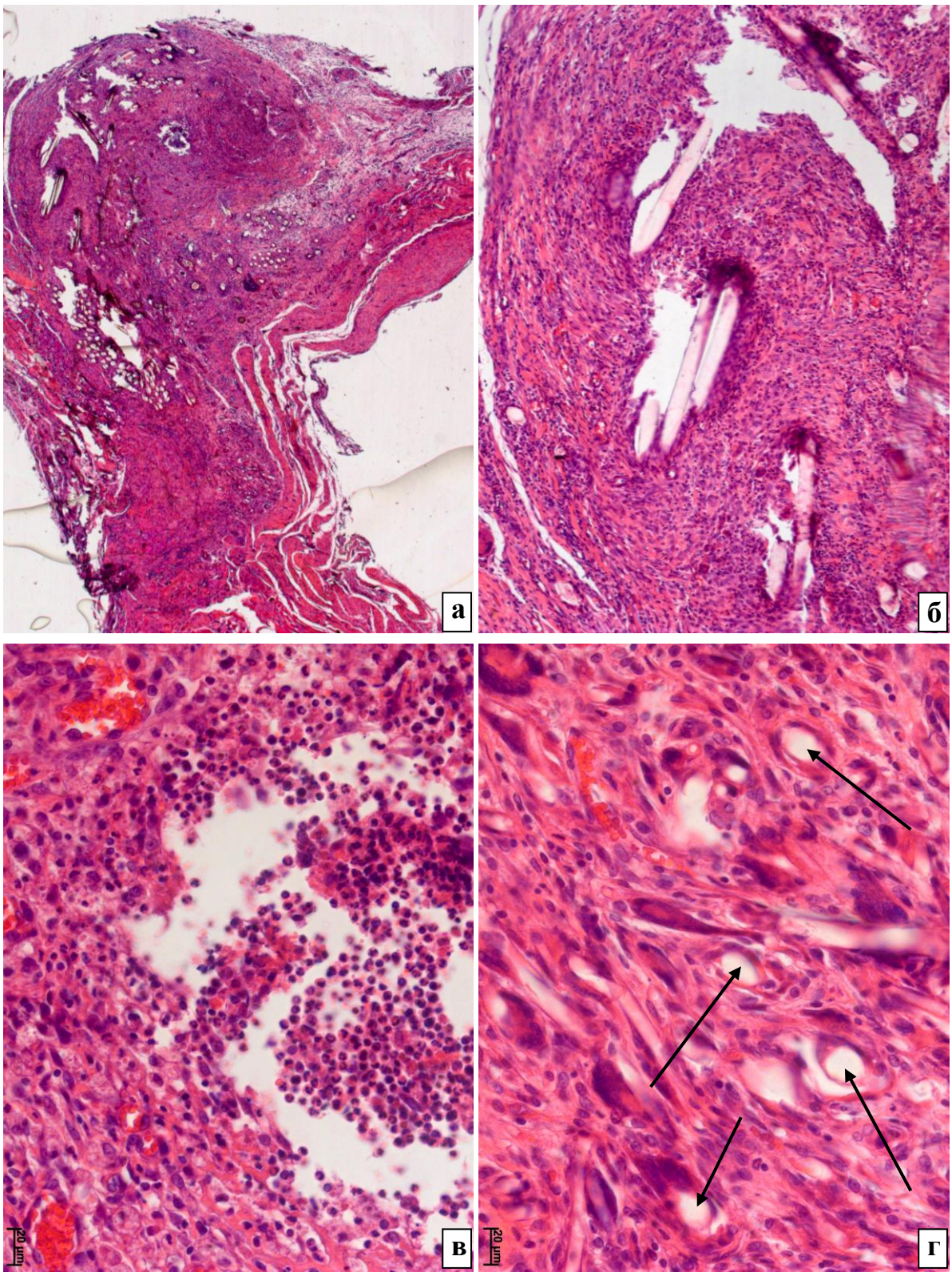


Рисунок 147 – В брюшной полости спустя 1 месяц после операции присутствуют обширные гранулемы инородных тел. Различные по величине фрагменты ПГА окружены обширными массивами фиброзной ткани с очень значительной нейтрофильной инфильтрацией. Имеются участки с полным распадом тканей, инфильтрированные нейтрофилами. Каждый мелкий фрагмент полимера окружен гигантскими клетками инородных тел, иногда одна такая клетка полностью окружала ПГА (указано стрелками). Также много единичных макрофагов и лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

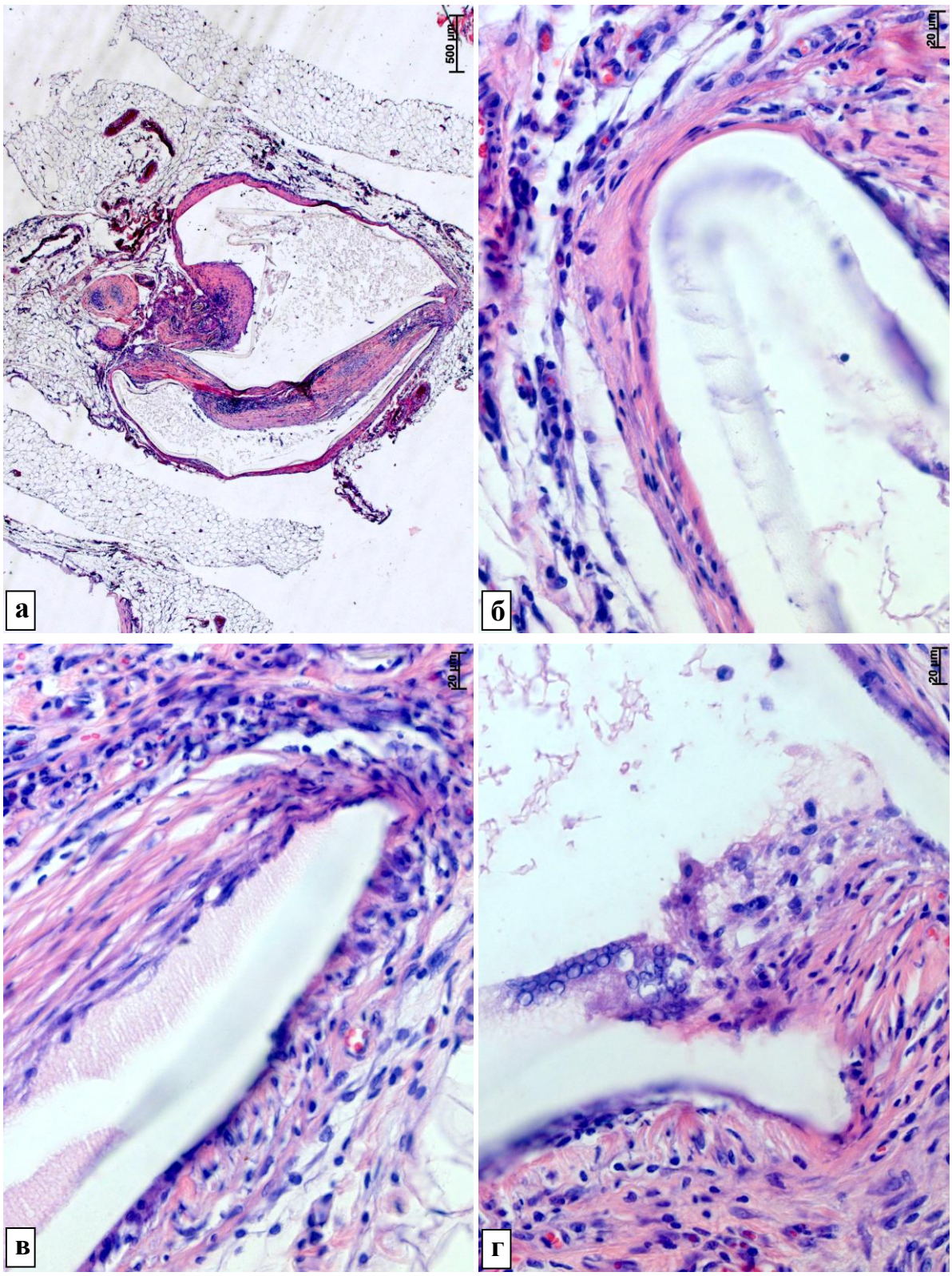


Рисунок 148 – Через 2 месяца после операции в брюшной полости пленки деформированы и измельчены на несколько больших кусков. Изогнутые части полимера изломаны и представляют собой замкнутое кольцо, внутри которого содержится фибрин и небольшое число лейкоцитов. Каждый фрагмент пленки инкапсулирован тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани с большим числом лейкоцитов. У острых краев полимера волокна коллагена уплотнены и ориентированы параллельно ходу края полимера, также выстроены по длиннику и фибробласты. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

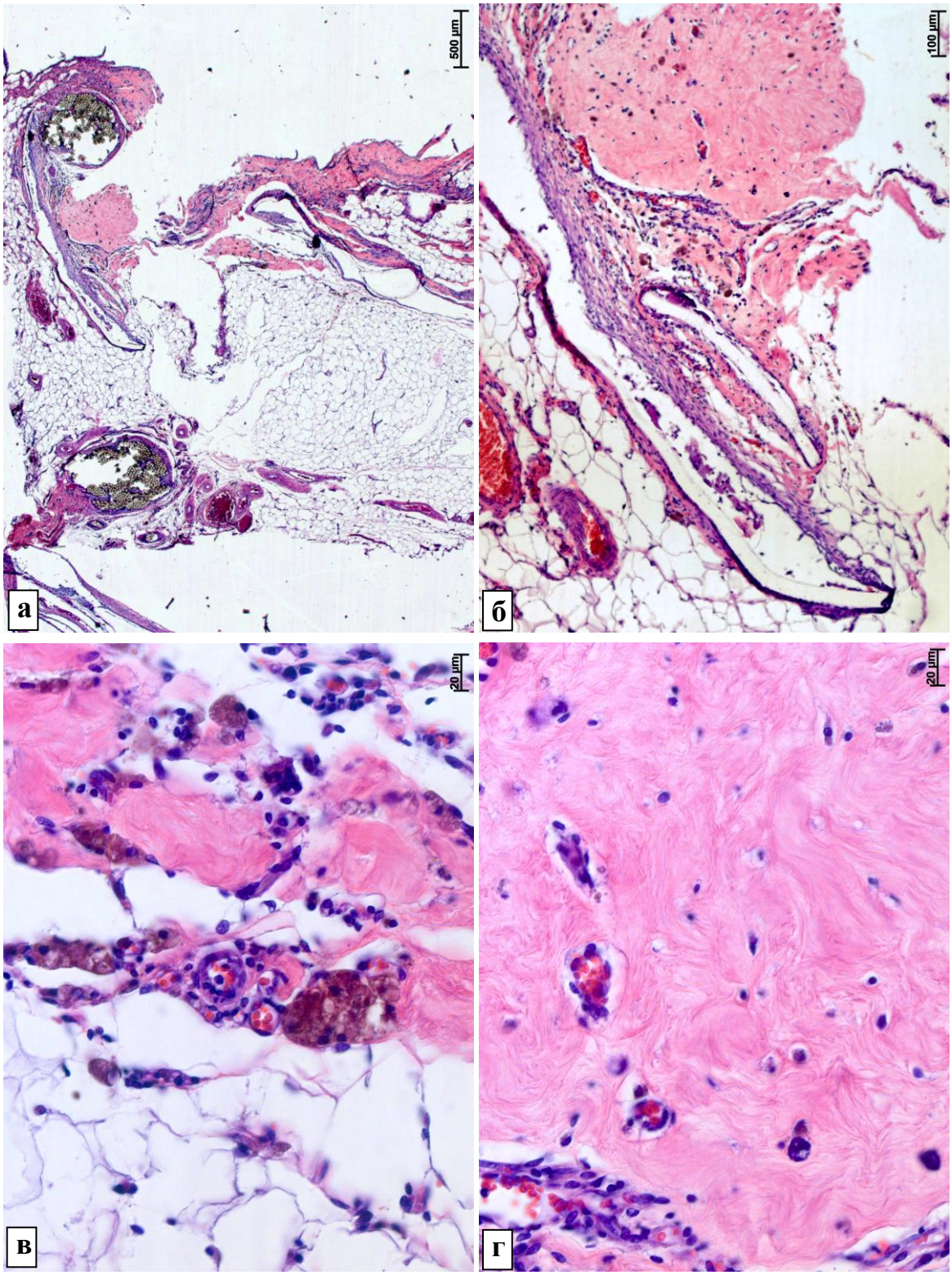


Рисунок 149 – В брюшной полости спустя 2 месяца после операции присутствуют деформированные и фрагментированные пленки из ПГА. Каждый фрагмент полимера инкапсулирован тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани. Рядом с пленками расположены различные по размерам, иногда огромные, массивы плотной волокнистой соединительной ткани с хаотичным расположением коллагеновых волокон, практически без клеточных элементов и с единичными небольшими кровеносными сосудами. Эти разрастания заключены в свою собственную очень тонкую капсулу из фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

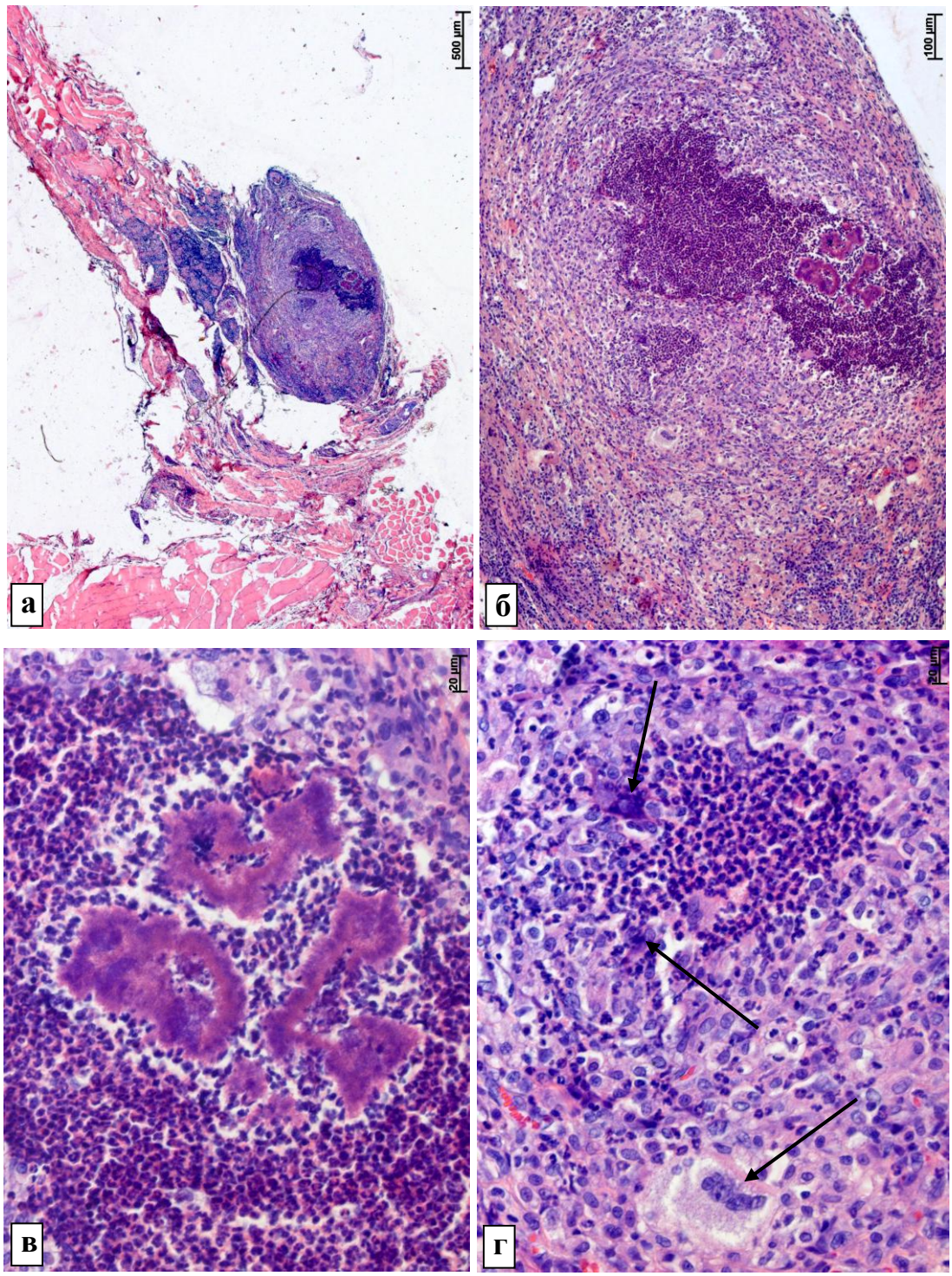


Рисунок 150 – Через 2 месяца после операции в брюшной полости присутствует очень большой абсцесс, инкапсулированный тонкой полоской фиброзной ткани. В абсцессе внутри располагается клеточный и тканевой детрит, обильно инфильтрированный и окруженный нейтрофилами. Далее, до капсулы, располагается рыхлая волокнистая соединительная ткань с большим числом мелких тонкостенных кровеносных сосудов. Эта рыхлая соединительная ткань в очень значительной степени диффузно инфильтрирована макрофагами и лимфоцитами, встречаются крупные очаговые скопления нейтрофилов. Часто макрофаги формируют гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Окружающие ткани также инфильтрированы лейкоцитами и там имеются значительные разрастания плотной волокнистой соединительной ткани практически без клеточных элементов. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

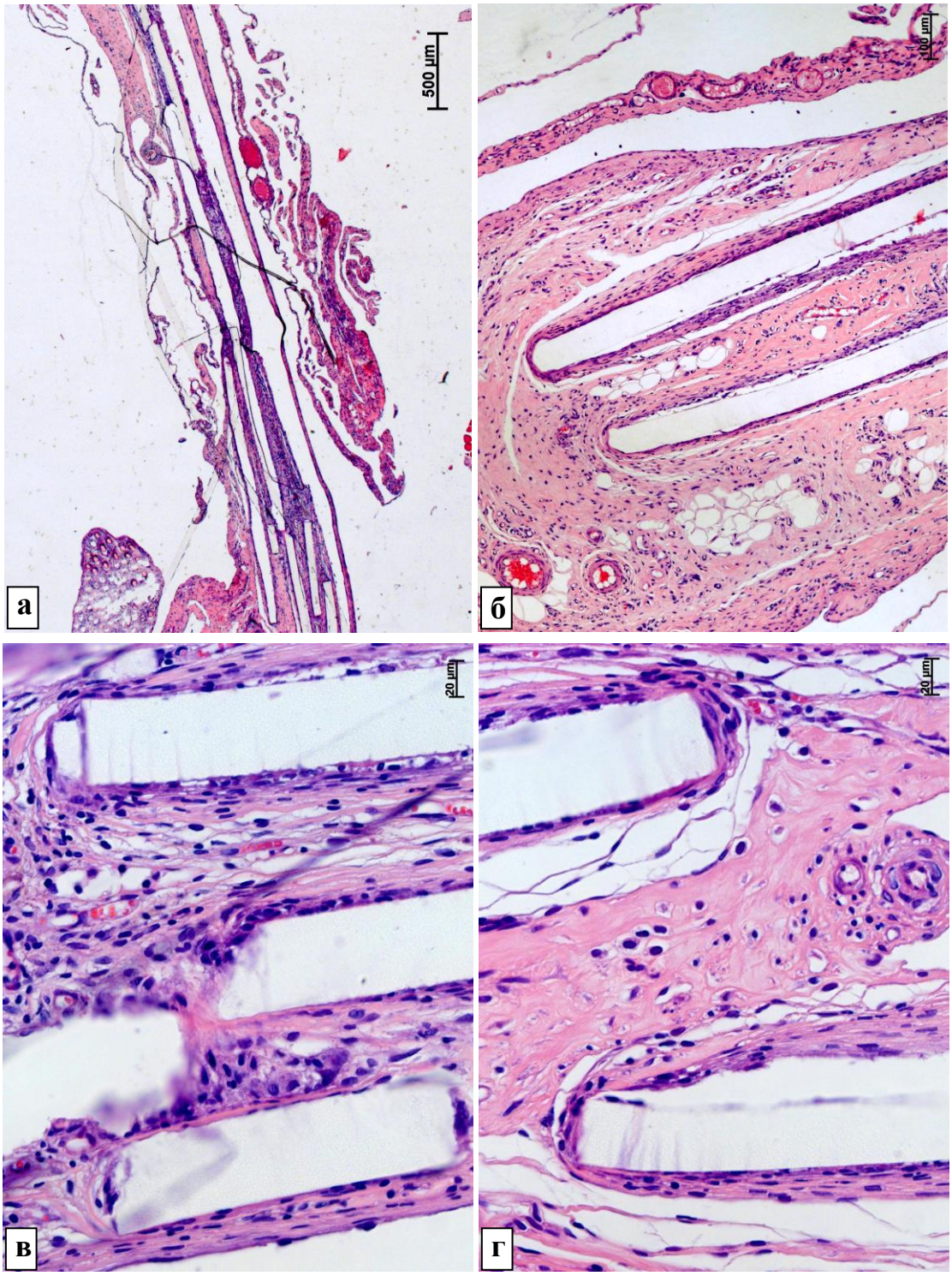


Рисунок 151 – В брюшной полости спустя 6 месяцев после операции присутствуют только крупные фрагменты ПГА, инкапсулированные тонким слоем фиброзной или плотной волокнистой соединительной ткани. Все фрагменты с собственной капсулой погружены в обширный массив плотной волокнистой соединительной ткани с хаотичным расположением волокон коллагена и очень низким содержанием клеточных элементов. В соединительной ткани, расположенной непосредственно рядом с полимером, значительно больше макрофагов и лимфоцитов. Возле острых краев полимерной пленки волокна коллагена и фибробласты выстроены параллельно ходу поверхности инородного тела, там же более выражена инфильтрация макрофагами и лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

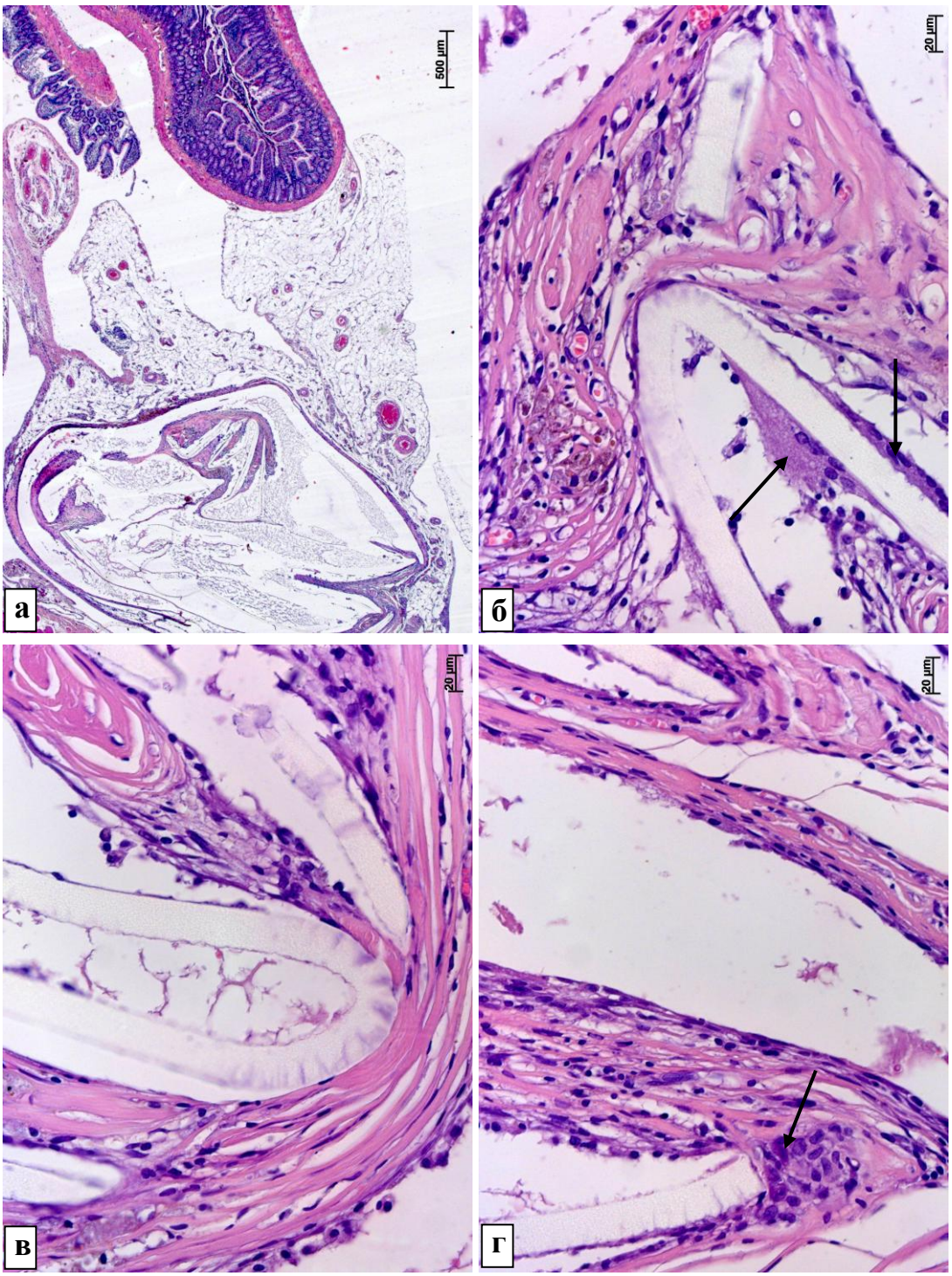


Рисунок 152 – Через 12 месяцев после операции в брюшной полости присутствуют нелизированные деформированные и изогнутые в замкнутое кольцо пленки ПГА с фибрином и небольшим числом лейкоцитов внутри, но иногда там расположены структуры соединительной ткани и гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Пленки окружены тонкой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани, к которой подпаяны структуры большого сальника и петли кишечника. Деформированные пленки в месте сильного перегиба имеют признаки переламывания. В местах, где фрагменты полимера с острыми краями, отмечена лейкоцитарная инфильтрация тканей капсулы с большим числом макрофагов, также там найдены единичные небольшие многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в, г – Различные фрагменты рис. а.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(обязательное)

Рисунки к 7

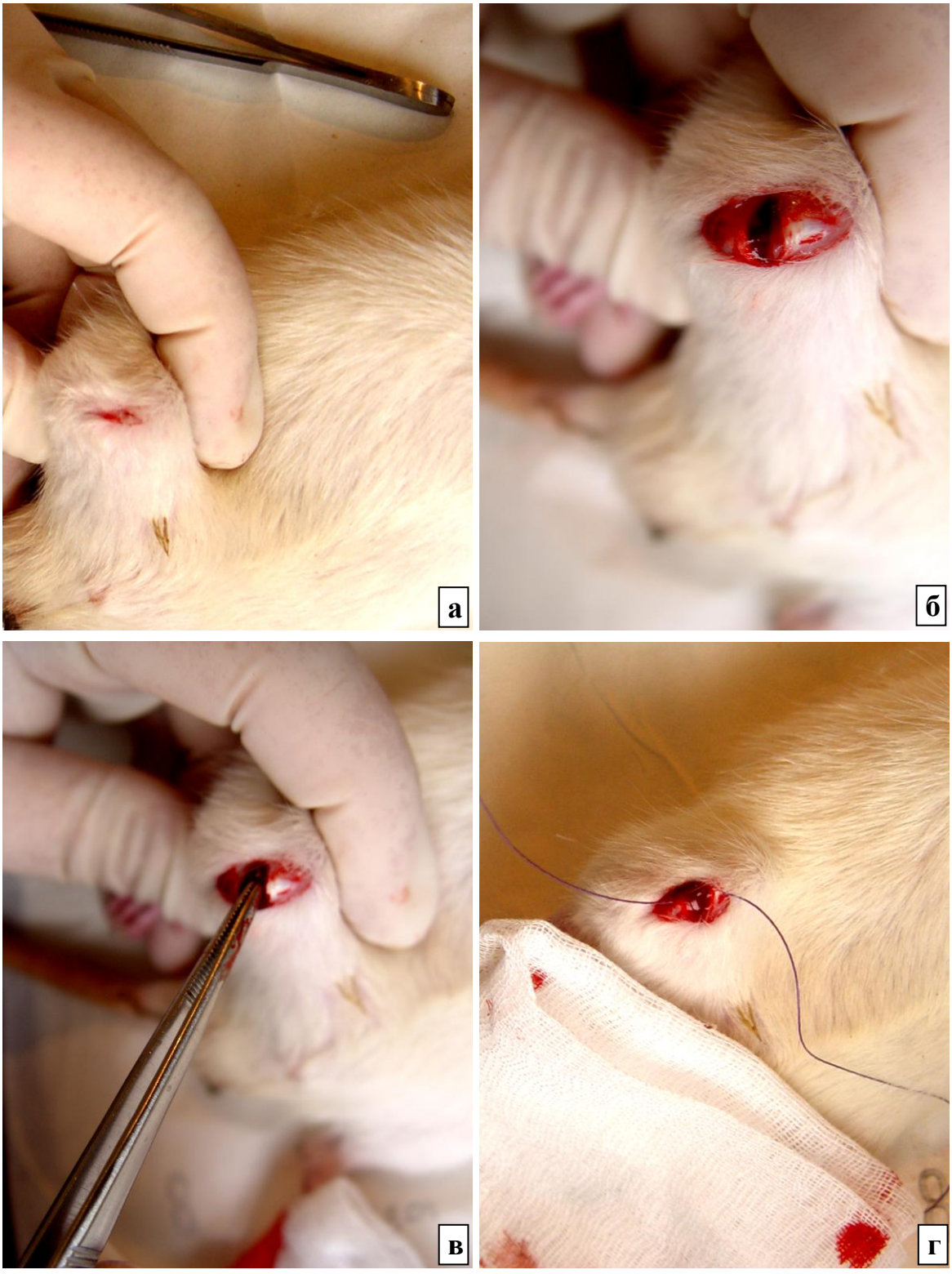


Рисунок 153 – Процесс имплантации коллоста в мыщелок большеберцовой кости крысы. а – Разрез кожи в области правого коленного сустава. б – В ране виден поврежденный мыщелок большеберцовой кости. в - Помещение коллоста к поврежденной кости. г – Фиксация коллоста к месту внедрения проленом.

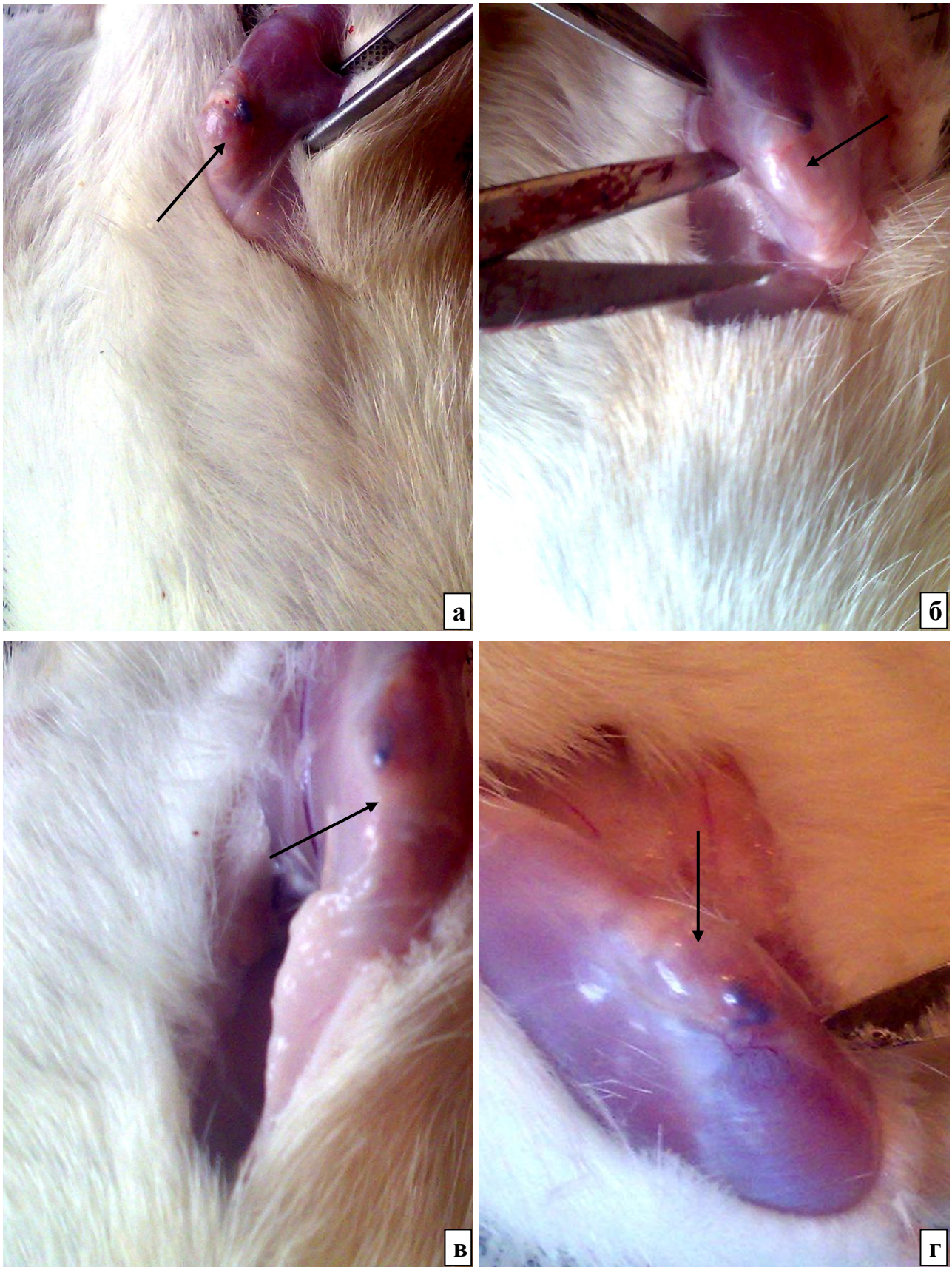


Рисунок 154 – Коллост через 1 месяц после имплантации в область поврежденного мыщелка большеберцовой кости (указано стрелками) присутствует в тканях области коленного сустава. Видны нити пролена, которым коллост фиксировали к месту имплантации. Полимер окружен тонкой соединительнотканной капсулой. Гиперемии и других признаков воспаления нет.

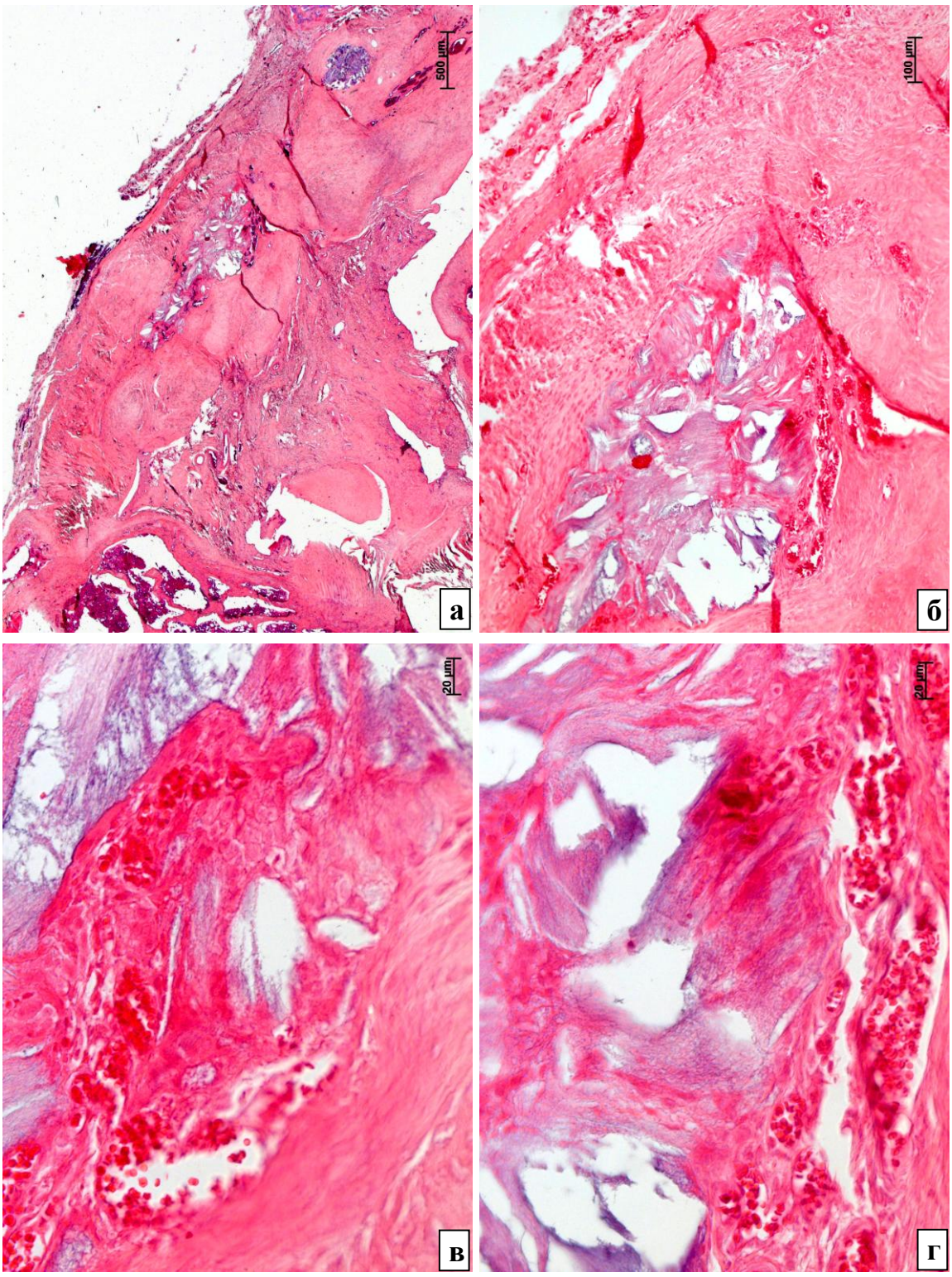


Рисунок 155 – Коллост и окружающие ткани через 1 месяц после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а - Четкого перехода между коллостом и окружающими тканями нет, полимер с одной стороны прилегает к костной ткани, а с другой - покрыт рыхлой волокнистой соединительной тканью, имеются остатки шовного материала. б, в, г - В центре имплантированного материала расположены слабо базофильные волокнистые структуры с просветлениями, окруженные по периферии множеством полнокровных сосудов с широким просветом и очень тонкими стенками.

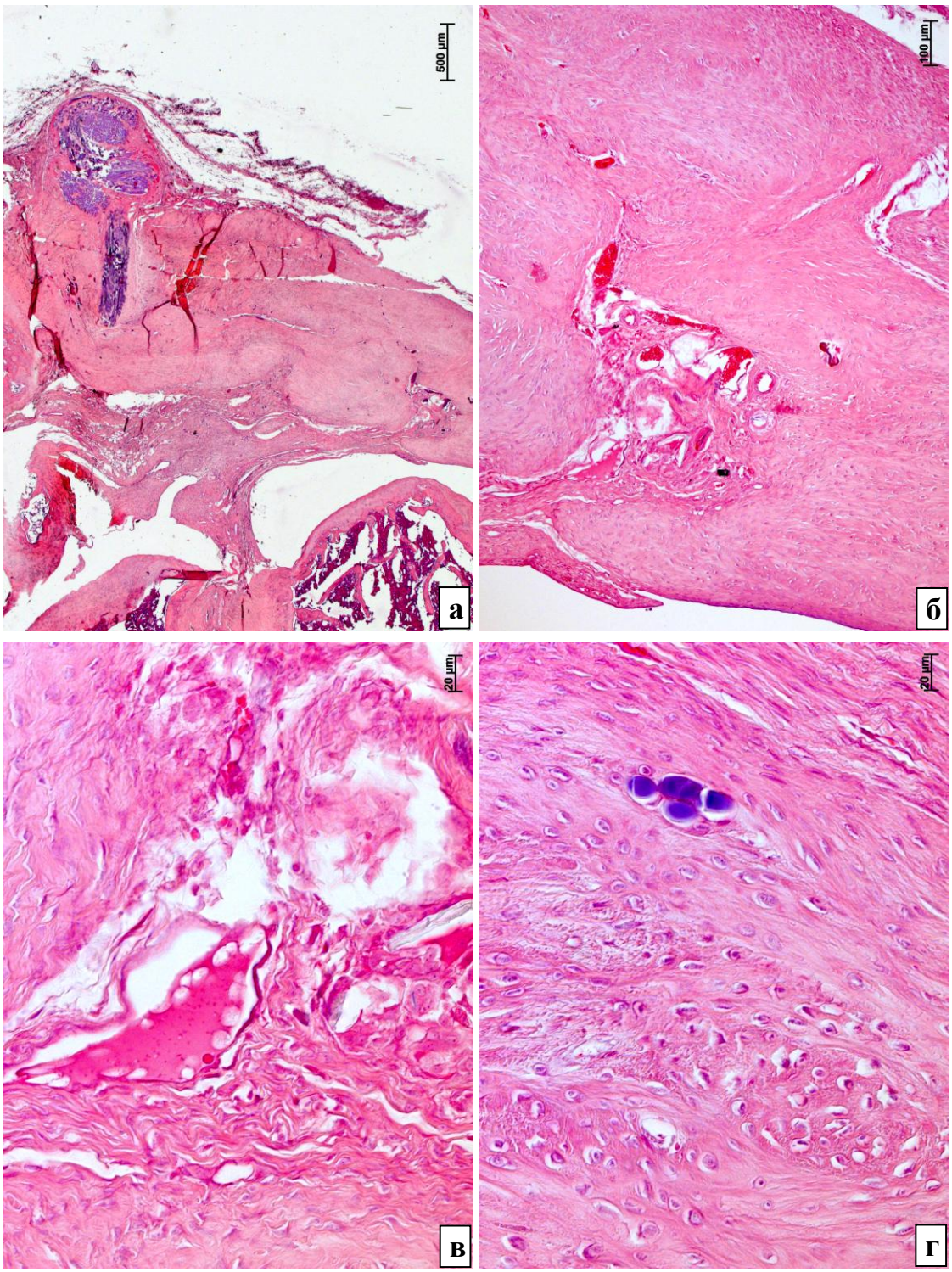


Рисунок 156 – Коллост и окружающие ткани через 1 месяц после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а - Полимер с одной стороны прилегает к костной ткани, а с другой - покрыт рыхлой волокнистой соединительной тканью, четкой границы между коллостом и окружающими тканями нет, имеются остатки шовного материала. б - В центре имплантированного материала расположены слабо эозинофильные волокнистые структуры с просветлениями. в – Рядом с остатками полимера присутствуют кистоподобные структуры с очень тонкой бесструктурной капсулой и гомогенным эозинофильным содержимым. г - Непосредственно в толще инородного материала расположены волокнистые структуры и овальные и вытянутые клеточные элементы, сходные по морфологии с молодыми фибробластами и остеобластами, также там присутствуют мелкие фрагменты шовного материала.

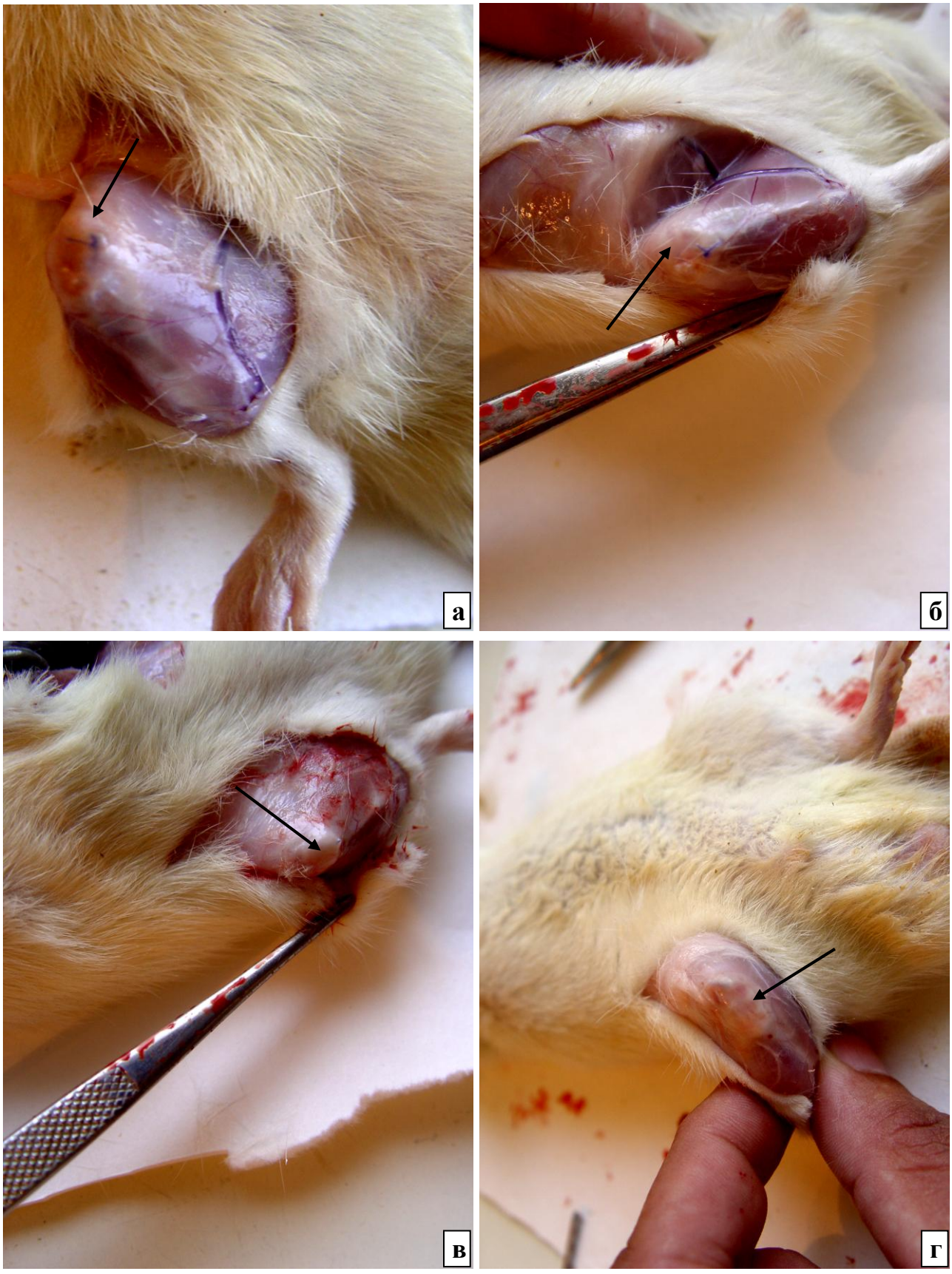


Рисунок 157 – Коллост через 2 месяца после имплантации в область поврежденного мыщелка большеберцовой кости (указано стрелками). Иногда присутствуют нити пролена. Полимер окружен тонкой соединительнотканной капсулой. а, б – Видны нити пролена. в, г – Нитей пролена нет.

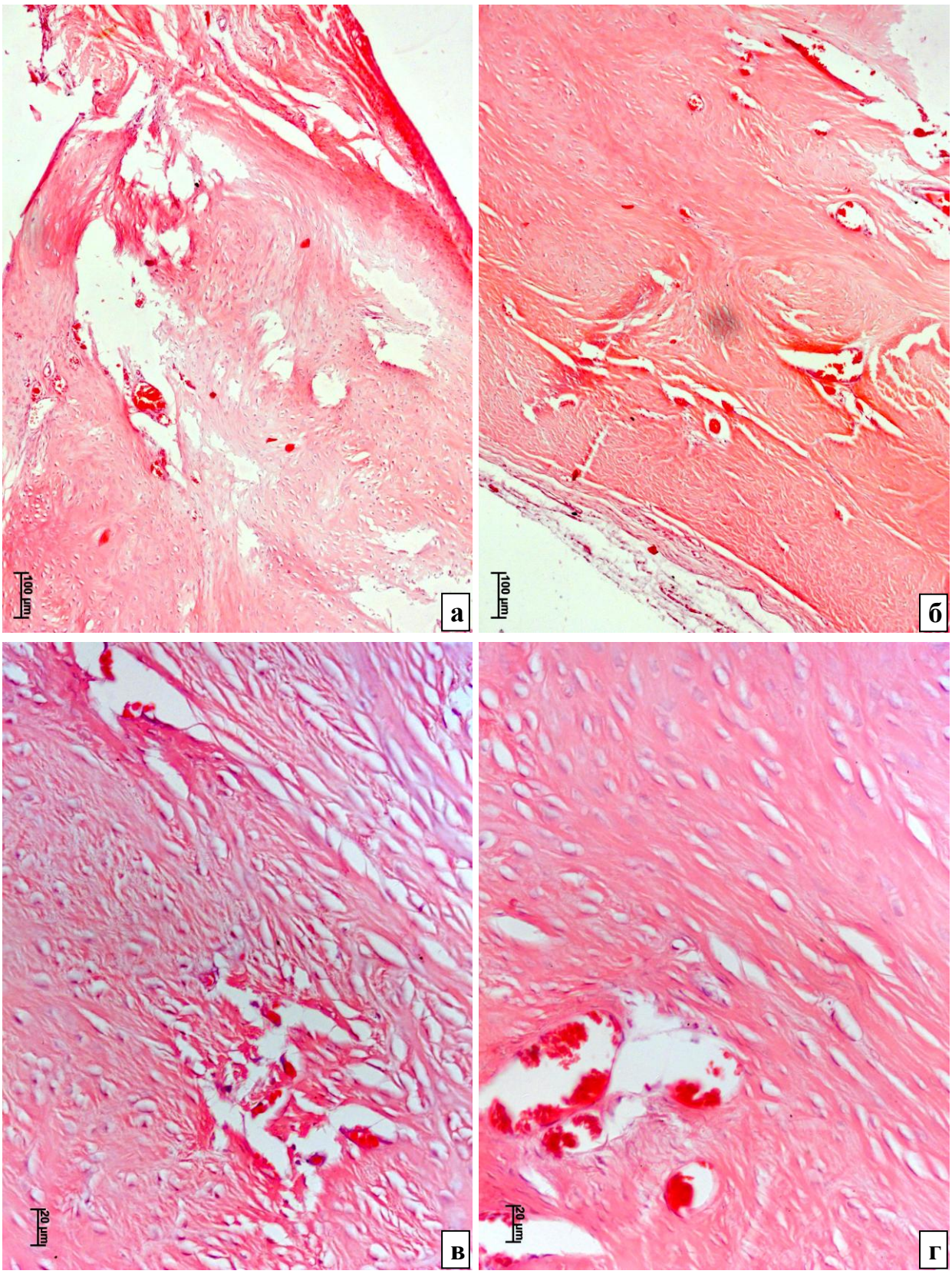


Рисунок 158 – Коллост и окружающие ткани через 2 месяца после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а - Эозинофильные депозиты на месте имплантированного полимера. б – Мелкие кровеносные сосуды в тканях на месте имплантированного полимера. в, г – Ткань на месте коллоста сходна по строению с рыхлой или плотной соединительной тканью, в центре имплантированного материала присутствуют разволокненные участки коллоста, инфильтрированные клетками, и с молодыми кровеносными сосудами.

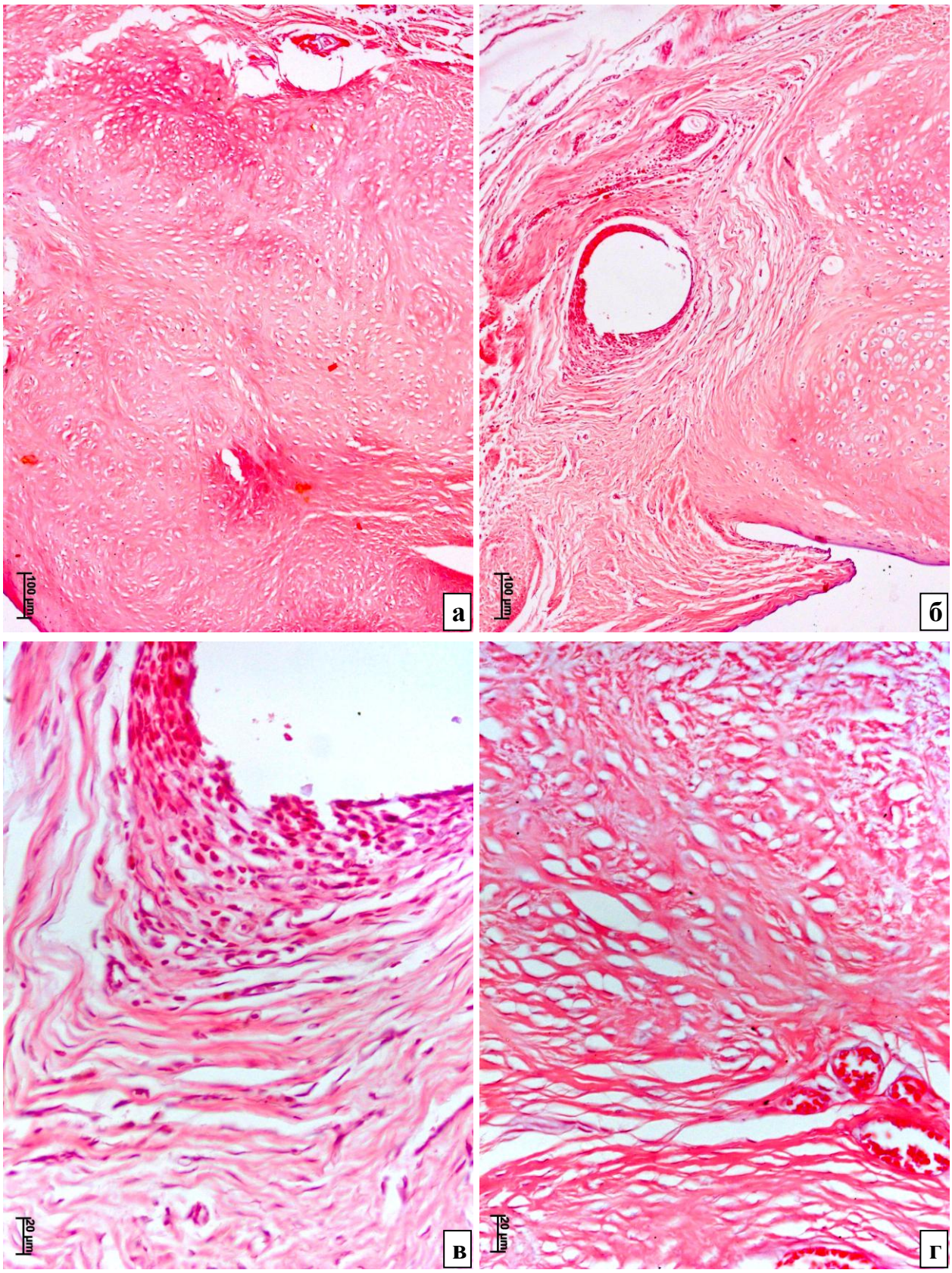


Рисунок 159 – Коллост и окружающие ткани через 2 месяца после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а – Обширный зозинофильный депозит на месте имплантированного полимера. б – Полость с капсулой в тканях на месте полимера. в - Капсула вокруг полости состоит из мелких клеток с округлым ядром, гигантских клеток инородных тел нет. г – Ткань на месте коллоста сходна по строению с рыхлой соединительной тканью, присутствуют молодые кровеносные сосуды.

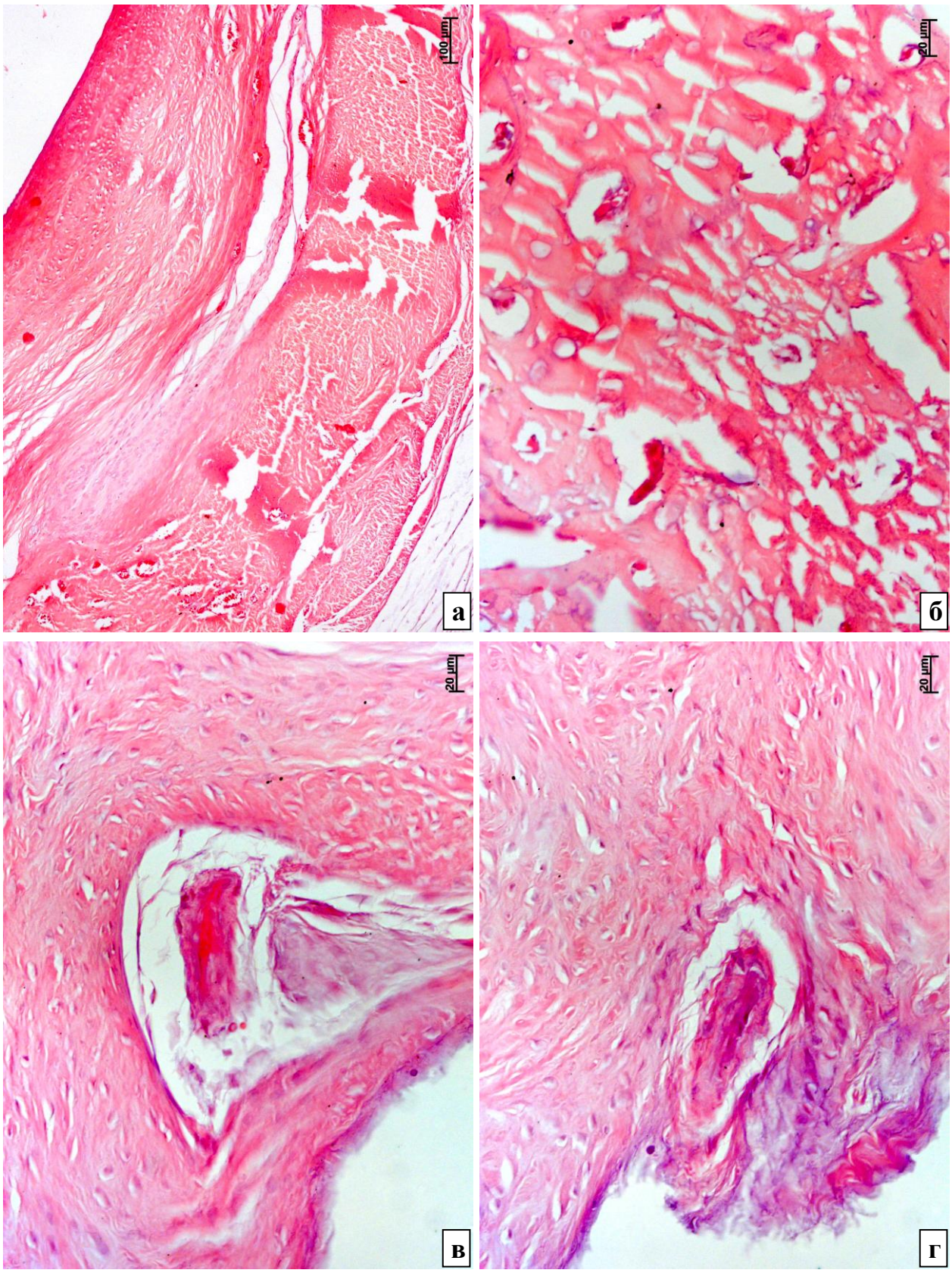


Рисунок 160 – Коллост и окружающие ткани через 2 месяца после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а –Эозинофильные депозиты на месте имплантированного полимера. б – Коллост похож на сеть, в ячейках которой расположены клетки. в, г – В центре инородного тела содержатся интенсивно окрашенные эозинофильные массы, окруженными очень тонкими структурами рыхлой соединительной ткани, гигантских клеток инородных тел нет.

Рисунок 161 – Коллост через 6 месяцев после имплантации в область поврежденного мыщелка большеберцовой кости (указано стрелками) присутствует в тканях коленного сустава. Иногда видны нити пролена, которым коллост фиксировали к месту имплантации. Полимер окружен тонкой соединительнотканной капсулой. Признаков воспаления нет. а – Сравнительный вид здоровой и поврежденной конечности, нитей шовного материала нет. б, в – в тканях находятся нити пролена.

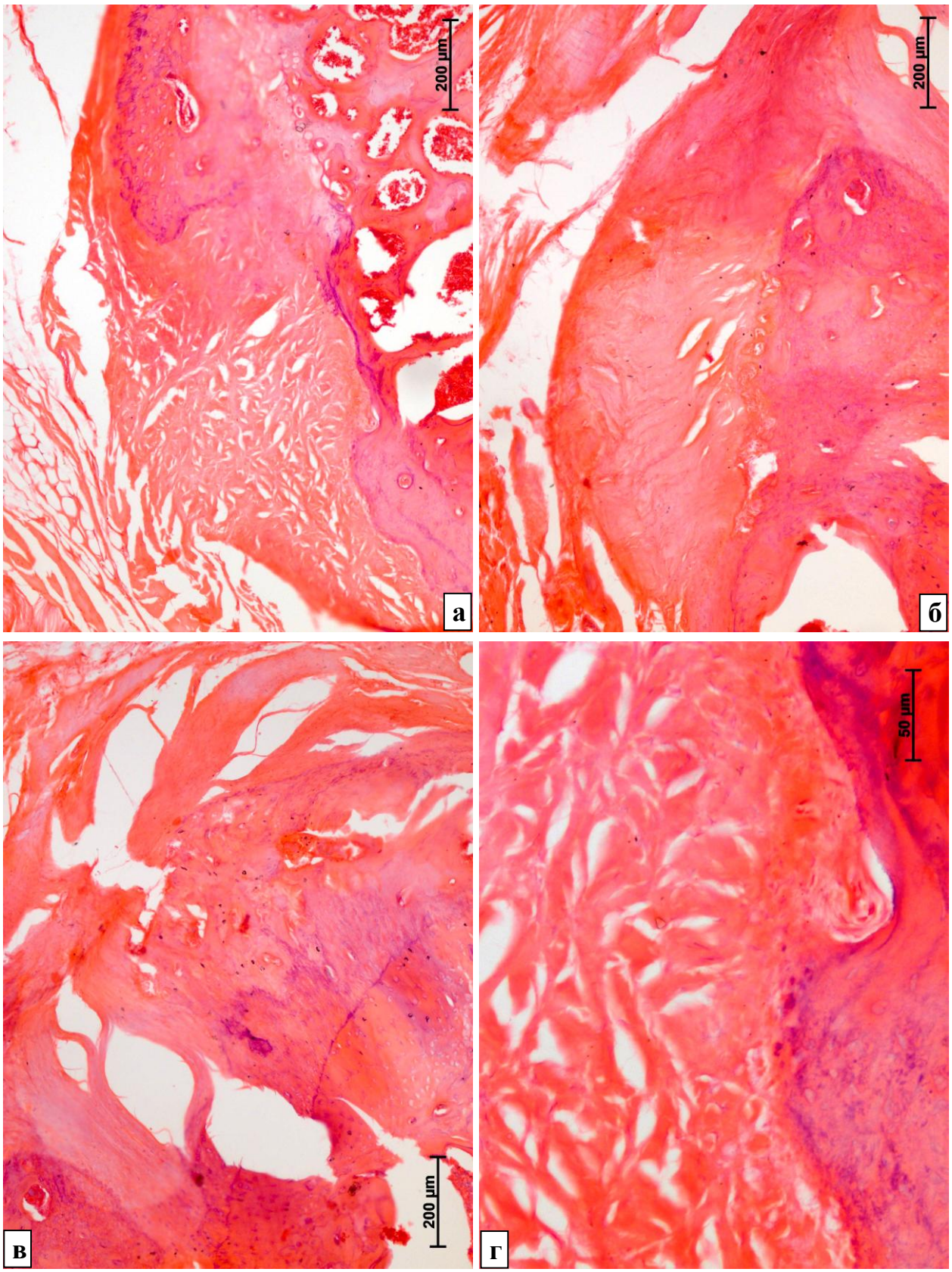


Рисунок 162 – Коллост и окружающие ткани через 6 месяцев после имплантации. Весь коллост замещен ячеистыми структурами, похожими на волокнистую соединительную ткань с большим количеством коллагена, в волокнах которого располагаются клетки, сходные по внешнему виду с фибробластами. Ткань на месте коллоста отграничена от структур костного мозга только тонкой пластинкой компактной кости, которая имеет рубцовые изменения. Окраска гематоксилином и эозином.

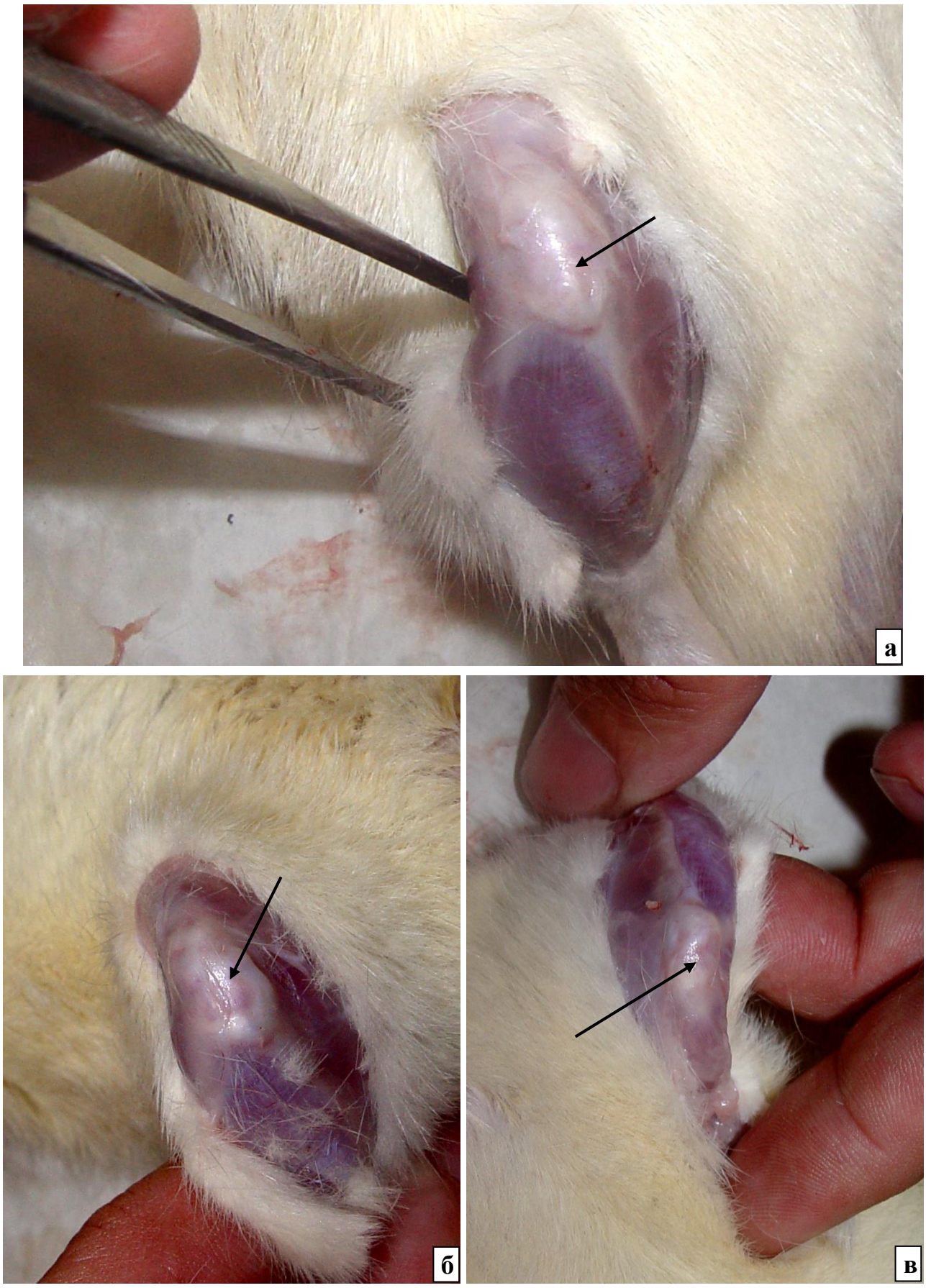


Рисунок 163 – Коллост через 12 месяцев после имплантации в область поврежденного мыщелка большеберцовой кости (указано стрелками) присутствует в тканях колена. Полимер окружен соединительнотканной капсулой. Признаков воспаления и нитей шовного материала нет.

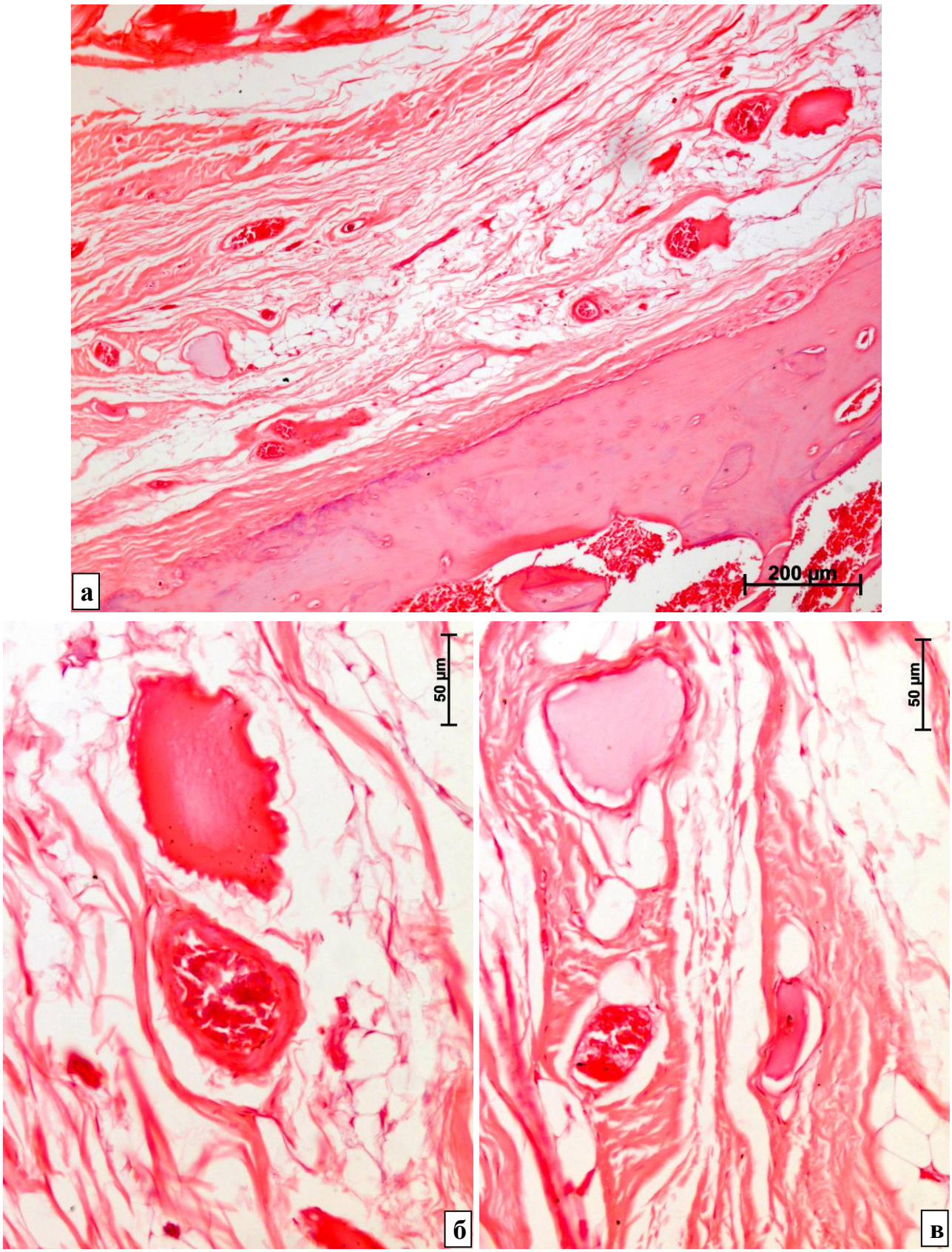


Рисунок 164 – Коллост и окружающие ткани через 12 месяцев после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а – Коллост отсутствует, кость покрыта надкостницей, непосредственно к которой прилегает большой слой рыхлой волокнистой соединительной ткани со склерозированными сосудами. б, в – Фрагменты рис. 9а, гомогенные эозинофильные депозиты с тонкой капсулой и без клеточной реакции в рыхлой волокнистой соединительной ткани.

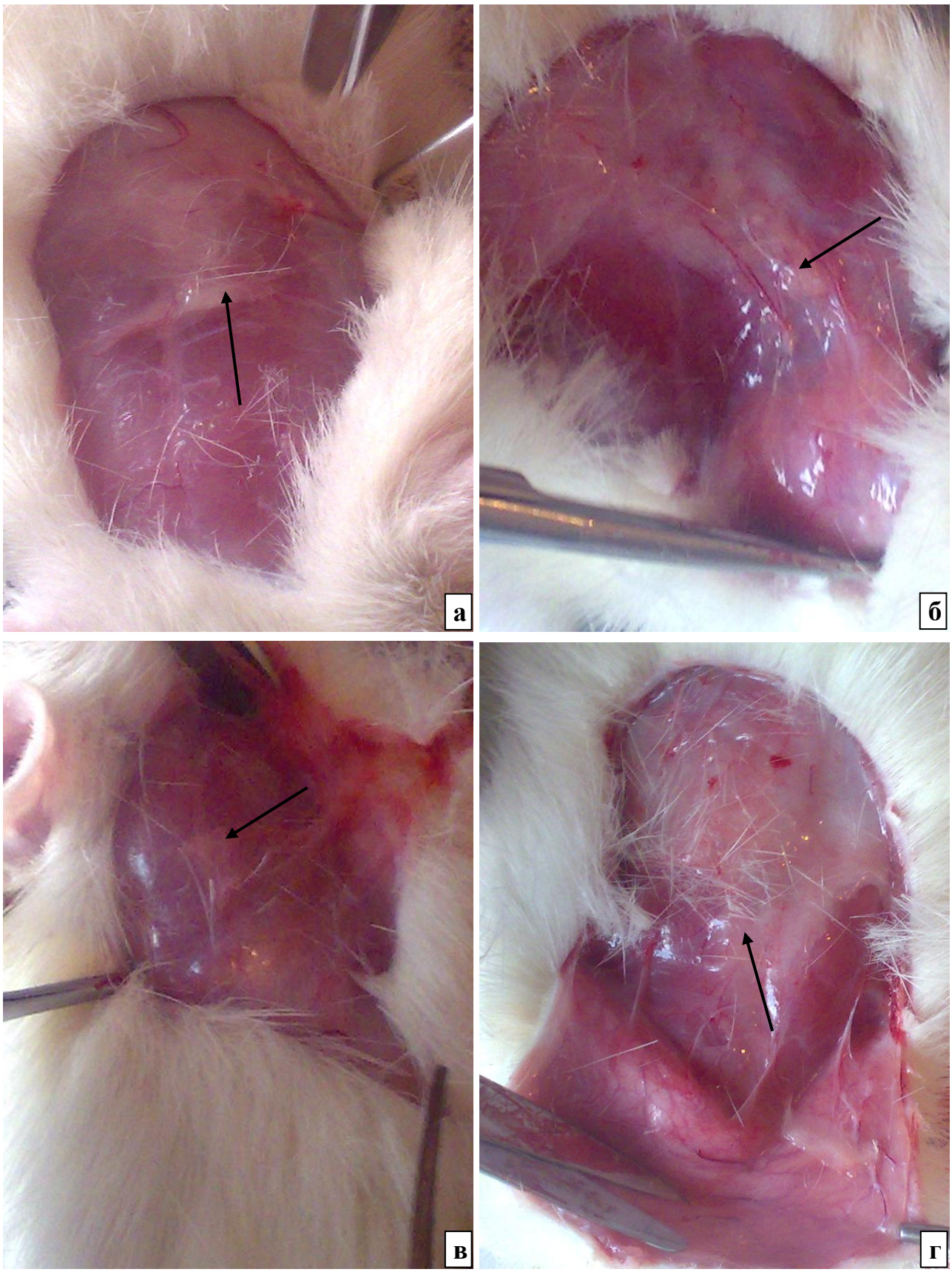


Рисунок 165 – ПЛ через 1 месяц после имплантации (указано стрелками) присутствует в межлопаточной области справа и слева от центральной линии. Полимер инкапсулирован соединительной тканью. а, б – ПЛ справа от средней линии в межлопаточной области. в, г – Полимер слева от средней линии.

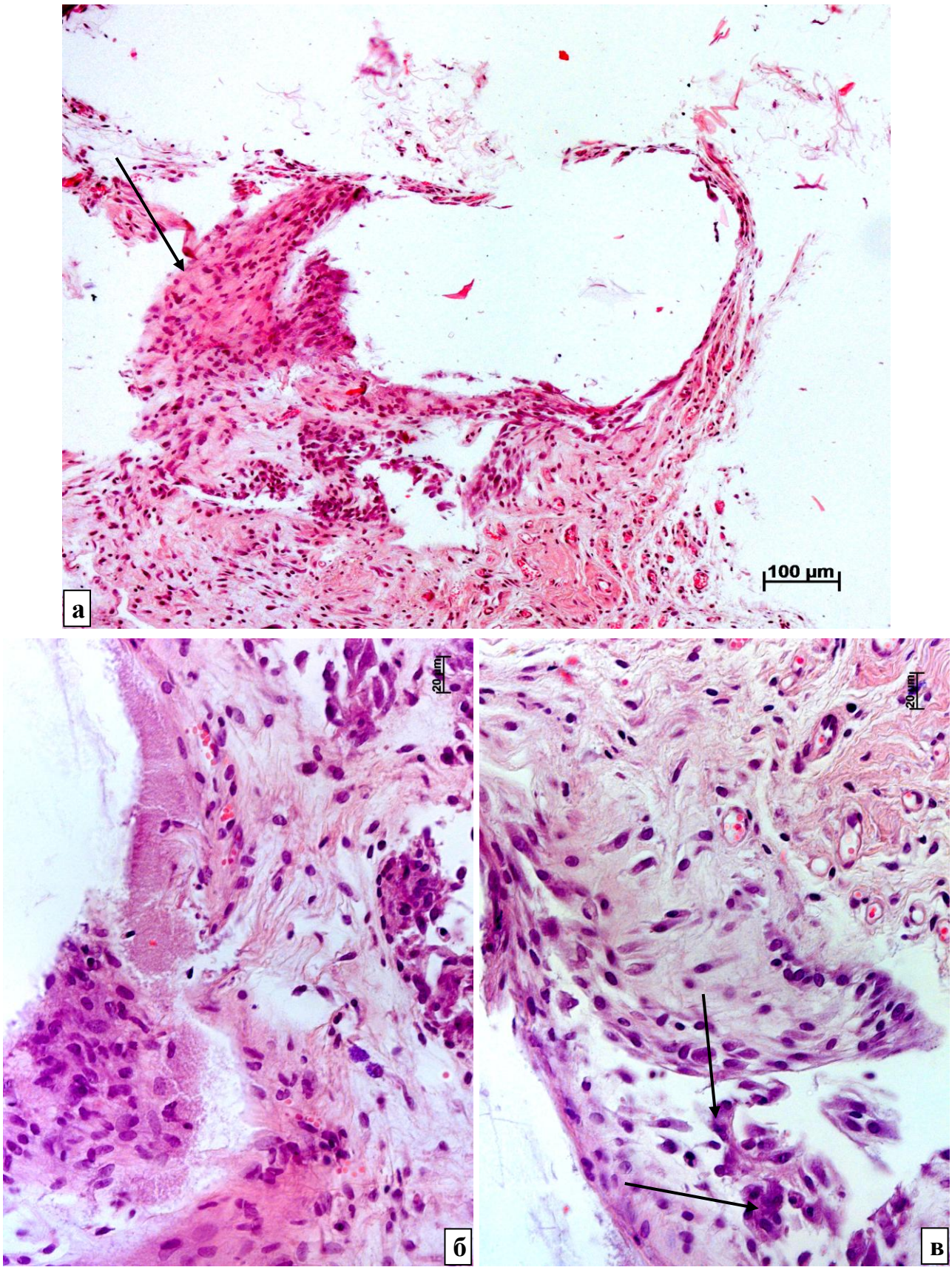


Рисунок 166 – ПЛ с окружающими тканями через 1 месяц после имплантации. Капсула вокруг инородного тела со множеством клеточных элементов, среди которых преобладают фибробласты, лимфоциты и макрофаги. Присутствуют единичные небольшие гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а – Общий вид. б, в – Различные фрагменты рис. а.

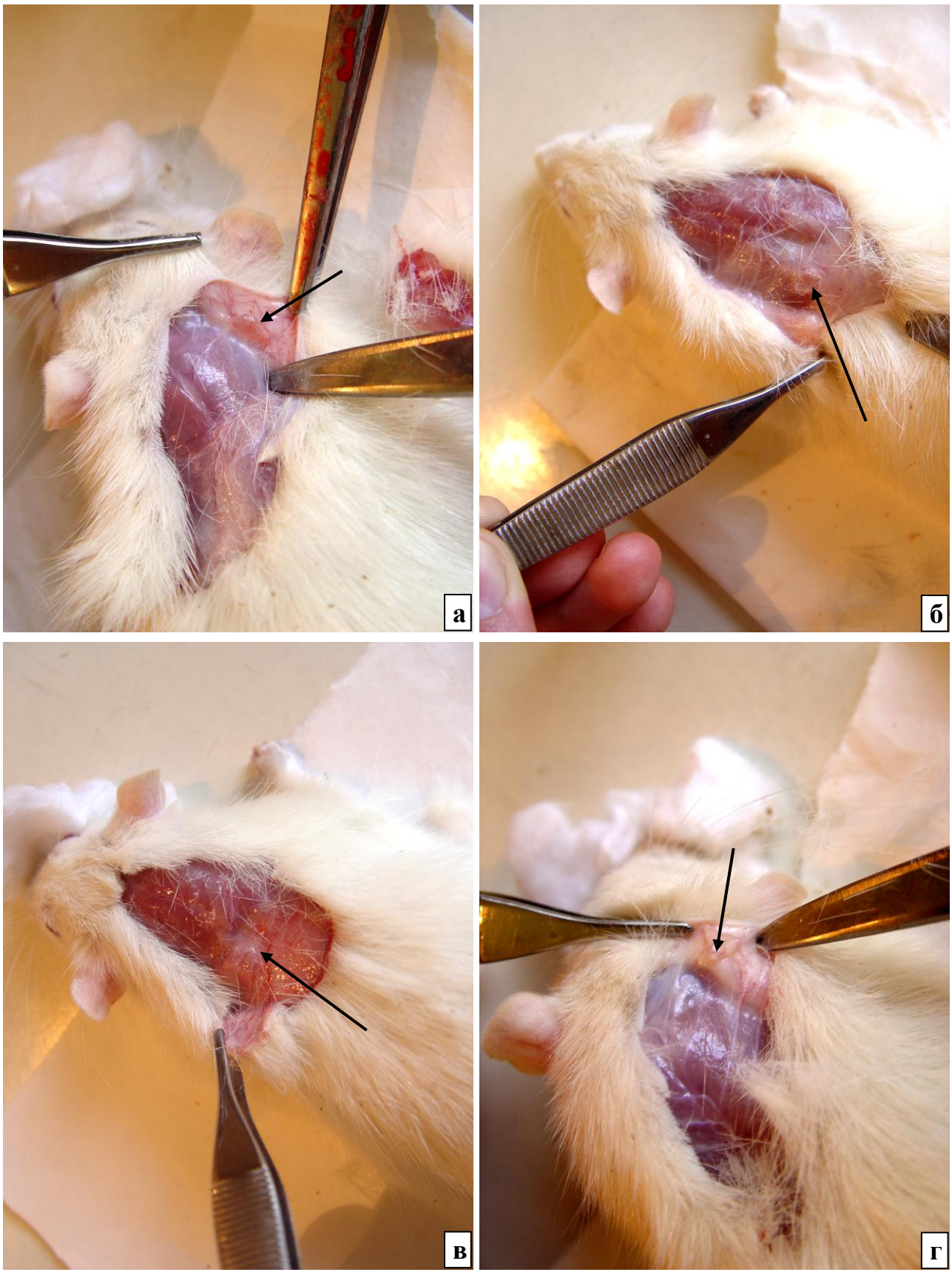


Рисунок 167 – ПЛ через 2 месяца после имплантации (указано стрелками) инкапсулирован тонким слоем прозрачной соединительной ткани.

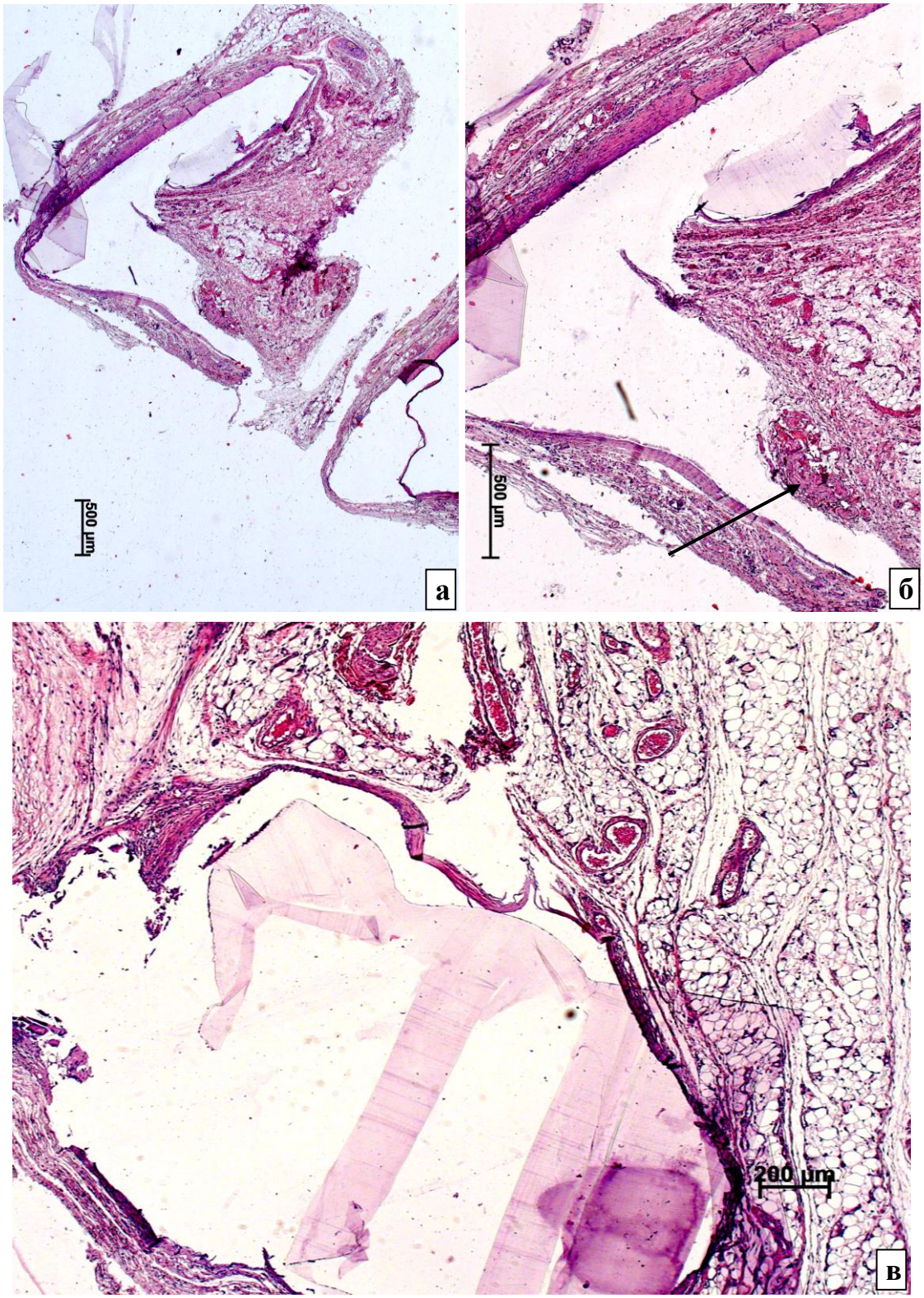


Рисунок 168 – ПЛ с окружающими тканями через 2 месяца после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а - Полимер деформирован и инкапсулирован тонкой полоской плотной соединительной ткани с минимальными воспалительными изменениями в окружающих тканях. б – Фрагмент рис. 13а, лейкоцитарная инфильтрация и сосудистые реакции в капсуле и окружающих тканях выражены слабо, в капсуле содержатся гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). в - Полимер инкапсулирован тонкой полоской плотной соединительной ткани практически без воспалительных изменений в окружающих тканях.

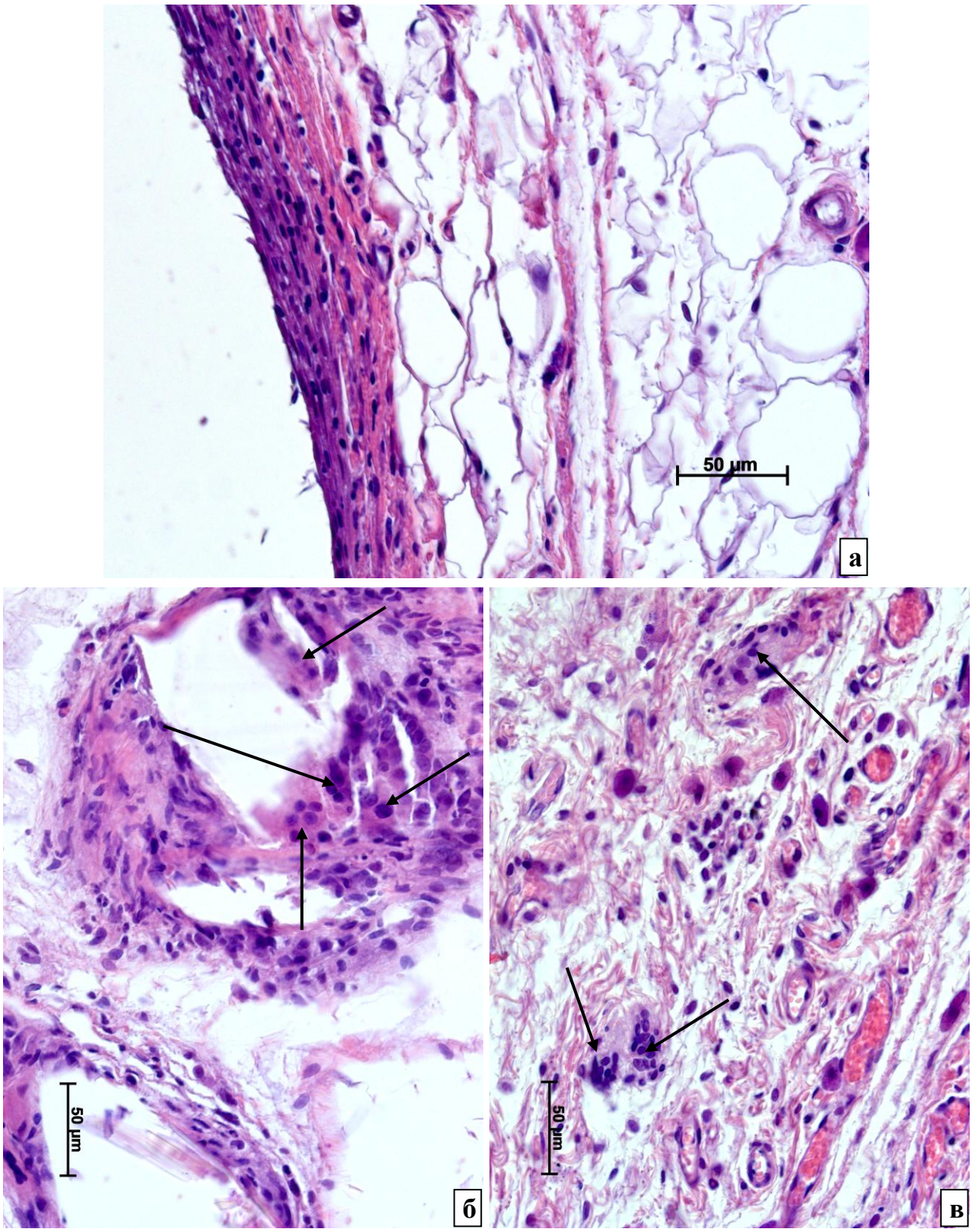


Рисунок 169 – ПЛ с окружающими тканями через 2 месяца после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а – Тонкая плотная капсула вокруг полимера, окружающие ткани практически без воспалительных и склеротических изменений. б – Толщина капсулы значительно выше в области острых краев фрагмента полимера, там же содержатся гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). в – Грануляции, лейкоцитарная инфильтрация, склеротическая трансформация и гигантские клетки инородных тел в тканях вокруг фрагмента ПЛ с острыми краями (указано стрелками).

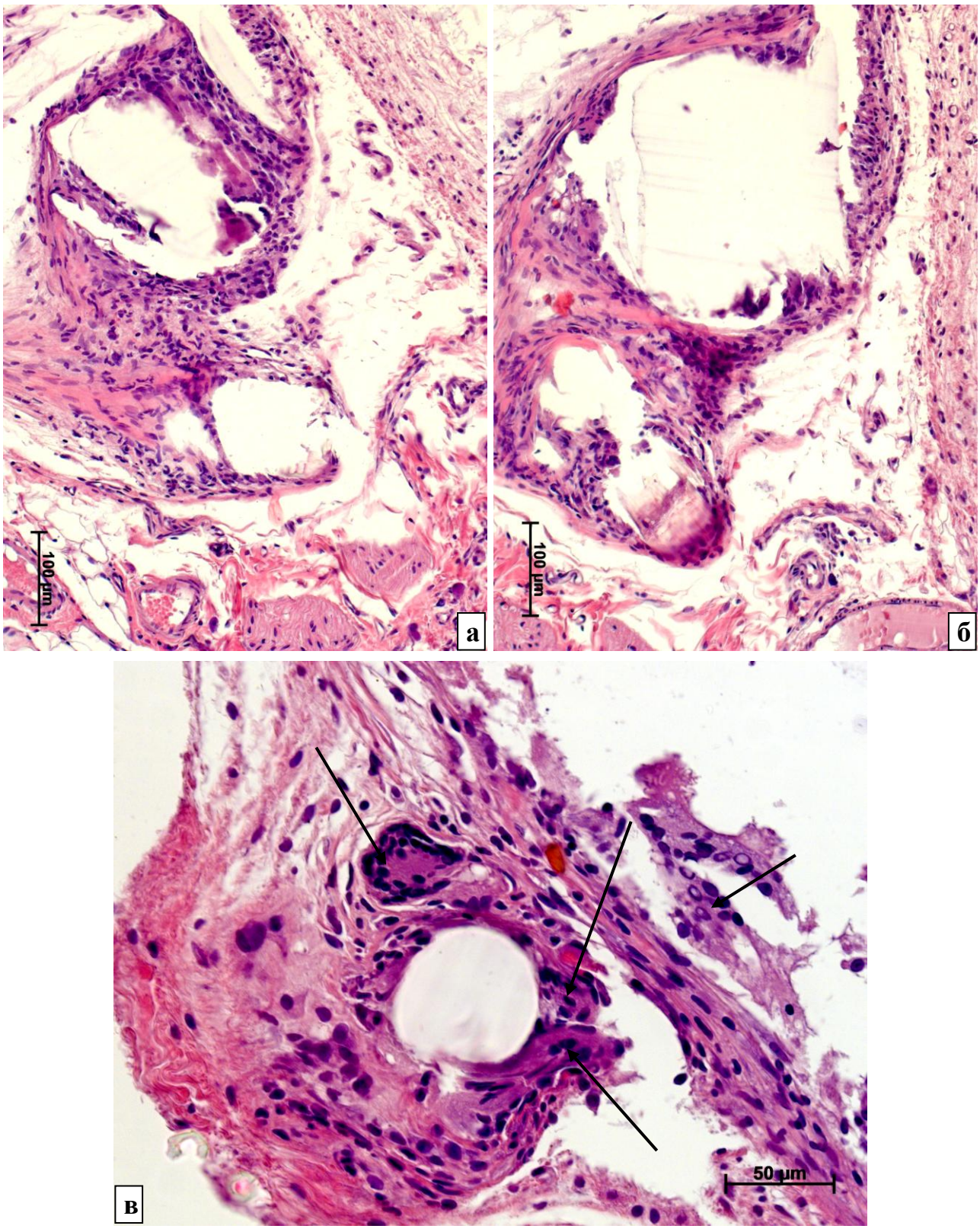


Рисунок 170 – ПЛ с окружающими тканями через 2 месяца после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а, б – Фрагменты полимера покрыты толстой капсулой из плотной соединительной ткани с выраженной лейкоцитарной (макрофагальной) инфильтрацией, капсула утолщена в области острых краев ПЛ, окружающие ткани в значительной степени склерозированы, инфильтрированы лейкоцитами и содержат полнокровные кровеносные сосуды с широким просветом и тонкими стенками. в - В толстой капсуле множество различных по размерам гигантских клеток инородных тел (указано стрелками).

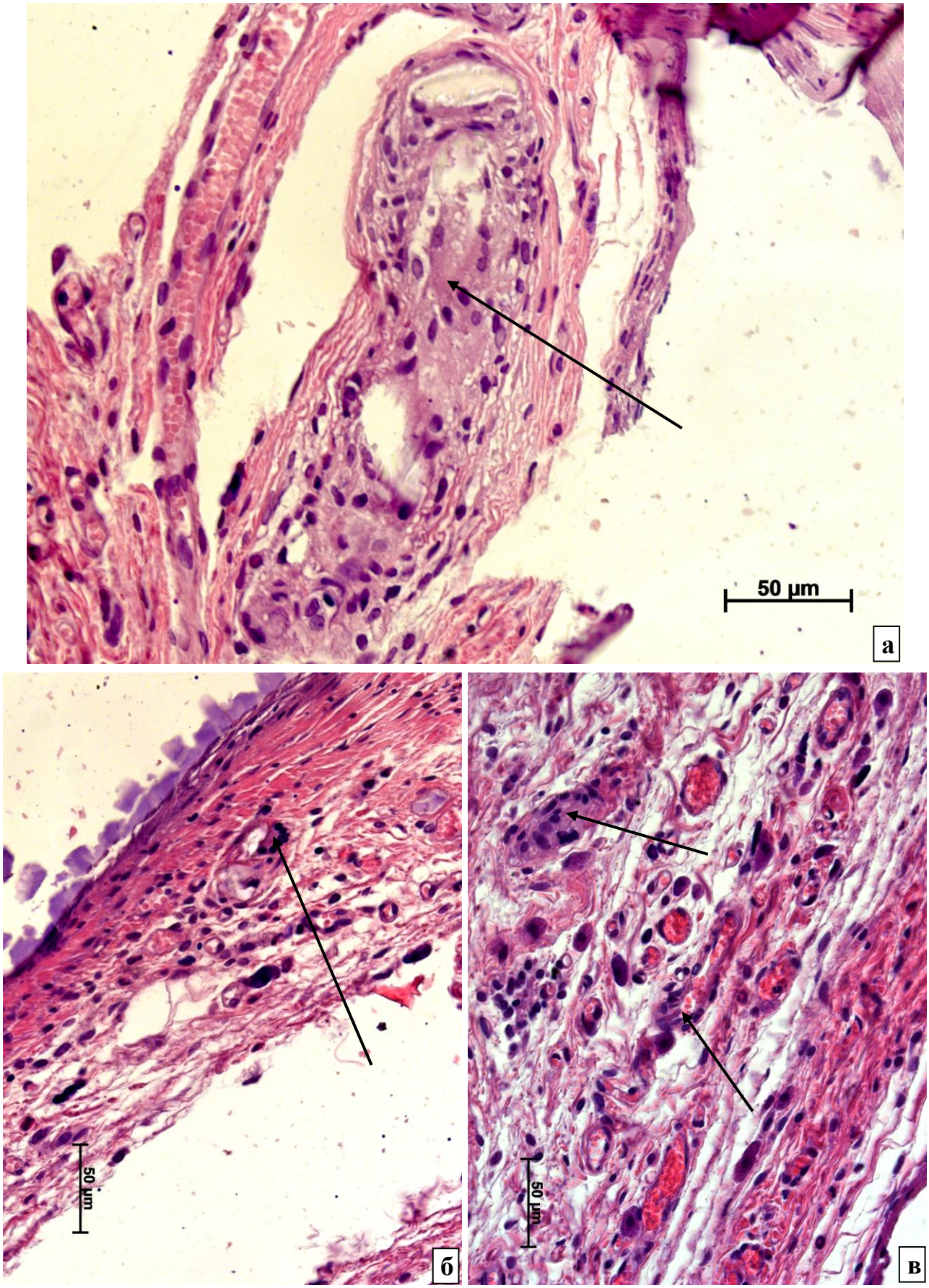


Рисунок 171 – ПЛ с окружающими тканями через 2 месяца после имплантации. Толстая капсула с лейкоцитарной инфильтрацией, грануляциями и гигантскими клетками инородных тел (указано стрелками). Окружающие ткани склерозированы. Окраска гематоксилином и эозином.

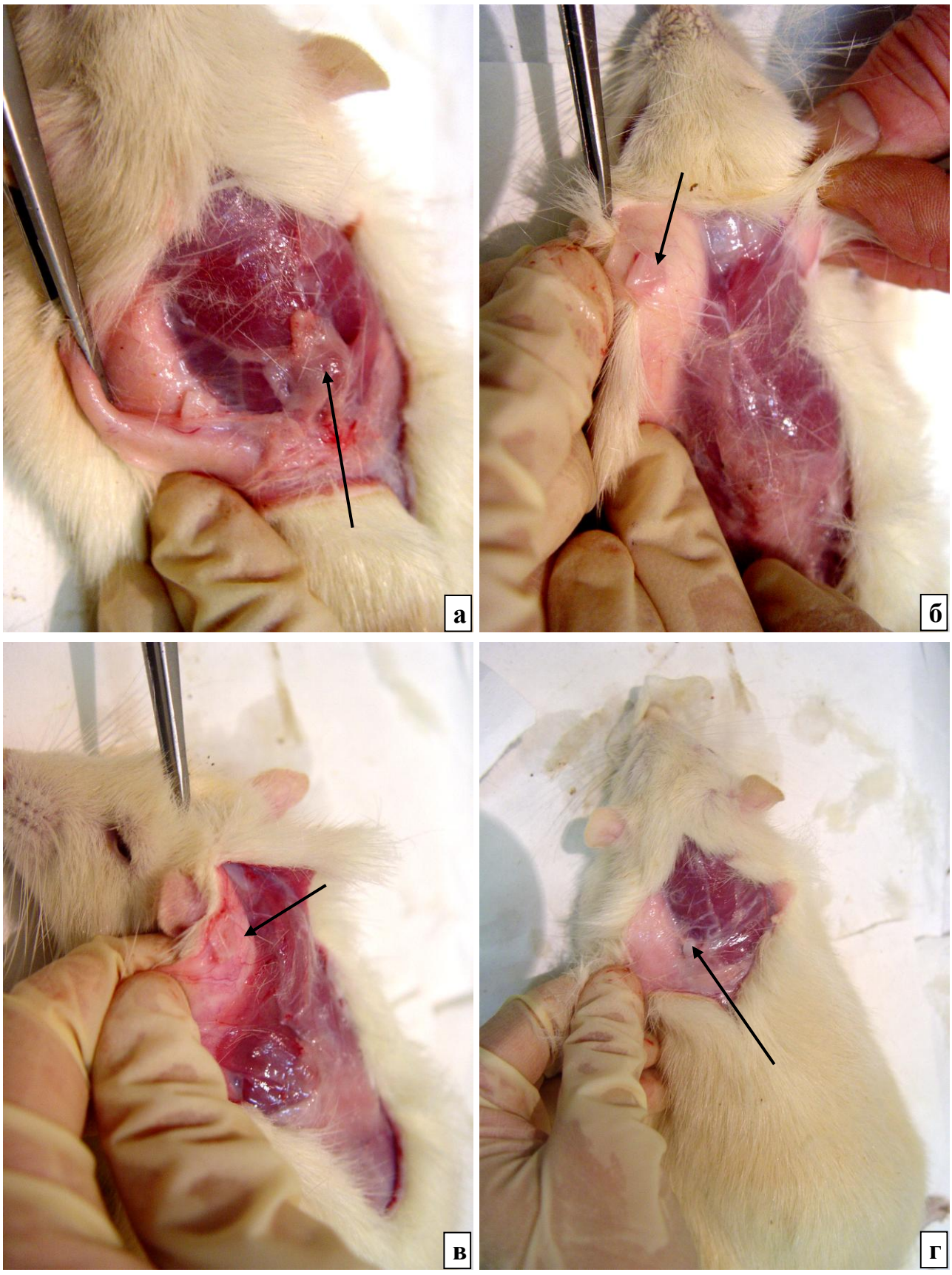


Рисунок 172 – ПЛ через 6 месяцев после имплантации (указано стрелками) покрыт тонкой и прозрачной соединительнотканной капсулой и легко смещаем относительной окружающих тканей.

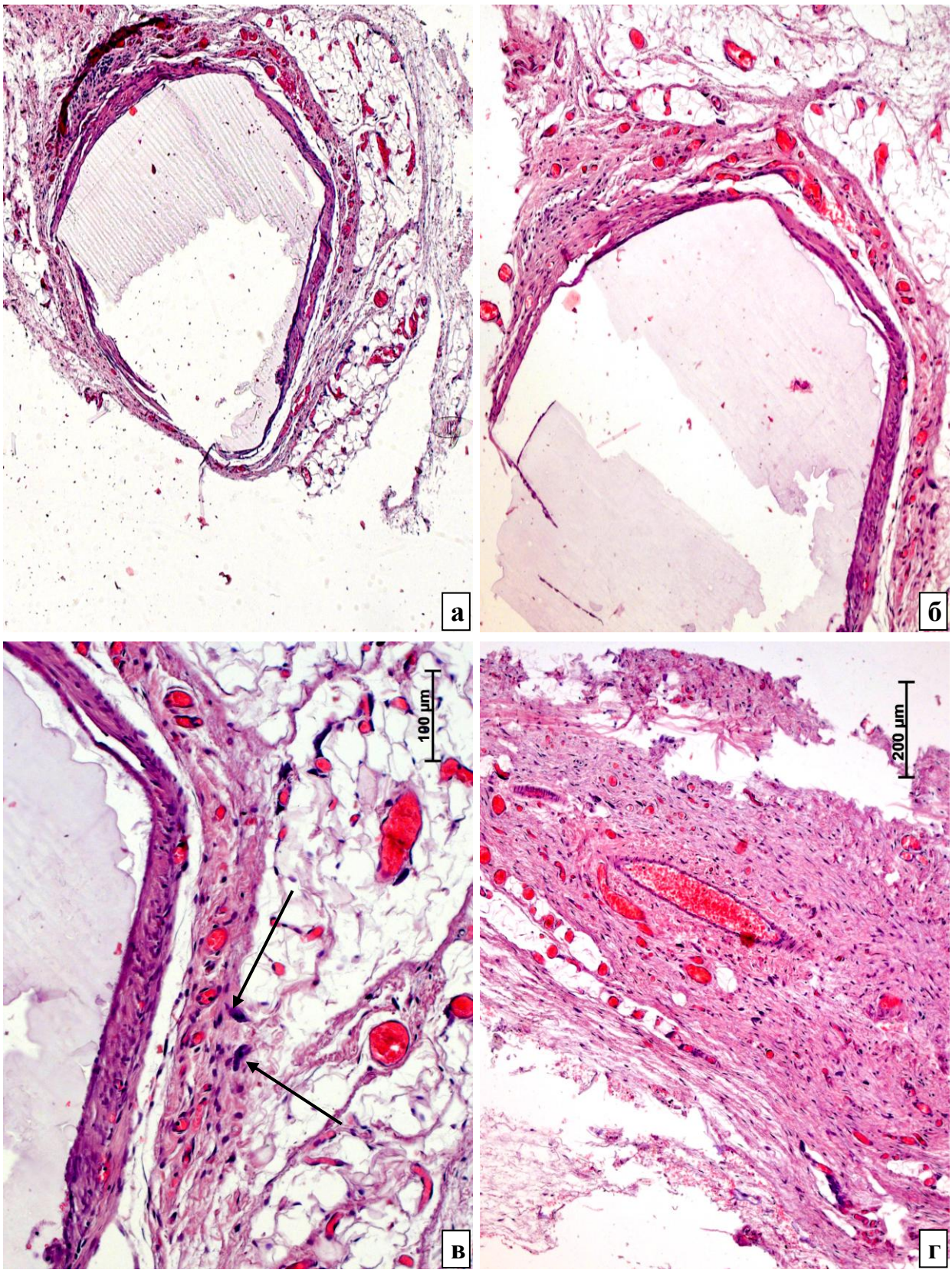


Рисунок 173 – ПЛ с окружающими тканями через 6 месяцев после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а, б – Овальные фрагменты полимера окружены тонкой плотной соединительнотканной капсулой с умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, окружающие ткани склерозированы на небольшую глубину. в - небольшие гигантские клетки инородных тел расположены в тканях рядом с капсулой (указано стрелками). г – Склероз, лейкоцитарная инфильтрация и грануляции в тканях возле капсулы.

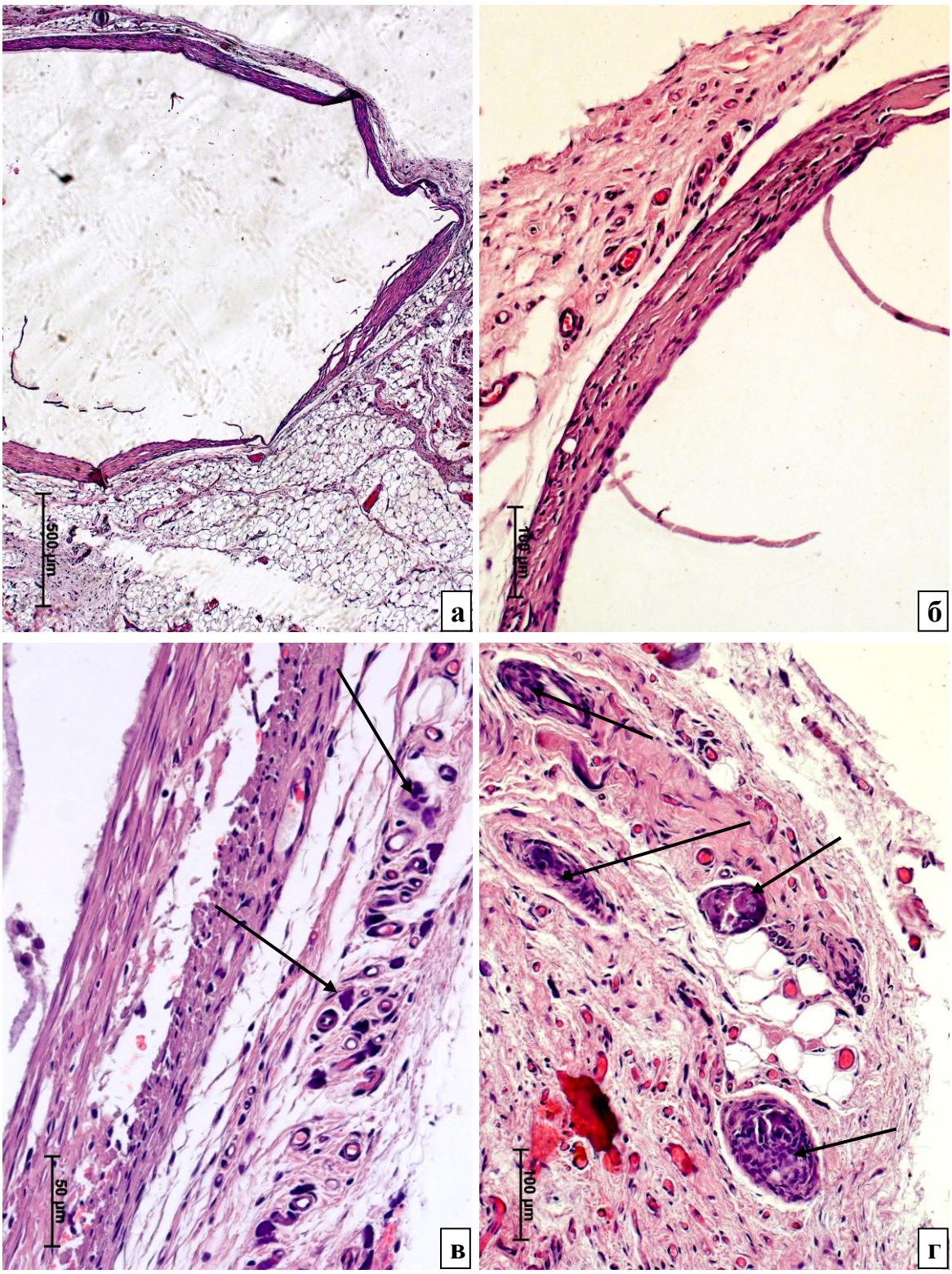


Рисунок 174 – ПЛ с окружающими тканями через 6 месяцев после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а, б – Овальные фрагменты полимера окружены тонкой плотной соединительнотканной капсулой с умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, окружающие ткани склерозированы на небольшую глубину. в - Небольшие гранулемы с гигантскими клетками инородных тел (указано стрелками) и множество мелких сосудов расположены в тканях рядом с капсулой. г – Склероз, лейкоцитарная инфильтрация и грануляции в тканях возле капсулы, там же расположены мелкие фрагменты полимера, окруженные многоядерными макрофагами со слившейся цитоплазмой (указано стрелками).

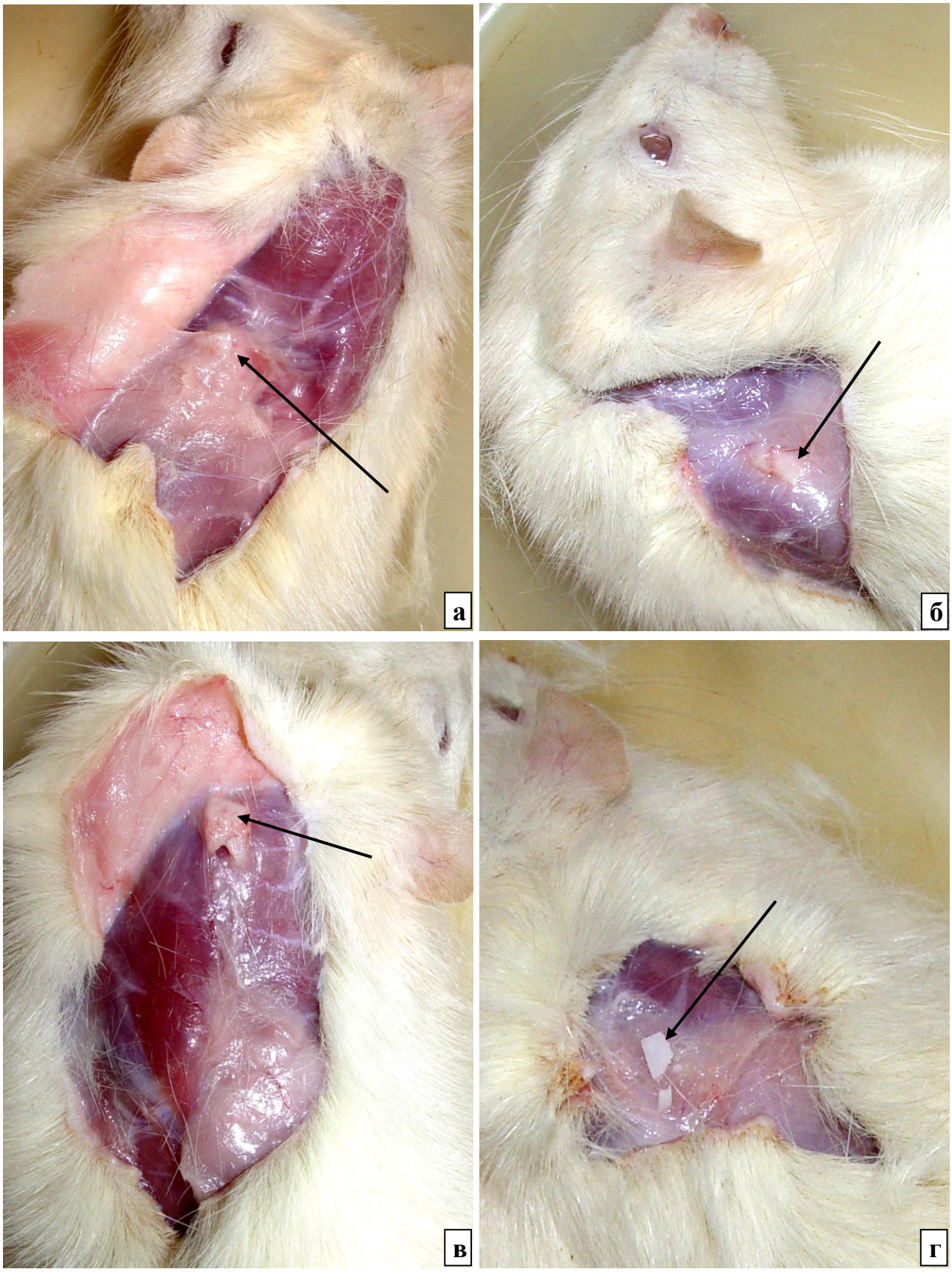


Рисунок 175 – ПЛ через 1 год после имплантации (указано стрелками) инкапсулирован соединительной тканью различной толщины. а, б – Толстая капсула с крупными гиперемированными сосудами. в, г – Тонкая, прозрачная капсула.

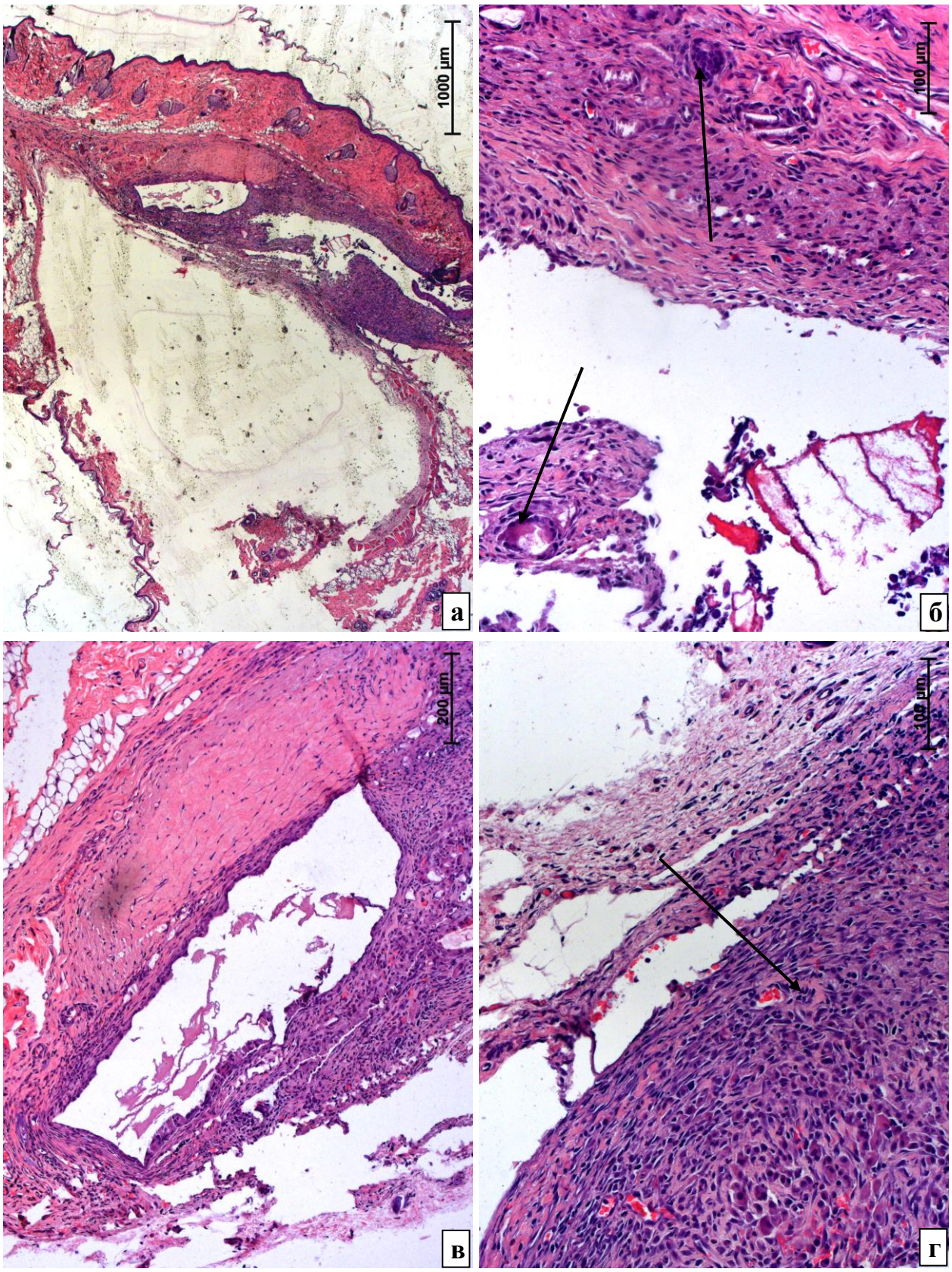


Рисунок 176 – ПЛ с окружающими тканями через 12 месяцев после имплантации. Полимер разделен на несколько крупных частей, каждый из которых имеет свою толстую капсулу, которая в значительной степени инфильтрирована лейкоцитами, содержит грануляции и гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Ткани вокруг капсулы также склерозированы на значительную толщину и в большой степени. Окраска гематоксилином и эозином.

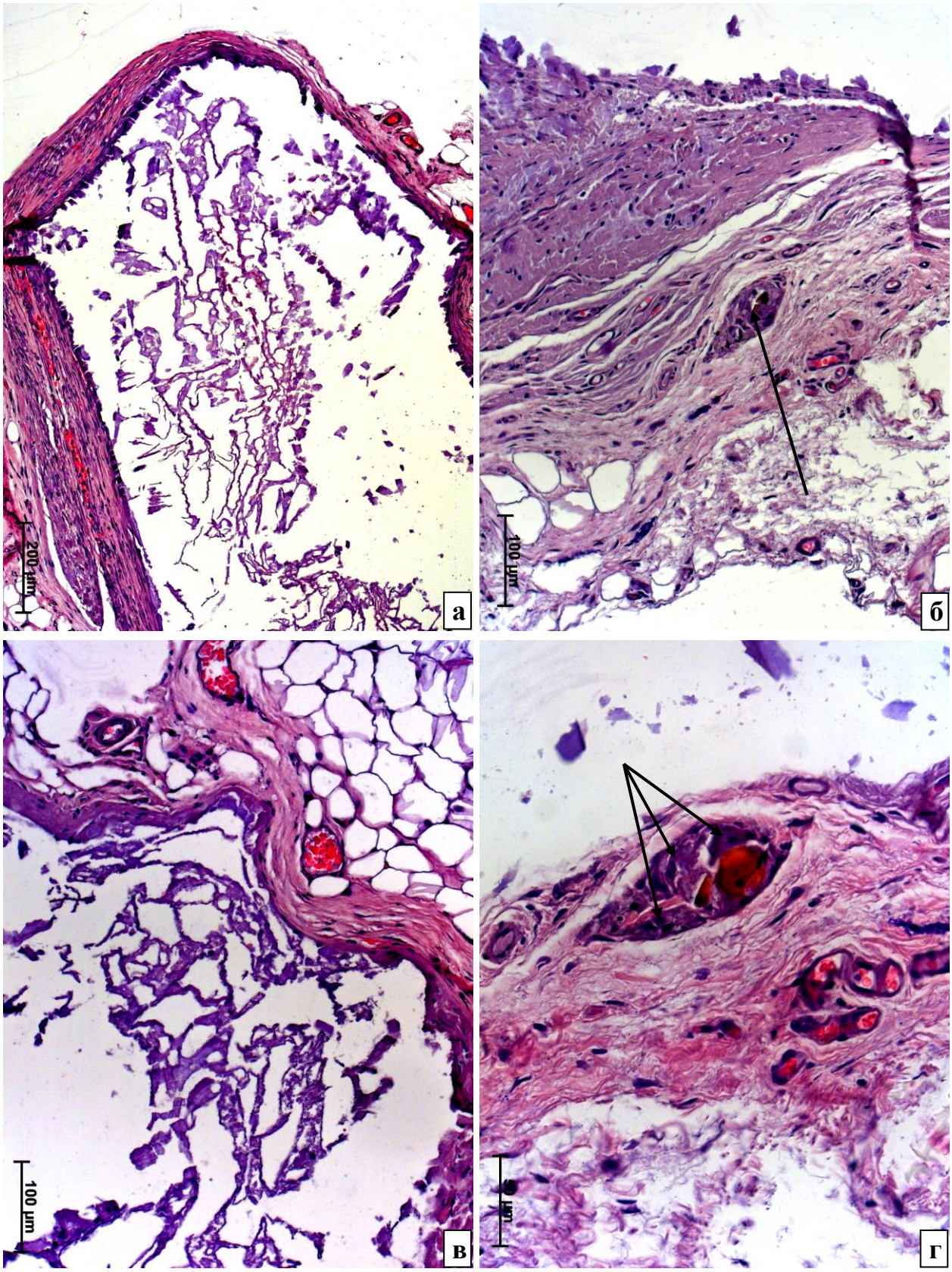


Рисунок 177 – ПЛ с окружающими тканями через 12 месяцев после имплантации. Полимер представляет собой инкапсулированную сеть из остатков ПЛ, фибрина и различных клеточных элементов. В капсуле содержатся мелкие фрагменты полимера и слившиеся многоядерные макрофаги (указано стрелками). В некоторых случаях ткани вокруг капсулы также склерозированы на значительную толщину и в большой степени. Окраска гематоксилином и эозином.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(обязательное)

Рисунки к 8

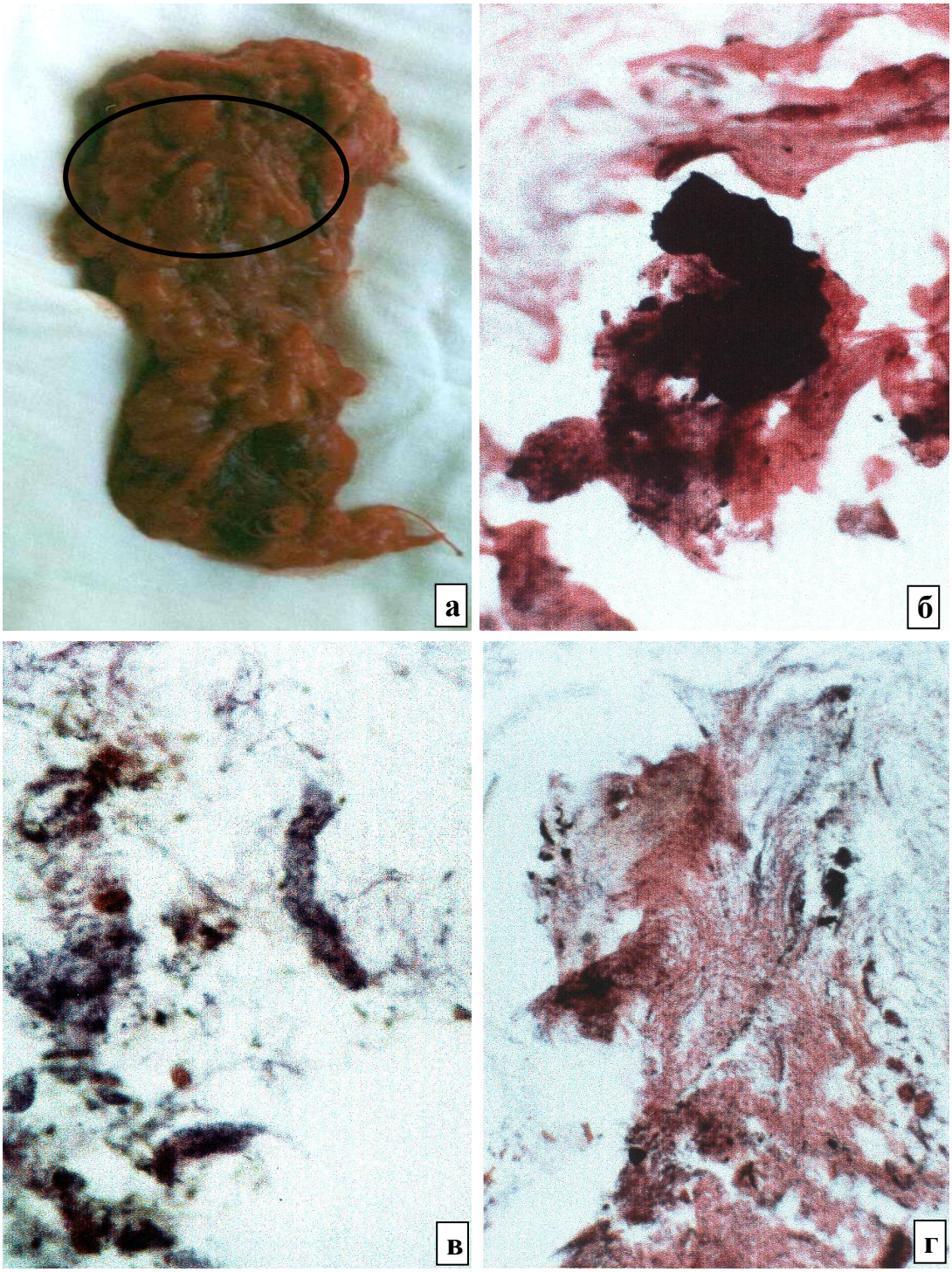


Рисунок 178 – Ткани вокруг никелид-титанового имплантата через 10 месяцев после его установки больному Х. а – Макропрепарат, отмечено место установки имплантата. б - Фрагмент никелид-титана с плотной волокнистой соединительной тканью, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 70. в - Рыхлая волокнистая соединительная ткань вокруг никелид-титанового имплантата, окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 70. г - Плотная волокнистая соединительная ткань и фрагменты никелид-титанового имплантата, окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 70.

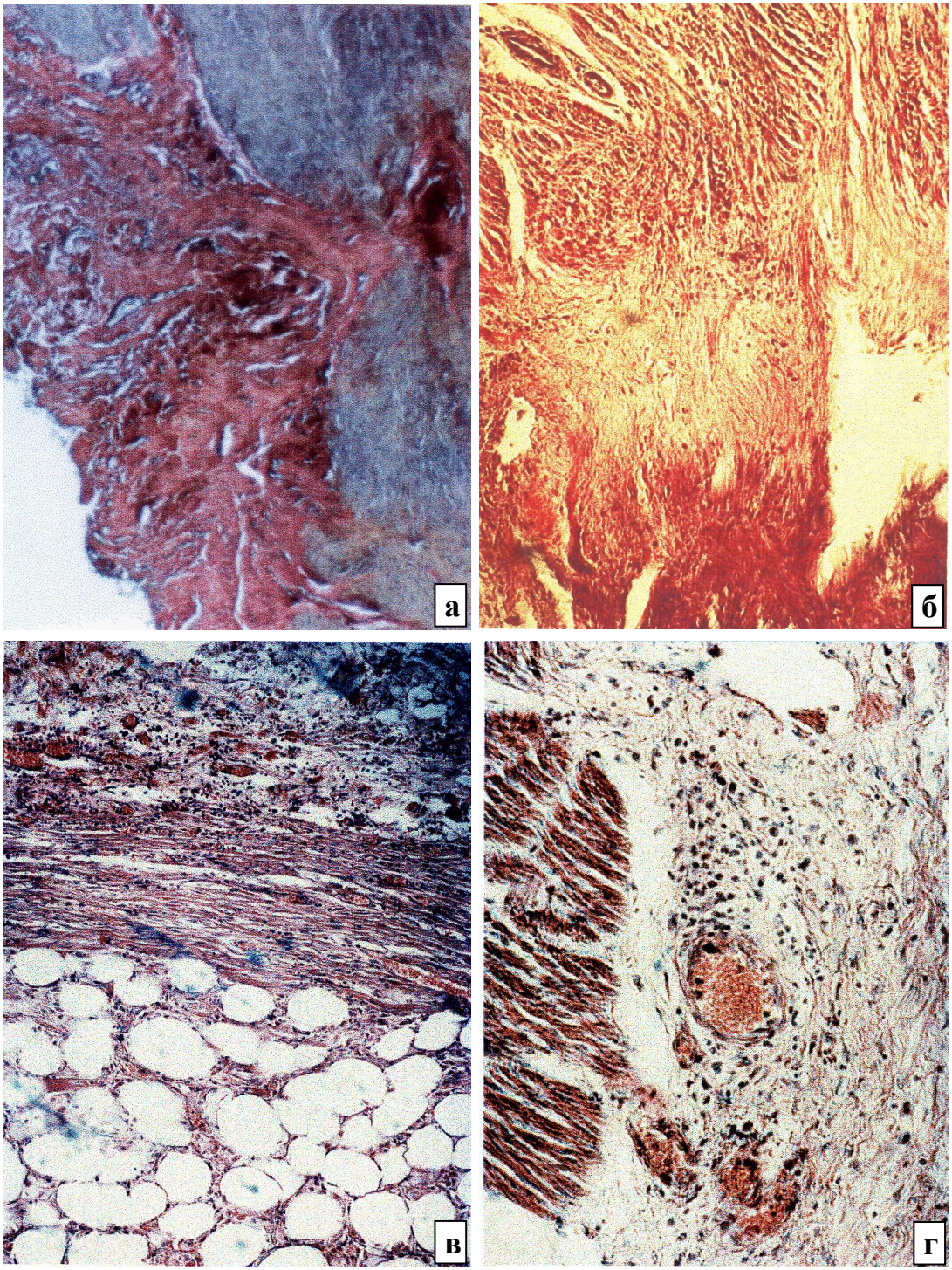


Рисунок 179 – Соединительная ткань вокруг никелид-титана через различное время после имплантации пациентам. а - Переход плотной волокнистой соединительной ткани в мышечную оболочку толстой кишки у больного Х., окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 70. б – Плотная волокнистая соединительная ткань вокруг никелид-титанового имплантата у больного Р., окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 150. в - Рыхлая соединительная, мышечная и жировая ткани, окружающие имплантат у пациента Р., в соединительной и мышечной тканях полнокровие сосудов, диффузная лейкоцитарная инфильтрация, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 120. г - Полнокровие сосудов соединительной ткани вокруг имплантата у больного Р., диффузная лейкоцитарная инфильтрация и периваскулярные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 300.

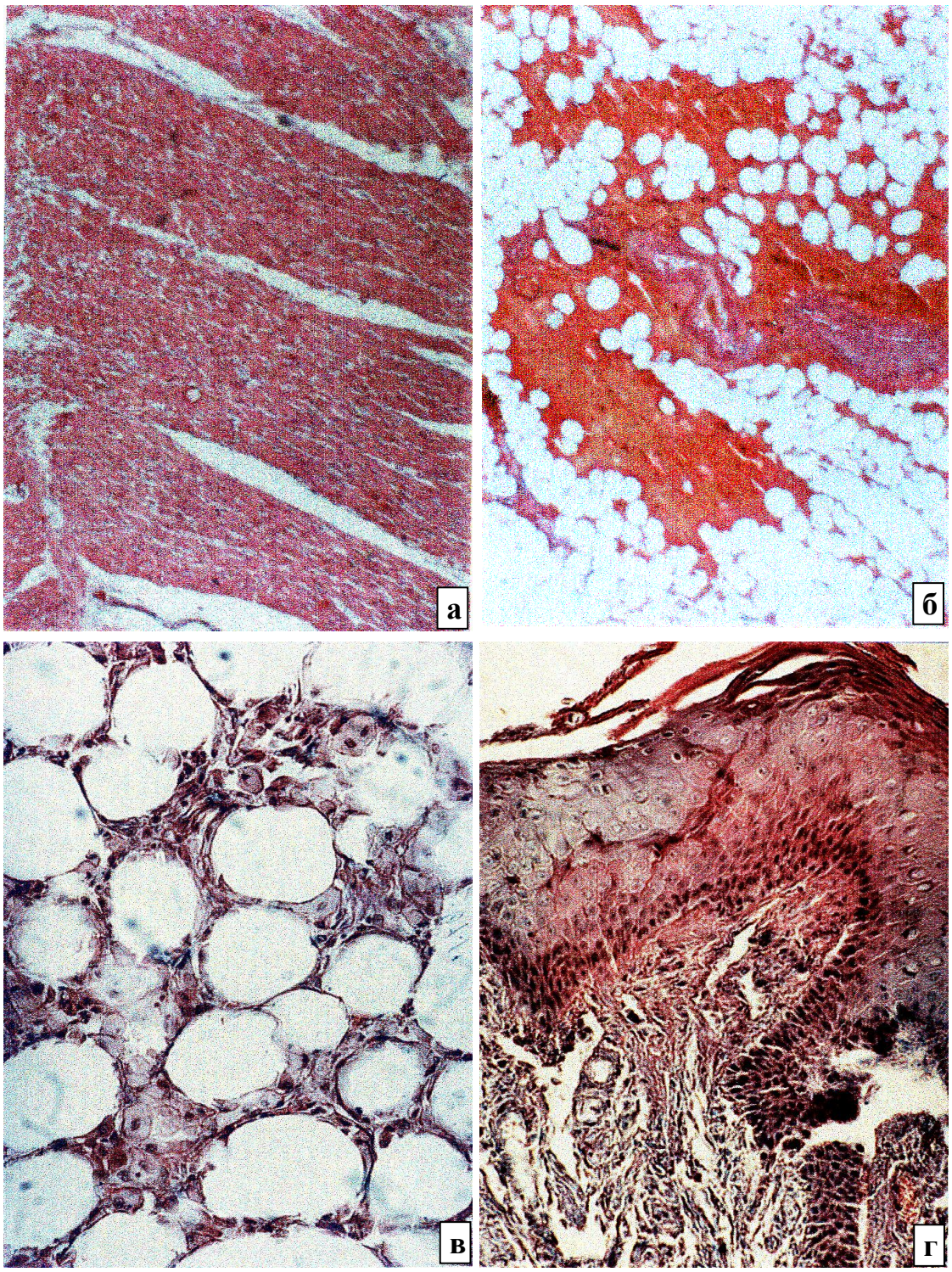


Рисунок 180 – Ткани кишки, непосредственно, примыкающие к никелид-титановому имплантату через различное время после его установки больным. Окраска гематоксилином и эозином. а - Гипертрофированная мышечная оболочка толстой кишки в районе никелид-титанового имплантата у больного Х., увеличение Х 70. б - Жировая ткань вокруг места имплантации искусственного сфинктера пациенту Х., значительные склеротические изменения стенки кровеносных сосудов, кровоизлияния, увеличение Х 70. в - Отсутствие патологических изменений в жировой ткани пациента Р., увеличение Х 240. г - Отсутствие патологических изменений в многослойном плоском эпителии искусственного заднего прохода больного Р., расширение интерстициальных пространств и лимфатических сосудов, склероз подкожной клетчатки, увеличение Х 230

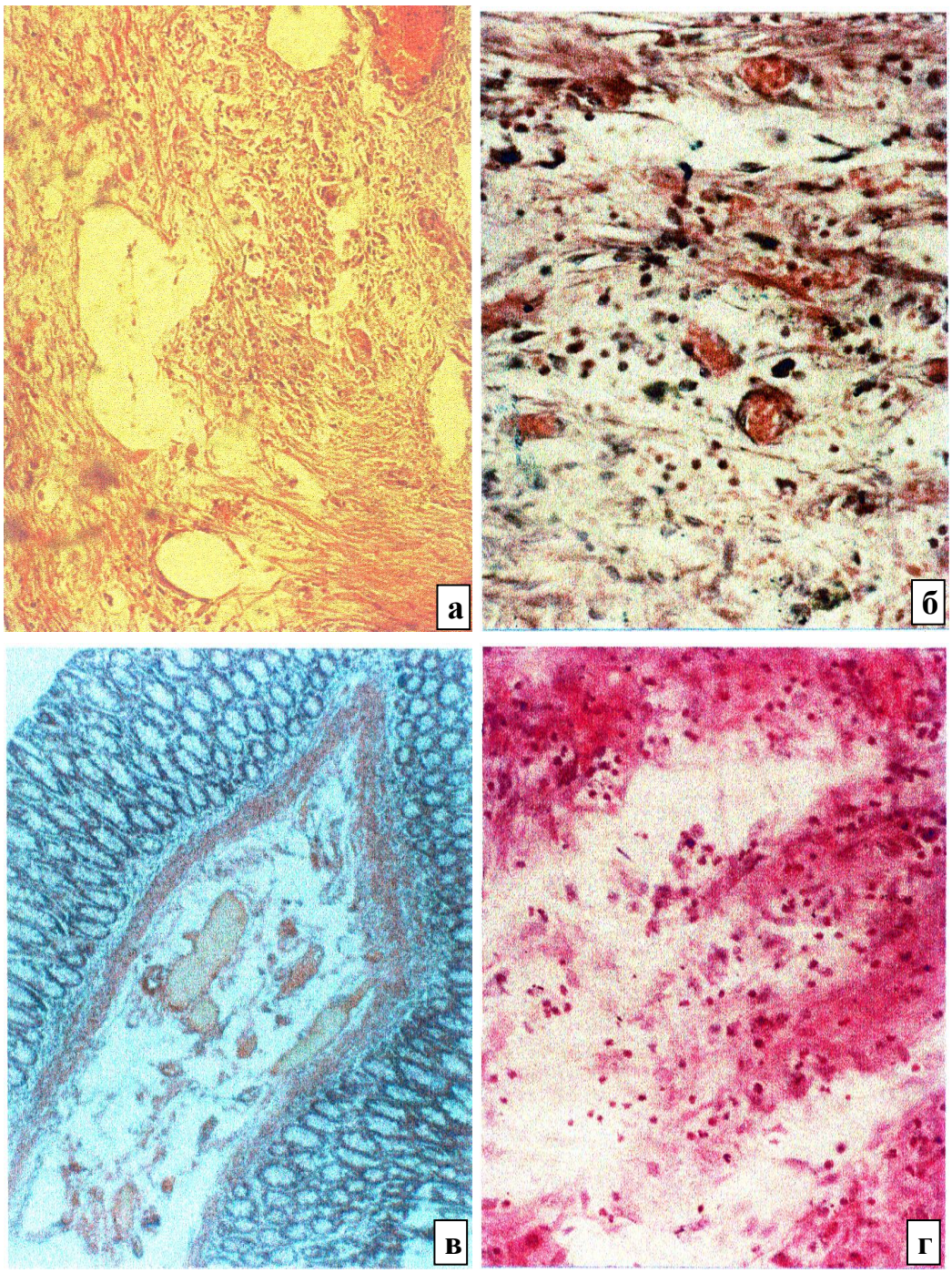


Рисунок 181 – Изменения микроциркуляции и лейкоцитарная инфильтрация тканей вокруг никелид-титанового имплантата. а - Полнокровие, расширение интерстициальных пространств и лимфатических сосудов, диффузная лейкоцитарная инфильтрация соединительной ткани вокруг имплантата у пациента Р., окраска по Ван-Гизону, увеличение Х 190. б - Полнокровие, диффузная лейкоцитарная инфильтрация соединительной ткани с преобладанием лимфоцитов, моноцитов и макрофагов возле никелид-титана у больного Р., окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 480. в - Полнокровие, расширение интерстициальных пространств, кровеносных и лимфатических сосудов в подслизистой оболочке толстой кишки в районе имплантации искусственного сфинктера у больного Х, окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 70. г - Диффузная лейкоцитарная инфильтрация соединительной ткани с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов у пациента Р., окраска гематоксилином и эозином, увеличение Х 240.

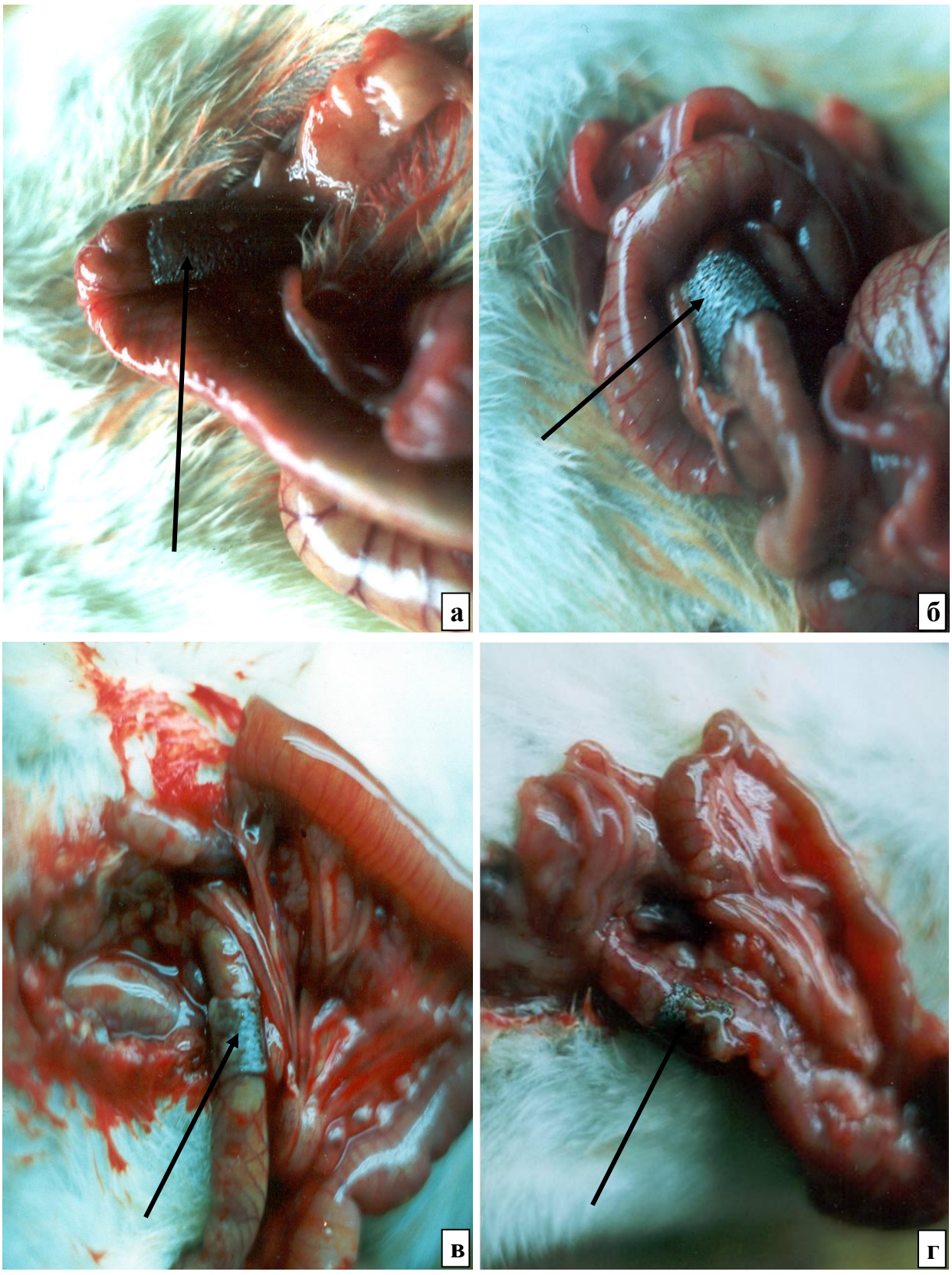


Рисунок 182 – Состояние толстой кишки крысы в ранние сроки после имплантации никелид-титана (указано стрелками). а - Имплантат на толстой кишке крысы через 1 сутки после операции, признаков воспалительной реакции нет. б - Имплантат на толстой кишке крысы через 3 суток после операции. в - Имплантат с единичными участками мезотелия на толстой кишке крысы через 7 суток после операции. г - Имплантат на толстой кишке крысы через 14 суток после операции, фрагменты мезотелия на имплантате сливаются между собой.

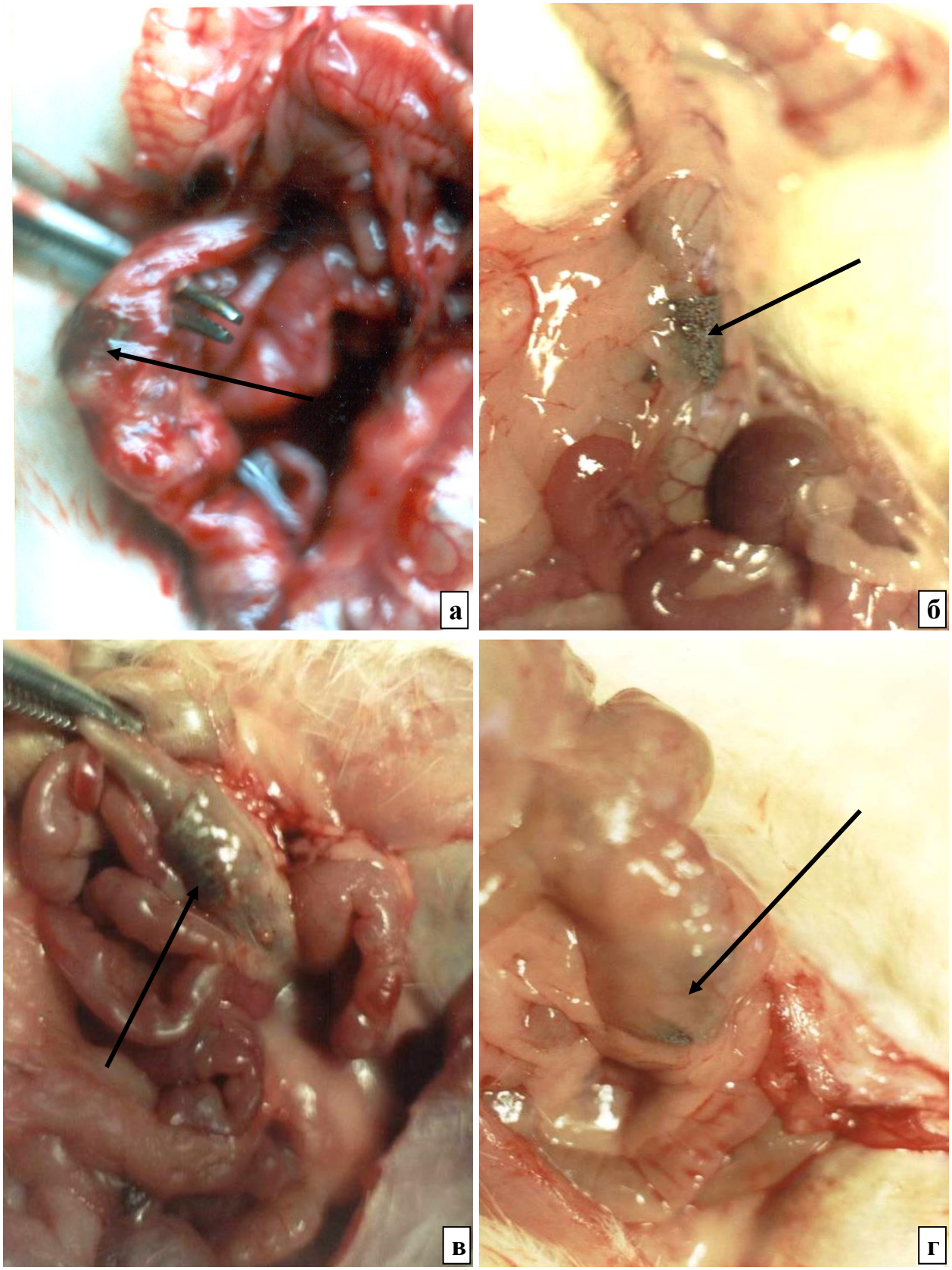


Рисунок 183 – Состояние толстой кишки крысы в отдаленные сроки после имплантации никелид-титана (указано стрелками). а – Имплантат полностью покрыт прозрачным слоем брюшины через 1 месяц после операции. б - Имплантат полностью перитонизирован с фиксацией сальника через 2 месяца после операции. в - Имплантат полностью покрыт брюшиной через 3 месяца после операции. г – Перитонизация имплантата через 8 месяцев после операции.

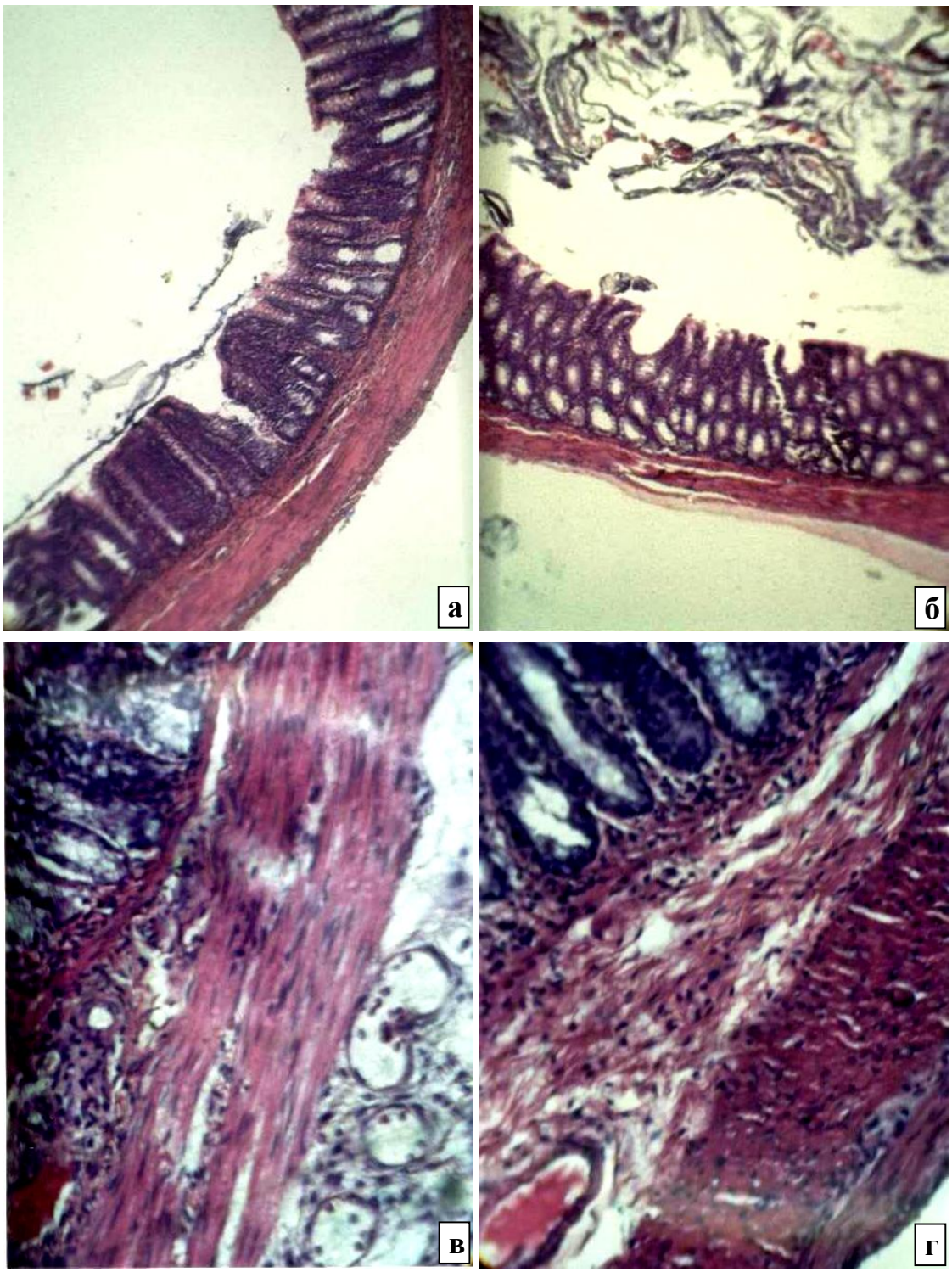


Рисунок 184 – Микроскопические изменения тканей толстой кишки крысы в ранние сроки после имплантации никелид-титана. Окраска гематоксилином и эозином. а – Стенка толстой кишки контрольного животного, увеличение Х 100. б - Отсутствие патологических изменений в стенке толстой кишки крысы через 1 сутки после имплантации, увеличение Х 100. в - Стенка толстой кишки крысы через 3 суток после имплантации, отек, расширение сосудов и незначительная лейкоцитарная инфильтрация в соединительной ткани под висцеральной брюшиной, мышечного слоя и подслизистой оболочки клетками макрофагального ряда, увеличение Х 400. г - Отсутствие воспалительной инфильтрации тканей стенки толстой кишки крысы через 7 суток после имплантации, сохраняется незначительный отек и полнокровие подслизистой оболочки, увеличение Х 400.

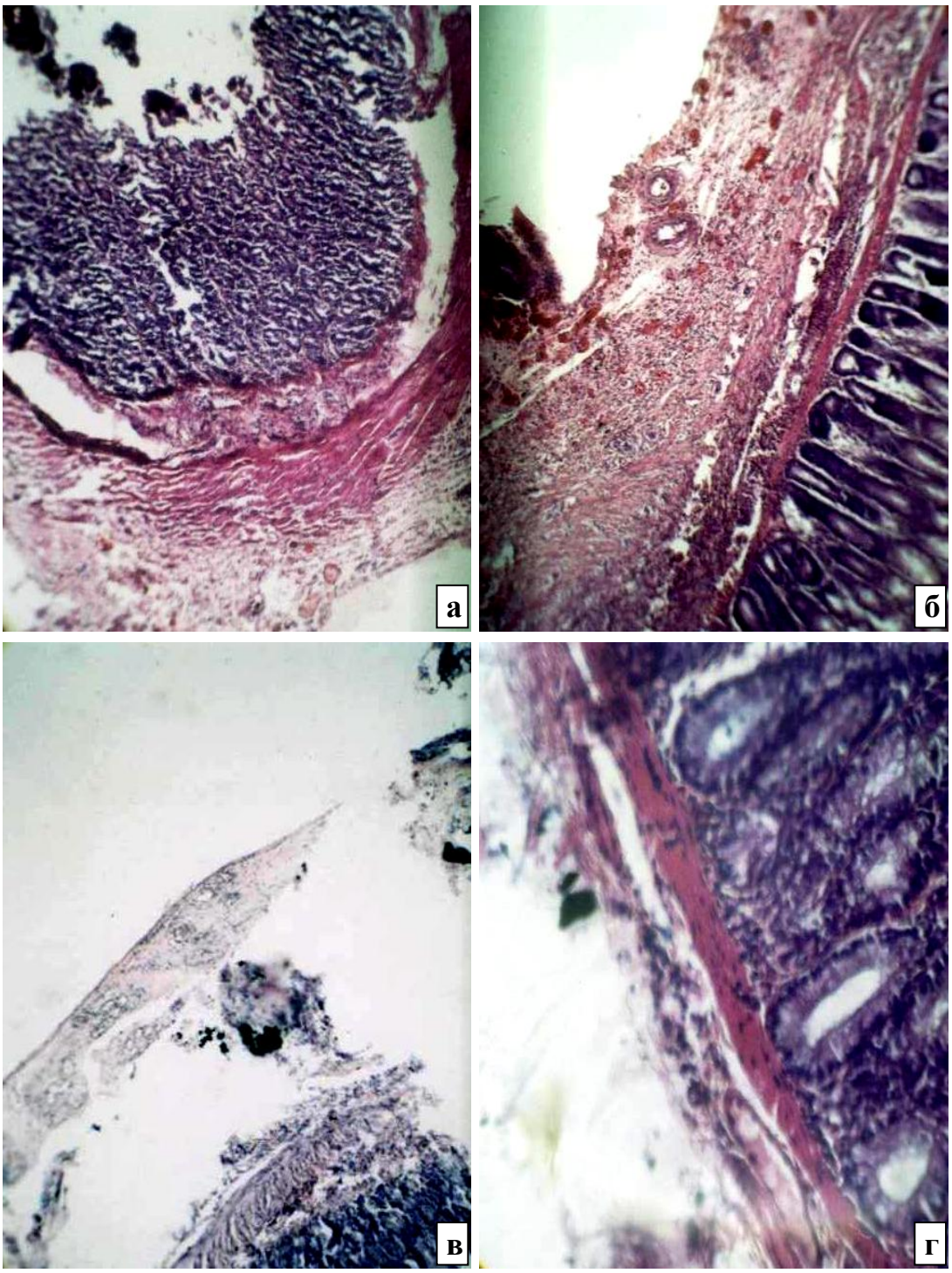


Рисунок 185 – Микроскопические изменения тканей толстой кишки крысы в поздние сроки после имплантации никелид-титана. Окраска гематоксилином и эозином. а – Атрофия и склеротические изменения в мышечной и подслизистой оболочках толстой кишки крысы через 14 суток после имплантации, увеличение Х 100. б - Замещение мышечных волокон соединительной тканью с большим числом полнокровных кровеносных сосудов в стенке толстой кишки крысы через 1 месяц после имплантации, увеличение Х 100. в - Стенка толстой кишки крысы через 2 месяца после имплантации, склероз мышечной оболочки, присутствие частиц металла в толще соединительной ткани, увеличение Х 100. г - Замещение соединительной тканью мышечной оболочки толстой кишки крысы через 3 месяца после имплантации, присутствие частиц металла во всех слоях стенки кишки, в том числе и в подслизистой оболочке, увеличение Х 100.

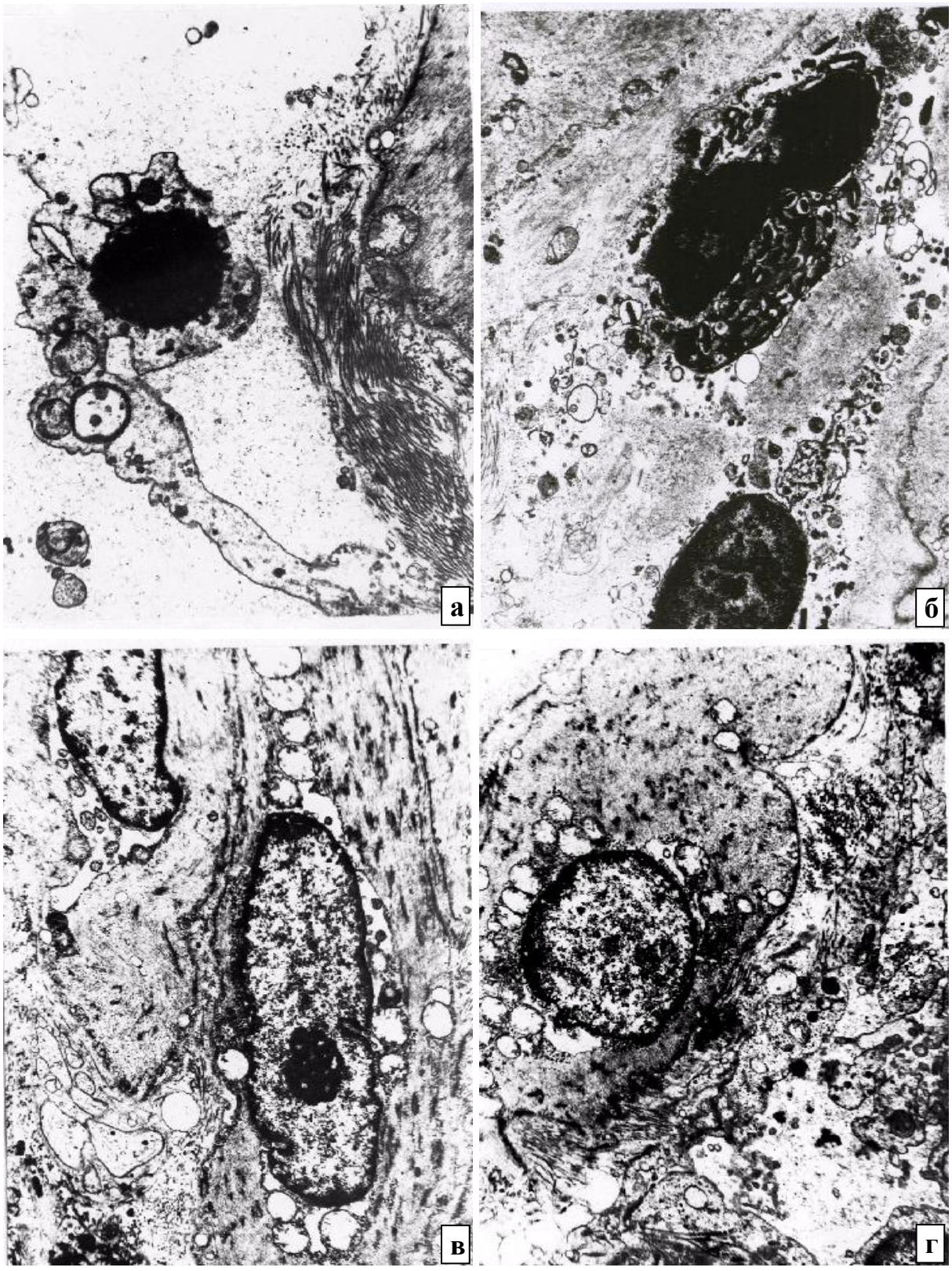


Рисунок 186 – Ультраструктурные изменения тканей толстой кишки крысы после имплантации никелид-титана. Контрастирование уранилацетатом и цитратом свинца. а – Развитие соединительной ткани у основания крипты слизистой оболочки, увеличение Х 10 000. б - Вакуольная дистрофия и пикноз ядер гладкомышечных клеток в месте имплантации запирательного устройства, увеличение Х 10 000. в - Низкая электронная плотность нервных клеток, в их цитоплазме мало органоидов, увеличение Х 12 000. г - Отек эндотелиоцитов кровеносных капилляров, увеличение Х 10 000.